



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Lynparza (olaparyb)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
(ICD-10: C61)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.26.2024

Data ukończenia: 5 lipca 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca AB) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AstraZeneca AB).

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Astellas Pharma Sp. z o.o., Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Astellas Pharma Sp. z o.o., Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Astellas Pharma Sp. z o.o., Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.).

Dane określone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca AB, Astellas Pharma Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca AB, Astellas Pharma Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AstraZeneca AB, Astellas Pharma Sp. z o.o.).

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. 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).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: dane osobowe.

Wykaz wybranych skrótów

AA	Octan abirateronu (ang. Abiraterone acetate)
AAP	octan abirateronu z prednizolonem. prednizolonem (ang. abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone)
ABI	abirateron
ACTH	Hormon adrenokortykotropowy (ang. Adrenocorticotropic hormone)
ADP	Adenozyno-5'-difosforan (ang. Adenosine diphosphate)
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
ADT	terapia deprywacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy)
AE	analiza ekonomiczna
AE/AEs	zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. adverse event/s)
AESI	zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. adverse event of special interest)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALP	Fosfataza Alkaliczna (ang. alkaline phenyl phosphatase)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. Alanine transaminase)
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. Acute myleoid leukemia)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (ang. Absolute neutrophil count)
APA	apalutamid
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AUA	American Urological Association
AUC	Pole powierzchni pod krzywą (ang. Area under the curve)
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AWW	wielokierunkowa analizy wrażliwości
BIRC	Ocena przez niezależną, zaślepioną komisję (ang. Blinded Independent Review Committee)
BP	Ciśnienie tętnicze (ang. Blood pressure)
BPI-SF	Krótki Inwentarz Bólu (ang. Brief Pain Inventory-Short Form)
BRCA	Gen podatności na raka piersi (ang. Breast cancer susceptibility gene)
BSC	leczenie objawowe. (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia?
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)

CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. Cost-minimization analysis)
cPFS	czas przeżycia wolnego od klinicznych cech progresji choroby lub zgonu
CPI	wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (ang. Consumer Price Index)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CrI	Przedział wiarygodności (ang. credibility interval)
CRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. castration-resistant prostate cancer)
CSR	Raport z badania klinicznego (ang. Clinical Study Report)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. Cost-utility analysis)
CYP	Cytochrom P450 (ang. Cytochromes P450)
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DHEA	Kryterium informacji o odchyleniu (ang. Dehydroepiandrosterone)
DIC	(ang. deviance information criterion)
dMMRq	niezgodności deficytu naprawczego (ang. mismatch repair deficient)
DOC	docetaksel
DT	Czas podwojenia (ang. Doubling time)
EAU	European Association of Urology
EBRT	radioterapia z pól zewnętrznych (ang. external-beam radiation therapy)
ECOG	skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia chorego z chorobą nowotworową (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ENZ	enzalutamid
EORTC QLQ-PR25	kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u chorych na raka prostaty Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. European public assessment report)
EQ-5D-5L	pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia (ang. The European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-P	kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (ang. Functional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FDC	Dawki całe (ang. Fixed dose combination)
FDC+P	Dawki całe z prednizolonem/prednizonem (ang. Fixed dose combination + prednisolone/prednizolone)
GGN	Górna granica normy
GnRH	gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropiny (ang. gonadotrophin releasing hormone)
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number, GTIN)
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)
HRR	Naprawy rekombinacji homologicznej (ang. Homologous recombination repair)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
HVD	duża objętość choroby (ang. high volume disease)

IA1	pierwsza analiza interim
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; International Classification of Diseases, ICD)
ICUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost-utility ratio)
IPCW	metodą ważonego cenzurowania odwrotnego prawdopodobieństw (ang. The Inverse Probability of Censoring Weighting)
IPE	(ang. Iterative Parameter Estimate)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotność statystyczna
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
JNCCN	Journal of the National Comprehensive Cancer Network
KAB	kabazytaksel
KM	Kaplan Meier
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza kwasu mlekowego (ang. lactate dehydrogenase)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. luteinizing hormone-releasing hormone)
LVD	mała objętość choroby (ang. low volume disease)
MACE	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular event)
MCBS	Skala wielkości korzyści klinicznych (ang. Magnitude of Clinical Benefit Scale)
MCID	Minimalna różnica istotna klinicznie (ang. Minimal Clinically Important Difference)
MCMC	Próbkowanie Monte Carlo łańcuchami Markowa (ang. Markov Chain Monte Carlo)
mCRPC	przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. metastatic castration resistant prostate cancer)
mCSPC	przerzutowy wrażliwy na kastrację rak prostaty (ang. metastatic castration-sensitive prostate cancer)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MDS	Zespoły mielodysplastyczne (ang. Myelodysplastic syndromes)
mHSPC	przerzutowy hormonozależny rak prostaty (ang. metastatic hormone-sensitive prostate cancer)
mITT	populacja chorych poddanych leczeniu (ang. modified Intention-To-Treat)
mPC	przerzutowy rak gruczołu krokowego (ang. metastatic prostate cancer)
MSI-H	wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instability-high)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NEPC	neuroendokrynnny rak gruczołu krokowego (ang. neuroendocrine prostate cancer)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHA	nowe leki hormonalne (ang. novel hormonal agents)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIR	niraparyb
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. network meta-analysis)

nmCRPC	nieprzerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. non-metastatic castration resistant prostate cancer)
nmHSPC	hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer)
NNH	liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed-to-harm)
NNT	liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed-to-treat)
NSAA	niesteroidowy lek o działaniu antyandrogenowym
OLA	olaparyb
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
P	Prednizon/prednizolon
PAES	Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post authorization efficacy study)
PARP	Polimeraza poli-ADP-rybozy (ang. Poly ADP Ribose Polymerase)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBO	placebo
PCA	Str 15/74 AWA
PCWG	grupa zadaniowa ds. raka prostaty (ang. prostate cancer working group)
PD	Choroba postępująca (ang. Progressing disease)
PE	Zatorowość płucna (ang. Pulmonary embolism)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography)
PFS	Czas wolny od progresji (ang. Progression-free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	Program lekowy
PLC	placebo
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
PRES	zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome)
PSA	swoisty antygen sterczowy (ang. Prostate Specific Antigen)
PSM	modelu podzielonego przeżycia (ang. Partitioned Survival Model)
PSMA	Antygen błonowy specyficzny dla prostaty (ang. Prostate-specific membrane antigen)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie (ang. Periodic safety update reports)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years)
RAD-223	dichlorek radu-223
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RDI	względnej intensywności dawki (ang. Relative Dose Intensity)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

RMP	plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
rPFS	przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby (ang. radiographic progression-free survival)
RR	Ryzyko względne (ang. Relative risk)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RT/RTH	radioterapia
SAE/SAEs	poważne zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Event/s)
SAP	plan analizy statystycznej (ang. Statistical Analysis Plan)
SBRT	radioterapia stereotaktyczna (ang. stereotactic body radiotherapy)
SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SUO	Society of Urologic Oncology
TCC	Czas do progresji objawów (ang. time to symptomatic progression)
TCR	czas do wystąpienia oporności na kastrację (ang. time to castration resistance)
TEAE/TEAEs	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-emergent adverse event)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TINAT	czas do zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego (ang. time to initiation of new antineoplastic treatment)
TMB	obciążenie mutacyjne nowotworów (ang. Tumor mutational burden)
TPSA	czas do progresji swoistego antygenu sterczowego (ang. time to prostate specific antigen progression)
TRUS	USG przezodbytnicza (ang. transrectal ultrasonography)
TSP	czas do progresji objawów (ang. time to progression of symptoms)
TSSE	czas do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (ang. time to symptomatic skeletal event)
TURP	elektroresekcja przezcewkowa (transurethral resection of the prostate)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UPL	uzgodniony program leków
URPL/ URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	8
1. Informacje o wniosku	10
2. Przedmiot i historia zlecenia	11
2.1. Korespondencja w sprawie	11
2.2. Kompletność dokumentacji	11
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	15
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	16
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	16
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	50
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	53
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	53
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	56

4.3.	Komentarz Agencji	56
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	58
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	58
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	59
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	62
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	62
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	62
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
5.2.3.1.	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	63
5.2.3.1.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	66
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	67
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	68
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	69
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	70
5.4.	Komentarz Agencji	70
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	71
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	71
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	71
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	74
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	75
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	75
6.4.	Komentarz Agencji	76
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	77
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	78
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	79
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	83
11.	Kluczowe informacje i wnioski	85
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	90
13.	Źródła.....	91
14.	Załączniki.....	94

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 10.05.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2334.2023.24.MKO
PLR.4500.2335.2023.22.MKO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031325,
 - Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031318
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031325: [REDACTED]
 - Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031318: [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED] [REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
S151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
S151 85 Södertälje
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.05.2024 r., znaki: PLR.4500.2334.2023.24.MKO; PLR.4500.2335.2023.22.MKO (data wpływu do AOTMiT 27.03.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., GTIN: 05000456031325,
- Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., GTIN: 05000456031318.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 31.05.2024 r., znak OT.423.1.23.2024.4.ML. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 13.06.2024 r. pismem z dnia 13.06.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Lynparza stosowanego leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, ██████████ Kraków, styczeń 2024 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Lynparza stosowanego leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, ██████████ Kraków, styczeń 2024 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Lynparza stosowanego leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, ██████████ Kraków, styczeń 2024 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Lynparza stosowanego leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, ██████████ Kraków, styczeń 2024 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Lynparza stosowanego leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, ██████████ Kraków, styczeń 2024 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Lynparza stosowanego leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, ██████████ Kraków, styczeń 2024 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., GTIN: 05000456031325, Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., GTIN: 05000456031318
Kod ATC	L01XK01
Substancja czynna	Olaparyb
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanymi mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. poly-ADP-ribose polymerase, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach in vitro oraz wzrost guzów in vivo, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami lub nowymi lekami hormonalnymi (ang. new hormonal agents, NHA).</p> <p>Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. base excision repair, BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widelki replikacyjne napotykną kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination repair, HRR) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR takich jak BRCA1 lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. non-homologous end joining, NHEJ), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Przy braku mutacji BRCA1 lub BRCA2 szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione. Brak w pełni funkcjonalnego szlaku HRR jest jednym z kluczowych czynników determinujących podatność na choroby nowotworowe w raku jajnika i innych nowotworach złośliwych.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” tj. 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.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>[Redacted content]</p>

	[Redacted]
Czas leczenia w programie	[Redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted]
Dawkowanie	[Redacted]
Badania przy kwalifikacji	[Redacted]

	<p>[Redacted text]</p>
Monitorowanie leczenia	<p>[Redacted text]</p>

Ponadto do obrotu dopuszczone są również inne wielkości opakowań, tj. opakowania po 112 tabl. zarówno dla dawki 100 mg jak i 150 mg.

Źródło: ChPL Lynparza, Uzgodniony program lekowy B.56

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 16 grudnia 2014 r. (EMA). Dla wskazania przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego – 10 listopada 2022 r. (EMA).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Rak jajnika</p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny. leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. <p>Produkt Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination deficiency, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji BRCA1/2 i (lub) niestabilności genomu. <p>Rak piersi</p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową. monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiany rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii. <p>U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HRdodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej.</p> <p>Gruczolakorak trzustki</p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.</p> <p>Rak gruczołu krokowego</p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniejszej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby. w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Lynparza

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Obecnie produkt leczniczy Lynparza jest refundowany w ramach programów lekowych:

- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”;
- B.50: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”;
- **B.56: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” w monoterapii u pacjentów chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami;**
- 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)”.




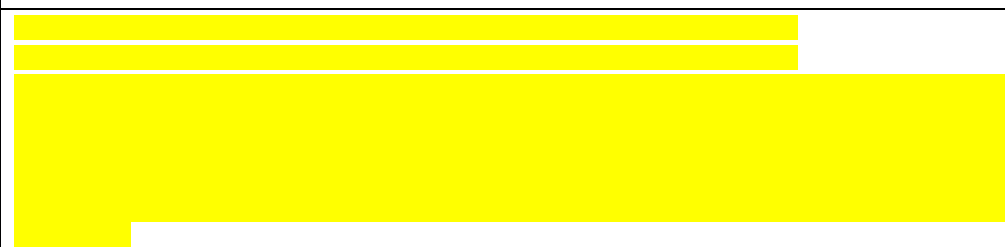
Produkt leczniczy Lynparza był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT w 2022 r. w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” – w ramach monoterapii. Zarówno Prezes Agencji (RPA nr 35/2022)¹, jak i Rada Przejrzystości (SRP nr 33/2022)² uznali refundację za zasadną warunkowo (zwrócono m.in. uwagę na brak efektywności kosztowej).

Dodatkowo w maju 2024 r. został poddany ocenie Agencji lek Akeega (terapia z użyciem niraparybu + octanu abirateronu) w ramach PL B.56 w zbliżonym wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2* (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia. Lek uzyskał negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (SRP nr 53/2024)³ i rekomendację Prezesa Agencji (RPA nr 56/2024)⁴. Wśród argumentów decyzji wskazano na m.in. brak wpływu na przeżycie całkowite w stosunku do komparatorów oraz brak efektywności kosztowej.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Lynparza 100 mg, 56 tabl.:  Lynparza 150 mg, 56 tabl.: 
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	1049.0 Olaparyb
	

¹https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/012/REK/2022%2004%2014%20BP%20Rekomendacja%2035-2022%20Lynparza_egz%20do%20wysylki%20RTM_czarna_REOPTR.pdf (dostęp: 03.07.2024 r.)

²https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/012/SRP/U_14_91_11042022_s_33_Lynparza_olaparibum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf (dostęp: 03.07.2024 r.)

³https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/036/SRP/U_144_20240610_s_53_Akeega_w%20ref.pdf (dostęp: 03.07.2024 r.)

⁴https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/036/REK/2024%2006%2014%20BP%20RP%2056_2024%20Akeega%20BIP_REOPTR.pdf (dostęp: 03.07.2024 r.)

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w ramach istniejącego programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”. Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania o dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Olaparyb byłby stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa (szczegóły w rozdz. 3.1.2.1 AWA) nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany RSS jest możliwy do wprowadzenia.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak gruczołu krokowego przypisany jest do kodu C61 nowotwór złośliwy gruczołu krokowego.

Rak gruczołu krokowego stanowi 20% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2020 r. standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 38,7/100 000 (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 14 244 przypadki), a współczynnik umieralności 10,6/100 000 (5748 zgonów – 2. miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory u mężczyzn). Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50. r.ż. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona na całym świecie.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.X.G.2>. (dostęp 20.06.2024 r.)

Rokowanie

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lata.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.X.G.2>. (dostęp 20.06.2024 r.)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

W trakcie prac nad AWA Xtandi OT.423.1.45.2023 uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób oraz liczby i kosztów związanych z poszczególnymi świadczeniami dot. realizacji programu lekowego (PL) „B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”. Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela 4. Liczba pacjentów oraz dane kosztowe związane z realizacją PL B.56 w latach 2018-2023

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023*
Dane NFZ z realizacji PL – „B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”						
Liczba pacjentów leczonych	2 119	2 812	3 658	4 213	5 092	4 531
Średnia wiek pacjentów leczonych	70,70	71,45	71,97	72,32	72,73	73,08

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023*
Mediana wieku pacjentów leczonych	70	71	72	72	73	73
Liczba pacjentów rozpoczynających terapię	1 444	1 687	2 016	2 020	2 486	1 226
Średnia wiek pacjentów rozpoczynających terapię	71,63	72,15	72,29	72,43	72,72	72,17
Mediana wieku pacjentów rozpoczynających terapię	71	72	72	72	73	72
5.08.07.0000001 HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU						
Liczba pacjentów	231	219	211	206	220	152
Suma krotność	778	275	310	293	307	213
Suma wartość [PLN]	411 589,90	378 346,92	368 583,32	345 141,53	395 940,72	294 566,57
Średnia cena [PLN]	529,04	1 375,56	1 188,98	1 176,27	1 288,28	1 385,00
5.08.07.0000003 HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU						
Liczba pacjentów	334	362	509	619	724	710
Suma krotność	1 083,00	1 187,05	1 802,00	2 378,80	2 908,90	2 082,94
Suma wartość [PLN]	527 108,03	577 644,82	876 505,84	1 157 777,90	1 718 876,00	1 398 012,82
Średnia cena [PLN]	486,71	486,62	486,41	486,71	590,90	671,17
5.08.07.0000004 PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU						
Liczba pacjentów	1 912	2549	3 310	3 798	4 597	3 932
Suma krotność	10 615,00	14 843,18	19 132,65	23 365,82	27 364,67	14 435,56
Suma wartość [PLN]	1 142 400,76	1 600 250,38	2 065 156,52	2 521 033,53	3 563 649,03	2 133 968,74
Średnia cena [PLN]	107,62	107,81	107,94	107,89	130,23	147,83
5.08.07.0000021 PRZYJĘCIE PACJENTA POŁĄCZONE Z PODANIEM DICHLORKU RADU RA-223						
Liczba pacjentów	138	235	246	222	235	135
Suma krotność	449,00	807,00	777,30	728,78	795,12	380,97
Suma wartość [PLN]	268 908,00	483 720,00	465 900,00	436 989,00	574 796,61	310 412,72
Średnia cena [PLN]	598,90	599,41	599,38	599,62	722,90	814,79
5.08.08.0000063 DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO						
Liczba pacjentów	1 851	2 460	3 161	3 667	4 285	3 605
Suma krotność	848,04	1 145,35	1 564,1	1 959,81	2 318,8	1 151,44
Suma wartość [PLN]	2 333 071,75	3 137 260,92	4 301 562,96	5 391 245,3	7 785 937,62	4 346 713,27
Średnia cena [PLN]	2 751,14	2 739,12	2 750,18	2 750,9	3 357,74	3 775,04

*Rok 2023 na dzień sporządzenia niniejszej analizy był w pełni sprawozdany, rozliczony i zweryfikowany do pierwszej połowy.

Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami oraz koszt ich refundacji w latach 2018-2023 w PL B.56 wg danych NFZ

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023*
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej ABIRATERONI ACETAS	1498	1423	1170	1084	990	525
Koszt refundacji substancji czynnej ABIRATERONI ACETAS w ramach PL B.56 [mln PLN]	60,47	64,55	54,07	50,40	42,57	2,94
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej ENZALUTAMIDUM	552	1257	2339	2976	3721	3308
Koszt refundacji substancji czynnej ENZALUTAMIDUM w ramach PL B.56 [mln PLN]	20,85	48,93	133,46	185,37	241,24	142,51
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej RADIUM DICHLORIDUM RA223	130	227	242	238	237	133
Koszt refundacji substancji czynnej RADIUM DICHLORIDUM RA223 w ramach PL B.56 [mln PLN]	3,13	6,04	6,43	6,25	6,39	3,07
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej OLAPARIBUM	-	-	-	-	-	27
Koszt refundacji substancji czynnej OLAPARIBUM w ramach PL B.56 [mln PLN]	-	-	-	-	-	0,98

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023*
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej APALUTAMIDUM	-	-	-	-	117	219
Koszt refundacji substancji czynnej APALUTAMIDUM w ramach PL B.56 [mln PLN]	-	-	-	-	4,43	7,21
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej DAROLUTAMIDUM	-	-	-	-	74	122
Koszt refundacji substancji czynnej DAROLUTAMIDUM w ramach PL B.56 [mln PLN]	-	-	-	-	2,04	3,52
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej CABAZITAXELUM	-	-	-	-	-	264
Koszt refundacji substancji czynnej CABAZITAXELUM w ramach PL B.56 [mln PLN]	-	-	-	-	-	2,02
Łączna liczba pacjentów leczonych w PL B.56	2 119	2 812	3 658	4 213	5 092	4 531
Koszt refundacji leków (suma) w ramach PL B.56 [mln PLN]	84,45	119,52	193,96	242,03	296,66	162,26
Łączne koszty świadczeń związanych z wykonaniem PL B.56	4,68	6,18	8,08	9,85	14,04	8,48
Koszt finansowania PL B.56 – łączne koszty leków i wykonanych świadczeń [mln PLN]	89,13	125,70	202,04	251,88	310,70	170,75

Eksperci kliniczni

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO), <https://www.asco.org/practice-patients/guidelines>
- European Association of Urology (EAU), <https://uroweb.org/guidelines>
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/guidelines>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), https://www.nccn.org/guidelines/category_1
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC),
<https://www.eortc.org/guidelines/>
- Guidelines International Network (GIN), <https://guidelines.ebmportal.com/>
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/>
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU), <https://www.pturol.org.pl/guidelines-rekomendacje-ptu/>
- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), <https://seom.org/publicaciones/guias-clinicas>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 29.05.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji we wskazaniu mCRPC, to jest do wytycznych opublikowanych po listopadzie 2022 r. Odnaleziono 6 wytycznych opisujących leczenie mCRPC: amerykańskie NCCN 2024, AUA/SUO 2023, ASCO 2023, europejskie ESMO 2023 i EAU 2024, polskie PTOK/PTU 2024.

W wytycznych NCCN 2024, AUA/SUO 2023, ESMO 2023 oraz EAU 2024 odniesiono się do stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem. NCCN 2024 zaleca terapię OLA+ABI w przypadku braku wcześniejszego leczenia hormonalnego mCRPC u pacjentów z mutacjami w genach *BRCA* oraz wcześniejszego leczenia docetakselem. W przypadku wytycznych EAU 2023, w publikacji znajduje się zalecenie nt. stosowania OLA+ABI u pacjentów

z mCRPC u których występują mutacje w *HRR*. ESMO 2023 nie wymieniają w której linii należy stosować OLA+ABI, wskazując jedynie na terapię u dorosłych pacjentów, u których chemioterapia nie jest wskazana. PTOK/PTU 2023 odnoszą się jedynie do monoterapii olaparybem w drugiej i kolejnych liniach po wykorzystaniu nowoczesnych leków hormonalnych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2024	<p>Wytyczne leczenia systemowego przerzutowego (M1) opornego na kastrację raka prostaty (gruczolakoraka)</p> <p>Brak wcześniejszego leczenia hormonalnego</p> <p>Preferowane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • abirateron (kategoria 1); • docetaksel (kategoria 1); • enzalutamid (kategoria 1); <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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)(high (MSI-H – wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej, ang. high microsatellite instability,)/dMMRIII (niedobór naprawy niedopasowania, ang. mismatch repair deficient); (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); <p>Inne rekomendowane opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inna drugorzędowa terapia hormonalna. <p>Progresja po wcześniejszym leczeniu hormonalnym (brak wcześniejszego leczenia docetakselem)</p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • docetaksel (kategoria 1), • olaparyb w przypadku występowania mutacji BRCA (kategoria 1), • rukaparyb w przypadku występowania mutacji BRCA (kategoria 1), <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel/karboplatyna; • niraparyb/abirateron dla pacjentów z mutacjami BRCA (kategoria 2B); • olaparyb w przypadku pacjentów z mutacjami genów HRR; • pembrolizumab w przypadku MSI-high/dMMRIII (kategoria 2B) • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); • sipuleucel-T; • talazoparyb/enzalutamid dla pacjentów z mutacjami HRR (kategoria 2B); <p>Inne zalecane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inna drugorzędowa terapia hormonalna abirateron, abirateron + deksametazon, enzalutamid. <p>Progresja po wcześniejszym leczeniu docetakselem (brak wcześniejszego leczenia hormonalnego)</p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • abirateron (kategoria 1); • kabazytaksel; • enzalitamid (kategoria 1); <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 dla pacjentów MSI-high (MSI-H)/dMMRIII (kategoria 2B) • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); • sipuleucel-T; • talazoparyb/enzalutamid dla pacjentów z mutacjami HRR; <p>Inne rekomendowane opcje:</p>

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • inna drugorzędowa terapia hormonalna. <p>Progresja po wcześniejszym leczeniu hormonalnym oraz docetakselem</p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel (kategoria 1); • ponowna terapia docetakselem; <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel/karboplatyna; • mitoksantron w leczeniu paliatywnym u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują innych terapii; • antygen błonowy swoisty dla prostaty znakowany lutetem-177(Lu-177 – PSMA-617) w przypadku przerzutów PSMA-dodatnich olaparyb w przypadku pacjentów z mutacjami HRR (kategoria 1); • pembrolizumab w przypadku pacjentów z MSI-H wynikającą z zaburzeń w genach odpowiadających za naprawę DNA (dMMR) lub TMB≥10 mut/Mb; • mitoksantron w terapii paliatywnej u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują innych terapii; • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); • rukaparyb w przypadku mutacji BRCA; <p>Inne zalecane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inna drugorzędowa terapia hormonalna abirateron, abirateron + deksametazon, enzalutamid. <p>Wszystkie rekomendacje mają siłę zaleceń 2A, jeśli nie wskazano inaczej.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p>
ESMO 2023	<p><u>Leczenie u pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację nowotworem gruczołu krokowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 177Lu-PSMA-617 + BSC u dorosłych pacjentów z postępującym dodatnim PSMA (ang. prostate-specific membrane antygen) mCRPC, którzy byli leczeni hamowaniem szlaku receptora androgenowego i ChT opartym na taksanach [ESMO-MCBS score: 4], • terapia abirateron + preznizon jest wskazana w ramach pierwszej linii leczenia [ESMO-MCBS score: 2] lub u pacjentów po progresji po chemioterapii opartej na docetakselu [ESMO-MCBS score: 4], • docetaksel (podawany co 3 tyg.) + prednizon/prednizolon [ESMO-MCBS score: 3], • enzalutamid u pacjentów z brakiem lub łagodnymi objawami choroby, po progresji choroby po leczeniu docetakselem [ESMO-MCBS score: 4], oraz po nieskuteczności blokady androgenowej, w przypadku gdy chemioterapia nie jest wskazana klinicznie [ESMO-MCBS score: 4], • olaparyb <ul style="list-style-type: none"> ○ w monoterapii u pacjentów z ≥1 aberracją w BRCA1, BRCA2 lub ATM [ESMO-MCBS score: 4], ○ w monoterapii u dorosłych pacjentów z mutacją delecyjną albo podejrzeniem mutacji delecyjnej germlinalnej albo somatycznej w genie <i>HRR</i> z mCRPC, u których doszło do progresji po leczeniu enzalutamidem lub abirateronem [ESMO-MCBS score: brak oceny], ○ w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów, u których stosowanie chemioterapii nie jest wskazane [ESMO-MCBS score: 2] • Rad 223 + BSC u dorosłych pacjentów z objawowymi przerzutami do kości i brakiem przerzutów trzewnych, u których wystąpiła progresja po wcześniejszej linii leczenia (inne niż analogi LHRH – hormonu uwalniającego hormon lutenizujący) lub niekwalifikującym się do innej terapii [ESMO-MCBS score: 4], • Rucaparyb u pacjentów z mutacją BRCA, którzy byli leczeni anty androgenowo chemioterapią opartą na taksanach [ESMO-MCBS score: 3], • u pacjentów, którzy otrzymali nowy inhibitor osi receptora androgenowego (abirateron, apalutamid, darolutamid lub enzalutamid) i docetaksel, należy zastosować następujące leczenie u pacjentów uznanych za odpowiednich do rozpoczęcia takiego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ z 177Lu-PSMA-617 u mężczyzn z rakiem z ekspresją PSMA (ang. prostate-specific membrane antygen) w pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)-PSMA i bez ekspresji PSMA [I, A; ESMO-MCBS v1.1 wynik 4]; ○ kabazytaksel [I, A; ESMO-MCBS v1.1 wynik 3]. <p><u>Poziom i siła dowodów</u></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych:</i></p> <p><i>I – dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby, dobra jakość metodologiczna (niski potencjał stronniczości) lub dobrze przeprowadzone metaanalizy badań z randomizacją bez niejednorodności;</i></p>

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną niejednorodnością;</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolna;</i></p> <p><i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u>Siła zaleceń</u></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważające nad ryzykiem, opcjonalne;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niepożądanym wynikom, generalnie niezalecane;</i></p> <p><i>E – mocne dowody przeciwko skuteczności lub niepożądanym wynikom, nigdy nie zalecane</i></p>
PTOK/PTU 2023	<p><u>Leczenie pierwszej linii u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem stercza</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie docetakselem (75 mg/m² co 3 tygodnie lub 50 mg/m² co 2 tygodnie) jest wartościową opcją terapeutyczną u chorych na mCRPC zarówno przed, jak i po stosowaniu NHA (I, A). • Nie należy stosować leczenia tradycyjnymi antyandrogenami (słabe, odwracalne blokery AR, np. flutamid, bicalutamid) u chorych na mCRPC w zastępstwie leków o udowodnionej aktywności (I, A). • Octan abirateronu i enzalutamid są lekami stosowanymi w pierwszej linii leczenia systemowego u bezobjawowych/skapoobjawowych chorych na mCRPC w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1) (I, A). • W praktyce klinicznej nie zaleca się stosowania NHA u chorych wcześniej eksponowanych na leki z tej grupy (II, B). • U chorych na mCRPC kwalifikowanych do leczenia systemowego należy udokumentować kastracyjne stężenie testosteronu i utrzymywać je w trakcie terapii (I, A). • Kabazytaksel nie powinien być stosowany w pierwszej linii chemioterapii u chorych na mCRPC (I, A). • U chorych na mCRPC z grupy wysokiego ryzyka [przerzuty do wątroby lub wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia ADT, lub obecność co najmniej 4 z czynników (LDH > N, ECOG = 2, przerzuty narządowe, hipalbuminemia, podwyższona aktywność alkalicznej fosfatazy, wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 36 mies. od rozpoczęcia ADT)] należy rozważyć zastosowanie docetakselu przed NHA

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>(II, B).</p> <p>Wytyczne uwzględniają stosowanie olaparybu jedynie w drugiej i kolejnych liniach leczenia po wykorzystaniu nowoczesnych leków hormonalnych (octan abirateronu, enzalutamid, apalutamid) i docetakselu.</p> <p>Poziom powodów:</p> <p>I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych</p> <p>III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p>IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów.</p> <p>Kategorie rekomendacji:</p> <p>A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</p> <p>B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</p> <p>C — wskazania określone indywidualnie</p>
<p>ASCO 2023</p>	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia mCRPC:</p>

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Docetaksel, abirateron, enzalutamid, apalutamid albo darolutamid są 5 terapiami podstawowymi w przypadku podawania z terapią deprywacji androgenowej (ang. androgen deprivation therapy). Obecnie, jedynie potrójne terapie docetaksel+abirateron+ADT oraz docetaksel+darolutamid+ADT mogą być wykorzystane, pozostałe potencjalne skojarzenia nie są zalecane (oparte na dowodach, nieznyany stosunek korzyści i strat, jakość dowodów: brak dowodów, siła zaleceń: silna).</p> <p>Stosowane dawki: darolutamid 600 mg/dzień+ADT 1200 mg/dzień+docetaksel 75 mg/m²/co 3 tygodnie do 6 cykli (w ciągu 6 tygodni po pierwszej dawce darolutamidu).</p> <p>W przypadku pacjentów z HVD, którzy są w stanie stosować chemoterapię, ale nie chcą lub nie mogą stosować potrójnie skojarzonej terapii, należy podać docetaksel+ADT. Uwaga: terapia potrójna jest skuteczniejsza niż podwójna. (oparte na dowodach, nieznyany stosunek korzyści i strat, jakość dowodów: wysoka, siła zaleceń: silna dla pacjentów z HVD).</p> <p>Pacjenci, którzy nie zostali zdiagnozowani z chorobą przerzutową de novo albo z HVD nie powinno stosować docetakselu.</p> <p>W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem mCRPC, który pojawił się de novo, należy stosować ADT w skojarzeniu z abirateronem (oparte na dowodach, większe korzyści niż straty, jakość dowodów: wysoka, siła zaleceń: silna).</p> <p>W przypadku pacjentów z niskim ryzykiem mCRPC, który pojawił się de novo, można stosować ADT w skojarzeniu z abirateronem (oparte na dowodach, większe korzyści niż straty, jakość dowodów: wysoka, siła zaleceń: umiarkowana).</p> <p>Dla pacjentów z mCRPC zalecana dawka abirateronu wynosi 1000 mg/dziennie z prednizonem/prednizolonem 5 mg do czasu progresji choroby (oparte na dowodach, większe korzyści niż straty, jakość dowodów: wysoka, siła zaleceń: silna).</p> <p>Zaleca się stosowanie ADT+enzalutamid u pacjentów z mCRPC nieleczonych wcześniej jak i leczonych poprzednio innymi terapiami (oparte na dowodach, większe korzyści niż straty, jakość dowodów: wysoka, siła zaleceń: silna).</p> <p>Zaleca się stosowanie enzalutamidu 160 mg/dzień z ADT u pacjentów z mCRPC (oparte na dowodach, większe korzyści niż straty, jakość dowodów: wysoka, siła zaleceń: silna).</p> <p>Należy oferować terapię apalutamid+ADT zarówno pacjentom z mCRPC stosującym wcześniej leczenie jak i nieleczonym (oparte na dowodach, większe korzyści niż straty, jakość dowodów: wysoka, siła zaleceń: silna).</p> <p>Zalecana dawka to 240 mg/dzień apalutamidu+ADT (oparte na dowodach, większe korzyści niż straty, jakość dowodów: wysoka, siła zaleceń: silna).</p> <p>Zaleca się stosowanie ADT+abirateron+prednizolon u pacjentów z miejscowym zaawansowanym nieprzerzutowym rakiem prostaty zamiast monoterapii (oparte na dowodach, większe korzyści niż straty, jakość dowodów: wysoka, siła zaleceń: silna).</p> <p>Możliwe jest stosowanie wcześniej terapii ADT u pacjentów z miejscowym nieprzerzutowym zaawansowanym odpornym na kastrację rakiem prostaty, którzy nie stosowali wcześniej leczenia miejscowego albo radioterapii (oparte na dowodach, większe korzyści niż straty, jakość dowodów: średnia, siła zaleceń: umiarkowana).</p> <p>Możliwe jest stosowanie terapii przejściowej w przypadku pacjentów z nawrotowym nieprzerzutowym rakiem prostaty o wysokim ryzyku po radykalnej prostatektomii lub radioterapii (oparte na dowodach, większe korzyści niż straty, jakość dowodów: wysoka, siła zaleceń: silna).</p>
AUA/SUO 2023	<p><u>Leczenie przerzutowego opornego na kastrację raka prostaty</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentom z nowo zdiagnozowanym przerzutowym CRPC należy zaoferować kontynuację terapii deprywacji androgenowej z octanem abirateronu z prednizonem, docetaksel lub enzalutamid (silna rekomendacja, jakość dowodów A [octan abirateronu+prednizon i enzalutamid]/B [docetaksel]); • pacjentom bezobjawowym, którzy są asymptomatyczni lub z minimalnymi objawami choroby można zaoferować sipuleucel-T (rekomendacja warunkowa, jakość dowodów B); • pacjentom z objawowymi przerzutami do kości i bez znanych przerzutów do narządów trzewnych lub limfadenopatii >3 cm można zaoferować stosowanie radu-223 (silna rekomendacja, jakość dowodów: B); • pacjentom z przerzutowym CRPC, którzy wcześniej otrzymali terapię docetakselem z lub bez octanu abirateronu z prednizonem lub enzalutamid, należy zaoferować kabazytaksel (rekomendacja warunkowa, jakość dowodów B); • pacjentom z przerzutowym CRPC, którzy wcześniej otrzymali terapię docetakselem i octanem abirateronu z prednizonem lub enzalutamid, klinicyści powinni raczej zalecać kabazytaksel niż alternatywną terapię ukierunkowaną na szlak androgenowy (silna rekomendacja, jakość dowodów: B); • pacjentom z postępującym mCRPC, którzy wcześniej otrzymywali docetaksel i inhibitor szlaku androgenowego z dodatnim wynikiem badania obrazowego PSMA PET należy zaoferować 177Lu-PSMA-617. (Zdecydowana rekomendacja; Stopień poziomu dowodu: B); • pacjentom ze szkodliwą lub podejrzaną szkodliwą mCRPC z mutacją genu naprawczego linii zarodkowej lub somatycznej homologicznej rekombinacji naprawczej po wcześniejszym leczeniu enzalutamidem lub octanem abirateronu i (lub) chemioterapii opartej na taksanach, należy proponować inhibitor PARP. Chemioterapia oparta na platynie może być oferowana jako alternatywa dla pacjentów, którzy nie mogą stosować lub uzyskać inhibitora PARP. (Umiarkowana rekomendacja; Poziom dowodu: Stopień C); • U pacjentów z mCRPC z niedoborem naprawy niedopasowania lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) należy podawać pembrolizumab. (Umiarkowana rekomendacja; Poziom dowodu: Stopień C)

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
	Nomenklatura stosowana w wytycznych			
	Siła rekomendacji	Jakość dowodów A (wysoka pewność)	Jakość dowodów B (średnia pewność)	Jakość dowodów C(niska pewność)
	Silna rekomendacja (korzyść netto lub szkoda istotna)	- korzyści >ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie); - korzyść netto (lub szkoda netto) jest znaczna; - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków i jest mało prawdopodobne, aby przyszłe badania zmieniły pewność	- korzyści >ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie); - korzyść netto (lub szkoda netto) jest znaczna; - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić pewność	- korzyści >ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie); - korzyść netto (lub szkoda netto) jest znaczna; - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody prawdopodobnie zmienią pewność
	Umiarkowana rekomendacja (umiarkowana korzyść netto lub szkoda)	- korzyści >ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie); - korzyść netto (lub szkoda netto) jest umiarkowana; - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków i jest mało prawdopodobne, aby przyszłe badania zmieniły pewność	- korzyści >ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie); - korzyść netto (lub szkoda netto) jest umiarkowana; - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić pewność	- korzyści >ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie); - korzyść netto (lub szkoda netto) jest umiarkowana; - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody prawdopodobnie zmienią pewność
	Rekomendacja warunkowa (korzyść lub szkoda netto porównywalna z innymi opcjami)	- korzyści są równe ryzyku/obciążeniu; - najlepsze działanie zależy od indywidualnej sytuacji pacjenta; - przyszłe badania raczej nie zmienią pewności	- korzyści są równe ryzyku/obciążeniu; - najlepsze działanie zależy od indywidualnej sytuacji pacjenta; - przyszłe badania mogą zmienić pewność	- stosunek korzyści do szkód/obciążenia jest niejasny; - korzyść netto (lub szkoda) porównywalna z innymi opcjami; - alternatywne strategie mogą być równie rozsądnym wyborem; - lepsze dowody mogą zmienić pewność
	Zasada kliniczna	stwierdzenie dotyczące elementu opieki klinicznej, powszechnie akceptowane przez urologów lub innych klinicystów, dla którego mogą istnieć dowody w literaturze medycznej lub nie		
	Opinia eksperta	oświadczenie, osiągnięte w drodze konsensusu Panelu, oparte na wyszkoleniu klinicznym członków, doświadczeniu, wiedzy i ocenie, na które mogą istnieć lub nie dowody w literaturze medycznej		
EAU 2024	Rekomendacje dotyczące leczenia mCRPC: <ul style="list-style-type: none"> Wybór leczenia należy oprzeć na stanie sprawności (PS – performance status), objawach, chorobach współistniejących, lokalizacji i rozległości choroby, profilu genomowego, preferencji pacjenta oraz od wcześniejszego leczenia hormonowrażliwego przerzutowego PCA (mHSPC) (kolejność alfabetyczna: abirateron, kabazytaksel, docetaksel, enzalutamid, ¹⁷⁷lutetium-PSMA-617, rad-223, sipuleucel-T) oraz u pacjentów ze zmianami w DNA w zakresie naprawy metodą rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination repair, HRR): olaparyb, olaparyb+abirateron, niraparyb+abirateron, rukaparyb, talazoparyb/enzalutamid [Silna rekomendacja]; Zaproponuj chemioterapię pacjentom leczonym wcześniej abirateronem lub enzalutamidem [Silna rekomendacja]; Zaproponuj pacjentom z mCRPC, którzy są kandydatami do leczenia cytotoksycznego i otrzymują chemioterapię po raz pierwszy docetaksel w dawce 75 mg/m² co 3 tygodnie [Silna rekomendacja]; Pacjentom nieleczonym wcześniej z powodu mCRPC i posiadającym mutację HRR lub BRCA należy zaproponować abirateron w skojarzeniu z olaparybem, jeśli pacjent kwalifikuje się do stosowania obu leków [Silna rekomendacja]; Pacjentom nieleczonym wcześniej z powodu mCRPC i posiadającym mutację BRCA należy zaproponować abirateron w skojarzeniu z niraparybem, jeśli pacjent kwalifikuje się do stosowania obu leków [Silna rekomendacja]; Pacjentom, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu mCRPC i posiadającym mutację HRR, należy zaproponować enzalutamid w skojarzeniu z talazoparybem, jeśli pacjent kwalifikuje się do leczenia obydwoma lekami [Silna rekomendacja]; Zaoferuj inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) wcześniej leczonym pacjentom z mCRPC z odpowiednimi mutacjami genów naprawy DNA [Silna rekomendacja]; 			

Organizacja rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjentom z mCRPC i progresją po chemioterapii docetakselem należy zaproponować dalsze opcje leczenia przedłużające życie, które obejmują abirateron, kabazytaksel, enzalutamid, rad-223 i olaparyb w przypadku mutacji HRR [Silna rekomendacja]; • Dalsze decyzje dotyczące leczenia mCRPC należy opierać na stanie sprawności, wcześniejszych terapiach, objawach, chorobach współistniejących, profilu genomowym, stopniu zaawansowania choroby i preferencji pacjenta [Silna rekomendacja]; • Zaproponuj abirateron lub enzalutamid pacjentom wcześniej leczonym jedną lub dwiema liniami chemioterapii [Silna rekomendacja]; • Zaproponuj kabazytaksel pacjentom wcześniej leczonym docetakselem [Silna rekomendacja]; • Należy zaproponować kabazytaksel pacjentom leczonym wcześniej docetakselem, u których wystąpiła progresja w ciągu dwunastu miesięcy leczenia abirateronem lub enzalutamidem [Silna rekomendacja]; • Zaoferuj ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wcześniej leczonym pacjentom z mCRPC z jedną lub większą liczbą zmian przerzutowych, wykazujących wysoką ekspresję PSMA (przekraczającą wychwyty w wątrobie) w diagnostycznym badaniu PET/TK z użyciem radioizotopu PSMA PET/CT [Silna rekomendacja]. <p><i>Siła każdego zalecenia zależy od równowagi między pożądanymi i niepożądanymi konsekwencjami alternatywnych strategii postępowania, jakością danych naukowych (w tym pewnością szacunków) oraz charakterem i zmiennością wartości i preferencji pacjentów.</i></p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych. Otrzymano odpowiedź Tadeusza Włodarczyka, przedstawiciela organizacji pacjenckiej „Gladiator”, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 7. Opinia przedstawiciela organizacji pacjenckiej

Ekspert	Tadeusz Włodarczyk Prezes Głównego Zarządu Stowarzyszenie Mężczyzn z Chorobami Prostaty „Gladiator” im. Profesora Tadeusza Koszarowskiego
<p>Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy w populacji dorosłych chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami z punktu widzenia chorego.</p>	<p>„Wielotysięczna rzesza pacjentów żyje w ciągłym stresie w obawie o swoje życie i zdrowie. Rak gruczołu krokowego mutuje, staje się trudniejszy do pokonania i przez to zbiera obfite żniwo zgonów. Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami to stadium choroby o bardzo niekorzystnych rokowaniach, najczęściej nieuleczalny. Pacjenci informują, że na tym etapie choroba przyspiesza rozwój i z kontrolowanej choroby staje się śmiertelna. Z początkowego etapu choroby z czasem do progresji licznym średnio 2-3 lata, nagle choroba przyspiesza. Na tym etapie choroby z dnia na dzień pacjenci stają się coraz słabsi. To już ostatni dzwonek na poszukiwanie i podanie skutecznej terapii dla spowolnienia postępu choroby. My pacjenci oczekujemy na radykalne i skuteczne działania dla ratowania naszego zdrowia i życia.”</p>
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</p>	<p>„My pacjenci uważamy, że największym problemem jest brak optymalnego leczenia, kiedy rak gruczołu krokowego przechodzi w fazę oporności na kastrację. Potrzebny jest nam pacjentom lek na wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby. Bardzo ważne dla nas pacjentów jest stosowanie maksymalnie intensywnego leczenia, kiedy jeszcze jesteśmy w dobrym ogólnym stanie zdrowia. Niewłaściwe wykorzystanie pierwszej linii leczenia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z przerzutami nie daje się naprawić w drugiej linii. Mała dostępność diagnostyki molekularnej utrudnia swobodny dostęp do nowych terapii.”</p>
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>„W ramach medycyny spersonalizowanej pacjent i lekarz powinni mieć do dyspozycji dużą liczbę terapii. To lekarz powinien decydować jaką terapię dobrać dla szybkiego i skutecznego wyleczenia, wspomagając się nadaniem genów.</p> <p>Dobrym rozwiązaniem powinno być szeroko dostępne, dzięki środkom publicznym, wnioskowane wskazanie skojarzenia leków olaparybu i abirateronu. Mamy przykłady z wielu krajów zachodnich stosowania skutecznych terapii skojarzonych.”</p>
<p>Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują wprawy po zastosowaniu nowej technologii.</p>	<p>„Nasi pacjenci są zniercierpliwieni oczekiwaniem na terapię pozwalającą na maksymalne wydłużenie życia wolnego od progresji choroby. Obok nowej technologii, my pacjenci cierpiący z powodu tak groźnej choroby, oczekujemy działań na rzecz stworzenia przyzwoitego komfortu życia w chorobie. Pacjenci najintensywniejszego leczenia oczekują na początku choroby. Wskazują, że taką szansą jest innowacyjne połączenie dwóch nowoczesnych leków hormonalnych – abirateronu i olaparybu. dających niespotykane dotąd wydłużenie czasu wolnego od progresji, bez względu na związek z mutacją BRCA1/2. My pacjenci pragniemy mieć warunki do terapii podobne do światowych.”</p>

Ekspert	Tadeusz Włodarczyk Prezes Głównego Zarządu Stowarzyszenie Mężczyzn z Chorobami Prostaty „Gladiator” im. Profesora Tadeusza Koszarowskiego
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	„W raku prostaty dość długa lista refundowanych terapii stwarzających możliwość doboru do indywidualnych potrzeb – personalizacja, genetyka. Produkt leczniczy w skojarzeniu – abirateron i olaparyb, pacjenci postrzegają jako wielką szansę na wydłużenie przeżycia, a także na pokonanie choroby. Oczekujemy na pozytywną decyzję związaną z korzystaniem z tej terapii w ramach środków publicznych.”
Inne uwagi	brak.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 44/2024), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem:
 - Goserelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe – Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
 - Leuprorelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe – Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
 - Triptorelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe – Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
 - Degarelixum (zakres wskazań: Zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego, odpłatność: ryczałt);
 - Relugolixum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe – zaawansowana postać hormonozależnego raka gruczołu krokowego u pacjentów dorosłych, odpłatność: bezpłatny do limitu);
 - Flutamid (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe, odpłatność: bezpłatny do limitu).
- w ramach katalogu B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego
 - zgodnie z programem lekowym B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (odpłatność: bezpłatnie): apalutamid, darolutamid, enzalutamid, olaparyb oraz kabazytaksel.

W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) stosowany jest enzalutamid albo kabazytaksel albo olaparyb.

- w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (z rozpoznaniem C61 wg ICD-10, odpłatność: bezpłatnie):
 - bicalutamidum, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, docetaxelum, doxorubicinum, etoposidum, gemcytabinum, ifosfamidum, vincristinum, vinorelbinum;
 - octan abirateronu we wskazaniu nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku:
 - leczenia dorosłych pacjentów na nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej; wysokie ryzyko definiowane jest jako występowanie co najmniej 2 z 3 czynników: wskaźnik Gleasona ≥ 8 , obecność ≥ 3 przerzutów do kości, obecność przerzutów do narządów trzewnych (z wyłączeniem węzłów chłonnych). Leczenie należy rozpocząć najpóźniej po trzech miesiącach od wdrożenia deprivacji androgenowej;
 - leczenia bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;
 - leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii opartej o docetaksel.

Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).

- leczenia dorosłych pacjentów na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.87.a., w połączeniu z deprivacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel;
- leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT \leq 10 mies.);

Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>abirateron stosowany z prednizonem lub prednizolonem (w tym placebo dodane do terapii abirateronem stosowanym z prednizonem lub prednizolonem) – jako komparator podstawowy;</p> <p>enzalutamid – jako komparator dodatkowy.</p>	<p>„Biorąc pod uwagę fakt, że wnioskowane wskazanie dotyczy stosowania olaparybu wraz z abirateronem (z prednizonem lub prednizolonem) należy oczekiwać, że do terapii tej będą kwalifikowani przede wszystkim pacjenci, u których nie występują przeciwwskazania do stosowania abirateronu, a jako terapia skojarzona w pierwszej kolejności zastępować będzie abirateron stosowany w monoterapii. Zatem abirateron (stosowany wraz z prednizonem lub prednizolonem) będzie stanowił podstawowy komparator dla wnioskowanej interwencji.</p> <p>Innym lekiem, należącym podobnie jak abirateron do grupy nowych leków hormonalnych, refundowanym w ramach programu lekowego B.56, w populacji pacjentów analogicznej do wnioskowanej jest enzalutamid. Należy zaznaczyć, że w ciągu ostatnich lat udział enzalutamidu w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego sukcesywnie wzrasta, zatem lek ten uwzględniono jako dodatkowy komparator dla olaparybu stosowanego wraz z abirateronem (z prednizonem lub prednizolonem).”</p> <p>„Spośród opcji jako komparator dla olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem (z prednizonem lub prednizolonem) wykluczono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych, sipuleucel-T oraz 177Lu-PSMA-617 ponieważ opcje te nie są aktualnie refundowane w Polsce w leczeniu raka gruczołu krokowego; • bifosfoniany i denosumab – ponieważ leki te stosowane są wspomagająco w celu łagodzenia/zapobiegania powikłaniom kostnym w przebiegu chorób nowotworowych, a więc stosowane są w innym celu, niż wnioskowana interwencja; • docetaksel i kabazytaksel, ponieważ są to leki należące do grupy taksanów, stosowane w ramach chemioterapii, podczas gdy wnioskowaną populację dla olaparybu stanowią chorzy, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie; • rad-223, ponieważ jest refundowany u pacjentów z obecnością co najmniej 6 przerzutów do kości i nieobecnością przerzutów narządowych, z progresją choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż deprivacja androgenowa) lub u chorych, u których niemożliwe jest (udokumentowane medycznie) zastosowanie dwóch linii systemowego leczenia przyczynowego (nowoczesna hormonoterapia lub chemioterapia), zatem w odmiennej populacji niż wnioskowana dla olaparybu. • refundowane w ramach programu lekowego B.56 apalutamid i darolutamid, ponieważ są finansowane w innej populacji niż rozpatrywana, tj. u chorych z CRPC bez przerzutów (apalutamib, darolutamid) lub chorych z wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (apalutamid); • wszystkie substancje czynne refundowane w ramach katalogu chemioterapii (poza abirateronem), ponieważ leki te nie są wymieniane jako opcje terapeutyczne w wytycznych praktyki klinicznej a ponadto wnioskowaną populację dla olaparybu stanowią chorzy, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.” 	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla wykluczenia monoterapii olaparybem.</p> <p>Zgodnie z PL B.56 olaparyb w monoterapii może być stosowany u pacjentów z mCRPC, tak samo jak enzalutamid lub kabazytaksel. Jednakże, olaparyb stosowany w monoterapii należy wykluczyć ze względu na konieczność stosowania wcześniej nowoczesnych leków hormonalnych, zatem w odmiennej populacji niż wnioskowana.</p>

Należy zwrócić także uwagę, iż w czerwcu bieżącego roku przedmiotem oceny Agencji był produkt leczniczy Akeega (niraparyb + octan abirateronu) we wskazaniu oporny na kastrację przerzutowy rak prostaty (AWA nr OT.423.1.17.2024). W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, produkt leczniczy Akeega będzie stanowić komparator dla interwencji ocenianej w populacji pacjentów z obecnymi mutacjami *BRCA*. Z tego względu w niniejszej AWA przedstawiono skrótove zestawienie wyników dot. skuteczności OLA+ ABI vs NIR+ABI (rozdz. 4.2.2.1) oraz zestawienie ich kosztów (rozdz. 5.3.4).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem niniejszej analizy klinicznej wnioskodawcy jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza, tabletki powlekane) stosowanego 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.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC) pacjenci, u których chemioterapia nie jest wskazana zgodnie z włączenia/wykluczenia do proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.56. 	<ul style="list-style-type: none"> wiek poniżej 18. r.ż. wskazanie inne niż przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego; publikacje, w których wyniki przedstawiono łącznie dla różnych wskazań. 	Brak.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> olaparyb zgodnie ze schematem 300 mg/2x dobę 	<ul style="list-style-type: none"> inne leczenie niż skojarzone z abirateronem 	Brak.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> abirateron stosowany z prednizonem lub prednizolonem (w tym placebo dodane do terapii abirateronem stosowanym z prednizonem lub prednizolonem) – komparator podstawowy; enzalutamid – komparator dodatkowy. 	Brak.	Wnioskodawca nie uwzględnił obecnie ocenianej w Agencji technologii w zbliżonym, choć węższym wskazaniu (w populacji pacjentów z mutacjami w genach <i>BRCA</i>): niraparyb+octan abirateronu.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa 	Brak.	Nie wskazano konkretnych punktów końcowych.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, opisy/ serie przypadków); badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów, danych z rejestrów badań klinicznych. 	<ul style="list-style-type: none"> oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne; przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach; przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych; oceniających efektywność kosztową; przeprowadzonych na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach in vitro. 	Brak.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim; badania przeprowadzone na ludziach 	Brak.	Brak.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials. Przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, takie jak: American Society of Clinical Oncology oraz European Society for Medical Oncology, a także rejestry badań klinicznych. W strategii wyszukiwania nie uwzględniono słów kluczowych dotyczących wieku pacjentów, linii leczenia czy oporności na kastrację – badania odpowiadające założeniom dla wnioskowanej populacji i interwencji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji.

Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 17 kwietnia 2023 r. dla wyszukiwania badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych baz bibliograficznych, doboru haseł i czułości.

W wyniku własnego wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli dodatkowo metaanalizę sieciową Yang 2023.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania pierwotne z randomizacją:

- PROpel – badanie III fazy (NCT03732820), w którym porównano efektywność kliniczną olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w bezpośrednim porównaniu do abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC);
- NCT01972217 – badanie II fazy (NCT03012321), w którym porównano efektywność kliniczną olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w bezpośrednim porównaniu do abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, leczonych wcześniej docetakselem;
- BRCAAWAY – badanie II fazy, w którym porównano efektywność kliniczną olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem, w bezpośrednim porównaniu do abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC z mutacjami *BRCA1*, *BRCA2* lub *ATM*.

Dodatkowo do AKL wnioskodawcy włączono:

- przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Lang 2023/Chen et al. 2023, zawierający porównanie pośrednie olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, względem enzalutamidu w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC;
- 2 przeglądy systematyczne z meta-analizą: Wang et al. 2021 Schettini et al. 2021 oraz Wu et al. 2021
- 5 przeglądów systematycznych bez meta-analizy Yanagisawa et al. 2023, Nindra et al. 2023, Antonarakis et al. 2020, Ratta et al. 2020 oraz Tisseverasinghe et al. 2023.

W związku z faktem, iż wyniki badania PROpel stanowiły podstawę rejestracji olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem we wnioskowanym wskazaniu oraz biorąc pod uwagę, że jest to badanie III fazy, w ramach niniejszej analizy odstąpiono od przedstawiania wyników badań II fazy, tj. badań NCT01972217 oraz BRCAAWAY. Wyniki oraz wnioski płynące z opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 15.8 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badania PROpel włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PROpel⁵ NCT03732820</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astra Zeneca and Merck Sharp & Dohme, LLC.</p>	<p>Międzynarodowe (17 państw), wielośrodkowe, randomizowane III fazy, podwójnie zaślepienie, w układzie grup równoległych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>typ hipotezy:</u> <i>superiority</i>; • <u>Interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> – OLA (300 mg 2xdobę) + ABI (1000 mg, 1xdobę) + prednizon/prednizolon (5 mg, 2xdobę) – ABI (1000 mg, 1xdobę) + prednizon/prednizolon (5 mg, 2xdobę) • <u>okres leczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> – do obiektywnej progresji choroby (na podstawie kryteriów RECIST 1.1 dla tkanek miękkich i kryteriów określonych przez <i>Prostate CAncer Working Group-3</i> dla zmian w kościach) – do czasu nieakceptowanej toksyczności. • <u>czas leczenia</u> <p>Mediana czasu leczenia (w momencie pierwotnej analizy danych w 30 lipca 2021 roku):</p> <ul style="list-style-type: none"> – 17,5 miesiąca w grupie leczonej olaparybem i 15,7 miesiąca w grupie stosującej placebo; – 18,2 miesiąca w przypadku abirateronu stosowanego w grupie leczonej olaparybem i 15,7 miesiąca dla abirateronu w grupie stosującej placebo. 	<p>Dorośli pacjenci z mCRPC.</p> <p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony gruczolakorak gruczołu krokowego; • przerzutowy status choroby definiowany jako co najmniej jeden udokumentowany przerzut w skanie kości [scyntygrafii] lub w tomografii komputerowej/badaniu metodą rezonansu magnetycznego; • pacjenci leczeni w pierwszej linii z powodu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC): <ul style="list-style-type: none"> – pacjenci wcześniej nieleczeni z powodu mCRPC, np. pacjenci nieleczeni chemioterapią cytotoksyczną, nowymi lekami hormonalnymi ani innymi terapiami ogólnoustrojowymi (zarejestrowanymi lub eksperymentalnymi), za wyjątkiem deprivacji androgenów; – leczenie lekami antyandrogenowymi pierwszej generacji (np. bikalutamidem, nilutamidem i flutamidem) przed dopuszczeniem do randomizacji, ale z okresem wymywania wynoszącym 4 tygodnie; – leczenie docetaksalem było dozwolone podczas leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego miejscowego raka gruczołu krokowego oraz w stadium przerzutowym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego (mHSPC), o ile w trakcie lub bezpośrednio po takim leczeniu nie wystąpiły objawy niepowodzenia lub progresji choroby; – przed stadium mCRPC dozwolone było leczenie antyandrogenami drugiej generacji (z wyjątkiem abirateronu) bez progresji PSA/progresji klinicznej/progresji radiologicznej w trakcie leczenia, pod warunkiem przerwania leczenia co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją; • pacjenci otrzymujący deprivację androgenów za pomocą analogu hormonu uwalniającego gonadotropiny lub obustronnej orchiektomii, ze stężeniem testosteronu w surowicy < 50 ng/dl ($< 2,0$ nmol/l) w ciągu 28 dni przed randomizacją. Pacjenci otrzymujący deprivację androgenów na początku badania powinni ją kontynuować przez cały czas trwania badania; • pacjenci będący kandydatami do terapii abirateronem z udokumentowanymi dowodami postępu choroby. Postępująca choroba w momencie włączenia do 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby; rPFS, ibPFS <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) • Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (TFST) • Czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2) • Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Profil bezpieczeństwa • Obiektywna odpowiedź na leczenie • Wskaźnik kontroli choroby • Czas trwania odpowiedzi na leczenie • Odpowiedź na leczenie na podstawie zmiany stężenia PSA • Czas do progresji choroby na podstawie zmian poziomu PSA • Czas do progresji bólu • Czas do konieczności rozpoczęcia stosowania opioidów • Czas do objawowych zdarzeń związanych z układem kostnym.

⁵ Clarke 2022, Saad 2023, Armstrong 2022, Clarke 2023, Clarke 2019, Clarke 2023a, Clarke 2019c, Francis 2022, Machtens 2019, Oya 2022, Saad 2022, Saad 2022a, Thiery 2022, Saad 2023a, Mehra 2023, Armstrong 2023, Thiery 2023, https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5012, <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732820> (finalna analiza), <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732820?tab=history&a=28> (analiza danych z marca 2022 roku), <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002011-10/GB>, <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05171816> (kohorta chińska)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>okres obserwacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> – mediana czasu trwania obserwacji pod kątem progresji choroby u pacjentów z ocenianymi danymi wyniosła 22,2 miesiąca (od 0,03 do 32,56 miesiąca) w grupie leczonej olaparybem oraz 21,8 miesiąca (od 0,10 do 30,88 miesiąca) w grupie kontrolnej (dane zbierane do lipca 2021 roku). 	<p>badania zdefiniowana jako jedno lub więcej z następujących trzech kryteriów, które wystąpiły, gdy pacjent był poddawany terapii deprywacji androgenów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – progresja PSA zdefiniowana przez co najmniej dwa wzrosty poziomu PSA w odstępie ≥ 1 tygodnia między każdym oznaczeniem. Wartość PSA podczas wizyty przesiewowej powinna być ≥ 1 $\mu\text{g/L}$ (1 ng/ml) (zgodnie z kryteriami Prostate Cancer Working Group-3; PCWG-3); – progresja choroby w obrębie tkanek miękkich określona wg kryteriów RECIST 1.1; – progresja w obrębie kości określona przez pojawienie się 2 lub więcej nowych zmian na skanie kości (zgodnie z kryteriami PCWG-3); <ul style="list-style-type: none"> • prawidłowa czynność narządów i szpiku kostnego mierzona w ciągu 28 dni przed podaniem badanego leku. <p><u>Liczba pacjentów</u> Pierwotna analiza danych (lipiec 2022 r.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • olaparyb stosowało 399 pacjentów <ul style="list-style-type: none"> – 177 (44,4%) przerwało udział w badaniu – 218 (54,6%) przerwało leczenie olaparybem • PLC 397 pacjentów <ul style="list-style-type: none"> – 130 (46,5%) przerwało udział w badaniu – 259 (65,2%) przerwało leczenie PLC 	

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania, a także pozostałych opracowań znajduje się w rozdziale 15.4 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena ryzyka popełnienia błędu przedstawiona w analizach wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badania RCT PROpel według Cochrane Handbook Risk of Bias 1. Nie przedstawiono ogólnego ryzyka błędu.

Tabela 11. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handobook (Risk of Bias 1 – przypis analityka)

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólne ryzyko błędu
PROpel	niskie/nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie/nieznane	niskie	<u>nie przedstawiono</u>
NCT01972217	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	<u>nie przedstawiono</u>

Wnioskodawca ocenił ryzyko błędu systematycznego w badaniu PROpel jako niskie w 4 z 6 domen oraz niskie/nieznane w 2 domenach.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„Ograniczenia badania RCT dla olaparybu, o akronimie PROpel:

- ocenę głównego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby) przeprowadzał zamaskowany badacz, ale dodatkowo oceny dokonywał niezależny, zaślepiiony panel ekspertów; niemniej jednak zbieżność ocen badacza i komisji była wysoka;
- część danych z drugiej analizy danych (tj. zbieranych do marca 2022 roku), w tym PFS2 czy dane dla punktów końcowych związanych z bólem została opublikowana jedynie na stronie rejestru badań klinicznych.”

„Ograniczenia przeprowadzonego porównania pośredniego olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem (i prednizonem lub prednizolonem) z enzalutamidem, na podstawie opracowania Lang 2023/Chen i wsp. 2023:

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie są dostępne w pełni dojrzałe wyniki dla badania PROpel w formie publikacji pełnotekstowej (dojrzałość danych w finalnej analizie wynosiła 49,5%).
- Grupa pacjentów w badaniu PROpel z mutacjami w *BRCA* była stosunkowo niewielka (N=47 dla OLA+ABI oraz N=38 dla PLC+ABI), co utrudnia wnioskowanie o rzeczywistym wpływie tej subpopulacji na wyniki w populacji ogólnej.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

„Do podstawowych ograniczeń zidentyfikowanych danych klinicznych dla olaparybu w rozpatrywanej populacji należą:

- brak badań pierwotnych uwzględniających porównanie olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem z enzalutamidem w rozpatrywanym wskazaniu, czego konsekwencją była konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego;
- brak badań dla wnioskowanej interwencji przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Wykorzystana przez wnioskodawcę metaanaliza Lang 2023/Chen 2023 nie została opublikowana, zatem nie jest możliwa weryfikacja przedstawionych wyników.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

Wyniki dla porównania OLA + ABI + prednizol/prednizolon vs ABI + prednizol/prednizolon przedstawiono na podstawie badania PROpel, dla OLA + ABI + prednizol/prednizolon vs ENZ wykonano porównanie pośrednie – przegląd systematyczny Lang 2023 i meta-analiza sieciowa Chen 2023 (dane niepublikowane).

PFS**Porównanie OLA + ABI + prednizol/prednizolon vs ABI + prednizol/prednizolon**

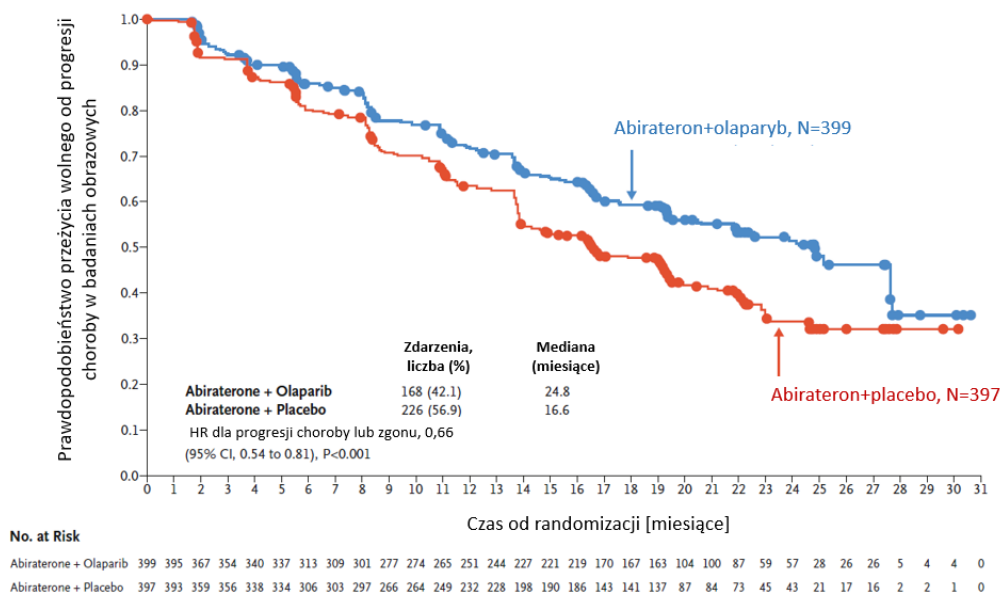
Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu PROpel był czas przeżycia wolny od progresji choroby w badaniach obrazowych lub zgonu w ocenie badacza (ibPFS, ang. *imaging-based progression-free survival*) – czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS, ang. *radiographic progression-free survival*).

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym czasem wolnym od radiologicznej progresji choroby lub zgonu, w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku (zarówno w ocenie badacza HR=0,66 (95% CI: 0,54; 0,81) jak i ocenie centralnej, przeprowadzonej w sposób zamaskowany, przez niezależnych ekspertów HR=0,61 (95% CI: 0,49; 0,74)) jak i w momencie analizy przeprowadzonej w marcu HR=0,67 (95% CI: 0,56; 0,81) i październiku HR=0,68 (95% CI: 0,57; 0,81) 2022 roku.

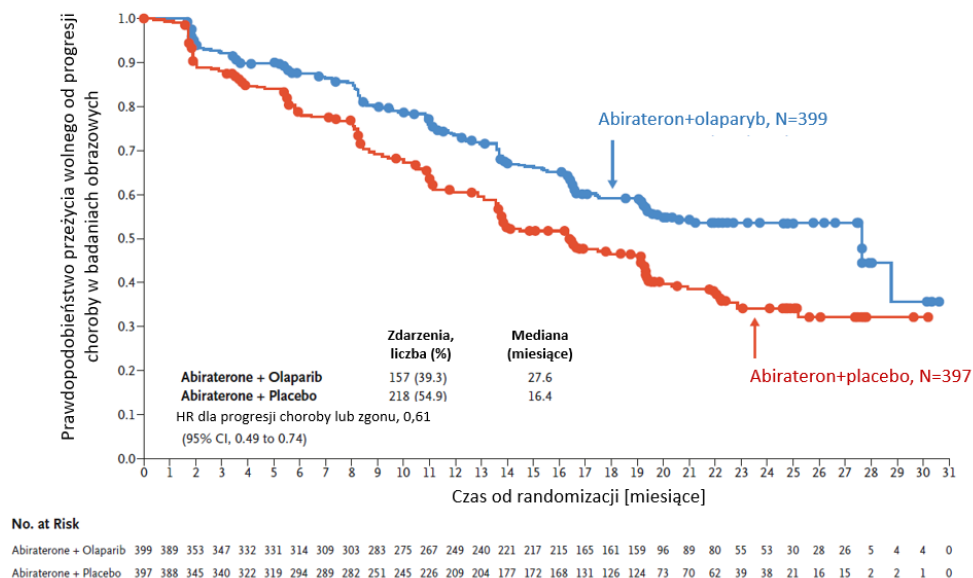
Tabela 12. Czas przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby – badanie PROpel

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych [^]	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=399	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=397	HR (95% CI)*	Wartość p
Czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby lub zgonu, mediana (miesiące)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku dojrzałość danych: 49,5% – ocena badacza	24,8	16,6	0,66 (0,54; 0,81)	<0,001*
	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku dojrzałość danych: 49,5% – ocena centralna, zamaskowanych, niezależnych ekspertów	27,6	16,4	0,61 (0,49; 0,74)	<0,05*
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku 0 – ocena badacza	25,0	16,4	0,67 (0,56; 0,81)	<0,0001*
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku – ocena badacza (95% CI]	25,0 (20,6; 30,1)	16,5 (13,9; 19,2)	0,68 (0,57; 0,81)	<0,05 [^]

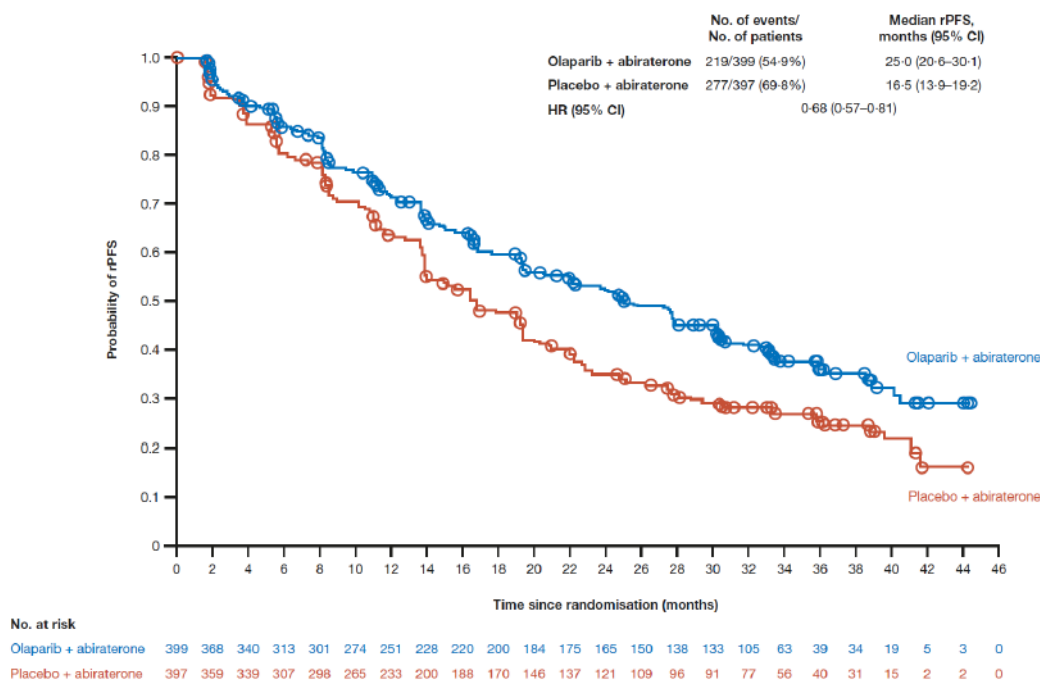
* wartości podane w referencji, [^]wartość oszacowana przez Wnioskodawcę na podstawie 95% CI podanego w referencji



Rysunek 1. Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach radiologicznych lub zgonu (ibPFS=rPFS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, OLA + ABI + prednizon/prednizolon vs ABI + prednizon/prednizolon (i placebo) [analiza danych: lipiec 2021; ocena badacza] (Clarke 2023).



Rysunek 2. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach radiologicznych lub zgonu (ibPFS=rPFS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, OLA + ABI + prednizon/prednizolon vs ABI + prednizon/prednizolon (i placebo) [analiza danych: lipiec 2021; ocena centralna, zamaskowanych, niezależnych ekspertów] (Clarke 2023).



Rysunek 3. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach radiologicznych lub zgonu (ibPFS=rPFS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, OLA + ABI + prednizon/prednizolon vs ABI + prednizon/prednizolon (i placebo) [analiza danych: październik 2022; ocena badacza] (Clarke 2022).

W analizie mutacji HRR uwzględniano następujące geny: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* oraz *RAD54L*.

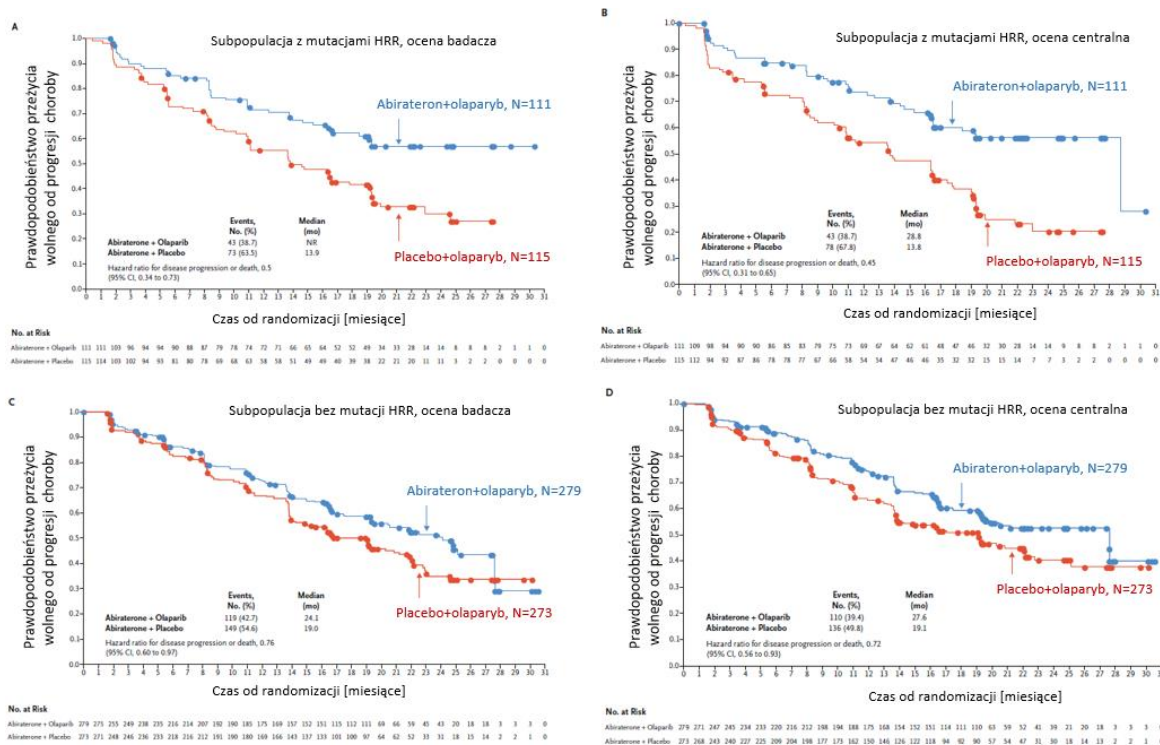
W subpopulacji z mutacjami HRR mediana czasu wolnego od rPFS:

- nie została osiągnięta w ocenie badacza w grupie leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, a w grupie kontrolnej wyniosła 13,9 miesiący, HR=0,5 (95% CI: 0,34; 0,73);
- wynosiła 28,8 miesiący w ocenie centralnej, przeprowadzonej przez zamaskowanych niezależnych ekspertów w grupie leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, a w grupie kontrolnej wyniosła 13,8 miesiący HR=0,45 (95% CI: 0,31; 0,65).

W subpopulacji bez mutacji HRR mediana czasu wolnego od rPFS:

- wyniosła 24,1 miesiąca w ocenie badacza w grupie leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, a w grupie kontrolnej wyniosła 19,0 miesięcy HR=0,76 (95% CI: 0,60; 0,97);
- wynosiła 27,6 miesiąca w ocenie centralnej, przeprowadzonej w sposób zamaskowany niezależnych ekspertów w grupie leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, a w grupie kontrolnej wyniosła 19,1 miesiąca HR=0,72 (95% CI: 0,56; 0,91).

Wnioskodawca nie przedstawił wartości p dla analizy subpopulacji, jednakże uzyskane wyniki wskazują na istotność statystyczną rPFS, niezależnie od statusu mutacji. Należy jednak zwrócić uwagę, że pacjenci w mutacjami HRR uzyskali większą korzyść niż pacjenci bez mutacji.



Rysunek 4. Przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby (progresji choroby w badaniach obrazowych) lub zgonu (ibPFS=rPFS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, OLA + ABI + prednizon/prednizolon vs ABI + prednizon/prednizolon (i placebo) [analiza danych: lipiec 2021], A – subpopulacja z mutacjami HRR, ocena badacza, B – subpopulacja z mutacjami genów HRR, ocena centralna, zamaskowanych niezależnych ekspertów; C – subpopulacja bez mutacji HRR, ocena badacza; D – subpopulacja bez mutacji HRR, ocena centralna, zamaskowanych niezależnych ekspertów. HRR – naprawa DNA drogą rekombinacji homologicznej.

Należy zwrócić uwagę na przecinające się krzywe przeżycia w części C rys. 5. co może wiązać się z niespełnieniem założenia o proporcjonalności hazardu. Zarówno autorzy publikacji jak i wnioskodawca w swojej analizie nie odnieśli się do przecięcia, przedstawiono wynik w postaci HR. Mając powyższe na uwadze, należy z ostrożnością interpretować przedstawiony wynik.

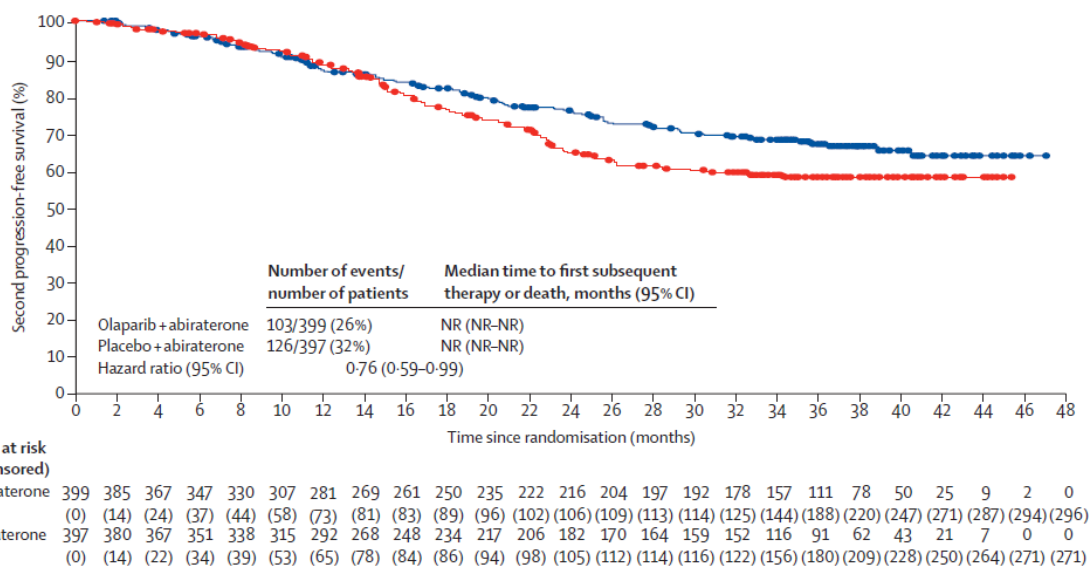
PFS2 zdefiniowano jako czas od randomizacji do drugiej progresji w następnej linii leczenia przeciwnowotworowego na podstawie oceny progresji przeprowadzonej przez badacza w oparciu o badania obrazowe lub objawy kliniczne progresji. Pacjenci, którzy nie doświadczyli drugiej progresji choroby lub zmarli w czasie analizy, lub którzy mieli drugą progresję lub zmarli po dwóch lub więcej pominiętych wizytach, zostali ocenieni w ostatniej możliwej do oceny analizie, kiedy wiadomo było, że żyją i nie mają drugiej progresji choroby.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem drugiej progresji choroby lub zgonu. HR w ramach finalnej analizy wyniósł 0,76 (95% CI: 0,59; 0,99).

Tabela 13. Skuteczność kliniczna OLA + ABI + prednizon/prednizolon vs ABI + prednizon/prednizolon (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2)

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych [^]	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=399	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=397	HR (95% CI)*	Wartość p
Czas do drugiej progresji choroby lub zgonu, mediana (miesiące)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku – ocena badacza	NR	NR	0,69 (0,51; 0,94)	<0,05 [^]
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku – ocena badacza	bd	bd	0,71 (0,54; 0,94)	0,0189*
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku – ocena badacza	NR	NR	0,76 (0,59; 0,99)	<0,05 [^]
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku – ocena badacza – subpopulacja bez mutacji BRCA	NR	NR	0,86 (0,65; 1,14)	>0,05 [^]
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku – ocena badacza – subpopulacja z mutacjami BRCA	NR	23,0	0,31 (0,13; 0,69)	<0,05 [^]

*wartości podane w referencji. [^]wartości określone przez Autorów Analizy na podstawie wartości 95% CI podanego w referencji. NR – nie osiągnięto. Bd – brak danych.



Rysunek 5. Krzywe czasu do drugiej kolejnej progresji choroby lub zgonu (PFS2), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, OLA + ABI + prednizon/prednizolon vs ABI + prednizon/prednizolon (i placebo) [analiza danych: październik 2022; ocena badacza] (Saad 2023)

OS

Finalną analizę przeżycia całkowitego przeprowadzono 12 października 2022 roku; w analizie tego punktu końcowego przyjęto dwustronną granicę dla istotności na poziomie 0,0377. Mediana okresu obserwacji dla przeżycia całkowitego w momencie przeprowadzenia finalnej analizy danych w październiku 2022 roku,

u pacjentów z cenzurowanymi danymi wynosiła 36,6 miesiąca (IQR: 34,1-40,3), w przypadku grupy badanej i 36,5 miesiąca (33,8-40,3) w przypadku grupy kontrolnej.

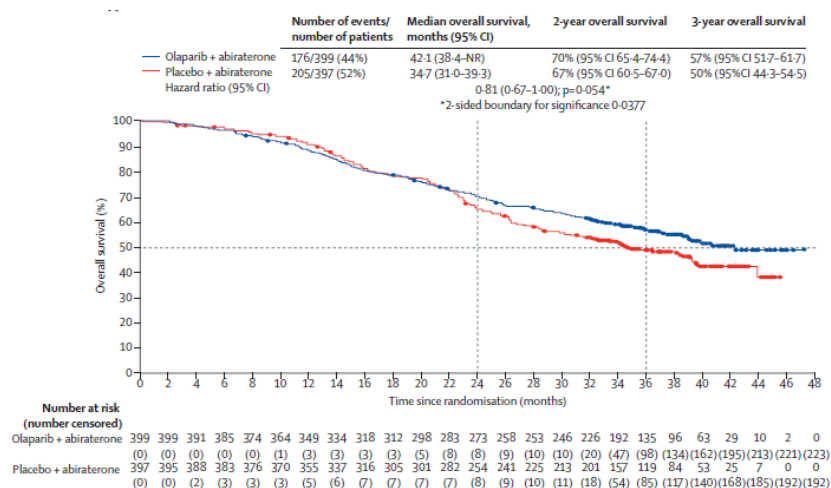
Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie przeżycia całkowitego, w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku jak również w czasie finalnej analizy danych w październiku 2022 roku.

Należy jednak zwrócić uwagę, iż mediana czasu przeżycia całkowitego była o 7,4 miesiąca dłuższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.

Tabela 14. Skuteczność kliniczna OLA + ABI + prednizon/prednizolon vs ABI + prednizon/prednizolon (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – przeżycie całkowite (OS)

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych [^]	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=399	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=397	HR (95% CI)*	Wartość p
Populacja ogólna (wszyscy pacjenci)					
Czas przeżycia całkowitego, mediana (miesiące)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku dojrzałość danych: 28,6% – ocena badacza	NR	NR	0,86 (0,66; 1,12)	0,29*
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku dojrzałość danych: 40,1% – ocena badacza	bd	bd	0,83 (0,66; 1,03)	0,1126*
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku dojrzałość danych: 47,9% – ocena badacza (95% CI)	42,1 (38,4; NR)	34,7 (31,0; 39,3)	0,81 (0,67; 1,00)	0,054*
Analiza w subpopulacjach – analiza danych zbieranych do października 2022 roku dojrzałość danych: 47,9% – ocena badacza #					
Czas przeżycia całkowitego, mediana (95% CI) (miesiące)	Pacjenci z mutacjami HRR (N=226)	NR (NR; NR)	28,5 (26,2; 34,4)	0,66 (0,45; 0,95)	<0,05 [^]
	Pacjenci bez mutacji HRR (N=552)	42,1 (37,3; NR)	38,9 (32,5; NR)	0,89 (0,70; 1,14)	>0,05 [^]
	Pacjenci z mutacjami BRCA (N=85)	NR (NR; NR)	23,0 (17,7; 34,2)	0,29 (0,14; 0,56)	<0,05 [^]
	Pacjenci bez mutacji BRCA (N=693)	39,6 (35,9; NR)	38,0 (32,2; 43,7)	0,91 (0,73; 1,13)	>0,05 [^]

*wartości podane w referencji. #18 pacjentów z nieznanym statusem HRR zostało wykluczonych z analizy w podgrupach; [^]wartości oszacowane przez Autorów Analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji. HRR – geny zaangażowane w naprawę DNA drogą rekombinacji homologicznej; NR – nie osiągnięto;



Rysunek 6. Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, OLA + ABI + prednizon/prednizolon vs ABI + prednizon/prednizolon (i placebo) [analiza danych: październik 2023; ocena badacza].

Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST)

Czas do pierwszej kolejnej terapii (z wyłączeniem radioterapii) zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej po przerwaniu randomizowanego leczenia lub wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej). Każdy pacjent, o którym nie było wiadomo, że zmarł w czasie analizy i nie było wiadomo, czy otrzymał kolejną terapię, został ocenzurowany w ostatnim znanym czasie jakby nie otrzymał pierwszej kolejnej terapii.

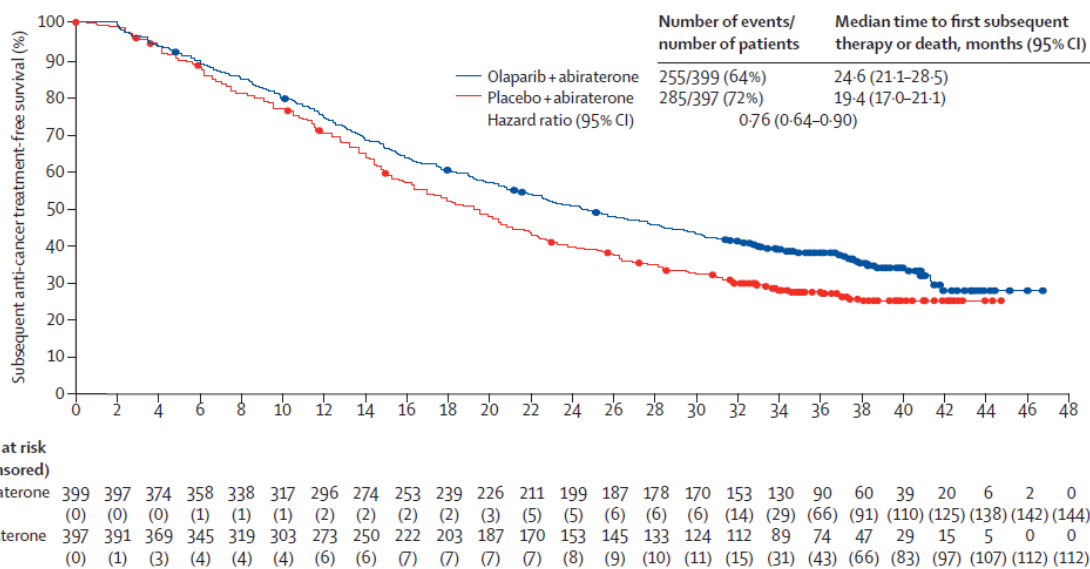
W czasie finalnej analizy w październiku 2022 roku, 179 (45%) z 399 pacjentów z grupy kontrolnej i 216 (54%) z 397 pacjentów z grupy badanej przyjęło kolejną terapię, najczęściej chemioterapię cytotoksyczną (290 [36%] z 796), którą otrzymało 123 (31%) z 399 pacjentów w grupie badanej w porównaniu do 167 (42%) z 397 pacjentów w grupie kontrolnej. Leki hormonalne nowej generacji (NHA) otrzymało 67 (17%) z 399 pacjentów w grupie badanej i 75 (19%) z 397 pacjentów w grupie kontrolnej, a inhibitory PARP zastosowano u dwóch (1%) z 399 pacjentów w badanej i pięciu (1%) z 397 pacjentów w grupie kontrolnej.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym czasem do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku, do 2022 roku jak i w finalnej analizie danych zbieranych do października 2022 roku (w tym w subpopulacji z mutacjami BRCA; w subpopulacji bez tego typu mutacji widoczny jedynie trend na korzyść wnioskowanej interwencji).

Tabela 15. Skuteczność kliniczna OLA + ABI + prednizon/prednizolon vs ABI + prednizon/prednizolon (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST).

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych [^]	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=399	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=397	HR (95% CI)*	Wartość p
Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, mediana (miesiące)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku – ocena badacza	25,0	19,9	0,74 (0,61; 0,90)	<0,05 [^]
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku – ocena badacza	bd	bd	0,76 (0,63; 0,90)	0,0032*
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku – ocena badacza (95% CI]	24,6 (21,1; 28,5]	19,4 (17,0; 21,1]	0,76 (0,64; 0,90)	<0,05 [^]
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku – ocena badacza – subpopulacja bez mutacji BRCA	24,0	19,9	0,84 (0,70; 1,01)	>0,05 [^]
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku – ocena badacza – subpopulacja z mutacjami BRCA	37,4	14,9	0,35 (0,21; 0,61)	<0,05 [^]

*wartości podane w referencji. [^]wartości określona przez Autorów Analizy na podstawie wartości 95% CI podanego w referencji.



Rysunek 7. Krzywe czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla OLA + ABI + prednizon/prednizolon vs ABI + prednizon/prednizolon (i placebo) [analiza danych: październik 2022; ocena badacza].

W czasie pierwotnej analizy danych (30 lipca 2021 roku) mediana czasu przeżycia do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej była dłuższa w grupie badanej i wynosiła 25,0 miesięcy w porównaniu z 19,9 miesiąca w grupie kontrolnej (różnica median: 5,1 miesiąca). W momencie finalnej analizy różnica median pomiędzy grupami wynosiła 5,2 miesiąca.

Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem

Zgłaszaną przez pacjentów jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) mierzono za pomocą wskaźników kwestionariusza FACT-P (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*).

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem, ocenianej na podstawie całkowitego wyniku w kwestionariuszu FACT-P (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – prostate*) oraz FACT-G (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*).

Tabela 16. Skuteczność kliniczna OLA + ABI + prednizon/prednizolon vs ABI + prednizon/prednizolon (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – ocena jakości życia związanej ze zdrowiem – całkowity wynik w kwestionariuszu FACT-P.

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych [^]	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo)	Różnica pomiędzy grupami (95% CI)*/WMD [^]	Wartość p [^]
Całkowity wynik w kwestionariuszu FACT-P podczas wszystkich wizyt – zmiana względem wartości wyjściowych, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku ⁰	-4,85, N=399	-4,03, N=397	Różnica: -0,82 (-3,56; 1,92)	>0,05
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku (SE, SD)	-5,18 (SE=1,021, SD=16,99), N=277	-4,59 (SE=1,043, SD=17,88), N=294	WMD=-0,59 (-3,45; 2,27)	>0,05
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku [95% CI]	-5,84 [-7,86; -3,81]	-5,30 [-7,38; -3,22]	Różnica: -0,54 (-3,00, 1,92)	>0,05
Całkowity wynik w kwestionariuszu FACT-G – zmiana względem wartości wyjściowych, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku	-4,65 (SE=0,761), SD=12,67), N=277	-3,85 (SE=0,778, SD=13,34), N=294	WMD=-0,80 (-2,94; 1,34)	>0,05
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku, kwadratów (SE, SD)	-5,06 (SE=0,766, SD=12,77) N=278	-4,35 (SE=0,787, SD=13,52) N=295	WMD=-0,71 (-2,87; 1,45)	>0,05

*wartości podane w referencji. [^]wartości określone przez Autorów Analizy na danych z referencji. FACT-P – *Functional Assessment of Cancer Therapy – prostate*. FACT-G – *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (wynik ogólny).

Punkty końcowe związane z oceną nasilenia bólu

Czas do progresji bólu (ang. *Time to Pain Progression*; TTPP) oceniano podczas drugiej analizy danych, przeprowadzonej w marcu 2022 roku i finalnej analizy w październiku 2022 roku, na podstawie Krótkiego Inwentarzu Bólu (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*; BPI-SF; pozycja 3.) oraz zużycia opioidów w celu uśmierzania bólu.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu do progresji bólu (HR=1,04, 95% CI: 0,73; 1,50; $p=0,7996$) w czasie analizy w marcu 2022 roku i w czasie analizy w październiku 2022 roku (HR=1,06; 95% CI: 0,75; 1,50; $p=0,75$ nominalne; mediana czasu nie została osiągnięta w żadnej z grup).

W badaniu oceniano także odsetek pacjentów stosujących opioidy w celu złagodzenia bólu nowotworowego⁰. Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka konieczności stosowania opioidowych leków przeciwbólowych (zarówno w czasie analizy danych w marcu 2022 roku HR=1,13, 95% CI: 0,76; 1,69; $p=0,4908$, jak i finalnej analizy w październiku 2022 roku; HR=1,21 (0,82; 1,79; $p=0,31$). Analizę nasilenia bólu w Krótkim Inwentarzu Bólu (BPI-SF) przeprowadzono w marcu 2022 roku.

Tabela 17. Skuteczność kliniczna OLA + ABI + prednizon/prednizolon vs ABI + prednizon/prednizolon (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – nasilenie bólu w Krótkim Inwentarzu Bólu (BPI-SF) (analiza danych zbieranych do marca 2022 roku i października 2022 roku).

Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=330	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=332	WMD/Różnica (95% CI)	Wartość p [^]
Dane zbierane do marca 2022 roku				
Zmiana względem wartości wyjściowych w nasileniu najgorszego bólu w BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) (SD)	-0,16 (SE=0,091, SD=1,65 [^])	-0,03 (SE=0,096; SD=1,75 [^])	-0,13 (-0,39; 0,13) [^]	>0,05
Zmiana względem wartości wyjściowych w nasileniu ciężkości bólu w BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) (SD)	-0,13 (SE=0,068; SD=1,24 [^])	-0,06 (SE=0,072; SD=1,31 [^])	-0,07 (-0,26; 0,12) [^]	>0,05
Zmiana względem wartości wyjściowych w ocenie wpływu bólu na codzienne życie BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) (SD)	-0,04 (SE=0,072; SD=1,31 [^])	0,08 (SE=0,077, SD=1,40 [^])	-0,12 (-0,33; 0,09) [^]	>0,05
Dane zbierane do października 2022 roku				
Zmiana względem wartości wyjściowych w nasileniu najgorszego bólu w BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	-0,09 (0,093)	0,03 (0,099)	Różnica: -0,12 (-0,35; 0,11)	>0,05
Zmiana względem wartości wyjściowych w nasileniu ciężkości bólu w BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	-0,08 (0,071)	-0,02 (0,076)	Różnica: -0,06 (-0,23; 0,12) [*]	>0,05
Zmiana względem wartości wyjściowych w ocenie wpływu bólu na codzienne życie BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	0,01 (0,074)	0,13 (0,079)	Różnica: -0,12 (-0,31; 0,06) [*]	<0,05

[^]wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji. ^{*}wartości podane w referencji.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie nasilenia najgorszego odczuwalnego bólu, nasilenia bólu jak również wpływu bólu na codzienne życie/aktywności, na podstawie oceny przeprowadzonej z zastosowaniem Krótkiego Inwentarzu Bólu (BPI-SF) w czasie analizy w marcu 2022 roku. Podobne zależności odnotowano w czasie finalnej analizy.

W czasie finalnej analizy w październiku 2022 roku, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 33,6 miesiąca dla grupy badanej i 32,1 miesiąca dla grupy kontrolnej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka progresji nasilenia bólu. Odsetek pacjentów, którzy nie doświadczyli progresji nasilenia bólu w grupie badanej vs grupa kontrolna wyniósł 76,9% vs 77,2% po 24 miesiącach i 70,7% vs 71,0% po 26 miesiącach.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna OLA + ABI + prednizon/prednizolon vs ABI + prednizon/prednizolon (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – pacjenci z progresją nasilenia bólu (analiza danych zbieranych do października 2022 roku).

Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo)	RR (95% CI) [^]	Wartość p [^]
Pacjenci z progresją nasilenia bólu podczas finalnej analizy danych, n/N (%)	68/399 (17,0%)	60/397 (15,1%)	1,13 (0,82; 1,55)	>0,05

[^]wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

Punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie – analizy eksploracyjne

Analizę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono dla pacjentów, z wyjściowo mierzalną chorobą, tj. 161 pacjentów z grupy badanej i 160 z grupy kontrolnej w czasie analizy pierwotnej w lipcu 2021 roku.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z:

- istotnie/istotnym statystycznie:
 - większą szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie;
 - większym prawdopodobieństwem uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie;
 - większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie na podstawie poziomu PSA;
 - wydłużeniem mediany czasu do progresji choroby określonej na podstawie wzrostu poziomu PSA;
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie:
 - prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby przez co najmniej 11 tygodni, progresji choroby czy kontroli choroby;

w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Skuteczność kliniczna OLA + ABI + prednizon/prednizolon vs ABI + prednizon/prednizolon (i placebo) – punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie.

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=161**	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=160**	OR*/RB*/HR* (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI) [^]
Obiektywna odpowiedź na leczenie#, n/N (%)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku	94 (58,4%)	77 (48,1%)	OR=1,60 (1,02; 2,53) RB=1,21 (0,99; 1,50)	<0,05* >0,05 [^]	-
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku – subpopulacja bez mutacji BRCA	175 [^] (51,1%) N=343	159 [^] (45,4%) N=350	RB=1,12 (0,96; 1,31)	>0,05 [^]	-
Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku	7 (4,3%)	10 (6,3%)	RB=0,70 (0,28; 1,72)	>0,05	-
Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku	87 (54,0%)	67 (41,9%)	RB=1,29 (1,03; 1,63)	<0,05	NNT=9 (5; 83)

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=161**	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=160**	OR*/RB*/ HR* (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)^
Stabilizacja choroby przez ≥11 tygodni, n (%)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku	42 (26,1%)	45 (28,1%)	RB=0,93 (0,65; 1,32)	>0,05	-
Progresja choroby, n (%)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku	22 (13,7%)	31 (19,4%)	RR=0,71 (0,43; 1,16)	>0,05	-
Wskaźnik kontroli choroby, n (%) \$	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku	132 (82,0%)	121 (75,6%)	RB=1,08 (0,97; 1,22)	>0,05	-
Potwierdzona odpowiedź na leczenie na podstawie poziomu PSA (tj. redukcja PSA o ≥50% względem wartości wyjściowej), n/N (%)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku	128^ (79,3%)	111^ (69,2%)	RB=1,15 (1,01; 1,31)	<0,05^	NNT=10 (6; 174)
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku	315/397 (79,3%)	274/396 (69,2%)	RB=1,15 (1,06; 1,25)	<0,05^	NNT=10 (7; 25)
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku – subpopulacja z mutacjami BRCA	40/47 (85,1%)	19/37 (51,4%)	RB=1,66 (1,23; 2,41)	<0,05^	NNT=3 (2; 8)
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku – subpopulacja bez mutacji BRCA	268/341 (78,6%)	250/350 (71,4%)	RB=1,10 (1,01; 1,20)	<0,05^	NNT=14 (8; 143)
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku – subpopulacja z mutacjami HRR	86/110 (78,2%)	72/114 (78,2%)	RB=1,24 (1,05; 1,48)	<0,05^	NNT=7 (4; 33)
Czas do progresji choroby określonej na podstawie poziomu PSA, mediana (miesiące)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku	NR	12,0	HR=0,55 (0,45; 0,68)	<0,05*	-
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku (95% CI)	24,18 (18,53; 29,74) N=399	12,02 (10,97; 13,83) N=397	HR=0,57 (0,47; 0,69)	<0,05^	-

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=161**	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=160**	OR*/RB^/ HR* (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)^
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku – subpopulacja z mutacjami BRCA (95% CI)	NR (NR; NR) N=47	5,59 (4,63; 6,45), N=38	HR=0,14 (0,07; 0,25)	<0,05^	-
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku – subpopulacja bez mutacji BRCA (95% CI)	20,01 (17,51; 28,32) N=343	13,08 (11,96; 14,75) N=350	HR=0,64 (0,52; 0,79)	<0,05^	-
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku – subpopulacja z mutacjami HRR (95% CI)	25,10 (17,51; NR) N=111	9,17 (6,54; 11,96) N=115	0,41 (0,29; 0,59)	<0,05^	-
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku – subpopulacja bez mutacji HRR (95% CI)	23,10 (17,45; 30,39) N=279	13,83 (11,96; 15,41) N=273	0,64 (0,50; 0,80)	<0,05^	-
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana (miesiące) (95% CI)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku	18,2 (12,81; NC)	12,9 (10,28; 18,46)	bd	-	-
Czas do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, mediana (miesiące) (95% CI)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku	2,2 (1,91; NC)	2,0 (1,94; 3,68)	bd	-	-

*wartości podane w referencji. ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji. #definiowana jako całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie; \$ Wskaźnik kontroli choroby po 24 tygodniach zdefiniowano jako najlepszą uzyskaną odpowiedź będącą całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie i pozostawanie w badaniu bez progresji po 23 tygodniach lub z czasem trwania stabilnej choroby wynoszącym co najmniej 23 tygodnie po randomizacji (24 tygodnie minus 1 tydzień, aby umożliwić wczesną ocenę w oknie czasowym, w którym prowadzono ocenę); ** chyba, że oznaczono inaczej; NR – nie osiągnięto, NC – niemożliwe do oszacowania; PSA – swoisty antygen sterczowy.

Porównanie pośrednie OLA + ABI vs ENZ (metaanaliza Lang 2023/Shen 2023)



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie OLA + ABI + prednizol/prednizolon vs ABI + prednizol/prednizolon

Dane z finalnej analizy (zbierane do października 2022 roku)

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia (NNH=7);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=11);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii (NNH=14);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania terapii/redukcji/modyfikacji dawkowania (NNH=7);

Tabela 23. Profil bezpieczeństwa OLA + ABI + prednizol/prednizolon vs ABI + prednizol/prednizolon (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – profil bezpieczeństwa (analiza danych zbieranych do października 2022 roku).

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=398	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=396	RR (95% CI) [^]	Wartość p [^]	NNT/NNH (95% CI) [^]
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia	222 (55,8%) [^]	171 (43,2%) [^]	1,29 (1,12; 1,49)	<0,05	NNH=7 (5; 17)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	161 (40,5%) [^]	126 (31,8%) [^]	1,27 (1,06; 1,53)	<0,05	NNH=11 (6; 51)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	71 (17,8%) [^]	43 (10,9%) [^]	1,64 (1,16; 2,34)	<0,05	NNH=14 (8; 47)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wstrzymania terapii/redukcji/modyfikacji dawkowania	112 (28,1%) [^]	56 (14,1%) [^]	1,99 (1,49; 2,66)	<0,05	NNH=7 (5; 11)

[^]wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

Dane z pierwotnej analizy (zbierane do dnia 30 lipca 2021 roku)

Do najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) w grupie leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem należały: niedokrwistość, zmęczenie/osłabienie i nudności.

Niedokrwistość była najczęstszym zdarzeniem niepożądającym w ramieniu stosującym olaparyb, a 34% z tych 183 zdarzeń udało się opanować przez przerwanie podawania leku, 23% przez zmniejszenie dawki, a 8% spowodowało przerwanie leczenia.

Tabela 24. Profil bezpieczeństwa OLA + ABI + prednizol/prednizolon vs ABI + prednizol/prednizolon (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – poszczególne TEAE dowolnego stopnia nasilenia, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów z którejkolwiek z grup (analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku).

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=398	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=396	RR/Peto OR (95% CI) [^]	Wartość p [^]	NNT/NNH (95% CI) [^]
Niedokrwistość #	183 (46,0%)	65 (16,4%)	2,80 (2,20; 3,59)	<0,05	NNH=3 (2; 4)
Zmęczenie lub osłabienie	148 (37,2%)	112 (28,3%)	1,31 (1,08; 1,61)	<0,05	NNH=11 (6; 42)
Nudności	112 (28,1%)	50 (12,6%)	2,23 (1,65; 3,02)	<0,05	NNH=6 (4; 9)

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizon, N=398	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizon (+ placebo), N=396	RR/Peto OR (95% CI) [^]	Wartość p [^]	NNT/NNH (95% CI) [^]
Biegunka	69 (17,3%)	37 (9,3%)	1,86 (1,28; 2,70)	<0,05	NNH=12 (7; 30)
Zaparcia	69 (17,3%)	55 (13,9%)	1,25 (0,90; 1,73)	>0,05	-
Ból pleców	68 (17,1%)	73 (18,4%)	0,93 (0,69; 1,25)	>0,05	-
Obniżenie apetytu	58 (14,6%)	23 (5,8%)	2,51 (1,59; 3,97)	<0,05	NNH=11 (7; 21)
Wymioty	52 (13,1%)	36 (9,1%)	1,44 (0,97; 2,14)	>0,05	-
Ból stawów	51 (12,8%)	70 (17,7%)	0,72 (0,52; 1,01)	>0,05	-
Nadciśnienie	50 (12,6%)	65 (16,4%)	0,77 (0,54; 1,07)	>0,05	-
Zawroty głowy	43 (10,8%)	25 (6,3%)	1,71 (1,07; 2,74)	<0,05	NNH=22 (11; 164)
Obrzęk obwodowy	41 (10,3%)	45 (11,4%)	0,91 (0,61; 1,35)	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych	41 (10,3%)	31 (7,8%)	1,32 (0,85; 2,05)	>0,05	-
Inne					
Niewydolność serca	6 (1,5%)	5 (1,3%)	1,19 (0,39; 3,66)	>0,05	-
Zespół mielodysplastyczny lub ostra białaczka szpikowa	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Nowe nowotwory pierwotne	12 (3,0%)	10 (2,5%)	1,19 (0,53; 2,67)	>0,05	-
Zapalenie płuc	3 (0,8%)	3 (0,8%)	0,99 (0,23; 4,29)	>0,05	-
Infekcja COVID-19	33 (8,3%)	18 (4,5%)	1,82 (1,05; 3,17)	<0,05	NNH=26 (13; 290)
Zdarzenia zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe (zgodnie z terminologią MedDRA)					
Tętnicze	8 (2,0%)	10 (2,5%)	0,80 (0,33; 1,94)	>0,05	-
Żyłne	29 (7,3%)	13 (3,3%)	2,22 (1,19; 4,17)	<0,05	NNH=24 (13; 108)
Zatorowość płucna (dowolnego stopnia nasilenia; przy czym wszystkie przypadki były ≥3 stopnia nasilenia)	26 (6,5%)	7 (1,8%)	3,70 (1,66; 8,25)	<0,05	NNH=20 (12; 47)
Ciężka zatorowość płucna	13 (3,3%)	3 (0,8%)	4,31 (1,33; 14,03)	<0,05	NNH=39 (20; 158)
Zatorowość płucna związana przyczynowo ze stosowaniem olaparybu/placebo	7 (1,8%)	2 (0,5%)	3,48 (0,83; 14,69)	>0,05	-
Zatorowość płucna wymagająca wstrzymania stosowania olaparybu/placebo	8 (2,0%)	1 (0,3%)	7,96 (1,30; 48,93)	<0,05	NNH=56 (27; 271)
Zatorowość płucna wymagająca wstrzymania stosowania abirateronu	6 (1,5%)	1 (0,3%)	5,97 (0,95; 37,67)	>0,05	-
Zatorowość płucna zakończona zgonem	1 (0,3%) [^]	0 (0%)	Peto OR=7,35 (0,15; 370,52)	>0,05	-
Zatorowość płucna prowadząca do wstrzymania dawkowania	8 (2,0%)	6 (1,5%)	1,33 (0,49; 3,63)	>0,05	-
Zakrzepica żył głębokich	7 (1,8%)	3 (0,8%)	2,32 (0,66; 8,20)	>0,05	-

[^]wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji. # Niedokrwistość obejmowała niedokrwistość, obniżony poziom hemoglobiny, zmniejszoną liczbę czerwonych krwinek, zmniejszony poziom hematokrytu, erytropenię, niedokrwistość makrocytową, niedokrwistość normochromiczną, niedokrwistość normochromiczną normocytarną i niedokrwistość normocytarną; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*). Pacjenci byli liczeni raz dla każdego rodzaju zdarzenia niepożądanego i byli zgłaszani niezależnie od oceny związku przyczynowego dokonanej przez badaczy. Uwzględniono zdarzenia niepożądane, których początek lub nasilenie wystąpiło w dniu lub po dacie podania pierwszej dawki i do 30 dni włącznie po przerwaniu randomizowanego leczenia.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowe zapytanie od MZ

Wraz ze zleceniem MZ wystosowano prośbę o odniesienie się do kwestii zasadności ograniczenia wskazania tylko do pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) z mutacją *BRCA*: „Czy należy przedmiotową populację pacjentów zawęzić tylko do pacjentów z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2*?”

Terapia z użyciem PARPi (w tym olaparyb) jest stosowana od lat u pacjentek z rakiem piersi i jajnika i pacjentów z rakiem prostaty z mutacjami w genach *BRCA* (jedne z najczęściej badanych genów *HRR* u pacjentów z mCRPC). Terapia OLA+ABI wywołuje interakcje pomiędzy ścieżką sygnalizacji receptora androgenowego i ścieżką naprawy DNA. W konsekwencji, abirateron powoduje zwiększenie skuteczności olaparybu w przypadku guzów bez mutacji *BRCA*, a olaparyb może zwiększać skuteczność terapii hormonalnej; postuluje się, że stosowanie w skojarzeniu PARPi z abirateronem wywołuje u pacjentów fenotyp *BRCA*-podobny (ang. *BRCA-ness*). Około 10% pacjentów z mCRPC posiada mutacje w obrębie genów *BRCA*⁸.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono metaanalizę Yang 2023, w której przedstawiono m.in. wyniki badania PROpel (olaparyb+abirateron vs placebo+abirateron) oraz MAGNITUDE (niraparyb+abirateron vs placebo+abirateron). Dodatkowo, w publikacji przedstawiono wyniki analizy w subpopulacjach takich jak *BRCAM* i nie-*BRCAM*.

Oceny FDA, EMA i NICE

W 2020 FDA⁹ pozytywnie zaopiniowała terapię olaparybem u pacjentów z mCRPC z mutacjami germinalnymi lub somatycznymi w genach *HRR* (ang. *homologous recombination repair*), po terapii enzalutamidem lub abirateronem. W 2023¹⁰ na podstawie wyników badania PROpel wydała pozytywną opinię dotyczącą terapii skojarzonej OLA+ABI, jednakże jedynie w przypadku pacjentów z mCRPC z mutacjami germinalnymi lub somatycznymi w genach *BRCA*. FDA sugeruje, że wyniki w grupie *BRCAM* odpowiadają w znacznej mierze za zwiększone rPFS w ogólnej populacji pacjentów biorących udział w badaniu. W badaniu PROpel wykonano eksploracyjną analizę w podgrupach pacjentów z mCRPC przyjmujących OLA+ABI vs PLC+ABI. Zaobserwowano IS zwiększenie rPFS oraz statystycznie nieistotnie większy OS u pacjentów zarówno z mutacjami w genach *BRCA* (N=85) jak i w populacji ogólnej (N=711) w porównaniu do stosujących jedynie ABI. Należy zauważyć, że w populacji *BRCAM* korzyści były większe (odpowiednio dla *BRCAM* vs nie-*BRCAM*: rPFS HR=0,24, (95% CI: 0,12; 0,45) vs 0,77 (95% CI: 0,63; 0,96) oraz OS: HR=0,30 (95% CI: 0,15; 0,59 vs 0,92 (95% CI: 0,74; 1,14). Dla pacjentów z *BRCAM* stosujących OLA+ABI nie osiągnięto mediany rPFS, natomiast dla grupy ABI wyniosła ona 8 miesięcy. Dodatkowo, terapia skojarzona OLA+ABI skutkowała zwiększeniem toksyczności (m.in. pojawienie się anemii wymagającej transfuzji u 18% pacjentów).

Natomiast EMA przychyliła się do wniosku firmy i wydała pozwolenie na stosowanie OLA+ABI niezależnie od statusu *BRCA*. W dokumencie¹¹ napisano, że w analizach subpopulacji nie zauważono znaczących różnic w porównaniu do populacji ogólnej. Dla punktu odcięcia DCO1 (15.01.2019 r.) oraz DCO2 (21.07.2020 r.) wykazano większe korzyści terapii dla pacjentów *BRCAM* w porównaniu do nie-*BRCA*, mając na uwadze, że zauważono pozytywny trend w rPFS oraz OS w ogólnej populacji pacjentów. W opinii EMA, wyniki badania PROpel nie wykluczają pozytywnego wpływu terapii na ogólną populację pacjentów, a nie jedynie zawężonej do *BRCAM*. Obecnie, szczególnie w punkcie końcowym OS nie zauważono IS różnicy u pacjentów stosujących OLA+ABI czy też PLC+ABI.

W 2024 r. NICE¹² wydało wytyczne dotyczącej technologii (ang. *technology appraisal guidance*) dla terapii OLA+ABI, w którym wydano pozytywną rekomendację dot. finansowania OLA+ABI w całej populacji pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia jest niewskazana. Również w tym dokumencie zauważono, że korzyści z terapii były większe w grupie *BRCAM* niż w populacji ogólnej. Dla OS przedstawione wyniki wyniosły dla populacji *BRCAM* HR=0,29 (95%: 0,14; 0,56), dla populacji ogólnej HR=0,81 (95% CI: 0,67; 1,00) oraz nie-*BRCAM* HR=0,91, 95% CI: 0,73; 1,13). Również dla rPFS największe korzyści zaobserwowano w grupie *BRCAM*.

⁸ Giesen 2023, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta951/chapter/committee-discussion#enzalutamide-and-abiraterone-clinical-equivalence>

⁹ <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-olaparib-hrr-gene-mutated-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer>, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208558s014lbl.pdf

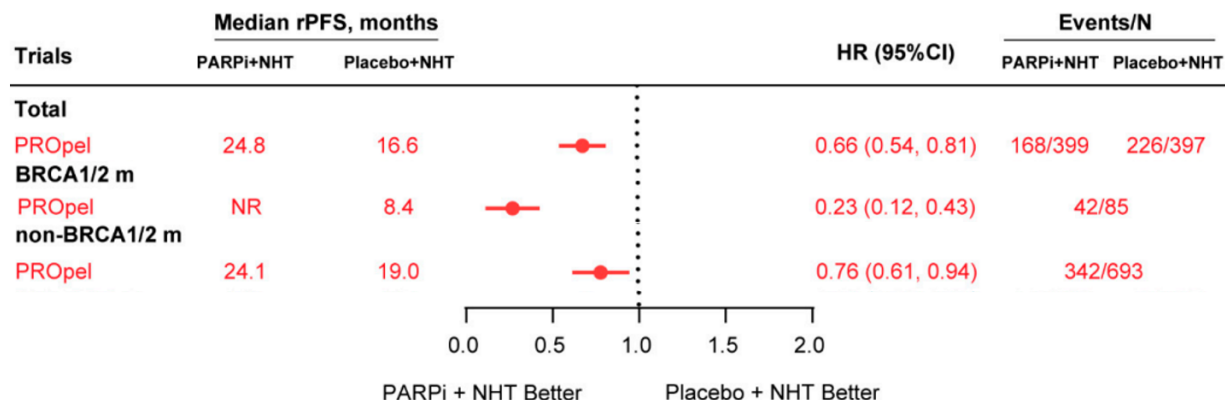
¹⁰ <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-olaparib-abiraterone-and-prednisone-or-prednisolone-brca-mutated-metastatic-castration>, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/208558s025lbl.pdf

¹¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0053-epar-assessment-report-variation_en.pdf

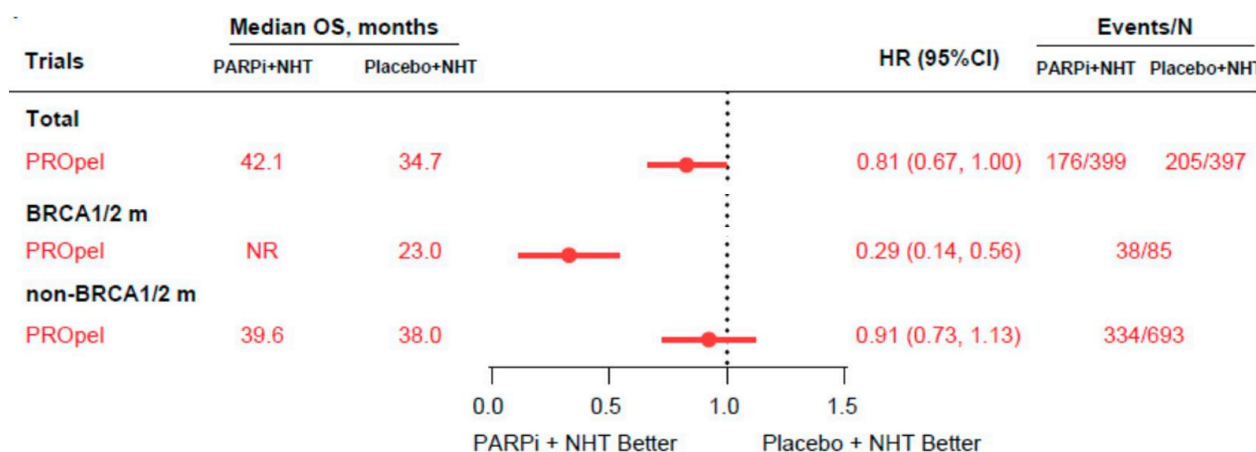
¹² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta951/chapter/committee-discussion#enzalutamide-and-abiraterone-clinical-equivalence>

NICE, podobnie jak FDA, zwróciło uwagę na znaczącą różnicę we względnej efektywności terapii pomiędzy pacjentami *BRCAM* oraz nie-*BRCAM*. Mimo to, ze względu na mechanizm działania leków w skojarzeniu, NICE wnioskuje, że zarówno pacjenci *BRCAM* oraz nie-*BRCAM* odniosą korzyści z terapii OLA+ABI – w grupie nie-*BRCAM* OS wyniosło jedynie około 2 miesiące, jednakże PFS osiągnął wartość 8 miesięcy.

Porównanie rPFS i OS terapii OLA+ABI na podstawie metaanalizy Yang 2023.



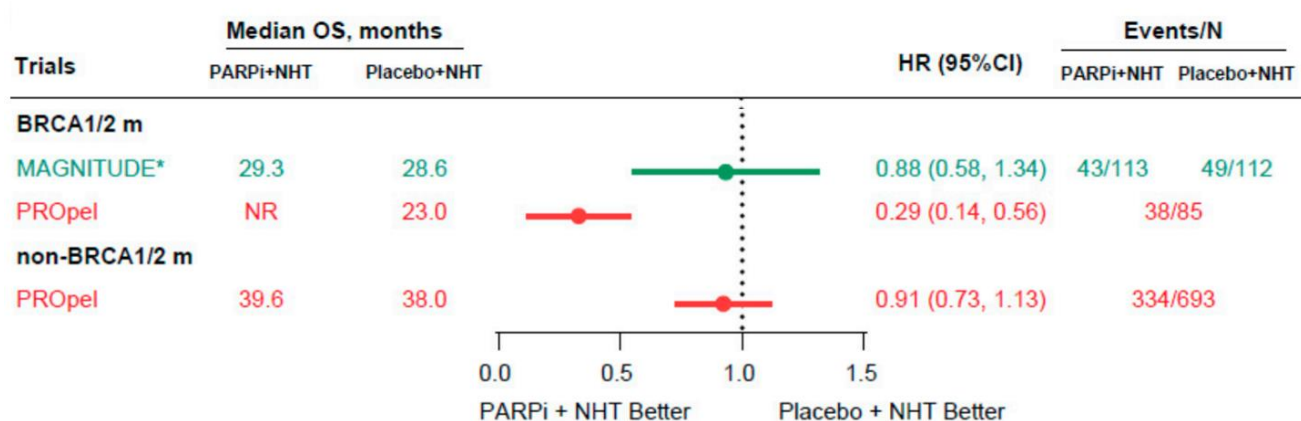
Ryc. 8. Wykres *forest plot* ukazujący wyniki rPFS u pacjentów stosujących OLA+ABI w wybranych subpopulacjach (*BRCAM*, nie-*BRCAM* oraz populacja ogólna) z badania PROpel (metaanaliza Yang 2023). NR – nie osiągnięto mediany czasu przeżycia, NHT – nowoczesne terapie hormonalne.



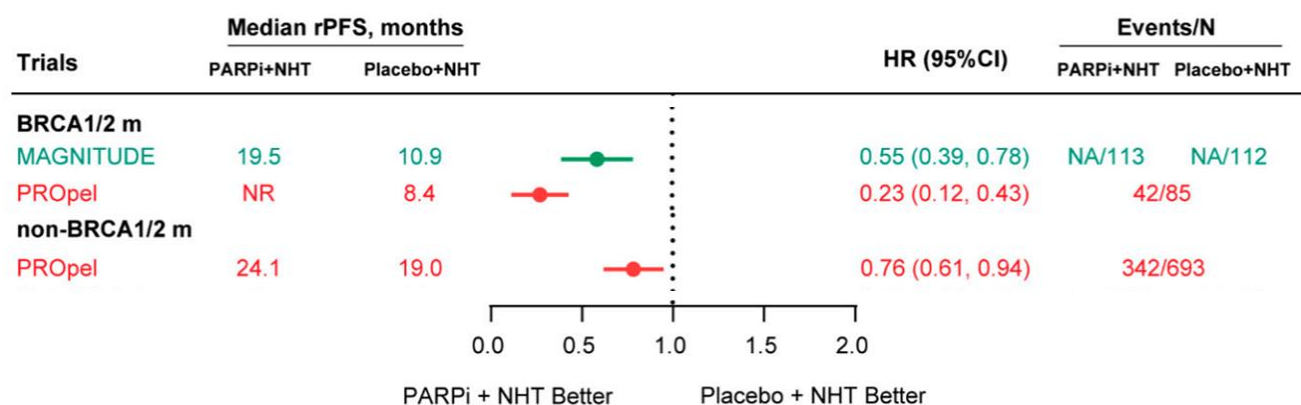
Ryc. 9. Wykres *forest plot* przedstawiający wyniki OS u pacjentów stosujących OLA+ABI w wybranych subpopulacjach (*BRCAM*, nie-*BRCAM* oraz populacja ogólna) z badania PROpel (Yang 2023). NR – nie osiągnięto mediany czasu przeżycia, NHT – nowoczesne terapie hormonalne.

W metaanalizie Young przedstawiono analizę wyników badania PROpel w subpopulacjach, m.in. w grupach *BRCAM*, nie-*BRCAM* oraz w populacji ogólnej. Wszyscy pacjenci uzyskali znacząco dłuższy rPFS w grupie przyjmującej OLA+ABI w porównaniu do grupy kontrolnej. Jednakże, największe korzyści obserwowano u pacjentów z *BRCAM* (około 11% wszystkich pacjentów), szczególnie w punkcie końcowym OS: dla *BRCAM* HR=0,29 (95% CI: 0,14; 0,56) vs dla nie-*BRCAM* HR=0,91 (95% CI: 0,73; 1,13) vs dla populacji ogólnej HR=0,81 (95% CI: 0,67; 1,00). Dla rPFS również w subpopulacji *BRCAM* obserwowano największe korzyści: dla *BRCAM* HR=0,23 (95% CI: 0,12; 0,43) vs dla nie-*BRCAM* HR=0,79 (95% CI: 0,61; 0,94) vs dla populacji ogólnej HR=0,66 (95% CI: 0,54; 0,81).

Autorzy zwracają uwagę, że te wyniki zdają się sugerować, iż terapia skojarzona OLA+ABI może przynosić największe korzyści u pacjentów z mutacjami w genach *HRR* (w tym *BRCAM*) w pierwszej linii terapii mCRPC oraz w ich ocenie wyniki te są spójne z poprzednimi badaniami (PROREPAIR-B oraz NCT02125357).

Niraparyb+abirateron jako dodatkowy komparator

Ryc. 10. Wykres *forest plot* przedstawiający wyniki OS u pacjentów stosujących OLA+ABI oraz NIR+ABI w wybranych subpopulacjach (BRCAm, nie-BRCAm) z badania PROpel (Yang 2023). NR – nie osiągnięto mediany czasu przeżycia, NHT – nowoczesne terapie hormonalne.



Ryc. 11. Wykres *forest plot* przedstawiający wyniki rPFS u pacjentów stosujących OLA+ABI oraz NIR+ABI w wybranych subpopulacjach (BRCAm, nie-BRCAm) z badania PROpel (Yang 2023). NR – nie osiągnięto mediany czasu przeżycia, NHT – nowoczesne terapie hormonalne.

W publikacji Yang 2023 przedstawiono również wyniki badania MAGNITUDE (NIR+ABI). Badania RCT PROpel i MAGNITUDE różnią się kryteriami włączenia pacjentów: do PROpel włączana była cała populacja pacjentów z mCRPC, bez wcześniejszego zbadania statusu mutacji w genach *HRR*, natomiast w MAGNITUDE pacjenci zostali przydzieleni do interwencji ze względu na mutacje w *HRR*. W badaniu MAGNITUDE, rPFS w grupie pacjentów z *BRCAm* wyniósł HR=0,55 (95% CI: 0,39; 0,78), w porównaniu do PROpel HR=0,23 (95% CI: 0,12; 0,43). Należy zauważyć, że w PROpel grupa z *BRCAm* była stosunkowo mała (N=85, około 11% populacji ogólnej). Dane dla punktu końcowego OS w MAGNITUDE nie są jeszcze w pełni dojrzałe, ale analiza tymczasowa wskazuje na wartość HR=0,88 (95% CI: 0,58; 1,34) i jest on wyższy niż w PROpel w grupie *BRCAm* HR=0,29 (95% CI: 0,14; 0,56).

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Lynparza przeszukano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Dodatkowe komunikaty:

- 22-27 czerwca 2024 Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
EMA oświadczyła, że przedłużone zostaje pozwolenie na stosowanie Lynparzy w zarejestrowanych wskazaniach

Dodatkowe informacje na podstawie ChPL Lynparza

Do najczęściej obserwowanych ($\geq 10\%$) działań niepożądanych należą: nudności, uczucie zmęczenia/astenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, neutropenia, zaburzenia smaku, kaszel, leukopenia, zawroty głowy, duszność i niestrawność.

Pozostałe szczegółowe informacje i komunikaty nt. bezpieczeństwa można odnaleźć w rozdziale 15.7.1 AKL wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

Wyniki AKL wnioskodawcy wskazują, na istotną przewagę OLA+ABI+prednizon/prednizolon nad ABI + prednizon/prednizolon w zakresie PFS, oraz PFS2. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie OS, czasu do następnej terapii przeciwnowotworowej oraz w zakresie oceny jakości życia.

W ramach porównania olaparybu z enzalutamidem

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania terapii/redukcji/modyfikacji dawkowania.

Jako najważniejsze ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowano:

- Brak bezpośredniego porównania z dodatkowym komparatorem – enzalutamidem, przeprowadzone zostało jedynie porównanie pośrednie,
- Brak możliwości weryfikacji poprawności metaanalizy Lang 2023/Shen 2023 – analiza zlecona na potrzeby wnioskodawcy, nieopublikowana,

- Brak randomizacji pacjentów ze względu na mutację w *BRCA* oraz niewielka liczba pacjentów w tej subpopulacji w badaniu PROpel.

Dodatkowo, mając na uwadze możliwość włączenia do refundacji produktu leczniczego Akeega (niraparyb w skojarzeniu z abirateronem) w przypadku pacjentów z obecnymi mutacjami w genach *BRCA* może on stanowić potencjalny komparator dla wnioskowanej interwencji.

W publikacji Yang 2023 przedstawiono wyniki badań m.in. dla MAGNITUDE (NIR+ABI) i PROpel (OLA+ABI). Badania RCT PROpel i MAGNITUDE różnią się kryteriami włączenia pacjentów: do PROpel włączana była cała populacja pacjentów z mCRPC, bez wcześniejszego zbadania statusu mutacji w genach *HRR*, natomiast w MAGNITUDE pacjenci zostali przydzieleni do interwencji ze względu na mutacje w *HRR*. W badaniu MAGNITUDE, rPFS w grupie pacjentów z *BRCAM* wyniósł HR=0,55 (95% CI: 0,39; 0,78), w porównaniu do PROpel HR=0,23 (95% CI: 0,12; 0,43).

Należy zauważyć, że w PROpel grupa z *BRCAM* była stosunkowo mała (N=85, około 11% populacji ogólnej). Dane dla punktu końcowego OS w MAGNITUDE nie są jeszcze w pełni dojrzałe, ale analiza tymczasowa wskazuje, że HR=0,88 (95% CI: 0,58; 1,34) i jest wyższy niż w PROpel w grupie *BRCAM* HR=0,29 (95% CI: 0,14; 0,56).

Zgodnie z treścią zlecenia MZ, w ramach niniejszej AWA przeprowadzono porównanie wyników u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego w zależności od występowania mutacji *BRCA*.

W metaanalizie Young przedstawiono analizę wyników badania PROpel w subpopulacjach, m.in. w grupach *BRCAM*, *nie-BRCAM* oraz w populacji ogólnej. Wszyscy pacjenci uzyskali znacząco dłuższy rPFS w grupie przyjmującej OLA+ABI w porównaniu do grupy kontrolnej. Jednakże, największe korzyści obserwowano u pacjentów z *BRCAM* (około 11% wszystkich pacjentów). Wyniki dla punktu końcowego rPFS wyniosły:

- dla *BRCAM* HR=0,23 (95% CI: 0,12; 0,43) vs
- dla *nie-BRCAM* HR=0,79 (95% CI: 0,61; 0,94) vs
- dla populacji ogólnej HR=0,66 (95% CI: 0,54; 0,81)

Różnice w HR były szczególnie zauważalne w punkcie końcowym OS:

- dla *BRCAM* HR=0,29 (95% CI: 0,14; 0,56) vs
- dla *nie-BRCAM* HR=0,91 (95% CI: 0,73; 1,13) vs
- dla populacji ogólnej HR=0,81 (95% CI: 0,67; 1,00)

Autorzy zwracają uwagę, że te wyniki zdają się sugerować, iż terapia skojarzona OLA+ABI może przynosić największe korzyści u pacjentów z mutacjami w *HRR* (w tym *BRCAM*) w pierwszej linii terapii mCRPC i wyniki te są spójne z poprzednio opublikowanymi badaniami (PROREPAIR-B oraz NCT02125357).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej (AE) i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Lynparza w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem porównano z:

- abirateronem stosowanym z prednizonem lub prednizolonem,
- monoterapią enzalutamidem.

Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjentów).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 40-letni horyzont czasowy (dożywotni). Długość cyklu zaimplementowana w modelu wyniosła [redacted].

Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

Model

Dostarczony przez wnioskodawcę model kosztów użyteczności jest [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

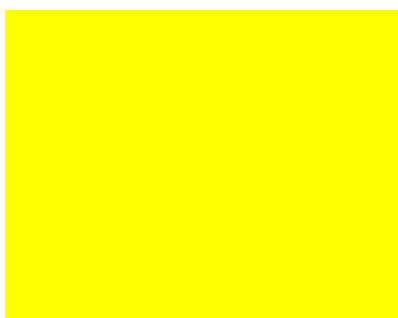
[redacted]

[redacted]

Schemat modelu przedstawiono na rycinach poniżej.



Rysunek 12. Schemat modelu wnioskodawcy – [redacted]



Rysunek 13. Schemat modelu wnioskodawcy – [redacted]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 3 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

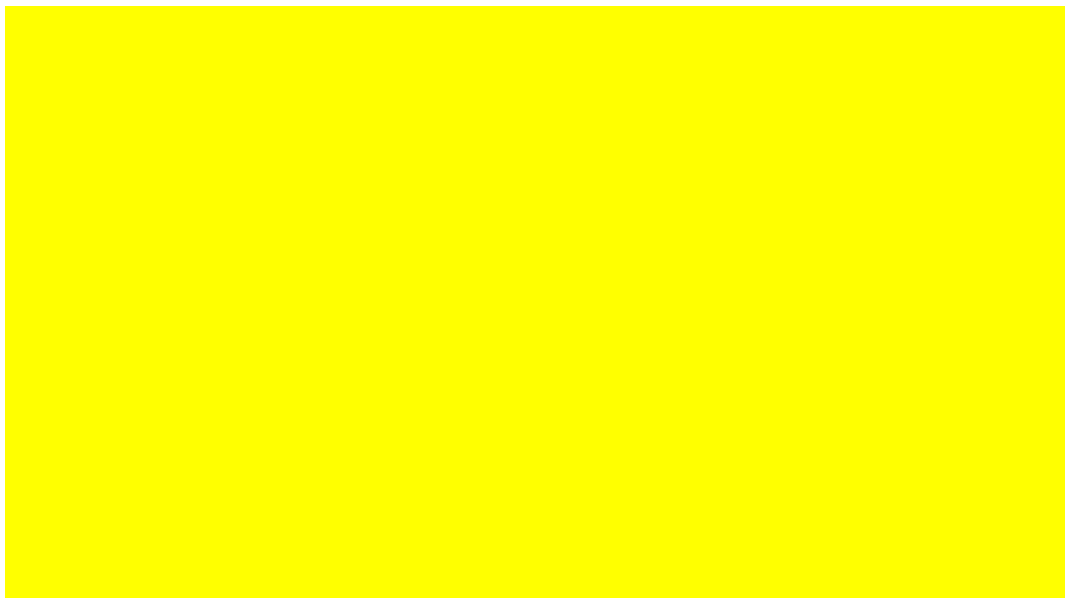
Skuteczność kliniczną oparto na podstawie danych z badania PROpel przy ocenie wyników zdrowotnych olaparybu z abirateronem oraz samego abirateronu, OLA + ABI + P vs ABI + P:

[redacted]

W celu oszacowania wyników zdrowotnych w grupie enzalutamidu uwzględniono wyniki meta-analizy sieciowej porównującej enzalutamid z abirateronem, ABI + P vs ENZ:

[redacted]

[redacted]

**Rysunek 14.****Uwzględnione koszty**

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt olaparybu;
- koszty programu lekowego – wydania leku w programie, podania, monitorowania;
- koszty pozostałych leków;
- koszt standardowej opieki medycznej i monitorowania leczenia (przyjęto, że pacjenci objęci programem lekowym B.56. będą mieli rozliczany roczny ryczałt za diagnostykę w miejsce opieki standardowej);
- koszt leczenia działań niepożądanych;
- koszt opieki końca życia.

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Lynparza będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, [redacted] Koszt dobowej terapii olaparybem (4 tabletki) wynosi [redacted] Koszt pozostałych leków refundowanych określono na podstawie:

- średniego kosztu odnotowanego w marcu 2024 roku w oparciu o komunikat DGL (abirateron, docetaksel, karboplatyna),
- średniego kosztu odnotowanego w 2023 roku w oparciu o sprawozdania i raport refundacyjny NFZ (enzalutamid, rad-223),
- aktualnych cen wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 1 kwietnia 2024 r., w przypadku leków nabywanych w aptece (prednizolon).

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.



Tabela 28. Koszty produktu leczniczego Lynparza

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]	Kwota ref. NFZ [PLN]
1	1000 tabletek	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
	1000 tabletek	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
2	1000 tabletek	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
	1000 tabletek	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; Nd. – Nie dotyczy; UCZ – rządowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Tabela 29 Uwzględnione koszty jednostkowe leków

Substancja czynna jednostka	Koszt NFZ [PLN]	Koszt pacjent [PLN]	Źródło
Abirateron, 1 mg	0,0249	0	Komunikat DGL z dnia 22.05.2024.
Docetaksel, 1 mg	0,8568	0	Komunikat DGL z dnia 22.05.2024.
Karboplatyna, 1 mg	0,2174	0	Komunikat DGL z dnia 22.05.2024.
Enzalutamid, 1 mg	1,9240*	0	– 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., – NFZ. Raport refundacyjny z dnia 01.03.2024 za okres sty – gru 2023.
Kabazitaksel, 1 mg	55,7816	0	Komunikat DGL z dnia 22.05.2024.
Rad-223, 1 kBq	1,1227*	0	– 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., – NFZ. Raport refundacyjny z dnia 01.03.2024 za okres sty – gru 2023.
Prednizolon, 1 mg	0,0779	0,0250**	– Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 r., – Raport refundacyjny z dnia 06.05.2024. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–luty 2024 r.

* dane z korektą marży hurtowej (6% w miejsce obowiązującej przez większość 2023 roku marży 5%)

** koszt uwzględniony jedynie w analizie wrażliwości

Użyteczności stanów zdrowia

Do określenia użyteczności stanów zdrowia wykorzystano dane dot. EQ-5D-5L z badania PROpel oszacowane z uwzględnieniem norm angielskich. Nie dysponowano dostępem do surowych danych z badania PROpel, wobec czego nie uwzględniono polskich norm EQ-5D-5L. Uwzględniono dwa stany – przed progresją i po progresji, wagi użyteczności były wyłącznie zależne od stanu, nie zaś od stosowanej terapii. W modelu uwzględniono redukcję użyteczności z uwagi na wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu wnioskodawcy

Stan	Waga użyteczności	SE	Źródło
Przed progresją	1	0,05	PROpel
Po progresji	0,8	0,05	PROpel

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	OLA + ABI + P	OLA + ABI	OLA + ABI + P	ENZ
[REDACTED]				
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	
ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]				
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	
ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w miejsce abirateronu stosowanym w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz w miejsce monoterapii enzalutamidem jest [REDACTED]. Oszacowany ICUR z perspektywy płatnika publicznego wyniósł:

- [REDACTED] dla porównania OLA + ABI + P vs OLA + ABI,
- [REDACTED] dla porównania OLA + ABI + P vs ENZ.

Powyższe wartości znajdują się [REDACTED] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, została przedstawiona w tabeli poniżej. W perspektywie płatnika publicznego oszacowana wartość progowa jest:

- [REDACTED] dla porównania względem abirateronu,
- [REDACTED] dla porównania względem enzalutamidu.

¹⁴ 190 380 PLN

Tabela 32. Ceny progowe oszacowane w AE wnioskodawcy perspektywa NFZ

Prezentacja leku	Progowa cena zbytu netto za opakowanie [PLN]			
	vs ABI + P		vs ENZ	
100 mg				
150 mg				

W związku z wykazaniem przewagi wnioskowanej technologii tj. schematu OLA + ABI + P nad ABI + P w zakresie rPFS w randomizowanym badaniu klinicznym PROpel w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości znajduje się w rozdz. 3.8 AE wnioskodawcy.

5.2.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej AW przetestowano łącznie 115 wariantów analizy, uwzględniające m.in alternatywny 20-letni oraz 50-letni horyzont czasowy, alternatywne modelowanie krzywych OS, PFS oraz TTD, alternatywne zestawy użyteczności oraz perspektywę wspólną. Dodatkowo przedstawiono wariant, w którym założono brak różnic w PFS i OS między olaparybem + abirateronem a enzalutamidem (szczegóły: rozdz. 3.8 AE wnioskodawcy).

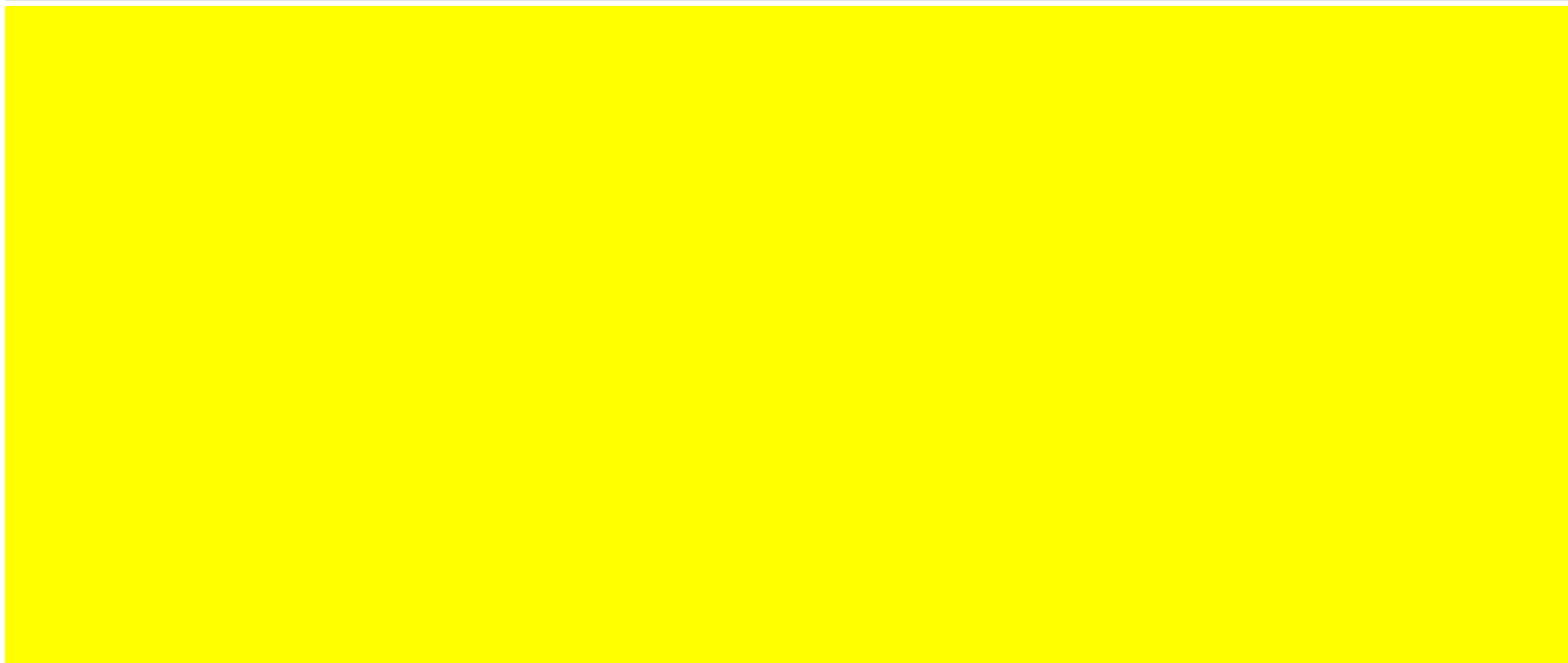
Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej. Dla porównania OLA + ABI + P względem OLA + ABI

W przypadku porównania OLA + ABI + P względem ENZ z

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości zostały przedstawione na wykresach poniżej.



Rysunek 15.



Rysunek 16.



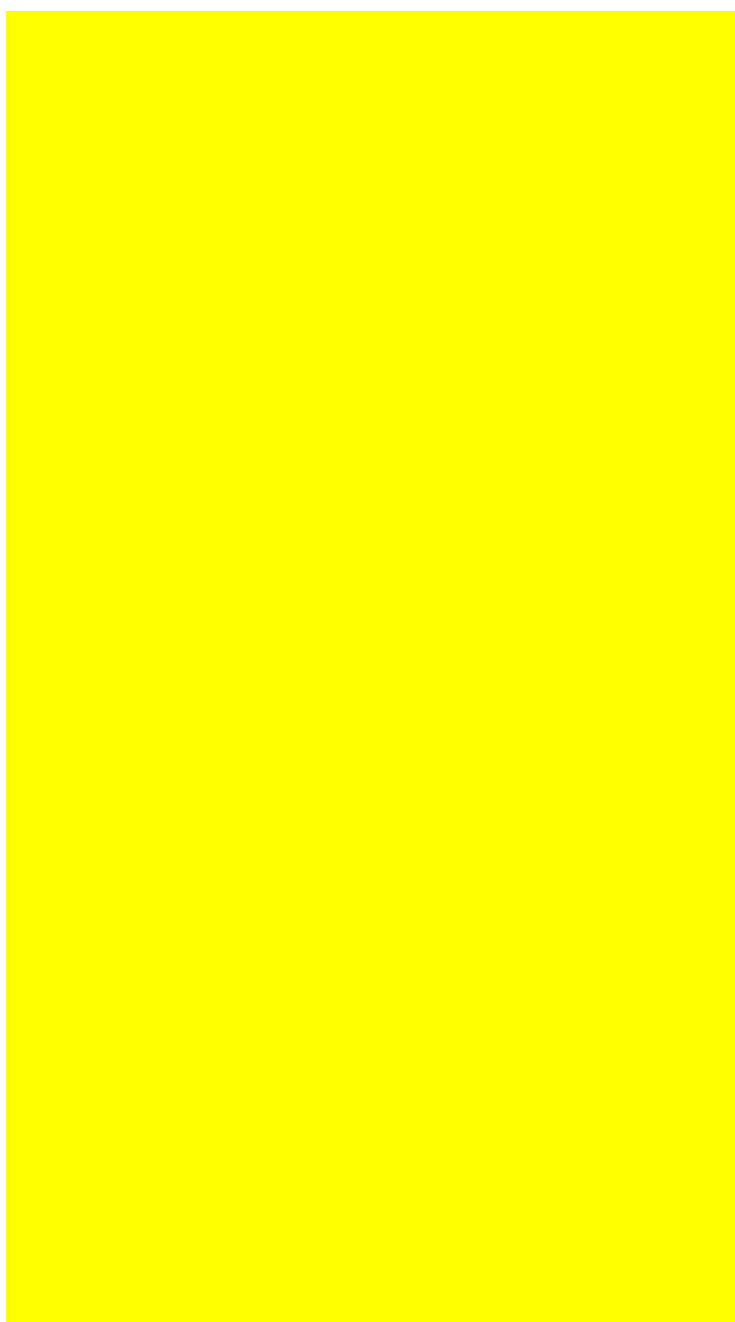
5.2.3.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę probabilistyczną (1000 iteracji). W perspektywie płatnika publicznego prawdopodobieństwo, że interwencja jest efektywna kosztowo wynosi:

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki PSA [Redacted] zostały przedstawione na wykresach poniżej.



Rysunek 17. [Redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Perspektywę wspólną uwzględniono w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont dożywności tj. 40-letni, z uwagi na fakt, iż do badania klinicznego PROpel włączono pacjentów w wieku od 43 do 91 lat (średni wyjściowy wiek modelowanej kohorty 69,1 lat). W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy 20-letni oraz dłuższy 50-letni horyzont czasowy, [REDACTED]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	[REDACTED]
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną (115 wariantów) oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 5 AE wnioskodawcy, uzupełnienie wnioskodawcy, s. 10-11):

1. „Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia związane z dostępnością dowodów naukowych potwierdzających dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii, szczególnie w odniesieniu do enzalutamidu (nie zidentyfikowano bezpośrednich dowodów naukowych potwierdzających przewagę kliniczną olaparybu z abirateronem nad enzalutamidem).

Co więcej, zidentyfikowane dane kliniczne nie pozwalały jednoznacznie potwierdzić przewagi olaparybu nad komparatorami w zakresie OS.”

„W ramach analizy wrażliwości dodano scenariusz [REDACTED]

Komentarz Analityków Agencji

W toku prac nad AWA nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych NICE oraz SMC abirateron i enzalutamid uważa się za równoważne pod względem skuteczności. Przedstawione przez wnioskodawcę dane

Uwzględniając powyższe, wartości uwzględnione w wariancie podstawowym analizy są uzasadnione, jednak związane z niepewnością. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy przetestowano wpływ przyjęcia alternatywnych wartości HR dla OS (DSA 89 oraz 90) oraz PFS (DSA 91 oraz 92) dla porównania ENZ vs ABI.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 5 AE wnioskodawcy):

1. „Do ograniczeń należy również zakwalifikować brak badań oceniających zużycie zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w Polsce. W analizach wykorzystano dane brytyjskie do oceny zasobów medycznych wchodzących w skład standardowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji oraz przyjęto szereg założeń dotyczących kosztu tej opieki. Niemniej jednak, wyniki analizy wrażliwości potwierdzały brak istotnego wpływu tych danych na wyniki i wnioski z analizy ekonomicznej.”

¹⁵ 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 <https://link.springer.com/article/10.1007/s11523-020-00720-2> (dostęp: 01.07.2024 r.)

¹⁶ 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

¹⁷https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/135/AWA/135_AWA_OT.423.1.45.2023_Xtandi_08.02.2024_BIP_REOPTR.pdf (dostęp: 01.07.2024 r.)

Dodatkowe zidentyfikowane ograniczenia

Zgodnie z analizą wrażliwości wnioskodawcy parametrem, [REDACTED]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, iż w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji. Testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników, wobec czego walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem. Ponadto w toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca nie zidentyfikował dokładnych informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich. Wskazano jednak, że poszczególne aspekty modelowania zostały uzupełnione danymi zewnętrznymi. Istotnie, w ramach modelowania uwzględniono alternatywne dane dot. m.in. wag użyteczności.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca wskazał, że w zakresie walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla ocenianego problemu decyzyjnego, zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną NICE 2024. W ww. analizie ekonomicznej uwzględniono podobne założenia i wartości parametrów klinicznych jak w AE wnioskodawcy, przy czym przyjęto taką samą skuteczność abirateronu i enzalutamidu w zakresie wszystkich punktów końcowych (PFS, OS). Dodatkowo wykorzystano założenia (stopy dyskontowe równe 3,5%) i wartości parametrów niepewnych odnoszące się do populacji brytyjskiej (koszty, ryzyko zgonu osób z populacji generalnej). Wyniki zdrowotne były zbieżne z wynikami niniejszej analizy (np. dodatkowa liczba QALY vs enzalutamid lub abirateron: 1,27 (NICE 2024) vs 1,29-1,30 (AE wnioskodawcy)). Nie przedstawiono wyników kosztowych.

Komentarz Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. Należy wskazać, że w wariacie podstawowym analizy wykorzystano uogólnioną krzywą gamma do ekstrapolacji OS dla olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem, oraz komparatorów enzalutamu i abirateronu. W opinii NICE uogólniona krzywa gamma jest najbardziej właściwą krzywą parametryczną do ekstrapolacji OS w oparciu o dostępne dane oraz opinie ekspertów klinicznych. [REDACTED]

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Natomiast zgodnie z pismem znak PLR.4500.29.2024.MSO z dnia 19 czerwca 2024 r. MZ udostępnił decyzję dotyczące instrumentów dzielenia ryzyka dla aktualnie refundowanych leków w ramach PL B.56 oraz produktów leczniczych refundowanych w ramach katalogu chemioterapii C.87a i C.87b zawierających octan abirateronu. W związku z uzyskaniem ceny z RSS dla produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne. Należy przy tym zaznaczyć, że wnioskodawca w analizach wykorzystał najbardziej wiarygodne dostępne dane dot. kosztów stosowanych substancji czynnych oraz świadczeń. W przypadku uwzględnienia alternatywnego kosztu enzalutamidu współczynnik ICUR [redacted] względem wariantu podstawowego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki obliczeń własnych Agencji dla porównania OLA + ABI + P vs ENZ

Parametr	ICUR [PLN/QALY]	Różnica [%]	Źródło/Komentarz
Wariant podstawowy, [redacted]	[redacted]	[redacted]	Koszt ENZ = 1,92 PLN/mg
Wariant alternatywny	[redacted]	[redacted]	Koszt ENZ z RSS = [redacted] Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej. W obliczeniach wykorzystano model wnioskodawcy

Ponadto, z uwagi na fakt, iż potencjalny (aktualnie nierefundowany) komparator tj. Akeega (niraparyb + octan abirateronu) był przedmiotem oceny Agencji w czerwcu bieżącego roku przedstawiono zestawienie kosztów ocenianej interwencji oraz ww. produktu leczniczego. Należy zaznaczyć, że zestawienie ma charakter poglądowy i nie uwzględnia efektów zdrowotnych.

Tabela 35. Zestawienie kosztów

Parametr	OLA + ABI	NIR + ABI	Źródło/Komentarz
Koszt na dobę, [redacted] [PLN]	[redacted]	[redacted]	Dawkowanie zgodne z ChPL Lynparza, ChPL Akeega, Koszt Akeega z RSS zgodnie z AWA nr OT.423.1.17.2024

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Lynparza w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem z abirateronem stosowanym z prednizonem lub prednizolonem oraz monoterapią enzalutamidem w horyzoncie dożywotnym (40-letnim).

W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR wyniósł:

- [redacted] dla porównania OLA + ABI + P vs OLA + ABI,
- [redacted] dla porównania OLA + ABI + P vs ENZ.

Powyższe wartości znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej.

W ramach obliczeń własnych uwzględniono koszt ENZ wraz z RSS. W przypadku uwzględnienia alternatywnego kosztu enzalutamidu współczynnik ICUR [redacted] względem wariantu podstawowego.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy dla subpopulacji pacjentów z mutacją BRCA, co wynika z faktu, iż populacja ta nie jest zgodna z wnioskowaną.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet (BIA) i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki powlekane) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami projektu programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Lynparza w skojarzeniu z octanem abirateronu u pacjentów z mCRPC.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Lynparza w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” u dorosłych pacjentów z mCRPC, nieleczonych wcześniej nowoczesnymi lekami hormonalnymi, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana. Lek będzie dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej 1149.0, Olaparyb.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca założył, że populacja docelowa będzie się równała populacji pacjentów rozpoczynających leczenie ABI lub ENZ na podstawie danych z 2017-2022 r., zmodyfikowana o zmianę w stosowaniu ABI spowodowaną przeniesieniem leku do katalogu chemioterapii. Wykorzystano dane NFZ dot. liczebności populacji pacjentów z mCRPC stosujących abirateron lub enzalutamid w programie lekowym B.56 w latach 2017–2022¹⁸ w celu ekstrapolacji liczby pacjentów stosujących dane leki. W ramach uzgodnionego PL B.56, jedynie pacjenci którzy mogliby rozpocząć leczenie abirateronem lub enzalutamidem będą mogli stosować olaparyb w skojarzeniu z abirateronem (ze względu na zapisy mówiące o niemożności wcześniejszego stosowania nowoczesnych leków hormonalnych). Dodatkowo, od marca 2023 roku, abirateron dostępny jest w ramach katalogu chemioterapii na wcześniejszych liniach leczenia raka prostaty – w leczeniu przerzutowego raka wrażliwego na terapię hormonalną i opornego na kastrację raka bez przerzutów.

¹⁸ od marca 2023 roku octan abirateronu został przeniesiony z programu lekowego B.56 do katalogu chemioterapii C.87a i C.87b.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w ramach której przeprowadzono obliczenia analizy wpływu na budżet (na podstawie AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.5.2.1.1).

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek		Komentarz / źródło danych
		I rok	II rok	
A.	Całkowita populacja pacjentów stosujących ABI	[redacted]	[redacted]	[redacted]
B.	Całkowita populacja pacjentów stosujących ENZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C.	Populacja pacjentów rozpoczynających leczenie ABI	[redacted]	[redacted]	[redacted]
D.	Populacja pacjentów rozpoczynających leczenie ENZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
E.	Odsetek pacjentów stosujących wcześniej ABI	[redacted]	[redacted]	[redacted]
F.	Populacja docelowa (przejęcie udziałów ABI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
G.	Populacja docelowa (przejęcie udziałów ENZ)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
H.	Populacja docelowa łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
I.	Udział w rynku OLA+ABI	[redacted]	[redacted]	[redacted]
J.	Liczba pacjentów, u których OLA+ABI będą stosowane w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dawkowanie

Dawkowanie technologii ocenianej oparto o informacje zawarte w ChPL Lynparza. Zgodnie z ChPL, zalecana dawka olaparybu wynosi 600 mg/dzień (4 tabl. po 150 mg) u pacjentów dobrze tolerujących lek oraz 400 mg/dzień (4 tabl. po 100 mg) w przypadku pacjentów, u których obserwuje się zdarzenia niepożądane.

Według zapisów PL B.56 pacjent będzie przyjmował również octan abirateronu w dawce 1000 mg/dzień oraz prednizon lub prednizolon 5 mg/2xdziennie.

Koszty

W analizie w celu porównania kosztów leczenia olaparybem vs pozostałymi lekami stosowanymi obecnie w programie lekowymi uwzględniono następujące koszty:

- koszt nabycia leków
- koszt podawania i wydawania leków w ramach programu

- koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych
- koszt standardowej opieki medycznej i monitorowania leczenia

Szczegóły zostały przedstawione w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania oraz w rozdziale 3.6 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Udziały w rynku

W celu oszacowania udziałów w rynku OLA+ABI w ocenianym wskazaniu przyjęto, [REDACTED]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]

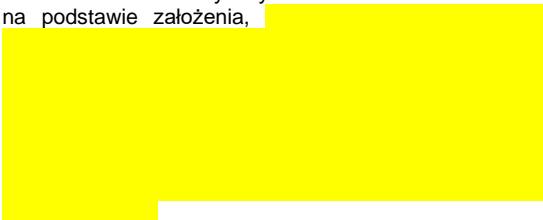

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują [REDACTED]

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [REDACTED]		Perspektywa NFZ [REDACTED]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe [mln zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne [mln zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe [mln zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne [mln zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe [mln zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne [mln zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Zmiana w analizowanym rynku leków określona została na podstawie założenia, 
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wnioskodawca wykorzystał dane NFZ dot. liczebności populacji leczonej w ramach PL B.56 Należy jednak podkreślić, że na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową, uwzględniono również warianty skrajne.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 8 AWB wnioskodawcy):

„W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym, niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.”

Komentarz Analityka Agencji

Ograniczenia AE zostały wskazane w rozdz. 5.3.1 niniejszego opracowania.

„Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym, wskazanym we wniosku, jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów (szczegóły w rozdziale 2.5.2.1.1.). Brakuje

szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących raka gruczołu krokowego w Polsce, które mogłyby być wykorzystane w niniejszej analizie. Tym samym konieczne było uwzględnienie danych NFZ dotyczących liczebności populacji chorych stosujących abirateron i enzalutamid i/lub danych od ekspertów klinicznych i danych z innych krajów w przypadku modelowania populacyjnego pozwalającego określić wpływ ostatnich zmian w kryteriach dostępności abirateronu na liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej technologii. Wykorzystano jedyne dostępne źródła informacji dotyczące obecnej i przyszłej praktyki klinicznej w Polsce.”

Wątpliwości budzi założenie, w którym procent udziałów olaparybu w skojarzeniu z abirateronem w PL B.56 jest

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową. Przeprowadzona analiza wrażliwości obejmowała 113 wariantów oraz wariant maksymalny i minimalny względem liczebności populacji (szczegóły: rozdz. 2.9 AWB wnioskodawcy).

Przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantów skrajnych zależnych od liczebności populacji.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej. Zakres zmienności wyników analizy w perspektywie płatnika publicznego wyniósł od [redacted]. Największy wpływ na wydatki płatnika publicznego wynikające z refundacji wnioskowanej technologii zaobserwowano dla scenariuszy zakładających:

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości wnioskodawcy – warianty skrajne względem liczebności populacji z perspektywy płatnika publicznego w wariantach [redacted].

Parametr	[redacted]				[redacted]			
	I rok [mIn PLN]	% zmiany	II rok [mIn PLN]	% zmiany	I rok [mIn PLN]	% zmiany	II rok [mIn PLN]	% zmiany
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Natomiast zgodnie z pismem znak PLR.4500.29.2024.MSO z dnia 19 czerwca 2024 r. MZ udostępnił decyzję dotyczące instrumentów dzielenia ryzyka dla aktualnie refundowanych leków w ramach PL B.56 oraz produktów leczniczych refundowanych w ramach katalogu chemioterapii C.87a i C.87b zawierających octan abirateronu. W związku z uzyskaniem ceny z RSS dla produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne. Należy przy tym zaznaczyć, że wnioskodawca w analizach wykorzystał najbardziej wiarygodne dostępne dane dot. kosztów stosowanych substancji czynnych oraz świadczeń. W przypadku uwzględnienia wariantu alternatywnego wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego [redacted] wynoszą [redacted] w I roku oraz

w II roku refundacji, odnotowano odpowiednio wariantu podstawowego analizy.

Tabela 41. Wyniki obliczeń własnych Agencji

Parametr	Wydatki inkrementalne [mln PLN]		Różnica [%]		Źródło/Komentarz
	I rok	II rok	I rok	II rok	
Wariant podstawowy,					Koszt ENZ = 1,92 PLN/mg
Wariant alternatywny					Koszt ENZ z RSS = Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej. W obliczeniach wykorzystano model Wnioskodawcy

6.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza spowoduje różnicę w wydatkach:

-

Zakres zmienności wyników analizy w perspektywie płatnika publicznego wyniósł od . Największy wpływ na wydatki płatnika publicznego wynikający z refundacji wnioskowanej technologii zaobserwowano dla scenariuszy zakładających

Jako ograniczenie analizy należy wskazać niepewność przyszłych udziałów OLA + ABI w uzgodnionym PL, ze względu na założenie,

W ramach obliczeń własnych uwzględniono alternatywny koszt enzalutamidu, wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w wariantach wynoszą w I roku oraz w II roku refundacji, odnotowano odpowiednio wariantu podstawowego analizy.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy dla subpopulacji pacjentów z mutacją BRCA, co wynika z faktu, iż populacja ta nie jest zgodna z wnioskowaną. Należy zaznaczyć, że subpopulacja ta stanowiła niewielki odsetek pacjentów w badaniu PROpel tj. 11%. Zatem ograniczenie populacji włączanej do PL do pacjentów z mutacją BRCA

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował dwa rozwiązania:

1. Zakładające redukcję kosztu leków na poziomie 15% dla [REDAKTOWANE]. Założono, że negocjacje cenowe odbędą się przed wygaśnięciem obecnego okresu refundacji dla wybranych leków, co związane będzie z przedłużeniem refundacji na kolejny okres bez tymczasowego wykluczenia leku z listy leków refundowanych.
2. Zakładające objęcie refundacją wybranych leków biopodobnych lub leków „generycznych” po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i przy wynegocjowaniu cen tych leków zapewniających redukcję całkowitych wydatków z budżetu przeznaczonego na refundację cen leków oryginalnych. Założono, iż całkowite wydatki na analizowane leki tj. [REDAKTOWANE] spadną o co najmniej 25% niezależnie od tego jaki lek (oryginalny czy biopodobny/generyczny) będzie stosowany

²⁰ Leki wybrano w oparciu o następujące kryteria:

- wysokie wydatki z budżetu przeznaczone na ich refundację w ostatnich latach;
- brak możliwości wprowadzenia pierwszego odpowiednika w latach 2023 – 2026 (leki w okresie wyłączności rynkowej lub leki niemające typowych odpowiedników);
- zakończenie aktualnego okresu refundacji w latach 2023 – 2025.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy nie zgłaszają uwag do zapisów PL B.56, jednakże warto zauważyć, że wystąpiły

Wraz ze zleceniem MZ wystosowano prośbę o odniesienie się do kwestii zasadności ograniczenia wskazania tylko do pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) z mutacją BRCA. Szczegółowa analiza możliwości zawężenia populacji do pacjentów z mutacją BRCA znajduje się w rozdz. 4.2.2.1 AKL.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Lynparzy (olaparybu) w skojarzeniu z abirateronem we wskazaniu przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.06.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Lynparza/olaparib/abiraterone. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (HAS 2023), 3 rekomendacje pozytywne warunkowo (CADTH 2024, NICE 2024, SMC 2024) i 1 rekomendację negatywną (PBAC 2023). Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA z 2024 r., w której wskazano na znaczną dodatkową korzyść schematu OLA + ABI + P względem komparatorów w populacji dorosłych pacjentów z mCRPC z mutacją BRCA, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie i którzy nie byli wcześniej leczeni. Dodatkowa korzyść nie została natomiast udowodniona u dorosłych pacjentów bez mutacji BRCA oraz pacjentów uprzednio leczonych na mCRPC.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wyższą skuteczność schematu OLA + ABI porównaniu z PLC + ABI pod względem rPFS. Należy przy tym zaznaczyć, że rekomendacja CADTH 2024 dotyczyła wskazania węższego niż ocenianie tj. mutacją delecyjną albo podejrzeniem mutacji delecyjnej germlinalnej albo somatycznej w genie BRCA z u pacjentów mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

W rekomendacji negatywnej PBAC odnoszącej się do wskazania węższego niż oceniane tj. pacjentów z mCRPC z wariantami patogennymi BRCA1/BRCA2, którzy nie byli wcześniej leczeni nowymi lekami hormonalnymi, zwrócono uwagę, iż dowody kliniczne przedstawione we wniosku, oparte na analizie post-hoc na małej grupie pacjentów, były niepewne oraz ICER jest wysoce niepewny i prawdopodobnie niedoszacowany.

W rekomendacjach NICE oraz SMC jako warunek refundacji wskazano obniżenie ceny Lynparzy, natomiast w rekomendacji CADTH dodatkowo obniżenie ceny abirateronu, bowiem obniżenie ceny wyłącznie dla OLA nie pozwoli osiągnąć akceptowalnego współczynnika ICER.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Lynparza stosowanego w skojarzeniu z abirateronem

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2024 (obecnie CDA-AMC, Kanada)	Olaparyb w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacją delecyjną albo podejrzeniem mutacji delecyjnej germlinalnej albo somatycznej w genie BRCA z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Przed rozpoczęciem leczenia olaparybem należy potwierdzić mutację BRCA	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Dowody z badania klinicznego wykazały, że Lynparza i abirateron z prednizonem lub prednizonem może opóźnić progresję choroby i poprawić przeżycie pacjentów z mCRPC z mutacją BRCA w porównaniu z placebo i abirateronem z prednizonem lub prednizonem.</p> <p>Lynparza może zaspokoić niektóre ważne potrzeby pacjentów, takie jak przedłużenie przeżycia.</p> <p><u>Warunki refundacji (wybrane)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Obniżenie ceny olaparybu i abirateronu. ICER dla porównania OLA + ABI vs OLA wynosi 160 535 \$. Wymagane byłoby obniżenie ceny zarówno olaparybu jak i abirateronu o 79%, aby osiągnąć ICER w wysokości 50 000 \$/QALY. Obniżenie ceny wyłącznie dla OLA nie pozwoli osiągnąć pożądanego ICER. - Należy odnieść się do możliwości (ang. feasibility) refundacji olaparybu. Dla zaproponowanej ceny OLA należy odnieść się do niepewności związanej z wysokością wydatków wymaganą na jego finansowanie, biorąc pod uwagę rozbieżność pomiędzy oszacowaniami podmiotu odpowiedzialnego a oszacowaniami własnymi CADTH.
G-BA 2023 (Niemcy)	Olaparyb w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie	<p><u>Dodatkowa korzyść produktu leczniczego w odniesieniu do komparatorów.</u></p> <p>a) Dorośli pacjenci z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie i którzy nie byli wcześniej leczeni:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Dorośli z mutacją BRCA Dowody wskazują na znaczny dodatkową korzyść. b. Dorośli bez mutacji BRCA Dodatkowa korzyść nie została udowodniona <p>b) Dorośli pacjenci z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie i którzy byli wcześniej leczeni na mCRPC Dodatkowa korzyść nie została udowodniona</p> <p><u>Podsumowanie wyników dla istotnych klinicznie punktów końcowych</u></p> <p>a) Dorośli pacjenci z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie i którzy nie byli wcześniej leczeni:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Dorośli z mutacją BRCA <ul style="list-style-type: none"> - Umieralność: Korzyść w zakresie całkowitego przeżycia - Zachorowalność: Korzyści w przypadku objawowych zdarzeń kostnych, upośledzenia spowodowanego bólem - Jakość życia: Korzyść (całkowity wynik FACT-P) - Działania niepożądane: Efekt na niekorzyść w zakresie ciężkich AE oraz przerwania leczenia z powodu AE. b. Dorośli bez mutacji BRCA <ul style="list-style-type: none"> - Umieralność: Nie ma istotnej różnicy w zakresie korzyści - Zachorowalność: Nie ma istotnej różnicy w zakresie korzyści - Jakość życia: Nie ma istotnej różnicy w zakresie korzyści - Działania niepożądane: Efekt na niekorzyść w zakresie ciężkich AE oraz przerwania leczenia z powodu AE i SAE. <p>b) Dorośli pacjenci z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie i którzy byli wcześniej leczeni na mCRPC Brak dostępnych danych pozwalających na ocenę dodatkowej korzyści.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2023 (Francja)	Olaparyb w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Korzyść terapeutyczna – Service Médical Rendu (SMR)</u></p> <p>Korzyść kliniczna produktu leczniczego Lynparza (olaparyb), jest znaczna w zarejestrowanym wskazaniu.</p> <p><u>Dodatkowa korzyść terapeutyczna – Amélioration du service médical rendu (ASMR)</u></p> <p>Niewielka (CAV IV)</p> <p>Uwzględniając:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wykazaną wyższość, w badaniu III fazy PROpel, olaparybu + abirateronu w porównaniu z placebo + abirateron, pod względem przeżycia wolnego od progresji radiologicznej (bezwzględna różnica w medianie rPFS wynosiła 8,2 miesiąca, HR = 0,66; 95%CI [0,54; 0,81], p<0,0001); <p>pomimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> – brak dowodów na wyższość połączenia olaparybu + abirateronu w porównaniu z placebo + abirateron w zakresie przeżycia całkowitego, – dodatkowej toksyczności dotyczącej głównie zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3, z 52,8% w przypadku olaparybu i 40,4% w grupie placebo, – ryzyka wystąpienia zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (AML), określone jako istotne potencjalne ryzyko w Planie Zarządzania Ryzykiem oraz w kontekście leczenia w zaawansowanym stadium choroby, – brak formalnych wniosków, jakie można wyciągnąć na temat jakości życia. <p>Komitet uważa, że Lynparza (olaparyb) w skojarzeniu z abirateronem oraz prednizonem lub prednizolonem, zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną względem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.</p>
NCPE 2023 (Irlandia)	Olaparyb w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie	<p><u>Ocena typu „Rapid Review”</u></p> <p>Zaleca się przeprowadzenie pełnej HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w porównaniu z obecnym standardem leczenia.</p> <p>Pełen wniosek od wnioskodawcy otrzymano: 31.01.2024 r.</p>
NICE 2024 (Anglia)	Olaparyb w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest możliwa do zastosowania lub którzy nie chcą zastosowania chemioterapii	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Technologia zalecana jest tylko wtedy, gdy firma zapewni ją z ceną zgodną z ustaleniami handlowymi.</p> <p>Standardową metodą leczenia nieleczzonego mCRPC jest abirateron lub enzalutamid. Komitet stwierdził, że olaparyb w skojarzeniu z abirateronem poprawia OS i PFS w porównaniu z abirateronem. Nie było bezpośrednich dowodów porównujących olaparyb z abirateronem z enzalutamidem. Wskazano, iż założenie o równoważności klinicznej pomiędzy enzalutamidem i abirateronem było uzasadnione na potrzeby przeprowadzonej oceny.</p> <p>Wyniki dot. efektywności kosztowej tj. ICUR mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS.</p> <p><u>Skuteczność w podgrupie z BRCA (fragment)</u></p> <p>Eksperti kliniczni i zewnętrzna grupa oceniająca (EAG) zgodzili się, że mechanizm działania olaparybu jest inny w przypadku skojarzenia z nowymi lekami hormonalnymi niż w przypadku stosowania samego leku. Dzieje się tak, ponieważ połączenie to powoduje interakcję między szlakiem receptora androgenowego a szlakiem naprawy DNA. Oznacza to, że nowe leki hormonalne mogą nasilać działanie olaparybu w nowotworach bez mutacji BRCA, a olaparyb może zwiększać skuteczność nowych leków hormonalnych. Eksperti reprezentujący Prostate Cancer UK i eksperti kliniczni zgodzili się, że osoby bez mutacji BRCA, w tym osoby z mutacjami HRR innymi niż BRCA, również odnoszą istotne korzyści z leczenia olaparybem i abirateronem</p> <p>Eksperti kliniczni wyjaśnili, że nowotwory z mutacją HRR inną niż BRCA są mniej agresywne niż nowotwory z mutacjami BRCA. Zatem ludzie zwykle żyją dłużej i potrzeba więcej czasu, zanim korzyści w zakresie przeżycia osób w grupie leczonej staną się widoczne. Komisja zauważyła, że chociaż wzrost OS był niewielki (około 2 miesiące) w podgrupie bez mutacji BRCA, korzyść w zakresie PFS wyniosła około 8 miesięcy. Uznano, że ten dodatkowy czas do progresji nowotworu może mieć duży pozytywny wpływ na jakość życia danej osoby. Komitet uznał potencjalne wyzwania związane z badaniem BRCA w praktyce klinicznej. Uznano, że osoby z mutacjami BRCA i innymi mutacjami HRR, stosujące olaparyb w skojarzeniu z abirateronem, osiągnęły większe korzyści w zakresie przeżycia. Komisja odnotowała wyzwania związane z analizą podgrup oraz potencjałem korzyści w zakresie OS i PFS w grupach bez mutacji. Uznano, że populacja ITT jest najbardziej właściwą do wzięcia pod uwagę przy podejmowaniu decyzji.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>PBAC 2023 (Australia)</p>	<p>Olaparyb w skojarzeniu z abirateronem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z mCRPC z wariantami patogennymi BRCA1/BRCA2, którzy nie byli wcześniej leczeni nowymi lekami hormonalnymi</p>	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>W uzasadnieniu wskazano, że dowody kliniczne przedstawione we wniosku, oparte na analizie post-hoc na małej grupie pacjentów, były niepewne. PBAC uznał również, że ICER jest wysoce niepewny i prawdopodobnie niedoszacowany, natomiast wpływ na budżet został przeszacowany. Ponadto PBAC uznał, że miejsce kliniczne stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem jest niepewne, zauważając, że olaparyb był dostępny w monoterapii w leczeniu mCRPC po leczeniu NHA oraz że nie przedstawiono żadnych dowodów sugerujących, że skojarzenie olaparybu i abirateronu jest bardziej skuteczne niż leczenie sekwencyjne tj. NHA, a następnie olaparyb.</p>
<p>SMC 2024 (Szkocja)</p>	<p>Olaparyb w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Komitet rozważył korzyści stosowania olaparybu w kontekście kryteriów modyfikujących decyzję SMC, które można zastosować w przypadku wysokich wskaźników ICER i wskazał, że olaparyb jest lekiem równoważnym sieroceemu, zatem SMC może zaakceptować większą niepewność pod względem ekonomicznym.</p> <p>W badaniu III fazy przeżycie wolne od progresji radiologicznej uległo istotnej poprawie po dodaniu olaparybu do abirateronu z prednizonem lub prednizolonem w porównaniu z placebo (ABI + P) u pacjentów z mCRPC, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia ogólnoustrojowego z powodu choroby przerzutowej.</p> <p>Rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (ang. Patient Access Scheme, PAS), zapewniającego efektywność-kosztową.</p> <p>Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów i wyników konsultacji z ekspertami klinicznymi oraz pacjentami (ang. Patient and Clinician Engagement, PACE) Komitet zatwierdził olaparyb do stosowania w NHSScotland.</p> <p>Kluczowe niepewności (wybrane)</p> <p>Brakuje bezpośrednich, randomizowanych badań porównujących olaparyb z abirateronem i enzalutamidem, który uznano za odpowiedni komparator. Założono równoważność abirateronu i enzalutamidu zarówno pod względem OS, jak i PFS (HR=1) Eksperti kliniczni SMC wskazali również, że równoważność abirateronu i enzalutamidu jest rozsądnym założeniem.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA we wskazaniu leczenie raka gruczołu krokowego olaparybem w skojarzeniu z abirateronem*

Państwo	Postać leku	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
Belgia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
Bułgaria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
Chorwacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
Cypr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
Czechy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
Dania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
Estonia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
Finlandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
Francja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
Grecja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
Hiszpania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
Holandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
Irlandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
Islandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
Liechtenstein	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
Litwa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]	
Luksemburg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
Łotwa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			
Malta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Państwo	Postać leku	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Niemcy				
Norwegia				
Portugalia				
Rumunia				
Słowacja				
Słowenia				
Szwajcaria				
Szwecja				
Węgry				
Włochy				

*Źródło:

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lynparza w postaci tabletek 100 mg oraz 150 mg jest finansowana [redacted] we wskazaniu przerzutowy oporny na kastrację rak prostaty w skojarzeniu z octanem abirateronu. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi [redacted]

[redacted] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach nowego programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, w ramach którego miałyby być dostępny dla dorosłych pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem prostaty, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Wnioskiem zostały objęte dwie prezentacje:

- Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., GTIN: 05000456031325,
- Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., GTIN: 05000456031318

w ramach istniejącej grupy limitowej 1049.0 Olaparyb.

Lek Lynparza był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT w 2022 r. w ramach proponowanego programu lekowego B.56 „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” – w ramach monoterapii, uzyskując pozytywną warunkowo rekomendację zarówno RP jak i Prezesa Agencji.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego stanowi 20% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2020 r. standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 38,7/100 000 (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 14 244 przypadki), a współczynnik umieralności 10,6/100 000 (5748 zgonów – 2. miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory u mężczyzn).

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lata.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla leku Lynparza (olaparyb) wskazał:

- abirateron
- enzalutamid

Dodatkowo, w ramach pracy nad AWA, uwzględniono terapię skojarzoną niraparybem+abirateronem, z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Akeega (niraparyb + octan abirateronu) był przedmiotem oceny Agencji w czerwcu bieżącego roku.

Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania monoterapii abirateronem, enzalutamidu oraz niraparybu+abirateronu w tej samej linii leczenia mCRPC co olaparyb+abirateron. Jednakże, należy nadmienić, że zarówno niraparyb+abirateron oraz olaparyb+abirateron zalecane są przeważnie u pacjentów z mutacjami w genach *BRCA* oraz innych HRR.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

PFS

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu PROpel był czas przeżycia wolny od progresji choroby w badaniach obrazowych lub zgonu w ocenie badacza (ibPFS) – czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS).

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym czasem wolnym od radiologicznej progresji choroby lub zgonu, w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku (zarówno w ocenie badacza HR=0,66 (95% CI: 0,54; 0,81) jak i ocenie centralnej, przeprowadzonej w sposób zamaskowany, przez niezależnych ekspertów HR=0,61 (95% CI: 0,49; 0,74)) jak i w momencie analizy przeprowadzonej w marcu HR=0,67 (95% CI: 0,56; 0,81) i październiku HR=0,68 (95% CI: 0,57; 0,81) 2022 roku.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem drugiej progresji choroby lub zgonu. HR w ramach finalnej analizy wyniósł 0,76 (95% CI: 0,59; 0,99).

OS

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021: HR=0,86 (95% CI: 0,66; 1,12) roku jak również w czasie finalnej analizy danych w październiku 2022 roku: HR=0,81 (95% CI: 0,67; 1,00).

Należy jednak zwrócić uwagę, iż mediana czasu przeżycia całkowitego była o 7,4 miesiąca dłuższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.

Porównanie pośrednie OLA+ ABI vs ENZ



Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST)

Stosowanie OLA + ABI + prednizon/prednizolon vs ABI + prednizon/prednizolon, wiąże się z istotnie statystycznie różnicą w TFST – finalna analiza: HR=0,76 (95% CI: 0,64; 0,90). W subpopulacji bez mutacji *BRCA* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy: HR=0,84 (95% CI: 0,70; 1,01).

Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem

Stosowanie OLA + ABI + prednizon/prednizolon vs ABI + prednizon/prednizolon wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem, ocenianej na podstawie całkowitego wyniku w kwestionariuszu FACT-P (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – prostate*) oraz FACT-G (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*) (wartości $p > 0,05$).

Niraparyb+abirateron

Mając na uwadze możliwość włączenia do refundacji produktu leczniczego Akeega (niraparyb w skojarzeniu z abirateronem) w przypadku pacjentów z obecnymi mutacjami w genach *BRCA* może on stanowić potencjalny komparator dla wnioskowanej interwencji.

W publikacji Yang 2023 przedstawiono wyniki badań m.in. dla MAGNITUDE (NIR+ABI) i PROpel (OLA+ABI). Badania RCT PROpel i MAGNITUDE różnią się kryteriami włączenia pacjentów: do PROpel włączana była cała populacja pacjentów z mCRPC, bez wcześniejszego zbadania statusu mutacji w genach HRR, natomiast w MAGNITUDE pacjenci zostali przydzieleni do interwencji ze względu na mutacje w HRR. Należy zauważyć, że w PROpel grupa z *BRCAm* była stosunkowo mała (N=85, około 11% populacji ogólnej). W grupie pacjentów

z *BRCAm*, w *MAGNITUDE* rPFS wyniósł $HR=0,55$ (95% CI: 0,39; 0,78), w porównaniu do PROpel $HR=0,23$ (95% CI: 0,12; 0,43).

Dane dla punktu końcowego OS w *MAGNITUDE* nie są jeszcze w pełni dojrzałe, ale analiza tymczasowa wskazuje, że $HR=0,88$ (95% CI: 0,58; 1,34) i jest wyższy niż w PROpel w grupie *BRCAm* $HR=0,29$ (95% CI: 0,14; 0,56).

Analiza bezpieczeństwa

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia (NNH=7);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=11);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii (NNH=14);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania terapii/redukcji/modyfikacji dawkowania (NNH=7);

Główne ograniczenia analizy klinicznej

Jako najważniejsze ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowano:

- Brak bezpośredniego porównania z dodatkowym komparatorem – enzalutamidem, przeprowadzone zostało jedynie porównanie pośrednie,
- Brak możliwości weryfikacji poprawności metaanalizy Lang 2023/Shen 2023 – analiza zlecona na potrzeby wnioskodawcy, nieopublikowana,

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Lynparza w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem z abirateronem stosowanym z prednizonem lub prednizolonem oraz monoterapią enzalutamidem w horyzoncie dożywotnym (40-letnim).

W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR wyniósł:

- [redacted] dla porównania OLA + ABI + P vs OLA + ABI,
- [redacted] dla porównania OLA + ABI + P vs ENZ.

Powyższe wartości znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej.

W ramach obliczeń własnych uwzględniono koszt ENZ wraz z RSS. W przypadku uwzględnienia alternatywnego kosztu enzalutamidu współczynnik ICUR [redacted] względem wariantu podstawowego.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy dla subpopulacji pacjentów z mutacją BRCA, co wynika z faktu, iż populacja ta nie jest zgodna z wnioskowaną.

W związku z wykazaniem przewagi wnioskowanej technologii tj. schematu OLA + ABI + P nad ABI + P w zakresie rPFS w randomizowanym badaniu klinicznym PROpel w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

W perspektywie płatnika publicznego oszacowana wartość progowa jest:

- [redacted]
dla porównania względem abirateronu,
- [redacted]
dla porównania względem enzalutamidu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza spowoduje [redacted] w wydatkach:

- [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted] Zakres zmienności wyników analizy w perspektywie płatnika publicznego wyniósł od [redacted] Największy wpływ na wydatki płatnika publicznego wynikające z refundacji wnioskowanej technologii zaobserwowano dla scenariuszy zakładających [redacted]

Jako ograniczenie analizy należy wskazać niepewność przyszłych udziałów OLA + ABI w uzgodnionym PL, ze względu na założenie, [redacted]

W ramach obliczeń własnych uwzględniono alternatywny koszt enzalutamidu, wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego [redacted] wynoszą [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku refundacji, odnotowano odpowiednio [redacted] wariantu podstawowego analizy.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy dla subpopulacji pacjentów z mutacją BRCA, co wynika z faktu, iż populacja ta nie jest zgodna z wnioskowaną. Należy zaznaczyć, że subpopulacja ta stanowiła niewielki odsetek pacjentów w badaniu PROpel tj. 11%. Zatem ograniczenie populacji włączanej do PL do pacjentów z mutacją BRCA [redacted].

Uwagi do zapisów programu lekowego

Analicyści nie zgłaszają uwag do zapisów PL B.56, [redacted]
[redacted]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (HAS 2023), 3 rekomendacje pozytywne warunkowo (CADTH 2024, NICE 2024, SMC 2024) i 1 rekomendację negatywną (PBAC 2023). Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA z 2024 r., w której wskazano na znaczną dodatkową korzyść schematu OLA + ABI + P względem komparatorów w populacji dorosłych pacjentów z mCRPC z mutacją *BRCA*, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie i którzy nie byli wcześniej leczeni. Dodatkowa korzyść nie została natomiast udowodniona u dorosłych pacjentów bez mutacji *BRCA* oraz pacjentów uprzednio leczonych na mCRPC.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wyższą skuteczność schematu OLA + ABI w porównaniu z PLC + ABI pod względem rPFS. Należy przy tym zaznaczyć, że rekomendacja CADTH 2024 dotyczyła wskazania węższego niż ocenianie tj. mutacją delecyjną albo podejrzeniem mutacji delecyjnej germlinalnej albo somatycznej w genie *BRCA* u pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

W rekomendacji negatywnej PBAC odnoszącej się do wskazania węższego niż oceniane tj. pacjentów z mCRPC z wariantami patogennymi *BRCA1/BRCA2*, którzy nie byli wcześniej leczeni nowymi lekami hormonalnymi, zwrócono uwagę, iż dowody kliniczne przedstawione we wniosku, oparte na analizie post-hoc na małej grupie pacjentów, były niepewne oraz ICER jest wysoce niepewny i prawdopodobnie niedoszacowany.

W rekomendacjach NICE oraz SMC jako warunek refundacji wskazano obniżenie ceny Lynparzy, natomiast w rekomendacji CADTH dodatkowo obniżenie ceny abirateronu, bowiem obniżenie ceny wyłącznie dla OLA nie pozwoli osiągnąć akceptowalnego współczynnika ICER.

Uwagi dodatkowe

Zgodnie z treścią zlecenia MZ, w ramach niniejszej AWA przeprowadzono porównanie wyników u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego w zależności od występowania mutacji w genach *BRCA*.

BRCA

W metaanalizie Young przedstawiono analizę wyników badania PROpel w subpopulacjach, m.in. w grupach *BRCAm*, *nie-BRCAm* oraz w populacji ogólnej. Wszyscy pacjenci uzyskali znacząco dłuższy rPFS w grupie przyjmującej OLA+ABI w porównaniu do grupy kontrolnej. Jednakże, największe korzyści obserwowano u pacjentów z *BRCAm* (około 11% wszystkich pacjentów). Wyniki dla punktu końcowego rPFS wyniosły:

- dla *BRCAm* HR=0,23 (95% CI: 0,12; 0,43) vs
- dla *nie-BRCAm* HR=0,79 (95% CI: 0,61; 0,94) vs
- dla populacji ogólnej HR=0,66 (95% CI: 0,54; 0,81).

Różnice w HR były szczególnie zauważalne w punkcie końcowym OS:

- dla *BRCAm* HR=0,29 (95% CI: 0,14; 0,56) vs
- dla *nie-BRCAm* HR=0,91 (95% CI: 0,73; 1,13) vs
- dla populacji ogólnej HR=0,81 (95% CI: 0,67; 1,00).

Autorzy zwracają uwagę, że te wyniki zdają się sugerować, iż terapia skojarzona OLA + ABI +prednizon/prednizolon może przynosić największe korzyści u pacjentów z mutacjami w HRR (w tym *BRCAm*) w pierwszej linii terapii mCRPC i wyniki te są spójne z poprzednio opublikowanymi badaniami (PROREPAIR-B oraz NCT02125357).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

PROpel

- Clarke 2022 Clarke Noel W, Armstrong Andrew J, Thiery-Vuillemin A i wsp. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evidence* 2022;1 (9):EVIDoA2200043.
- Saad 2023 Saad F, Clarke NW, Oya M i wsp. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(10):1094-1108.
- Armstrong 2022 Armstrong AJ, Clarke NW, Thiery-Vuillemin A i wsp. Olaparib plus abiraterone as first-line therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: pharmacokinetics data from the PROpel trial. *Journal of clinical oncology*, 2022, 40(16). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5050
- Clarke 2023 Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A i wsp. Final overall survival (OS) in PROpel: Abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus abiraterone and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:6 Supplement (LBA16-)
https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.LBA16?role=tab
- Clarke 2019 Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A i wsp. PROPEL: a randomized phase III trial evaluating the efficacy and safety of olaparib combined with abiraterone as first-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *European urology, supplements*, 2019, 18(1), e1824.
- Clarke 2023a Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A i wsp. PROpel: Efficacy of abiraterone + olaparib vs. abiraterone + placebo in the first-line treatment of patients with asymptomatic/mildly symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) at baseline. *European Urology* 2023 83 Supplement 1 (S1674-S1675).
- Clarke 2019c Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A i wsp. PROPEL: a randomized, phase III trial evaluating the efficacy and safety of olaparib combined with abiraterone as first-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of clinical oncology*, 2019, 37. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.TPS340
- Francis 2022 Francis P, Fred S, Andrew A i wsp. PROpel: phase III trial of olaparib and abiraterone vs placebo and abiraterone as firstline (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Asia-Pacific journal of clinical oncology*, 2022, 18, 80.
- Machtens 2019 Machtens S, Augustin M, Feyerabend S i wsp. PROpel: a randomized, Phase III trial evaluating the efficacy and safety of olaparib combined with abiraterone as firstline therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Oncology research and treatment*, 2019, 42, 287.
- Oya 2022 Oya M, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A i wsp. Biomarker analysis and updated results from the phase III PROpel trial of abiraterone (abi) and olaparib (ola) vs abi and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Annals of oncology*, 2022, 33, S1495.
- Saad 2022 Saad F, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A i wsp. 1357O Biomarker analysis and updated results from the Phase III PROpel trial of abiraterone (abi) and olaparib (ola) vs abi and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Annals of oncology*, 2022, 33, S1160. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)03879-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)03879-0/fulltext)
- Saad 2022a Saad F, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A i wsp. PROpel: phase III trial of olaparib (ola) and abiraterone (abi) versus placebo (pbo) and abi as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of clinical oncology*, 2022, 40(6 SUPPL). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.011
- Thiery 2022 Thiery-Vuillemin A, Saad F, Armstrong AJ i wsp. Tolerability of abiraterone (abi) combined with olaparib (ola) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): further results from the phase III PROpel trial. *Journal of clinical oncology*, 2022, 40(16).
- Saad 2023a Saad F, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M i wsp. PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN ANALYSES IN PROPEL: ABIRATERONE AND OLAPARIB VERSUS ABIRATERONE AND PLACEBO AS FIRST-LINE THERAPY FOR METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. *Journal of urology*, 2023, 209, e131.
- Mehra 2023 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.

- Armstrong 2023 Armstrong A.J, Clarke N, Oya M i wsp. Olaparib plus Abiraterone for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Pharmacokinetics Data from the PROpel Trial. *European Urology Oncology* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.10.004>
- Thiery 2023 Thiery-Vuillemin A, Saad F, Armstrong AJ i wsp. Health-related quality of life (HRQoL) and pain outcomes for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who received abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus (vs) abi and placebo (pbo) in the phase III PROpel trial. *J Clin Oncol* 41, 2023 (suppl 16; abstr 5012) 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5012 https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5012 <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732820> (finalna analiza) <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732820?tab=history&a=28> (analiza danych z marca 2022 roku) <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002011-10/GB> <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05171816> (kohorta chińska)

NCT01972217

- Clarke 2018 Clarke N, Wiechno P, Alekseev B i wsp. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):975-986.
- Saad 2022 Saad F, Thiery-Vuillemin A, Wiechno P i wsp. Patient-reported outcomes with olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(10):1297-1307.
- Clarke 2018a Clarke N, Wiechno PJ, Alekseev B i wsp. Olaparib combined with abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a randomized phase II trial. *Journal of clinical oncology*, 2018, 36(15). https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5003
- Clarke 2015 Clarke NW, Shepard R, Spencer S, Jones RH. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic prostate cancer: safety run-in from a phase II study. *Journal of clinical oncology*, 2015, 33(15). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e16026
- Clarke 2019 Clarke NW, Thiery-Vuillemin A, Wiechno PJ i wsp. Health-related quality of life (HRQoL) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with olaparib in combination with abiraterone. *Journal of clinical oncology*, 2019, 37. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.234
- Carr 2018 Carr TH, Adelman C, Barnicle A i wsp. Multimodal detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in a phase II trial of olaparib plus abiraterone in metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC). *Annals of oncology*, 2018, 29, viii30.
- Carr 2021 Carr TH, Adelman C, Barnicle A i wsp. Homologous Recombination Repair Gene Mutation Characterization by Liquid Biopsy: a Phase II Trial of Olaparib and Abiraterone in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Cancers*, 2021, 13(22), 5830-5830. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01972217> <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003520-37/GB>

BRCAAWAY

- Hussein 2022 Hussain MHA, Kocherginsky M, Agarwal N i wsp. BRCAAWAY: a randomized phase 2 trial of abiraterone, olaparib, or abiraterone + olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with DNA repair defects. *Journal of clinical oncology*, 2022, 40(16). 5018-5018. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5018,
- Reichert 2017 Reichert Z, Carneiro BA, Daignault-Newton S i wsp. A randomized phase II trial of abiraterone, olaparib or abiraterone + olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair defects. *Journal of clinical oncology*, 2017, 35(15). https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.TPS5086,
- NCT03012321 <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03012321>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2023 Virgo, Katherine S et al. "Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 39,11 (2021): 1274-1305. doi:10.1200/JCO.20.03256 https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.03256?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (dostęp: 4.07.2024 r.)
- AUA/SUO 2023 Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, et al. Updates to advanced prostate cancer: AUA/SUO guideline (2023). *J Urol.* 2023;209(6):1082-1090. <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/advanced-prostate-cancer> (dostęp: 4.07.2024 r.)

AWMSG 2023	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/olaparib-lynparza8/ (dostęp: 28.06.2024 r.)
CADTH 2024 (obecnie CDA-AMC)	CADTH Reimbursement Review Olaparib (Lynparza) https://www.cadth.ca/olaparib-0 (dostęp: 28.06.2024 r.)
ESMO 2023	Fizazi, K et al. "Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents." <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology</i> vol. 34,6 (2023): 557-563. doi:10.1016/j.annonc.2023.02.015 https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534(23)00111-4 (dostęp: 4.07.2024 r.)
G-BA 2023	Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Abirateron und/oder Prednison) Beschlussdatum: 06.07.2023 Inkrafttreten: 06.07.2023 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/917/#beschluesse (dostęp: 28.06.2024 r.)
HAS 2023	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3429736/fr/lynparza-olaparib-cancer-de-la-prostate-metastatique-resistant-a-la-castration-cprcm (dostęp: 28.06.2024 r.)
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer Version 4.2024 — May 17, 2024 https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (dostęp: 4.07.2024 r.)
NCPE 2023	Olaparib (Lynparza®) in combination with abiraterone and prednisone. HTA ID: 23029 13/06/2023 https://www.ncpe.ie/olaparib-lynparza-in-combination-with-abiraterone-and-prednisone-hta-id-23029/ (dostęp: 28.06.2024 r.)
NICE 2024	NICE. Olaparib with abiraterone for untreated hormone-relapsed metastatic prostate cancer. Technology appraisal guidance. Reference number: TA951. Published: 07 February 2024 https://www.nice.org.uk/guidance/ta951/resources/olaparib-with-abiraterone-for-untreated-hormonerelapsed-metastatic-prostate-cancer-pdf-82615723963333 (dostęp: 28.06.2024 r.)
SMC 2024	SMC2617 09 February 2024 https://www.scottishmedicines.org.uk/media/8172/olaparib-lynparza-final-feb-2024-amended-070324-for-website.pdf (dostęp: 28.06.2024 r.)
PBAC 2023	https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/1035.html (dostęp: 28.06.2024 r.)
PTOK/PTU 2024	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego – stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego, <i>Onkol Prakt Klin Edu</i> 2024;10(1):1-72., https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/92325/75549 (dostęp: 4.07.2024 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Lynparza	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza (data aktualizacji przez EMA: 04.01.2024 r.)
---------------	--

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, ██████████ Kraków, styczeń 2024 r.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, ██████████ Kraków, styczeń 2024 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, ██████████ Kraków, styczeń 2024 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, ██████████ Kraków, styczeń 2024 r.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, ██████████ Kraków, styczeń 2024 r.
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Lynparza stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, Kraków, styczeń 2024 r.