



Opinia nr 116/2019

z dnia 23 grudnia 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56).

Wyniki odnalezionego badania wskazują, że większy odsetek pacjentów nie doświadczał progresji choroby (ocenianej wg kryteriów RECIST) po 24 i 36 miesiącach w grupie olaparybu niż placebo. W chwili przeprowadzania analizy przeżycia bez progresji choroby, dane dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe (21% zdarzeń), w związku z czym niemożliwe jest wnioskowanie dot. wpływu zastosowania terapii olaparybem na wydłużenie przeżycia u pacjentek.

Należy również podkreślić, że w niektórych sytuacjach wyniki dot. PFS nie korelują z rzeczywistą korzyścią dla chorego czy wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego. Dodatkowo mając na uwadze, wyniki dot. profilu bezpieczeństwa i jakości życia, sugerujące przewagę placebo, istnieje ryzyko, że podanie leku w ramach RDTL nie przełoży się na poprawę ogólnego stanu zdrowia pacjentek.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg,



we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu wcześniejsze leczenie obejmowało: leczenie operacyjne, Taxol+karboplatyna (3x). Doprecyzowano także informacje dot. rozpoznania: mutacja c.5333-1G>T w intronie 21 genu BRCA1, liczne łagodne polimorfizmy w genie BRAC2, zaawansowanie III/IV wg FIGO.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Surowicze guzy jajnika to nowotwory charakteryzujące się, w lepiej zróżnicowanych postaciach, typem komórek przypominających komórki jajowodu. Surowiczy rak jajnika jest inwazyjnym nowotworem o pochodzeniu nabłonkowym, zawierającym komórki od przypominających nabłonek jajowodów w guzach dobrze zróżnicowanych do komórek anaplastycznych z cechami znacznej atypii jądrowej w guzach o niskim stopniu zróżnicowania.

Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym, o najniższej przeżywalności, co wynika przede wszystkim z trudności we wczesnym rozpoznawaniu oraz niekorzystnej lokalizacji anatomicznej. Ogółem szacuje się, że 5 lat od rozpoznania raka jajnika przeżywa ok. 40% pacjentek.

W 2012 r. oszacowano, że rak jajnika jest piątą najczęstszą przyczyną zgonów (29760 zgonów) oraz piątym najczęściej diagnozowanym rakiem (44150 nowych przypadków) u kobiet w UE. W 2011 r. nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce zajmowały 5. miejsce (ok. 3600 zachorowań). 80% zachorowań występuje po 50. roku życia, a ponad 50% dotyczy kobiet między 50. a 69 rokiem życia.

Rak jajnika z mutacjami BRCA1 lub BRCA2 charakteryzuje większa wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny w porównaniu z chorymi bez mutacji, co poprawia rokowanie. Standardowe leczenie nie różni się od stosowanego u pozostałych pacjentek. Grupą leków bardzo aktywnych u tych chorych są inhibitory polimerazy ADP-rybozy (PARP) – enzymu naprawy DNA, który moduluje także transkrypcję i kontroluje podziały komórkowe.

Alternatywne technologie medyczne

Ze względu na fakt, iż, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, procedura ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest wszczynana w przypadku, gdy „jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych” oraz wytyczne kliniczne, brak jest komparatora dla preparatu Lynparza w ocenianym wskazaniu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanym 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza w postaci tabletek jest wskazany w monoterapii w:

- 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.
- leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały 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.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, wymienionym w pozycji pierwszej.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie kliniczne SOLO1 (Moore 2018) porównujące olaparyb podawany w dawkach 150 mg dwa razy na dobę z placebo. Do badania włączono 391 pacjentek (grupa olaparybu: 260, grupa placebo: 130). Mediana czasu obserwacji wyniosła 40,7 miesiący (34,9 – 42,9) w grupie olaparybu i 41,2 miesiąca (32,2 – 41,6) w grupie placebo.

Skuteczność kliniczna

W badaniu wykazano klinicznie istotne i statystycznie znamienne wydłużenie mediany przeżycia bez progresji (*ang. progression free survival, PFS*) w ocenie badacza (za pomocą zmodyfikowanych radiologicznych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (*ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST*) w grupie otrzymującej olaparyb w porównaniu do placebo. Oceniany przez badacza PFS był weryfikowany przez niezależny centralny zespół oceniający. W chwili przeprowadzania analizy PFS dane dotyczące OS są niedojrzałe (21% zdarzeń), przy HR wynoszącym 0,95 (95%CI: 0,60; 1,53; $p=0,9$).

W przypadku punktów końcowych PFS i PFS2 (czas do drugiej progresji lub zgonu) w grupie olaparybu nie odnotowano progresji (NR-nie raportowano), przy jednoczesnej progresji w 13,8 i 41,9 mies. odpowiednio dla PFS i PFS2 w grupie placebo (HR=0,30 (0,23-0,41) dla PFS i HR=0,50 (0,35-0,72) dla PFS2).

Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera odsetek pacjentów bez progresji choroby po 24 i 36 miesiącach wyniósł 74% i 60% w grupie olaparybu w porównaniu z 35% i 27% w grupie placebo; mediana czasu obserwacji wyniosła 41 miesiący zarówno w grupie olaparybu, jak i placebo.

Jakość życia związana ze zdrowiem (*ang. Health-related Quality of Life, HRQoL*): średni wynik wskaźnika Trial Outcome Index (indeks dobrostanu fizycznego i funkcjonalnego oraz kluczowych objawów raka jajnika) na początku badania wynosił 73,6 w grupie olaparybu i 75,0 w grupie placebo. Wynik pozostawał stabilny w grupie olaparybu (237 pacjentów), ze skorygowaną średnią zmianą od wartości wyjściowej do 2 lat wynoszącą 0,30 punktu (95%CI: -0,72 do 1,32), w porównaniu ze zmianą 3,30 punktu (95%CI: 1,84 do 4,76) w grupie placebo (125 pacjentów). Szacunkowa różnica między grupami wyniosła -3,00 punktu (95%CI: -4,78 do -1,22). Różnica nie została uznana za istotną klinicznie wg autorów badania.

Bezpieczeństwo

W badaniu SOLO1 (Moore 2018) poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 21% pacjentów z grupy olaparybu i 12% pacjentów z grupy placebo. Anemia była najczęstszym poważnym zdarzeniem niepożądanym (7% przypadków w grupie olaparybu i 0% w grupie placebo). Nie raportowano zdarzeń

niepożądanych prowadzących do zgonu. Najczęstsze działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia to nudności i niedokrwistość.

Według ChPL Lynparza ze stosowaniem produktu Lynparza w monoterapii związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii najczęściej obserwowanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, uczucie zmęczenia, ból głowy, zaburzenia smaku, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy, ból w nadbrzuszu, kaszel, duszność, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość i leukopenia. Działania niepożądane stopnia ≥ 3 , występujące u $> 2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (16%), neutropenię (6%), uczucie zmęczenia/astenię (6%), leukopenię (3%), małopłytkowość (2%) i wymioty (2%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (13,9%), wymioty (7,1%), nudności (6,6%), uczucie zmęczenia/astenia (6,1%) i neutropenia (5,8%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,3%), nudności (0,8%) i małopłytkowość (0,5%).

Odnaleziono także komunikaty dot. bezpieczeństwa opublikowane przez Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) oraz Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency, EMA). Odnoszą się one do działań niepożądanych opisanych w badaniu SOLO1.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach (w tym we wnioskowanym wskazaniu), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Kryteria włączenia do badania SOLO1 wymagały stosowania uprzednio chemioterapii opartej na platynie, składającej się z co najmniej 6 cykli leczenia (4 cykli w przypadku wystąpienia toksyczności), a maksymalnie z 9 cykli. W załączniku do zlecenia podano informację, że w ocenianym wskazaniu wcześniejsze leczenie obejmowało 3 cykle schematu z udziałem platyny (Taxol+karboplatyna).

W chwili przeprowadzania analizy PFS, dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) były niedojrzałe, w związku z czym niemożliwe jest wnioskowanie dot. wpływu zastosowania terapii olaparybem na wydłużenie przeżycia u pacjentek. Natomiast wyniki dot. braku progresji choroby w niektórych sytuacjach klinicznych mogą nie korelować z rzeczywistą korzyścią dla chorego czy wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego.

Efektywność technologii alternatywnych

Brak jest technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Oszacowania kosztu 3-miesięcznej/rocznej terapii olaparybem 1 pacjenta wynosi:

- na podstawie danych z wniosku – ██████████ brutto/██████████ brutto;
- na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia – 50,0 tys. zł brutto/217,5 tys. zł. Brutto;
- na podstawie danych DGL za I-III. 2019r - 42,4 tys. zł brutto/184,4 tys. zł brutto.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Na podstawie danych NFZ z komunikatów DGL oszacowano hipotetyczną liczbę pełnych rocznych kuracji lekiem Lynparza w 2018 roku realizowanych w ramach obecnie finansowanego ze środków publicznych programu lekowego (leczenie olaparybem po zastosowaniu dwóch linii leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny) - 111 pełnych kuracji. Następnie biorąc pod uwagę założenia z wniosku refundacyjnego dla leku Lynparza (analiza weryfikacyjna nr OT.4351.1/2016) wyznaczono hipotetyczną liczbę pełnych rocznych kuracji lekiem Lynparza u pacjentek, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartą na związkach platyny. Ostatecznie określono, iż liczba pełnych hipotetycznych rocznych kuracji lekiem Lynparza we wskazaniu zgodnym ze zleceniem MZ będzie wynosić - 308.

Zgodnie z przyjętymi założeniami koszt leczenia olaparybem wskazanej populacji docelowej wyniesie ████████ PLN w skali 3 miesięcy i ████████ PLN w skali 1 roku.

Ograniczenia analizy

Należy z ostrożnością traktować oszacowaną liczebność pełnych hipotetycznych rocznych kuracji. Istnieje niepewność w stosunku do rzeczywistej liczby pacjentek, które kwalifikowałyby się do leczenia olaparybem w omawianym wskazaniu. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie uzyskano informacji nt. liczebności populacji od ekspertów klinicznych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego problemu zdrowotnego:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019
- European Society for Medical Oncology/European Society of Gynaecological Oncology (ESMO/ESGO) 2019;
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2018
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) 2017

Wyłącznie wytyczne NCCN 2019 odnoszą się do terapii podtrzymującej dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny. W wytycznych wskazuje się, iż u pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź kliniczną, można: zaproponować udział w badaniu klinicznym, obserwację lub zastosować olaparyb, u pacjentów z mutacją genu BRCA1/2 (kategoria 1 dla mutacji germinalnych, kategoria 2A dla mutacji somatycznych).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.11.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6284.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 422/2019 z dnia 23 grudnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56) oraz OT.422.105.2019 „Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych”. Data ukończenia: 18 grudnia 2019 r.