



Rekomendacja nr 35/2022

z dnia 14 kwietnia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” w istniejącej grupie limitowej(1149.0, Olaparyb) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie **pod warunkiem** [REDACTED]

Uzasadnienie rekomendacji

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie olaparybu w porównaniu z terapią lekami hormonalnymi nowej generacji (NHA – ang. *new hormonal agents*) wiązało się z wydłużeniem przeżycia całkowitego zarówno w kohorcie pacjentów z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub ATM (19,1 msc vs 14,7 msc) jak i w subpopulacji pacjentów z mutacją wyłącznie w genach BRCA (20,1 msc vs 14,4 msc). Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS – ang. *radiographic progression-free survival*) również było istotnie statystycznie wyższe u pacjentów stosujących olaparyb w kohorcie pacjentów z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub ATM (7,4 msc vs 3,6 msc) oraz w subpopulacji pacjentów z mutacją wyłącznie w genach BRCA (9,8 msc vs 3,0 msc).

Należy jednak zauważyć ograniczenia wnioskowania z analizy w postaci braku zaślepienia badaczy w wyżej opisanym badaniu oraz doborze populacji, w której populacja odpowiadająca wnioskowanej stanowiła subpopulację jednej z analizowanych kohort (102 pacjentów stosujących olaparybu oraz 58 stosowało NHA).

[REDACTED]
Ograniczenia przedstawionych oszacowań wynikają z ograniczeń analizy klinicznej takich jak konieczność ekstrapolacji danych poza horyzont czasowy badania oraz dopuszczenie możliwości przejścia na terapię olaparybem pacjentów z grupy kontrolnej.



Szacunki te mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika ze względu na brak danych o pacjentach, którzy mogliby rozpocząć terapię olaparybem po niepowodzeniu leczenia NHA oraz ze względu na ograniczenie wskazanej populacji wyłącznie do chorych leczonych w programie lekowym (brak uwzględnienia populacji leczonej z wykorzystaniem terapii finansowanych w trybie Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych).

Interpretując powyższe analizy należy mieć na uwadze, że wnioskodawca pominął docetaksel, który potencjalnie mógłby stanowić komparator w grupie pacjentów z progresją choroby podczas terapii lekami hormonalnymi nowej generacji i jednocześnie przed stosowaniem chemioterapii. Zdaniem ankietowanego przez Agencję eksperta technologią najskuteczniejszą i najtańszą, aktualnie stosowaną w analizowanym wskazaniu jest docetaksel w populacji chorych wcześniej nieleczonych docetakselem. Ponadto wnioskodawca

W większości opisanych wytycznych klinicznych olaparyb jest wymieniany jako opcja leczenia mCRPC w przypadku występowania odpowiednich mutacji w genach naprawy DNA, w szczególności w genach BRCA1/BRCA2.

Większość rekomendacji refundacyjnych pozytywnie odnosi się do finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Jednakże część rekomendacji zwraca uwagę na wysoki koszt leku i nie rekomenduje finansowania ze względu na brak efektywności kosztowej.

Mając na względzie powyżej przytoczone argumenty, w tym brak efektywności kosztowej nawet przy uwzględnieniu RSS, uzasadnione jest

Przedmiot wniosku

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

- Lynparza (olaparyb), Tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325 – proponowana cena zbytu netto
- Lynparza (olaparyb), Tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318 – proponowana cena zbytu netto

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, produkt stosowany w ramach programu lekowego, finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej: 1149.0, Olaparyb.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC – ang. *castration-resistant prostate cancer*) to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi <50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie:

- wyników badań laboratoryjnych – trzy następujące po sobie wzrosty stężenia PSA (ang. prostate-specific antigen – antygen gruczołu krokowego) z 1-tyg. przerwą, przy czym dwa wzrosty stężenia PSA o >50% ponad nadir (wartość wyjściową), gdzie PSA >2 ng/ml;
- badań radiologicznych – pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe).

Zgodnie z Krajowym Rejestrem Nowotworów w 2019 roku nowotwór złośliwy gruczołu krokowego rozpoznano u 17 638 pacjentów, a z powodu progresji choroby zmarło 5 618 osób.

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

W wytycznych NCCN 2022 opisano, iż w wielu raportach mutacje germinalne BRCA1 lub BRCA2 wiązano ze zwiększonym ryzykiem raka prostaty. W szczególności mutacje BRCA2 powiązano z 2 do 6-krotnym wzrostem ryzyka raka prostaty, podczas gdy powiązanie mutacji BRCA1 ze zwiększonym ryzykiem raka prostaty jest mniej spójne. Ponadto rak gruczołu krokowego u osób z mutacjami BRCA w linii zarodkowej wydaje się występować wcześniej, mieć bardziej agresywny fenotyp i wiązać się ze znacznie krótszym czasem przeżycia niż u pacjentów bez nosicielstwa.

Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane we wnioskowanym wskazaniu, jako komparatory należy wskazać najlepsze leczenie wspomagające (BSC – ang. *best supportive care*). W opinii eksperta klinicznego jako komparator dodatkowy należy wskazać docetaksel w populacji pacjentów, u których nie był on wcześniej stosowany, a których stan zdrowia pozwala na taką terapię.

Opis wnioskowanego świadczenia

Olaparyb jest 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 w monoterapii lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza jest wskazana:

- 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;
 - w 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;
 - w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiany rak piersi. Pacjenci

powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii;

- w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii;
- w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby;
- w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination deficiency, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji BRCA1/2 i (lub) niestabilności genomu.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

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.

Analizę kliniczną oparto na randomizowanym badaniu PROfound porównującym olaparyb z ponowną terapią lekami hormonalnymi nowej generacji (NHA – ang. new hormonal agents). Okres obserwacji w badaniu wynosił do 4 lat dla przeżycia całkowitego (OS – ang. overall survival) oraz do 3 lat dla przeżycia wolnego od progresji (PFS – ang. progression free survival). Do badania włączono:

- pacjentów z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub ATM (Kohorta A): 245 pacjentów (162 olaparyb i 83 komparator);
- pacjentów z mutacjami w innych genach (Kohorta B): 142 pacjentów (94 olaparyb i 48 komparator).

Wnioskodawca przedstawił w analizie klinicznej wyniki dla dwóch subpopulacji:

- kohorty A z badania głównego (pacjenci z mutacjami BRCA1, BRCA2 i/lub ATM);
- subpopulacji pochodzącej z kohorty A, pacjentów z mutacją BRCAm (pacjenci z mutacjami BRCA1 i/lub BRCA2) dla której wyniki zaczerpnięto z danych wnioskodawcy.

Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration jako wysokie, ze względu na wysokie ryzyko błędu w domenach zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów.

Skuteczność

W badaniu wykazano statystycznie istotną przewagę olaparybu nad NHA w zakresie:

- OS:
 - Kohorta A: 19,09 mies vs 14,69 mies – HR=0,69 (95% CI: 0,50; 0,97);
 - Subpopulacja BRCAm: 20,1 mies vs 14,4 mies – HR=0,63 (95% CI: 0,42; 0,95);
- Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS):
 - Kohorta A: 7,39 mies vs 3,55 mies – HR=0,34 (95% CI: 0,25; 0,47);
 - Subpopulacja BRCAm: 9,79 mies vs 2,96 mies – HR=0,22 (95% CI: 0,15; 0,32);
- Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR – ang. *Objective response ratio*)
 - Kohorta A: 33,3% vs 2,3% – OR=20,86 (95% CI: 4,18; 379,18);
 - Subpopulacja BRCAm: 43,9% vs 0% – obliczenie OR nie było możliwe;
- Czas do progresji bólu (TTPP):
 - Kohorta A: mediana nie została osiągnięta vs 9,92 mies – HR=0,44 (95% CI: 0,22; 0,91);
 - Subpopulacja BRCAm: mediany nie zostały osiągnięte w obu ramionach – HR=0,32 (95% CI: 0,12; 0,81).

Bezpieczeństwo

W badaniu klinicznym PROfound (wyniki podane łącznie dla obu kohort) zdarzenia niepożądane (AE – ang. *adverse events*) wystąpiły istotnie statystycznie częściej u pacjentów w grupie olaparybu, niż w grupie kontrolnej, tj. 96,1% vs 88,5% – OR=3,21 (95% CI: 1,40; 7,36), a NNH=14 (95% CI: 8; 61). Najczęstszymi zdarzeniami dowolnego stopnia które występowały istotnie częściej w grupie olaparybu niż w grupie NHA były:

- niedokrwistość – OR=5,41 (95% CI: 3,17; 9,25), a NNH=3 (95% CI: 3; 4);
- nudności – OR=2,87 (95% CI: 1,76; 4,69), a NNH=5 (95% CI: 4; 8);
- zmniejszony apetyt – OR=2,01 (95% CI: 1,20; 3,36), a NNH=8 (95% CI: 5; 25);
- biegunka – OR=3,68 (95% CI: 1,76; 7,71), a NNH=7 (95% CI: 5; 13).

Ciężkie AEs ogółem wystąpiły u 36,7% pacjentów leczonych olaparybem i 30% pacjentów leczonych NHA (różnica między grupami nie była istotna statystycznie). Najczęstszymi ciężkimi AEs w grupie olaparybu były niedokrwistość, zapalenie płuc, zmęczenie lub astenia, zakażenie dróg moczowych czy zator tętnicy płucnej. Jedynie w przypadku niedokrwistości wykazano istotnie częstsze występowanie w grupie olaparybu niż w grupie kontrolnej - OR=26,27 (95% CI: 1,58; 436,03), a NNH=12 (95% CI: 8; 19).

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 to istotnie częściej w grupie interwencji zaobserwowano występowanie:

- dowolnego AE stopnia ≥ 3 – OR=1,62 (95% CI: 1,06; 2,49), a NNH=9 (95% CI: 5; 65);
- niedokrwistości stopnia ≥ 3 – OR=5,15 (95% CI: 2,28; 11,64), a NNH=6 (95% CI: 5; 10).

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła przerwa w leczeniu z powodu zdarzenia niepożądanego był istotnie statystycznie wyższy u osób stosujących olaparybu – 46,5% vs 19,2%, OR=3,65 (95% CI: 2,21; 6,02), NNH=4 (95% CI: 3; 6).

Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami w zakresie ilości zgonów, które nastąpiły w powodu AEs, w grupie olaparybu było to 10 pacjentów (3,9%) oraz w grupie NHA 6 (4,6%) pacjentów.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Do analizy skuteczności praktycznej włączono jednoramienne badanie obserwacyjne Marshall 2019. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 29,8 mies. w grupie pacjentów z mutacją BRCA1/2 w porównaniu do pacjentów z mutacją ATM, gdzie OS wyniósł 4,1 mies. Dla różnicy 25,7 mies. między tymi grupami HR wyniósł 0,14 (95% CI= 0,02; 0,88) i wskazywał na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wśród pacjentów z mutacją BRCA1/2 niż wśród pacjentów z mutacją ATM.

Mediana PFS w badaniu wyniosła 12,3 miesiąca w grupie pacjentów z mutacją BRCA1/2 oraz 2,4 miesiąca w grupie pacjentów z mutacją ATM. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka HR=0,17 (95% CI=0,05; 0,57), wskazuje na istotnie statystycznie dłuższą medianę przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów z mutacją BRCA1/2 niż wśród pacjentów z mutacją ATM, różnica między grupami wyniosła 9,9 miesiąca.

Zgodnie z wynikami badania zgon odnotowano u 39% pacjentów w populacji ogólnej przyjmujących olaparyb w dawce 400 mg dwa razy dziennie, w tym u 3/6 (50%) pacjentów z mutacją ATM oraz u 6/17 (35%) pacjentów z mutacją BRCA1/2.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w badaniu PROfound badacze nie podlegali zaślepieniu;
- pacjenci z grupy kontrolnej badania PROfound mieli możliwość przejścia do grupy badanej w przypadku progresji stwierdzonej w oparciu o obrazowanie;
- ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny, zwrócił uwagę w swojej opinii na badanie rejestracyjne PROfound: „Nieoptymalny komparator w badaniu rejestracyjnym u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymali docetakselu (powinien być nim docetaksel, a nie inny lek hormonalny) oraz u chorych, którzy otrzymali wcześniej docetaksel (powinien być nim kabazytaksel, a nie nowy lek hormonalny).” Warto nadmienić, że komparator zastosowany w badaniu rejestracyjnym (ponowne leczenie NHA) nie jest refundowany w warunkach polskich.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

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 166 758 zł ($3 \times 55\,586$ 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem oceny opłacalności olaparybu (Lynparza) w leczeniu pacjentów z rozsianym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnymi mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2 odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji, przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym (10 lat) z perspektywy płatnika. Ze względu na brak współpłacenia przez pacjentów wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z perspektywą płatnika.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe (koszty bezpośrednie):

- koszty podania leków w ramach programu lekowego,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia kolejnymi liniami terapeutycznymi.

Oszacowana przez wnioskodawcę cena progowa wynosi

Jednokierunkową deterministyczną analizą wrażliwości zaimplementowano w modelu dla wskaźnika INMB (ang. incremental net monetary benefit) (koszt/QALY). Dodatni wskaźnik INMB wskazuje, że leczenie jest opłacalne w porównaniu z alternatywą przy określonym progu opłacalności kosztowej.

Ograniczenia

Ograniczenia przedstawionych oszacowań wynikają z ograniczeń analizy klinicznej takich jak konieczność ekstrapolacji danych poza horyzont czasowy badania oraz dopuszczenie możliwości przejścia na terapię olaparybem pacjentów z grupy kontrolnej.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

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 2021 r. poz. 523, 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.

Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie dowodzące wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanym komparatorem, zatem nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 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.

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych olaparibu (Lynparza) we wnioskowanej populacji. Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika. Ze względu na brak współpłacenia przez pacjentów wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z perspektywy płatnika. Wnioskodawca założył, że wnioskowaną technologię stosować będzie:

[redacted]

[redacted]

Uwzględniając powyższe założenia finansowanie wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika o:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Jednym z ograniczeń przeprowadzonej analizy jest pominięcie jako komparatora docetakselu, który potencjalnie mógłby stanowić komparator w grupie pacjentów z progresją choroby podczas terapii lekami hormonalnymi nowej generacji i jednocześnie przed stosowaniem chemioterapii. Zdaniem ankietowanego przez Agencję eksperta technologią najskuteczniejszą i najtańszą, aktualnie stosowaną w analizowanym wskazaniu jest docetaksel w populacji chorych wcześniej nieleczonych docetakselem. Ponadto wnioskodawca

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Na etapie analizowania brzmienia programu lekowego jeden z ekspertów klinicznych zgłosił propozycje zmian w odniesieniu do: kryteriów włączenia i wykluczenia, monitorowania leczenia, dawkowania. Zostały one przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji. Proponowane zmiany mogą być uzasadnione, należy jednak je rozważyć w kontekście planowanej organizacji i realizacji programu lekowego.

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.

możliwości obniżenia limitu finansowania, co wynikać ma z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych dazatynibu (Sprycel, grupa limitowa 1059.0, dazatynib) i omalizumabu (Xolair, grupa limitowa 1102.0, omalizumabum). Według obliczeń wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w BIA wnioskodawcy.

Natomiast uwolnione w tym horyzoncie zasoby, w związku z wprowadzeniem zaproponowanych w analizie racjonalizacyjnej rozwiązań, oszacowano na łącznie

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących do omawianego problemu zdrowotnego:

- European Association of Urology (EAU)- European Association of Nuclear Medicine (EANM)- European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO)-European Society of Urogenital Radiology (ESUR)-International Society of Geriatric Oncology (SIOG) 2022;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021b;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020;
- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) 2020.

W większości opisanych wytycznych olaparyb jest wymieniany jako opcja leczenia mCRPC w przypadku występowania odpowiednich mutacji w genach naprawy DNA (NCCN 2022, EAU 2022), w szczególności w genach BRCA1/BRCA2 (SEOM 2020, ESMO 2020). Wytyczne NICE 2021b nie wymieniają olaparybu w leczeniu mCRPC.

Dokument EAU 2022 opisuje, że pacjentom z mCRPC, którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią, a którzy kwalifikują się do leczenia cytotoksycznego, można zaoferować terapię docetakselem, a następnie po progresji tego leczenia wymieniany jest olaparyb. W dokumencie ESMO 2020 w mCRPC rekomendowane jest stosowanie docetakselu, a po jego niepowodzeniu w kolejnej linii kabazytakselu, octanu abirateronu lub enzalutamidu, jednak po wcześniejszym zastosowaniu inhibitora AR (octanu abirateronu lub enzalutamidu) nie jest rekomendowane zastosowanie drugiego leku tego typu. Wytyczne NCCN 2022 wymieniają olaparyb jako lek do stosowania w specjalnych okolicznościach (mutacje genów), w sytuacji po wcześniejszym leczeniu NHA i po ewentualnym leczeniu docetakselem. W wytycznych SEOM 2020 zaleca się stosowanie docetakselu-prednizonu po niepowodzeniu terapii antyandrogenowej nowej generacji, a w trzeciej linii kabazytakselu, natomiast olaparyb zalecany jest po niepowodzeniu co najmniej jednej terapii celowanej na receptory androgenowe.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych:

- 4 pozytywne:
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2021;
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2021;
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2021;
 - Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2021;
- 1 pozytywną warunkową:
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2021a
- 2 negatywne:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021a;
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2019

W rekomendacji pozytywnej szkockiej SMC 2021 wykazano wyższość olaparybu nad leczeniem hormonalnym w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. W rekomendacji pozytywnej francuskiej Agencji HAS 2021 także wykazano wyższość olaparybu w porównaniu z enzalutamidem lub octanem abirateronu na podstawie badania PROfound. Podkreślono jednak, że Lynparza (olaparyb) zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną (ang. minor clinical added value) w porównaniu do terapii hormonalnej octanem abirateronu, enzalutamidu. W rekomendacji pozytywnej australijskiej PBAC 2021 uznano, że olaparyb u niektórych pacjentów zapewnia istotną poprawę skuteczności w porównaniu z leczeniem standardowym na podstawie wyników badania PROfound. Zauważono, że ponowne przedłożenie analiz rozwiązało szereg obaw i zastrzeżeń dotyczących modelu

ekonomicznego. Uznano, że przy zmienionej cenie, ICER mieści się w zakresie opłacalności, pomimo utrzymującej się niepewności co do stopnia wydłużenia całkowitego czasu przeżycia oraz diagnostyki mutacji BRCA.

W rekomendacji warunkowo pozytywnej kanadyjskiej CADTH 2021 zaleca się refundację olaparybu, jeśli spełniony będzie warunek poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. W opinii pERC olaparyb nie był opłacalny w porównaniu z dostępnymi lekami porównawczymi w Kanadzie, zatem wymagana byłaby obniżka ceny leku w celu poprawy jego opłacalności do akceptowalnego poziomu. Zauważono również, że oszacowania oparte są na porównaniu pośrednim, które jest wysoce niepewne.

W rekomendacji negatywnej brytyjskiej NICE 2021a podkreślono, że oszacowane koszty-efektywności dla olaparybu są wyższe niż te, które NICE uznaje za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS, dlatego też olaparyb nie jest zalecany. W rekomendacji negatywnej irlandzkiej NCPE 2019 nie zaleca się, aby olaparyb był brany pod uwagę przy objęciu refundacją przy zaproponowanej cenie preparatu.

Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi [redacted]. W większości rozpatrywanych krajów [redacted].

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28 stycznia 2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.3753.2021.16.MKO, PLR.4500.3754.2021.16.MKO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
2. Raport nr OT.4231.4.2022 pn. Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Analiza weryfikacyjna.