

Rekomendacja nr 41/2020

z dnia 17 sierpnia 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum)

w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031325,
- Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031318,

w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” pod warunkiem [redacted] oraz uwzględnienia uwag dotyczących opisu programu lekowego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem [redacted] oraz uwzględnienia uwag dotyczących opisu programu lekowego.

Przedmiotem wniosku była ocena zasadności refundacji leku w dwóch populacjach: nowozdiagnozowany oraz nawrót nowotworu jajnika. W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono jedno randomizowane badanie kliniczne – SOLO1, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu w postaci tabletek vs placebo u dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem surowiczym lub endometrialnym jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na pochodnych platyny.

Zgodnie z wynikami badania mediana przeżycia całkowitego w analizie częściowej (ang. *interim*) w 3-letnim okresie obserwacji nie została osiągnięta zarówno w ramieniu olaparybu, jak i placebo. Nie wykazano również różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka zgonu. Wyniki analizy przeżycia całkowitego mogą być zaburzone przez niezamierzony *cross-over*. W badaniu wykazano natomiast istotnie statystycznie niższe o 70% ryzyko progresji choroby lub zgonu oraz o 50% niższe ryzyko drugiej progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek stosujących olaparyb w porównaniu z placebo. Analiza jakości życia w badaniu SOLO1 nie wykazała istotnego klinicznie wpływu leczenia olaparybem na jakość życia.

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa olaparyb w porównaniu z placebo cechował się częstszym występowaniem: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych ogółem, jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń prowadzących do wycofania z badania, zdarzeń prowadzących do redukcji dawki leku, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania dawkowania.

Najważniejsze ograniczenie powyższej analizy związane jest z faktem, iż została ona oparta na jednym badaniu RCT, w którym analiza przeżycia całkowitego została przeprowadzona na danych niedojrzałych (21%).

W celu zaprezentowania wyników porównania olaparybu stosowanego w tabletkach względem wybranego komparatora – olaparybu w postaci kapsułek w populacji z nawrotowym niskoróżnicowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny w analizie przedstawiono zestawienie wyników badania Study 19 (subpopulacja z mutacją BRCA 1/2) i SOLO2.

Zgodnie z wynikami badania SOLO2 (analiza końcowa) mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie stosującej olaparyb wyniosła 51,7 mies., natomiast w grupie stosującej placebo 38,8 mies. W badaniu zaobserwowano różnicę na pograniczu istotności statystycznej w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn. W przypadku przeprowadzenia analizy korygującej wpływ cross over – RPSFT mediana OS uległa wydłużeniu o 16,3 mies. w przypadku stosowania olaparybu w porównaniu z placebo, a ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyny uległo istotnej statystycznie redukcji o 44%.

W badaniu Study 19, w subpopulacji pacjentek z mutacją w genie BRCA, w grupie stosującej olaparyb w kapsułkach, mediany czasu przeżycia całkowitego przy dojrzałości danych wynoszącej 79% wyniosły 34,9 mies. w grupie olaparybu w kapsułkach i 30,2 mies. w grupie placebo. W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn.

W badaniach SOLO2 i Study 19 stosowanie olaparybu w tabletkach i kapsułkach wiązało się z istotnie statystycznie niższym o odpowiednio 70% i 82% ryzykiem progresji choroby lub zgonu w porównaniu z placebo.

Jakość życia pacjentek warunkowana stanem zdrowia, oceniana za pomocą wskaźnika TOI na podstawie kwestionariusza FACT-O w badaniu SOLO2 i Study 19 nie różniła się istotnie w grupie badanej oraz grupie kontrolnej. Ponadto w populacji pacjentek SOLO2 przyjmujących olaparyb zaraportowano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie dobrej jakości, wolne od progresji i dłuższe przeżycie bez progresji choroby oraz toksyczności leczenia w porównaniu z placebo.

Obserwacje z badania SOLO2 oraz Study19 wskazują na podobny profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w kapsułkach i tabletkach. W badaniu SOLO2 olaparyb w porównaniu z placebo cechował się częstszym występowaniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ponad 3-krotnie), 5-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń prowadzących do wycofania z badania, ponad 9-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń prowadzących do redukcji dawki leku, 3-krotnie większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania dawkowania.

Jako ograniczenie badania SOLO2 należy wskazać znaczny cross-over, pomimo braku jego akceptacji w badaniu, co zaburza wyniki podstawowej analizy przeżycia całkowitego.

Natomiast ograniczeniem porównania SOLO2 i Study 19 jest brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego o wysokiej wiarygodności.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności (CUA) kosztów, porównując olaparyb w postaci tabletek z brakiem leczenia podtrzymującego (placebo) w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika. W przypadku populacji z rakiem nawrotowym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), w której olaparyb w postaci tabletek porównano z olaparybem w kapsułkach.

Zgodnie z wyniki analizy CUA, przy objęciu refundacją olaparybu w tabletkach koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wynosi z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE], a zatem [REDAKTOWANE] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Natomiast na podstawie wyników CMA stosowanie olaparybu w postaci tabletek w porównaniu z olaparybem w postaci kapsułek [REDAKTOWANE].

Głównym ograniczeniem analizy CUA jest niepewność odnośnie do kluczowego parametru uwzględnionego w modelu ekonomicznym, tj. przeżycia całkowitego. Dojrzałość danych dotyczących OS wynosiła jedynie 21%. Natomiast kluczowym ograniczeniem analizy CMA jest brak badań bezpośrednio porównujących dwie postaci farmaceutyczne olaparybu, potwierdzających zasadność wyboru zastosowanej techniki analitycznej. Tym samym w przypadku różnic w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa występujących w praktyce klinicznej, koszty stosowania OLA TAB i OLA KAP będą się różnić.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza w postaci tabletek w ramach proponowanego programu lekowego (łącznie wśród chorych po I linii i po kolejnych liniach chemioterapii), wykazała, że wydatki płatnika publicznego [REDAKTOWANE].

Główne ograniczenie przedstawionych oszacowań stanowi niepewność związana z danymi dotyczącymi odsetka pacjentek z mutacją w genach BRCA1 i BRCA2 oraz liczbą pacjentek poddanych diagnostyce w jej kierunku. Dodatkowe ograniczenie stanowi również niepewność dotycząca określenia wpływu leczenia olaparybem po I linii chemioterapii na liczebność populacji pacjentek stosujących inhibitor PARP po progresji choroby. Należy zaznaczyć, że wiarygodność przeprowadzonych oszacowań jest trudna do zweryfikowania ze względu na brak pełnych danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, brak szczegółowych danych NFZ dotyczących np. wykonywania testów na obecność BRCA i liczebność populacji.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne nie są jednoznaczne co do zasadności finansowania ocenianej technologii.

Mając na uwadze powyższe, a w szczególności [REDAKTOWANE] Prezes Agencji uznaje za zasadne finansowanie ze środków

publicznych produktu leczniczego Lynparza (olaparibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”. pod warunkiem [REDAKTOWANE]

Zgodnie z uwagą Rada Przejrzystości Lynparza kapsułki twarde i tabletki powlekane nie mogą być używane zamiennie w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci farmaceutycznych. Powyższa kwestia wymaga uwzględnienia w ocenianym projekcie programu lekowego.

Zasadne również wydaje się doprecyzowanie zapisów programu lekowego zgodnie z uwagami Rady Przejrzystości oraz uwagami przedstawionymi w niniejszej rekomendacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031325, proponowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE]
- Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031318, proponowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE],

w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Rak jajnika

Rak jajnika stanowi heterogenną grupę patologii, które klasyfikowane są ze względu na typ histologiczny i stopień zróżnicowania.

Obecnie obowiązująca klasyfikacja histopatologiczna wyróżnia ponad 70 typów guzów, które mogą występować w jajniku. Można je podzielić na dwie duże grupy: nowotwory nabłonkowe i nienabłonkowe. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe (ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika), wśród których wyróżnia się typy: surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, guzy z komórek przejściowych, mieszane, nie zróżnicowane, niesklasyfikowane. Do nowotworów nienabłonkowych, występujących znacznie rzadziej niż nowotwory nabłonkowe, należą: guzy wywodzące się z pierwotnej komórki rozrodczej, swoiste dla gonad, mieszane i nienabłonkowe guzy przerzutowe [PTG 2006, PTGO 2017].

Do głównych typów histologicznych raka jajnika wg klasyfikacji WHO z 2003 roku należą raki: surowiczy, śluzowy, endometrioidalny, jasnokomórkowy, z komórek przejściowych i płaskonabłonkowy. Typ surowiczy, jest najbardziej agresywnym typem histologicznym i stanowi ok. 70% (zakres 60%-80% przypadków raka jajnika).

Poza typem histologicznym, znaczenie prognostyczne w raku jajnika ma stopień zróżnicowania histologicznego (ang. grading - G), określane w zależności od przewagi elementów gruczołowych lub litych: dobrze zróżnicowane (G1), średnio (G2) lub źle zróżnicowane (G3).

W 2004 roku Kurman zaproponował nowy podział raków jajnika na typ I i typ II. Do typu II raka jajnika zalicza się guzy surowicze (G3), endometrioidalne (G3), raki nie zróżnicowane i mięsakoraka. Ta grupa stanowi 75% zachorowań, rozpoznawane są później – w III i IV stopniu zaawansowania, wcześniej dają nawroty i charakteryzuje je złe rokowanie. Pozostałe raki jajnika: rak surowiczy niskozróżnicowany, rak

śluzowy, endometroidalny (G1 i G2), śluzowy, jasnokomórkowy, Brennera zalicza się do typu I. Rozpoznawane są one w niższych stopniach zaawansowania, a ich rokowanie jest znacznie lepsze.

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą: nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (dotyczy do 13% wszystkich przypadków raka jajnika); zespoły dziedzicznego raka piersi i jajnika; rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha — niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu); bezdzietność, długotrwała stymulacja owulacji, nieskuteczne próby IVF.

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce w 2017 r. znajdowały się na 6. miejscu (około 3700 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (około 2700 zgonów rocznie) kobiet. Zachorowalność na nowotwory złośliwe jajnika w 2015 roku wynosiła 11,2/ 1 mln mieszkańców.

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.

Pierwotny rak otrzewnej

Pierwotny surowiczy rak otrzewnej (PPSC, ang. primary peritoneal serous carcinoma, synonimy: powierzchniowy surowiczy rak brodawkowaty, pozajajnikowy pierwotny rak otrzewnej) jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika, który występuje prawie wyłącznie u kobiet. [Miedzińska 2007, <https://www.orpha.net/> data dostępu: 17.06.2020].

Pierwotny rak otrzewnej ma pochodzenie nabłonkowe i prawdopodobnie jego pierwotne umiejscowienie stanowią jajowody. Kobiety z mutacjami genu BRCA1 wykazują zwiększone ryzyko rozwoju PPC.

Zazwyczaj pierwotny rak otrzewnej jest klasyfikowany do grupy nowotworów złośliwych przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48 według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10). W roku 2017 w Polsce postawiono takie rozpoznanie zaledwie u 101 kobiet, a u 114 nowotwór z omawianej grupy stanowił przyczynę zgonu. Utrudnieniem w określeniu zachorowalności na pierwotnego raka otrzewnej jest przynależność do grupy C48 również innych nowotworów oraz fakt, że pierwotny rak otrzewnej bywa włączany także do innych grup rozpoznania. Dodatkowo polskie dane odbiegają od doniesień światowych, w których ocenia się, że rak otrzewnej występuje z częstością odpowiadającą co najmniej jednej dziesiątej częstości występowania raka jajnika. W Polsce w 2017 r. odnotowano 3775 przypadków zachorowań na raka jajnika, więc przez analogię do danych światowych w tym samym czasie rak otrzewnej powinien być rozpoznany u przynajmniej 378 kobiet.

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory tkanek miękkich (C48-C49), do których należy pierwotny rak otrzewnej, w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 64,7% u mężczyzn i 63,6% u kobiet. Wśród mężczyzn, u których zdiagnozowano nowotwór w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 70,3%, wśród kobiet 70,7%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami tkanek miękkich w ciągu pierwszej dekady XXI w. wzrosły: u mężczyzn z 41,9% do 46,0%, natomiast u kobiet z 43,8% do 50,5%.

Pierwotny rak jajowodu

Pierwotny rak jajowodu stanowi rzadki nowotwór, o nie do końca znanej etiologii, histologicznie i klinicznie przypominający raka jajnika. Rozpoznawany jest najczęściej w 4.–6. dekadzie życia.

Przypuszcza się, że na rozwój raka jajowodu mają wpływ: czynniki genetyczne, hormonalne i reprodukcyjne podobne jak w przypadku raka jajnika. Udokumentowanym czynnikiem związanym z etiologią nowotworu jajowodu są germinalne mutacje genu BRCA1 i BRCA2.

Częstość występowania pierwotnego raka jajowodu to 0,14–1,8% wszystkich złośliwych nowotworów żeńskiego narządu rodnego, a zachorowalność wynosi około 3,6/mln kobiet. Rozpoznaje się go najczęściej w 4.–6. dekadzie życia – średni wiek zachorowania to 55. rok życia (17–88 lat).

Wcześniej wykryty rak jajowodu może być skutecznie wyleczony. W przypadku rozpoznania we wczesnej fazie choroby, kiedy rak jest tylko w błonie śluzowej jajowodu wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 95%. Jeśli rak rozprzestrzeni się na ściany jajowodu, to wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 45%.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne jako inhibitory PARP stosowane w ramach leczenia podtrzymującego nawrotowego raka jajnika obok olaparybu wymieniają: rukaparyb, niraparyb, cediranib oraz bewacyzumab. Natomiast w terapii podtrzymującej w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika wytyczne nie wymieniają żadnego aktywnego leczenia podtrzymującego poza ocenianym olaparybem.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach oznaczonych kodem ICD-10:

- C48 refundowane są następujące substancje czynne: bleomycyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, idarubicyna, ifosfamid, irinotekan, metotreksat, paklitaksel, karboplatyna i cisplatyna, tiotepa, topotekan we wstrzyknięciu, winkrystyna, winorelbina;
- C56 refundowane są następujące substancje czynne: belomycyna, chlorambucyl, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irinotekan, melfalan, metotreksat, paklitaksel, karboplatyna i cisplatyna, pegylowana doksorubicyna liposomalna, tamoksifen, tiotepa, topotekan doustnie i we wstrzyknięciu, gemcytabina, winkrystyna, winorelbina;
- C57 refundowane są następujące substancje czynne: bleomycyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, paklitaksel, metotrekast, karboplatyna i cisplatyna, gemcytabina, winkrystyna, winorelbina.

Ponadto w ramach programów lekowych w analizowanych wskazaniach C48, C56 i C57 refundowane są:

- bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem – B.50 – Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)
- olaparyb (kapsułki twarde) w monoterapii – B.80 – Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)).

W subpopulacji pacjentów z rakiem nowo zdiagnozowanym wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wybrał brak aktywnej terapii (obserwacja/placebo). Aktualnie, w Polsce, brak jest dostępu do terapii podtrzymujących dla pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny. Wnioskodawca rozważał możliwość uwzględnienia jako komparatora dla wnioskowanej technologii bewacyzumabu, jednakże zarówno opinie ekspertów, jak i różnice w kryteriach włączenia do programów lekowych wykluczyły ww. substancję czynną jako potencjalną technologię alternatywną. Podsumowując, wybór technologii alternatywnej uznano za zasadny.

W przypadku stosowania olaparybu we wskazaniu obejmującym nawrotowego raka jako komparator w analizach wnioskodawcy przyjęto olaparyb w postaci kapsułek, który stanowi technologię

refundowaną we wskazaniu w znacznym stopniu zbliżonym do wnioskowanego. Różnica polega na tym, że olaparyb w postaci kapsułek twardych jest refundowany w subpopulacji pacjentek z rakiem o podtypie surowiczym, natomiast wnioskowana populacja w ramach niniejszej analizy nie zawiera ograniczenia do podtypu histologicznego – jest szersza (obejmuje chorych z rakiem niskozróżnicowanym, w którym wyróżnia się kilka podtypów, przede wszystkim surowiczy, rzadziej endometrialnym i in.). Warto zauważyć, iż populacja obejmująca pacjentki z niskozróżnicowanym rakiem endometrialnym i mutacją w genie BRCA1/2, która nie jest objęta leczeniem olaparybem w postaci kapsułek jest na tyle niewielka, że nieuzasadnione wydaje się przeprowadzenie porównania skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu w postaci tabletek względem najlepszej terapii wspomagającej, która stanowi obecnie jedyną dostępną formę terapii w tej grupie chorych. Zatem wybór komparatora uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza zarejestrowane wskazania do stosowania obejmują:

- Rak jajnika

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania 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.

- Rak piersi

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w 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 rozsiaanej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii.

Wskazanie wnioskowane obejmuje leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (ICD10 C56, C57, C48) zarówno po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu, jak i terapii kolejnych linii opartych na związkach platyny. Zatem wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu Lynparza w postaci tabletek.

Odnosząc się do subpopulacji pacjentów z rakiem nawrotowym, aktualnie w ramach programu lekowego refundowany jest lek Lynparza w postaci kapsułek, którego zarejestrowane i refundowane wskazanie obejmuje leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą

na związkach platyny. Wskazanie wnioskowane, dotyczące możliwości stosowania produktu Lynparza w postaci tabletek u pacjentek z nawrotowym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, w opinii Agencji jest szersze od wskazania refundacyjnego i zarejestrowanego leku Lynparza w postaci kapsułek. Natomiast w Analizie Problemu Zdrowotnego wnioskodawcy wskazano, że wskazania te są tożsame. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Zdrowia produkty Lynparza dostępne w postaci kapsułek i tabletek mogą stanowić odpowiedniki, ale jedynie we wskazaniu obejmującym surowiczego raka o niskim stopniu zróżnicowania. W przypadku wskazania obejmującego inne rozpoznania histologiczne raków niskozróżnicowanych, produkty te nie mogą stanowić odpowiedników.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy zidentyfikowano i uwzględniono w analizie m.in.:

- 2 randomizowane badania kliniczne III fazy – SOLO1, SOLO2 dotyczące wnioskowanej technologii
 - SOLO1 (publikacja Moore 2018 oraz doniesienia konferencyjne: Moore 2018 (1), Wu 2019, Mathews 2019, Friedlander 2019, Colombo 2019) przeprowadzone w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym, surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny) - wieloośrodkowe (15 krajów) badanie RCT III fazy, podwójnie zaślepione, w którym oceniano efektywność i bezpieczeństwo olaparybu (OLA) w tabletkach w porównaniu z placebo (PLC). Typ hipotezy: superiority. Mediana czasu leczenia: OLA: 24,6 miesięcy (zakres: 0,0; 52,0), PLC: 13,9 miesięcy (zakres: 0,2; 45,6). Mediana czasu obserwacji OLA: 40,7 mies. (IQR: 34,9 – 42,9), PLC: 41,2 mies. (IQR: 32,2 – 41,6). Liczba pacjentów: N=391, w tym w grupie OLA: 260, w grupie PLC: 130 (1 pacjent w grupie placebo wycofał się z badania przed otrzymaniem interwencji);
 - SOLO2 (publikacje Pujade-Luaraine 2017, Friedlander 2018 oraz doniesieniach konferencyjnych: Liu 2018, Penson 2017, Friedlander 2017 (1), Pujade-Lauraine 2017 (1), Harker 2018, Ledemann 2017, Hasenburg 2018, Friedlander 2017 (2), Friedlander 2017 (3), Poveda 2020) odnoszące się do populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny – wieloośrodkowe (123 ośrodki w 16 krajach) badanie RCT III fazy z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane, w którym oceniano efektywność i bezpieczeństwo olaparybu w tabletkach w porównaniu z placebo. Typ hipotezy: superiority. Mediana czasu leczenia: OLA: 19,4

mies. (IQR: 8,2; 25,5); PLC: 5,6 mies. (IQR: 3,7; 11,0). Mediana czasu obserwacji dla publikacji pełnotekstowych: OLA: 22,1 mies. (IQR: 21,9 – 27,4), PLC: 22,2 mies. (IQR: 8,3 – 27,5). Mediana czasu obserwacji dla ostatecznej analizy przeżycia całkowitego (abstrakt Poveda 2020): OLA: 5,5 roku, PLC: 5,4 roku. Liczba pacjentów: N=295, w tym w grupie OLA: 196 (1 pacjentka w grupie olaparybu nie otrzymała leczenia ze względu na błąd randomizacji), w grupie PLC: 99.

- randomizowane badanie kliniczne II fazy – Study19 – dotyczące olaparybu stosowanego w kapsułkach, który stanowi komparator dla olaparybu stosowanego w tabletkach u pacjentek z chorobą nawrotową – wielośrodkowe (82 ośrodki w 16 krajach, w tym w Polsce), z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane. Typ hipotezy: superiority. Mediana czasu leczenia: OLA: 206,5 dni (zakres: 3; 469), PLC: 141 dni (zakres: 34; 413). Mediana czasu obserwacji: 78 mies. Liczba pacjentów: OLA: 136, PLC: 129 (1 pacjentka z grupy kontrolnej wycofała zgodę na udział w badaniu przed leczeniem).

Odnosząc się do jakości ww. badań w ocenie wnioskodawcy badania SOLO1, SOLO2 wiążą się z niskim/niejasnym ryzykiem popełnienia błędu systematycznego w zakresie randomizacji oraz niejasnym ryzykiem w zakresie selektywnego raportowania, zaś w pozostałych domenach ryzyko oceniono jako niskie. W badaniu Study 19 niejasne/niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego odnotowano w domenach metoda randomizacji i zaślepienie oceny efektów, zaś niejasne w zakresie selektywnego raportowania. W pozostałych domenach ryzyko oceniono jako niskie.

W badaniach uwzględnionych w analizie zastosowano następujące skale medyczne:

- FACT-O (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy) - Składa się z 27 pytań dotyczących następujących obszarów: dobrostan fizyczny, rodzinny/socjalny, emocjonalny oraz funkcjonalny. Nasilenie poszczególnych cech w ciągu ostatniego tygodnia jest oceniane przez chorego w 5-stopniowej skali opisowej (od braku w ogóle do bardzo znacznego). Odpowiedzi na pytania z danego obszaru udziela się w skali Likerta od 0 do 4. Kwestionariusz FACT-O (ovarian) stanowi modyfikację ogólnego formularza dostosowaną do oceny jakości życia chorych z rakiem jajnika i uzupełnioną o specyficzne dla danego nowotworu aspekty życia. Jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia ocenianą za pomocą kwestionariusza FACT-O w badaniu SOLO2 oceniano w oparciu o wyliczenie wskaźnika Trial Outcome Index Score (TOI), który stanowi sumę punktów uzyskanych w ocenie dobrostanu fizycznego i funkcjonalnego oraz części FACR swoistej dla danego nowotworu. Zakres indeksu TOI wynosi od 0 do 100. Różnica wynosząca 10 punktów jest uznawana za klinicznie istotną. Niższy wynik oznacza gorszą jakość życia.
- EQ-5D oraz EQ VAS - EQ-5D jest standardowym instrumentem służącym do oceny stanu zdrowia. Jest zaprojektowany tak, aby pacjent mógł go samodzielnie wypełnić. Składa się z kilku stron zawierających opisowy system EQ-5D oraz EQ VAS. Opisowy system EQ-5D dotyczy oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w pięciu niezależnych wymiarach: mobilność, samoopieka, codzienna aktywność, ból/dyskomfort, lęk/depresja. Dla każdego wymiaru można przyporządkować jedną z trzech odpowiedzi, dotyczącą poziomu nasilenia (1 – brak problemu, 2 – umiarkowany problem, 3 – ekstremalny problem). Cyfry przyporządkowane dla każdego z 5-ciu wymiarów łączy się następnie w pięciocyfrowy numer, opisujący stan zdrowia respondenta. EQ VAS to standardowa 20-centymetrowa, pionowa wizualna skala analogowa 0-100 (podobna do termometru) do zapisu indywidualnej graficznej oceny respondenta na temat jego aktualnej jakości życia zależnej od zdrowia. Wartość zero odpowiada najgorszemu wyobrażalnemu stanowi zdrowia a 100 najlepszemu wyobrażalnemu stanowi zdrowia.
- Q-TWiST (ang. Quality-adjusted time without symptoms of disease and toxicity) - Wskaźnik Q-TWiST określa czas przeżycia bez objawów choroby lub toksyczności leczenia skorygowany o jakość. Składowe Q-TWiST obejmują parametry takie jak: toksyczność (czas trwania

istotnych klinicznie objawów niepożądanych przed progresją choroby; TOX), TWiST (czas bez objawów choroby i toksyczności, a więc będący różnicą między czasem wolnym od progresji, a czasem trwania objawów niepożądanych leczenia [TWiST=PFS-TOX]), nawrót choroby (czas przeżycia po progresji; REL). W badaniu SOLO2, parametr TWiST definiowany był jako czas bez istotnych objawów toksyczności tj. nudności, wymiotów oraz zmęczenia o nasileniu ≥ 2 stopnia ocenianych na podstawie kryteriów CTCAE v.4.0. występujących po randomizacji a przed progresją choroby zdefiniowaną w protokole badania.

- QAPFS (ang. Quality-adjusted progression-free survival) - Wskaźnik QAPFS określa czas przeżycia wolnego od progresji choroby skorygowany o jakość i oszacowany w oparciu o wartość PFS oraz stan zdrowia określany punktowo za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L w okresie od randomizacji do progresji choroby.

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się m.in. następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, hazard względny,
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans,
- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne,
- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego.

Skuteczność

Rak nowo zdiagnozowany – olaparyb stosowany podtrzymująco po I linii leczenia

W ramach porównania OLA vs PLC oceniano następujące punkty końcowe:

- Czas przeżycia całkowitego

W publikacji pełnotekstowej Moore 2018 przedstawiającej okresową analizę wyników badania SOLO1 (data odcięcia danych 17 maja 2018 r. – okres obserwacji 3 lata) zaprezentowano analizę przeżycia całkowitego, przeprowadzoną dla danych dojrzałych jedynie w 21%. Odsetek przeżyć w grupie stosującej olaparyb wynosił 84% natomiast w grupie otrzymującej placebo 80%. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup i nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu między grupami.

- Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania SOLO1 stanowiło przeżycie wolne od progresji choroby, definiowane jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji choroby stwierdzanej w badaniu obrazowym (kryteria RECIST v 1.1.) lub zgonu. Badania obrazowe były wykonywane w badaniu co 12 tyg. do 3 lat obserwacji a następnie co 24 tyg. do wystąpienia obiektywnej progresji.

Stosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym po 1. linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny w badaniu SOLO1 (dojrzałość danych – 51%) wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym o 70% ryzykiem progresji choroby lub zgonu ocenianym przez badaczy w porównaniu z podawaniem placebo w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata (HR=0,30; 95% CI: 0,23; 0,41). W ramieniu olaparybu nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji choroby, natomiast w ramieniu placebo wyniosła ona 13,8 mies.

Analiza wrażliwości przeprowadzona w badaniu, w ramach której wyniki oceniła centralnie niezależna komisja były zbliżone do uzyskanych w analizie dokonanej przez badaczy. Odsetki chorych wolnych od progresji choroby lub zgonu w 3. roku wynosiły odpowiednio 69% oraz 35% (HR=0,28; 95% CI: 0,20; 0,39;).

W analizie wrażliwości przeprowadzonej w badaniu oceniano również wpływ następujących czynników na stabilność uzyskiwanych wyników PFS: możliwego błędu utraty, możliwego błędu wynikającego z czasu oceny, możliwego efektu potwierdzenia i zastosowania stratyfikowanego testu log-rank do oszacowania HR. Wszystkie uzyskane wyniki były zbliżone do wyniku uzyskanego dla pierwszorzędnego punktu końcowego w populacji ITT w ocenie badacza.

W przypadku drugorzędowego punktu końcowego – czasu przeżycia do drugiej progresji w grupie olaparybu nie osiągnięto mediany PFS2 (dojrzałość danych wynosiła 31%), natomiast w grupie kontrolnej wyniosła ona 41,9 mies. Stosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w badaniu SOLO1 wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka o 50% wystąpienia drugiej progresji lub zgonu (HR=0,50; 95% CI: 0,35; 0,72).

- Czas przeżycia do kolejnych terapii

Mediana czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu po progresji w badaniu SOLO1 wyniosła 51,8 mies. w ramieniu olaparybu i była istotnie statystycznie dłuższa od mediany czasu uzyskanej w grupie placebo – 15,1 mies. (różnica:36,7 mies.; HR=0,30; 95% CI: 0,22; 0,40).

Mediana czasu do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub wystąpienia zgonu nie została osiągnięta w grupie badanej, natomiast w grupie chorych otrzymujących placebo wyniosła 40,7 mies. Stosowanie olaparybu w miejsce placebo wiązało się z istotną klinicznie i statystycznie redukcją ryzyka o 55% konieczności rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu po wystąpieniu progresji (HR=0,45; 95% CI: 0,32; 0,63;).

- Jakość życia

Zmianę jakości życia w badaniu SOLO1 badano z zastosowaniem kwestionariuszy FACT-O i wskaźnika TOI. Analizie poddano odpowiedzi pacjentów udzielone na początku badania, w 29. dniu badania, następnie co 12 tyg. przez 3 lata, po czym co 24 tyg., do czasu odcięcia danych dla pierwszorzędowej analizy skuteczności.

Analiza jakości życia związanej ze zdrowiem oceniała zmianę wyników uzyskanych w TOI od początku badania do pierwszych 2 lat jego trwania.

Oszacowana różnica zmian między grupami osiągnęła istotność statystyczną i wyniosła -3,00 punkty (95% CI: -4,78; -1,22), jednakże nie była istotna klinicznie.

Rak nawrotowy – olaparyb stosowany podtrzymująco po co najmniej II linii leczenia

Należy zaznaczyć, że w analizie skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu w tabletkach stosowanego podtrzymująco po 2. i kolejnych liniach chemioterapii opartej na związkach platyny zaprezentowano wyniki RCT SOLO2, w którym komparatorem było placebo, niestanowiące odpowiedniej technologii alternatywnej dla leku Lynparza w analizowanym wskazaniu. W ramach wyszukiwania zidentyfikowano badanie Study 19, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w kapsułkach. Jednak ze względu na znaczną heterogeniczność badań SOLO2 i Study 19 nie było możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego. W związku z powyższym, w celu zaprezentowania wyników porównania olaparybu stosowanego w tabletkach względem wybranego komparatora – olaparybu w postaci kapsułek w analizie przedstawiono zestawienie wyników badania Study 19 (subpopulacja z mutacją BRCA 1/2) i SOLO2:

- Przeżycie całkowite (OS)

W analizie końcowej badania SOLO2 przedstawionej w abstrakcie konferencyjnym Poveda 2020 (czas obserwacji 5,5 roku w grupie OLA; 5,4 roku w grupie PLC) w grupie stosującej olaparyb w tabletkach zmarło 116/196 (59%) pacjentek, natomiast w grupie stosującej placebo 65/99 (66%). Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie stosującej olaparyb

wyniosła 51,7 mies., natomiast w grupie stosującej placebo 38,8 mies. W badaniu zaobserwowano różnicę na pograniczu istotności statystycznej w odniesieniu do przedziału ufności w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn (HR=0,74; 95% CI: 0,54; 1,00; jednak wartość parametru p-value wskazuje na brak istotności statystycznej p=0,0537). Należy zauważyć, iż pomimo braku akceptacji w badaniu możliwości zastosowania cross-over, część pacjentów po progresji choroby mogła przyjmować inhibitory PARP w ramach innych badań klinicznych. Z możliwości takiej skorzystało 38% pacjentów w ramieniu placebo i 10% pacjentów w ramieniu interwencji. Z tego względu przeprowadzono analizę z zastosowaniem metody statystycznej korygującej wpływ cross over – RPSFT (ang. *Rank preserved structure failure time*). W przypadku przeprowadzenia analizy z dostosowaniem mediana OS uległa wydłużeniu o 16,3 mies. w przypadku stosowania olaparybu w porównaniu z placebo, a ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn uległo istotnej statystycznie redukcji o 44% (HR=0,56; 95% CI: 0,35; 0,97).

W badaniu Study 19 w grupie stosującej olaparyb w kapsułkach w subpopulacji pacjentek z mutacją w genie BRCA 49/74 (66%) pacjentek zmarło, natomiast w grupie stosującej placebo 50/62 (81%), a mediany czasu przeżycia całkowitego przy dojrzałości danych wynoszącej 79% wyniosły 34,9 mies. w grupie olaparybu w kapsułkach i 30,2 mies. w grupie placebo. W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn o 38% (HR=0,62 95% CI: 0,42; 0,93).

W przeprowadzonym dodatkowo przez wnioskodawcę, w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych, porównaniu pośrednim zaobserwowano brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy olaparybem w postaci tabletek i olaparybem w postaci kapsułek w zakresie przeżycia całkowitego. Jednak należy mieć na uwadze jedynie poglądowy charakter powyższego porównania.

- **Przeżycie wolne od progresji (PFS)**

Stosowanie olaparybu w postaci tabletek w leczeniu podtrzymującym u pacjentek po co najmniej 2. linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny w badaniu SOLO2 wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym o 70% ryzykiem progresji choroby lub zgonu ocenianej przez badaczy w porównaniu z podawaniem placebo w grupie kontrolnej dla okresu odcięcia danych 19 września 2016 r. (HR=0,30; 95% CI: 0,22; 0,41). Leczenie olaparybem istotnie statystycznie i klinicznie wydłużyło medianę czasu przeżycia wolnego od progresji o 13,6 miesięcy względem placebo.

Analiza wrażliwości przeprowadzona w badaniu, w ramach której wyniki oceniła niezależna komisja były zbliżone do uzyskanych w analizie dokonanej przez badaczy. Ryzyko progresji choroby lub zgonu w okresie ok. 22 mies. w grupie stosującej olaparyb było istotnie statystycznie niższe niż w grupie placebo o 75% (HR=0,25; 95% CI: 0,18; 0,35); dojrzałość danych 51%). Analiza PFS przeprowadzona centralnie wskazała na dłuższą medianę czasu przeżycia wolnego od progresji – 24,7 mies. niż w przypadku oceny badaczy.

Zgodnie z wynikami badania Study 19 stosowanie olaparybu w postaci kapsułek w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym rakiem platynowrażliwym i mutacją BRCA1/2 wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym o 82% ryzykiem progresji choroby lub zgonu ocenianej przez badaczy w porównaniu z podawaniem placebo w grupie kontrolnej dla daty odcięcia 30 czerwca 2010 roku (HR=0,18; 95% CI: 0,10; 0,31). Leczenie olaparybem istotnie statystycznie wydłużyło medianę czasu przeżycia wolnego od progresji o 3,6 mies. względem placebo.

W przypadku drugorzędowego punktu końcowego – mediana czasu do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu, w badaniu SOLO2, w grupie olaparybu nie osiągnięto mediany PFS2, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła ona 18,4 mies. Tym samym stosowanie olaparybu

vs placebo wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia drugiej progresji lub zgonu o 50% (HR=0,50; 95% CI: 0,34; 0,72).

Dodatkowo w badaniu SOLO2 oceniono czas przeżycia do najwcześniejszej progresji lub zgonu. Stosowanie olaparybu wiązało się z wydłużeniem mediany czasu przeżycia do najwcześniejszej progresji o 12 mies. względem placebo oraz istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia najwcześniejszej progresji lub zgonu o 70% (HR=0,30; 95% CI: 0,23; 0,41).

Natomiast w badaniu Study 19 nie oceniano czasu przeżycia do drugiej progresji lub zgonu.

W przeprowadzonym dodatkowo przez wnioskodawcę, w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych, porównaniu pośrednim zaobserwowano brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy olaparybem w postaci tabletek i olaparybem w postaci kapsułek w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Przy czym należy mieć na uwadze jedynie poglądowy charakter powyższego porównania.

- Czas przeżycia do kolejnych terapii

Zastosowanie olaparybu w postaci tabletek w badaniu SOLO2 wpłynęło na istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie mediany czasu przeżycia do pierwszej kolejnej terapii o 20,8 mies. względem grupy kontrolnej oraz istotną statystycznie redukcję ryzyka rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu o 72% (HR=0,28; 95% CI: 0,21; 0,38). Wyniki końcowej analizy opublikowane w abstrakcie konferencyjnym Poveda 2020 wykazały istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie mediany czasu przeżycia do pierwszej kolejnej terapii o 20,2 mies. względem grupy kontrolnej oraz istotną statystycznie redukcję ryzyka rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu o 63% (HR=0,37; 95% CI: 0,28; 0,48).

Zastosowanie olaparybu w postaci kapsułek w badaniu Study 19 wpłynęło na istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu przeżycia do pierwszej kolejnej terapii o 9,4 mies. względem grupy kontrolnej oraz istotną statystycznie redukcję ryzyka rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu o 67% (HR=0,33; 95% CI: 0,22; 0,49).

Terapia olaparybem w postaci tabletek w badaniu SOLO2 wpłynęła na wydłużenie mediany czasu przeżycia do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii i wiązała się z istotną statystycznie redukcją ryzyka rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu o 63% względem placebo podawanego w grupie kontrolnej (HR=0,37; 95% CI: 0,26; 0,53).

Zastosowanie olaparybu w postaci kapsułek w badaniu Study 19 wpłynęło na istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu przeżycia do drugiej kolejnej terapii o 6,1 mies. względem grupy kontrolnej oraz istotną statystycznie redukcję ryzyka rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu o 57% (HR=0,43; 95% CI: 0,29; 0,64).

- Czas do zakończenia leczenia lub zgonu

W grupie stosującej olaparyb w tabletkach w badaniu SOLO2 leczenie olaparybem wiązało się z wydłużeniem mediany czasu do zakończenia leczenia lub wystąpienia zgonu o 13,8 miesięcy w porównaniu do podawania placebo w grupie kontrolnej, a ryzyko zakończenia leczenia lub zgonu było istotnie statystycznie o 69% niższe w wyniku stosowania olaparybu (HR=0,31; 95% CI: 0,23; 0,42).

Natomiast w badaniu Study 19 parametr ten nie podlegał ocenie.

- Jakość życia

W ramach analizy wnioskodawcy nie zaprezentowano zestawienia wyników badania SOLO2 i Study 19 w zakresie jakości życia.

Zmianę jakości życia w badaniu SOLO2 badano z zastosowaniem kwestionariuszy FACT-O i wskaźnika TOI, kwestionariusza EQ-5D, Q-TWIST, QAPFS.

Wyniki analizy w zakresie zmiany parametru TOI w czasie pierwszych 12 miesięcy trwania badania wykazały, że różnica zmian między grupami nie była istotna statystycznie.

Średnia całkowita liczba punktów uzyskanych w kwestionariuszu FACT-O, jak i w ocenie poszczególnych obszarów jakości życia tj. dobrostanu fizycznego, społecznego lub rodzinnego, emocjonalnego i czynnościowego, również pozostawała stała w czasie leczenia olaparybem.

W badaniu SOLO 2 (Friedlander 2018, Friedlander 2017 (2 i 3)) wykazano, iż średnia wartość QAPFS, czyli czasu przeżycia dobrej jakości, wolnego od progresji była o 6,68 mies. dłuższa w grupie olaparybu niż w grupie przyjmującej placebo, a różnica między grupami była statystycznie istotna (13,96 vs 7,28 mies.; MD=6,68; 95% CI: 4,98; 8,54).

Podobnie średnia wartość TWiST (Friedlander 2018, Friedlander 2017 (2)) tj. czasu przeżycia bez progresji choroby oraz toksyczności leczenia była dłuższa o 7,33 mies. w grupie pacjentek otrzymujących olaparyb w porównaniu do grupy kontrolnej, a różnica między grupami była statystycznie istotna (15,03 vs 7,70 mies.; MD=7,33; 95% CI: 4,70; 8,96).

W badaniu Study 19 w subpopulacji pacjentek z mutacją BRCA również przeprowadzono ocenę jakości życia w oparciu o kwestionariusz FACT-O TOI. Uzyskany iloraz szans dla porównania olaparybu stosowanego w kapsułkach względem placebo nie uzyskał istotności statystycznej. Jednocześnie wyniki w zakresie wskaźników FOSI i TOI oraz wyniki sumaryczne w oparciu o cały kwestionariusz FACT-O wskazują na brak znamienych statystycznie różnic w częstości występowania poprawy lub pogorszenia ocenianych objawów między porównywanymi interwencjami zarówno w populacji ogółem, jak i w subpopulacji pacjentek z mutacją w genach BRCA (AWA Nr. OT.4351.1./2016).

Dodatkowe dane dotyczące porównywalnej skuteczności olaparybu w postaci tabletek vs olaparybu w postaci kapsułek – Blecharz 2019

W badaniu dotyczącym realnej praktyki klinicznej wykazano, że efektywność kliniczna olaparybu w formie kapsułek jest podobna do wyników osiągniętych w badaniu SOLO2 (w badaniu obserwacyjnym założono czas do przerwania leczenia jako surogat PFS).

Bezpieczeństwo

Rak nowo zdiagnozowany – olaparyb stosowany podtrzymująco po I linii leczenia

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu SOLO1 przeprowadzono u pacjentek, które przyjęły przynajmniej jedną dawkę leku. Mediana okresu leczenia wyniosła 24,6 mies. w grupie olaparybu oraz 13,9 mies. w grupie placebo.

Poniżej przedstawiono wyniki w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem
Podczas leczenia i 30 dni od jego zakończenia nie zareportowano żadnego działania/zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu.
- Zdarzenia niepożądane
W badaniu SOLO1 stosowanie olaparybu w postaci tabletek w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie statystycznie:
 - częstszym o 72% występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,72; 95% CI: 1,04; 2,89; p<0,05) (najczęściej anemia – ORPeto=4,78; 95%CI: 1,71; 13,39; NNH=15; 95%CI: 9; 27),
 - 5-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń prowadzących do wycofania z badania (RR=5,00; 95% CI: 1,67; 15,28),

- ponad 9-krotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń prowadzących do redukcji dawki leku (RR=9,25; 95% CI: 3,65; 24,06),
- o 3-krotnie większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania dawkowania (RR=3,07; 95% CI: 2,09; 4,61).
- Zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia

W badaniu SOLO1 raportowano istotnie statystycznie wyższe o 7% ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych ogółem u chorych otrzymujących olaparyb w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

Ponadto, wyniki badania SOLO1 wskazują, iż u pacjentów leczonych olaparybem w porównaniu do grupy placebo występuje istotnie statystycznie większe ryzyko występowania: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, a także: nudności, zmęczenia/ astenii, wymiotów, anemii, zaburzeń smaku, neutropenii, zmniejszonego apetytu, duszności lub trombocytopenii o jakimkolwiek stopniu nasilenia.
- Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia

W badaniu SOLO1, w ramieniu olaparybu ponad 2-krotnie częściej niż w grupie placebo występowały jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia, w tym najczęściej anemia (22%) i neutropenia (9%). Istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały natomiast anemia (14-krotnie większe ryzyko) i biegunka (4,6 krotnie większa szansa).

Ponadto w analizie wnioskodawcy przedstawiono 3 przypadki wystąpienia ostrej białaczki szpikowej rozpoznanej po upływie ponad 30 dni od zakończenia terapii olaparybem. Wszystkie 3 osoby zmarły. W analizie wnioskodawcy wskazano, że ryzyko zespołu mielodysplastycznego/ ostrej białaczki szpikowej jest związane z czasem ekspozycji na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Rak nawrotowy – olaparyb stosowany podtrzymująco po co najmniej II linii leczenia

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w tabletkach opracowane na podstawie danych raportowanych w badaniu SOLO2 oraz streszczenie wyników analizy bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w kapsułkach na podstawie wyników badania Study 19 przedstawionych w AWA nr. OT.4351.1./2016.

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu SOLO2 przeprowadzono u pacjentek, które przyjęły przynajmniej jedną dawkę leku.

Poniżej przedstawiono wyniki badania SOLO2 w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem

U jednej pacjentki w grupie badanej zaraportowano wystąpienie ostrej białaczki szpikowej, zakończonej zgonem, która została oceniona przez badaczy jako związana z zastosowaną terapią, wynik nie osiągnął znamienności statystycznej.
- Zdarzenia niepożądane

W badaniu SOLO2 stosowanie olaparybu w postaci tabletek w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie statystycznie:

 - ponad 3-krotnie większym ryzykiem występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=3,17; 95% CI: 1,57; 6,43) (najczęściej w ramieniu olaparybu występowały: anemia, ból brzucha, niedrożność jelit),
 - ponad 5-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z badania (RR=5,58; 95% CI: 1,76; 17,76),

- ponad 9-krotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń prowadzących do redukcji dawki leku (RR=9,14; 95% CI: 2,93; 28,49),
- 2,5-krotnie większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania dawkowania (RR=2,59; 95% CI: 1,69; 3,98).
- Zdarzenia niepożądane 1-2 stopnia
W badaniu SOLO2 raportowano:
 - istotnie statystycznie niższe o 20% ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych 1-2 stopnia u chorych otrzymujących olaparyb w porównaniu do grupy przyjmującej placebo,
 - istotnie statystycznie większe ryzyko występowania: nudności, zmęczenia/ astenii, wymiotów, biegunki, zaburzeń smaku, bólu głowy, zmniejszenia apetytu, kaszlu, zawrotów głowy, duszności, anemii, neutropenii, trombocytopenii, wzrostu stężenia kreatyniny lub leukopenii.
- Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia
W badaniu SOLO 2 raportowano:
 - istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zaparć i bólu pleców.
 - istotnie statystycznie większe ryzyko występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, w tym anemii.

Dodatkowo wystąpienie ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego oraz przewlekłej białaczki mielomonocytovej w czasie trwania badania oraz długoterminowej obserwacji raportowano u 4 (2%) pacjentek z grupy badanej oraz u 4 (4%) pacjentek z grupy kontrolnej.

W badaniu Study 19 istotnie statystycznie częściej raportowano zdarzenia niepożądane po stronie interwencji niż PLC w zakresie następujących punktów końcowych: AE ogółem ≥ 3 stopnia (BRCAm/ITT), AE związane z leczeniem (ITT), SAEs (ITT), nudności w stopniach 1-4 (BRCAm/ITT), uczucie zmęczenia w stopniach 1-4 (ITT), wymioty w stopniach 1-4 (BRCAm/ITT), anemia w stopniach 1-4 (BRCAm/ITT), zaparcia w stopniach 1-4 (ITT). Największe różnice w częstości rejestrowanych zdarzeń między OLP a PLC zaobserwowano w subpopulacji BRCAm w odniesieniu do nudności (73% vs 32%), wymiotów (36% vs 8%) i anemii (26% vs 5%).

Dane z publikacji Ledermann 2014 wskazują, że z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu OLP zrezygnowało 7 pacjentek (5,1%), zaś w grupie PLC – 2 (1,6%). (Źródło: AWA nr. OT.4351.1./2016).

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Lynparza 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%).

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych odnaleziono następujące komunikaty i informacje odnoszące się do stosowania olaparybu:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) - Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ocenianej technologii.
- Europejska Agencja Leków (EMA) - Odnaleziono raport z lipca 2019 r. dotyczący dodania nowego wskazania terapeutycznego dla produktu leczniczego Lynparza. W raporcie przedstawiono dodatkowe dane dot. bezpieczeństwa, jednak są to te same dane co przedstawione w ulotce informacyjnej dotyczącej produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki) zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA, zaktualizowanej w maju 2020 roku.
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) – W ulotce informacyjnej dotyczącej produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki) zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA, zaktualizowanej w maju 2020 roku, podsumowano profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego we wskazaniach zarejestrowanych w USA. Dane pochodzą od 2351 pacjentów, z czego 1585 pacjentów otrzymywało olaparyb w postaci tabletek (dawka 300 mg 2 razy dziennie) oraz w 766 pacjentów w postaci kapsułek (dawka 400 mg 2 razy dziennie). Leczenie trwało 6 miesięcy lub więcej w przypadku 55% pacjentów oraz więcej niż rok w przypadku 31% pacjentów.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u $\geq 10\%$ pacjentów były nudności (60%), zmęczenie (55%), niedokrwistość (37%), wymioty (34%), biegunka (25%), zmniejszenie apetytu (23%), ból głowy (16%), neutropenia (15%), zaburzenia smaku (15%), kaszel (15%), duszność (14%), zawroty głowy (12%), niestrawność (12%), leukopenia (11%), małopłytkowość (11%) i bóle brzucha (10%).

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Odnaleziono tylko jedno randomizowane badanie kliniczne – SOLO1, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu w postaci tabletek w porównaniu do placebo u dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem surowiczym lub endometrialnym jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na pochodnych platyny. Należy zaznaczyć, że analiza przeżycia całkowitego w badaniu SOLO1 została przeprowadzona na danych niedojrzałych (21%).

Przeglądy systematyczne przeprowadzone przez wnioskodawcę nie przedstawiają dowodów pozwalających na odrębne odniesienie się do skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu w populacji pacjentek nowo zdiagnozowanych.

- W ramach przeglądu nie odnaleziono badań, w których dokonano bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu podawanego w tabletkach względem wybranego komparatora – olaparybu stosowanego w postaci kapsułek w populacji pacjentek z platinowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny. W związku z powyższym do analizy włączono badanie SOLO2 dotyczące pacjentek z niskozróżnicowanym rakiem surowiczym i endometrialnym, w którym komparatorem dla analizowanej technologii było placebo. W ramach wyszukiwania zidentyfikowano badanie Study 19, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w kapsułkach. Ze względu na heterogeniczność badań SOLO2 i Study 19 nie było możliwości przeprowadzenia pośredniej oceny skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu

w postaci tabletek vs olaparyb w postaci kapsułek w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej, rakiem jajowodu. W związku z powyższym nie można w sposób jednoznaczny ocenić rzeczywistej różnicy występującej pomiędzy efektywnością i bezpieczeństwem analizowanych technologii.

- W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań o niższej wiarygodności, w tym badań obserwacyjnych odpowiadających rzeczywistej praktyce klinicznej, w których oceniano efekty kliniczne olaparybu podawanego w postaci tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym we wnioskowanych populacjach pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Brak takich badań może wynikać z faktu, że lek w postaci tabletek został wprowadzony do obrotu stosunkowo niedawno. Jedynym badaniem obserwacyjnym, w którym dokonano oceny skuteczności praktycznej olaparybu podawanego w postaci kapsułek u chorych z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, jest polskie badanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.
- W analizie klinicznej wnioskodawcy pominięto prezentację informacji dotyczących efektu cross over w badaniach oraz krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w badaniu SOLO1, pomimo ich istotnego znaczenia w kontekście analizy ekonomicznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w ramach wnioskowanego programu lekowego, w zależności od subpopulacji chorych zastosowano:

- analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA) w subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem i zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których potwierdzono obecność mutacji germlinalnej lub somatycznej genu BRCA, z odpowiedzią

po chemioterapii I linii. W leczeniu podtrzymującym raka nowo zdiagnozowanego jako komparator przyjęto placebo (brak leczenia podtrzymującego);

- analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost minimisation analysis*, CMA) w subpopulacji pacjentek z rakiem nawrotowym i platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których potwierdzono obecność mutacji germlinalnej lub somatycznej genu BRCA, z odpowiedzią po chemioterapii kolejnych linii (co najmniej wśród pacjentek, u których po chemioterapii I linii wystąpiła progresja/nawrót choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia leczenia i które ponownie były leczone z zastosowaniem schematu chemioterapii zawierającego pochodne platyny). W leczeniu podtrzymującym raka nawrotowego jako komparator przyjęto terapię olaparybem w postaci kapsułek.

Założenia analizy:

- uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ + pacjent);
- w przypadku CUA przyjęto [REDAKTOWANE]. CMA przeprowadzono [REDAKTOWANE];
- w ramach CUA uwzględniono koszty: olaparybu (tabletki), realizacji programu lekowego dla wnioskowanej technologii (koszt podania, diagnostyka), testów genetycznych w celu wykrycia mutacji w genie BRCA, opieki (wizyty ambulatoryjne, badania diagnostyczne), kolejnych linii leczenia (chemioterapia kolejnej linii, leczenia podtrzymującego inhibitorem PARP w kolejnej linii) oraz leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, koszty opieki terminalnej. W CMA przyjęto koszt oszacowany na podstawie dobowego dawkowania i kosztu jednostkowego porównywanych postaci farmaceutycznych olaparybu.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przedstawiono wyniki w odniesieniu do dwóch wybranych subpopulacji.

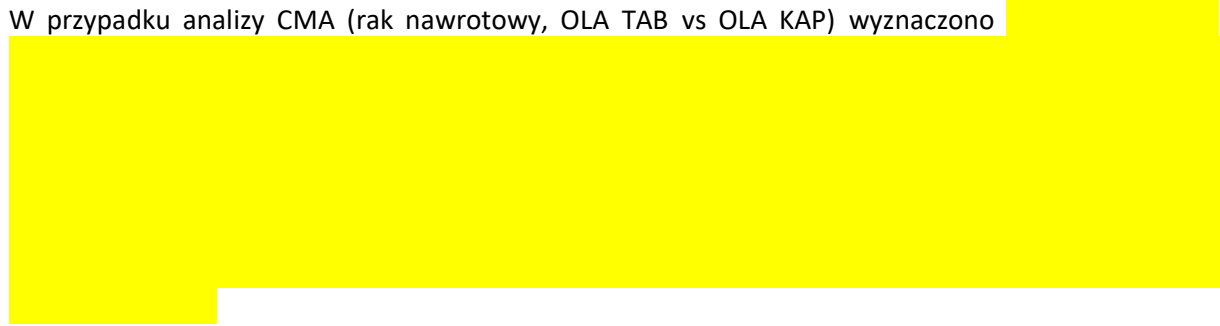
CUA – rak nowo zdiagnozowany (OLA TAB vs PLC)

W subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, [REDAKTOWANE]

Oszacowana, uwzględniająca założenia analizy podstawowej wnioskodawcy (CUA, rak nowo zdiagnozowany, OLA TAB vs PLC) [REDAKTOWANE]

CMA (rak nawrotowy, OLA TAB vs OLA KAP)

W przypadku analizy CMA (rak nawrotowy, OLA TAB vs OLA KAP) wyznaczono



W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania w zależności od wybranej populacji.

CUA – rak nowo zdiagnozowany (OLA TAB vs PLC)

Deterministyczna analiza wrażliwości



Probabilistyczna analiza wrażliwości



CMA – rak nawrotowy (OLA TAB vs OLA KAP)



Ograniczenia

Poniżej przedstawiono główne ograniczenia zidentyfikowane w trakcie weryfikacji przeprowadzonych analiz wnioskodawcy.

CUA – rak nowo zdiagnozowany (OLA TAB vs PLC)

- Należy zaznaczyć dużą niepewność w zakresie głównego parametru uwzględnionego w modelu, tj. przeżycia całkowitego pacjentów. Dojrzałość danych dotyczących OS w badaniu SOLO-1 wynosiła jedynie 21%. Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta i nie wykazano różnic pomiędzy olaparybem a brakiem leczenia podtrzymującego w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Należy jednak zwrócić uwagę, iż brak jest badań potwierdzających przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem w zakresie przeżycia wolnego od progresji w populacji z rakiem nowo zdiagnozowanym. Brak jest bezpośrednich danych potwierdzających związek OS i PFS2. Jednocześnie przyjęcie założenia o dodatkowym wpływie olaparybu na OS w znacznym stopniu wpływa na wzrost wartości oszacowanych efektów zdrowotnych i w konsekwencji spadek ICUR, przy czym nie odpowiada faktycznym danym raportowanym w badaniu SOLO-1.

- Istnieje również ograniczenie związane z horyzontem czasowym analizy CUA przyjętym przez wnioskodawcę. Należy zwrócić uwagę, iż . Dla dalszego okresu przeprowadzono modelowanie danych. Dodatkowo, biorąc pod uwagę ograniczenia związane z długookresowym modelowaniem przeżycia całkowitego przeprowadzonym przez wnioskodawcę, przyjęcie dożywotniego horyzontu może wpływać na dodatkowy wzrost niepewności uzyskiwanych wyników.
- Konstrukcja modelu wykorzystanego w analizie CUA zakłada, iż koszty po stronie interwencji zredukowane są przede wszystkim przez koszt stosowania olaparybu w ramieniu komparatora w kolejnych liniach. Tym samym zidentyfikowane niepewności w zakresie wartości odsetka pacjentów rozpoczynającym leczenie podtrzymujące po II-linii chemioterapii, szacowanego momentu rozpoczęcia terapii i czasu stosowania inhibitorów PARP w kolejnej linii stanowią ograniczenia oszacowań wnioskodawcy.

CMA – rak nawrotowy (OLA TAB vs OLA KAP)

- Kluczowym ograniczeniem analizy CMA jest brak badań bezpośrednio porównujących dwie postaci farmaceutyczne olaparybu, potwierdzających zasadność wyboru zastosowanej techniki analitycznej. Brak jest również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. Tym samym w przypadku różnic w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa występujących w praktyce klinicznej, koszty stosowania OLA TAB i OLA KAP będą się różnić.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

CUA – rak nowo zdiagnozowany (OLA TAB vs PLC)

W związku z faktem, iż brak jest technologii medycznych obecnie refundowanych w danym wskazaniu, a analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne porównujące ocenianą interwencję z placebo, w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

CMA (rak nawrotowy, OLA TAB vs OLA KAP)

W związku brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji. Jednocześnie z uwagi na wyniki analizy klinicznej, wskazujące na zbliżone efekty zdrowotne porównywanych terapii, powyższe podejście jest równoważne z §5 pkt 2 ppkt 4 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, a oszacowana cena jest równa cenie wynikającej z art.13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Lynparza (olaparyb, tabletki) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie podatności na raka piersi (ang. *Breast cancer susceptibility protein gene*; BRCA) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Nie przeprowadzono oszacowań z perspektywy wspólnej, gdyż w ocenianym przypadku uznano je za praktycznie tożsame. W modelu wnioskodawcy komparatorem dla ocenianej interwencji w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego raka („placebo”; nowo zdiagnozowany rak) jest schemat nieuwzględniający stosowania inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (ang. Poly (ADP-Ribose) Polymerase, PARP). Natomiast w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka jako komparator przyjęto stosowanie aktualnie refundowanego leku – olaparybu pod postacią kapsułek. W analizie założono [REDAKTOWANE]. Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANE].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza w postaci tabletek w ramach proponowanego programu lekowego

(łącznie wśród chorych po I linii i po kolejnych liniach chemioterapii) wydatki płatnika publicznego w perspektywie NFZ:

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

Zwiększenie wydatków płatnika związane jest przede wszystkim z napływem do programu pacjentek z rakiem nowo zdiagnozowanym po I-linii chemioterapii, rozpoczynających leczenie olaparybem (pacjentki, które w chwili obecnej nie spełniają kryteriów kwalifikacji do leczenia raka nawrotowego olaparybem). Ten wzrost przekłada się na wzrost liczby całkowitej pacjentek leczonych olaparybem w danym roku (rozpoczynających i kontynuujących leczenie, łącznie).

Jednocześnie w oszacowaniach uwzględniono fakt, iż pozytywna decyzja refundacyjna dla olaparybu w proponowanym programie lekowym wpłynie na wcześniejsze zastosowanie olaparybu, tj. po I-linii chemioterapii, co docelowo wpłynie na zmniejszenie liczby pacjentek rozpoczynających leczenie olaparybem w kolejnych liniach. Zmniejszenie wydatków widoczne jest w kolejnych latach horyzontu czasowego w zakresie wskazania rak nawrotowy. Dodatkowo, na obniżenie kosztów płatnika w dłuższym horyzoncie wpływa też fakt, iż przyjęty przez wnioskodawcę średni czas stosowania terapii podtrzymującej po pierwszej linii chemioterapii jest ponad dwukrotnie krótszy niż w raku nawrotowym [redacted].

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny oszacowań. W wariantach minimalnym i maksymalnym uwzględniono skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności następujących parametrów: liczba zachorowań na C48, C56, C57 wg ICD-10 w roku, odsetek mutacji w genie BRCA, odsetek pacjentek testowanych na obecność mutacji w genie BRCA, odsetek pacjentek otrzymujących chemioterapię w I linii.

[redacted]

[redacted]

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono także deterministyczną analizę wrażliwością, w której testowano inne czynniki mające potencjalny wpływ na wydatki inkrementalne, m.in: [redacted]

[redacted]

[REDAKTOWANE]

Testując alternatywne założenia modelowania, przy uwzględnieniu najbardziej prawdopodobnego wariantu liczebności populacji zaobserwowano, iż największy wpływ na wzrost wyników analizy podstawowej w pierwszych dwóch latach obowiązywania decyzji refundacyjnej, ma przyjęcie

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ głównie następujące aspekty:

- niepewność dot. danych dotyczących odsetka pacjentek z mutacją w genach BRCA1 i BRCA2 oraz liczby pacjentek poddanych diagnostyce w jej kierunku.
- Dodatkowe ograniczenie stanowi również niepewność związana z oszacowaniem liczebności grupy pacjentek, u których leczenie olaparybem po I linii chemioterapii wpływa na brak stosowania inhibitora PARP po progresji choroby.

Wiarygodność tych oszacowań jest trudna do zweryfikowania, ze względu na brak pełnych danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, brak szczegółowych danych NFZ dotyczących np. wykonywania testów na obecność BRCA oraz brak długoterminowych danych z praktyki klinicznej dotyczących wpływu stosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym po I-linii chemioterapii na dalszy przebieg terapii.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

[REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019;
- European Society for Medical Oncology – European Society of Gynaecological Oncology ESMO – ESGO (2019);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019;
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2018;
- National Cancer Institute (NCI) 2018;
- British Gynaecological Cancer Society (BGCS) 2017;
- Cancer Care Ontario (CCO) 2017;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017;
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) 2017;
- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) 2016.

Wszystkie najnowsze wytyczne wskazują olaparyb jako terapię zalecaną w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym, niskozróżnicowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną) w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) po chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny: PTGO 2017, PTG 2016, NICE 2019, BGCS 2017, ESMO 2019, SEOM 2016, NCI 2018, NCCN 2019, CCO 2017.

Stosowanie olaparybu w ramach terapii podtrzymującej w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, z mutacjami BRCA1 i/lub BRCA2 u pacjentek z całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny jest zalecane przez wytyczne NICE 2019, NCCN 2019, NCI 2018. Pozostałe wytyczne nie wymieniają żadnego aktywnego leczenia podtrzymującego.

Jako inhibitory PARP stosowane w ramach leczenia podtrzymującego nawrotowego raka jajnika obok olaparybu wymieniają: rukaparyb – w grupie pacjentek z rakiem o niskim stopniu zróżnicowania, lub z brakiem obecności mutacji BRCA (NCI 2018) lub w przypadku pacjentek po co najmniej 2 kursach chemioterapii opartej na pochodnych platyny (ESMO 2019) oraz niraparyb – u pacjentek z dzikim wariantem genu BRCA, po 2 kursach chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub nie mających germinalnej mutacji genu BRCA i które otrzymały 2 lub więcej kursów chemioterapii opartej na pochodnych platyny (NICE 2019, NCI 2018, CCO 2017, ESMO 2019). Wytyczne kanadyjskie CCO 2017 wskazują również na możliwość zastosowania cediranibu, zarówno w czasie chemioterapii jaki i terapii podtrzymującej nawrotowego raka jajnika.

Bewacyzumab w monoterapii zalecany jest w ramach leczenia konsolidującego, po uprzedniej chemioterapii z zastosowaniem pochodnej platyny i taksanu, w leczeniu nawrotowego raka jajnika (PTOK 2013, BGCS 2017, NCCN 2019, NCI 2018, CCO 2017).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania leku Lynparza po pierwszej linii leczenia oraz 6 (w tym 2 jednej organizacji) dotyczących leczenia podtrzymującego u pacjentów z chorobą nawrotową.

Rak nowo zdiagnozowany – terapia podtrzymująca

Cztery z 7 rekomendacji dotyczących stosowania olaparybu po I linii chemioterapii opartej na związkach platyny były pozytywne (Zorginstituut Nederland Niderlandy 2020, Gemeinsamer Bundesausschuss GBA Niemcy 2020, Haute Autorité de Santé HAS Francja 2019, The Scottish Medicines Consortium SMC Szkocja 2019), 2 pozytywne warunkowo (Pcord Kanada 2019, NICE Wielka Brytania 2019), a 1 negatywna (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC Australia 2020).

W rekomendacjach pozytywnych zwracano uwagę na znaczne wydłużenie PFS oraz niezaspokojone potrzeby pacjentów.

W wytycznych warunkowych wskazywano na konieczność poprawy wskaźnika użyteczności kosztów. Podobnie jak w negatywnej rekomendacji wskazywano na niepewność dotyczącą wpływu stosowania leku na przeżycie całkowite oraz niepewność oszacowań użyteczności kosztów wynikającą z założeń w zakresie skuteczności.

W uzasadnieniu negatywnej rekomendacji australijskiej wskazano na niepewność związaną z oszacowaniami efektywności kosztowej olaparybu wynikającą z zastosowania zbyt skomplikowanego modelu i przyjęcia zbyt optymistycznych założeń dotyczących przeżycia całkowitego.

Dodatkowo na stronie All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) zidentyfikowano informację z maja 2019 r., iż odstąpiono od oceny leku we wskazaniu: terapia podtrzymująca pacjentek z BRCA dodatnim, zaawansowanym (stopień III i IV wg FIGO), niskozróżnicowanym, nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny w związku z oceną przeprowadzoną przez NICE.

Na stronie The National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) odnaleziono informację z marca 2020 r., iż w chwili obecnej ocenie podlega stosowanie produktu Lynparza we wskazaniu obejmującym

leczenie podtrzymujące pacjentek z zaawansowanym (III i IV stadium wg FIGO), nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny.

Rak nawrotowy – terapia podtrzymująca

W przypadku wytycznych dotyczących terapii podtrzymującej po kolejnych liniach chemioterapii 3 były pozytywne (PBAC Australia 2018, HAS Francja 2018, GBA Niemcy 2018), 2 pozytywne warunkowo (NICE Wielka Brytania 2020, NCPE Irlandia 2020) i 1 negatywna (NCPE Irlandia 2019).

W pozytywnych rekomendacjach zwrócono uwagę na fakt, iż olaparyb w postaci tabletek zastąpi olaparyb w postaci kapsułek (mniejsze obciążenie dla pacjentów 4 tabletki vs 16 kapsułek), na brak terapii alternatywnych oraz wydłużenie czasu do progresji. Przy czym w pozytywnych rekomendacjach wskazywano również na trudny do oszacowania wpływ na chorobowość i śmiertelność.

W warunkowej rekomendacji NICE 2020 wskazano, że olaparyb ma potencjał, aby być kosztowo efektywnym w populacji pacjentek stosującej go po 2. linii chemioterapii, w przypadku, gdy nowe dane dotyczące przeżycia całkowitego wykażą korzyść z jego stosowania w zakresie przeżycia całkowitego.

W przypadku oceny NCPE w rekomendacji z 2020 r. jako warunek wskazano poprawę użyteczności kosztowej. Natomiast w 2019 r. ocena NCPE była negatywna – wskazano, że pełna ocena HTA nie jest rekomendowana oraz że NCPE nie rekomenduje finansowania olaparybu po cenie wnioskowanej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.02.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1380.2019.14.MO, PLR.4600.1379.2019.13.MO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031325, Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031318 w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”, na podstawie art. 35 ust 1. 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.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.
2. Raport nr OT.4331.8.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)«”.
Data ukończenia: 3 lipca 2020.