



## **Rekomendacja nr 54/2022**

**z dnia 3 czerwca 2022 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza,  
olaparibum, tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl.,  
GTIN 05000456031318 oraz Lynparza, olaparibum, tabletki  
powlekane, 100 mg, 56 tabl., GTIN 05000456031325, w ramach  
nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z przerzutowym  
lub niekwalifikującym się do leczenia radykalnego gruczolakorakiem  
trzustki z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (ICD-10 C25.0,  
C25.1, C25.2, C25.3, C25.5, C25.7, C25.8, C25.9)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) na warunkach zaproponowanych we wniosku.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

W analizie klinicznej przedstawiono RCT POLO, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu względem placebo. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w ramieniu olaparybu wyniosła 18,9 miesiąca, zaś w ramieniu placebo 18,1 miesiąca, a zaobserwowana różnica nie była istotna statystycznie. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ramieniu olaparybu było o 3,6 miesiąca dłuższe niż w ramieniu placebo (7,4 vs 3,8 miesiąca), a różnica była istotna statystycznie. Jednocześnie różnica w medianach czasu do trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia globalnego stanu zdrowia ocenianego według EORTC QLQ-C30 oraz różnica dla ocena globalnego stanu zdrowia względem wartości wyjściowych nie były istotne statystycznie. W grupie otrzymującej olaparyb zdarzenia niepożądane stopnia co najmniej trzeciego odnotowano u 50% pacjentów, zaś w grupie otrzymującej placebo u 25% pacjentów, a różnica była istotna statystycznie.

Pod uwagę wzięto także wyniki analizy ekonomicznej. Stosowanie olaparybu w miejsce obserwacji jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania olaparybu vs obserwacja wyniósł [redacted], a wartość znajduje się [redacted] progu opłacalności. Oszacowana wartość progowa [redacted]

Prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii względem stosowania



obserwacji w probabilistycznej analizie wrażliwości wyniostó [REDAKTOWANE].

Rozpatrzono wyniki analizy wpływu na budżet. Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [REDAKTOWANE]. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o [REDAKTOWANE] w I roku [REDAKTOWANE] w II roku refundacji [REDAKTOWANE].

Za ewentualną zasadnością pozytywnego rozpatrzenia wniosku przemawia obecność olaparybu w wytycznych hiszpańskich SEOM 2020 oraz amerykańskich NCCN 2021 i ASCO 2020, jako terapii podtrzymującej u chorych z rakiem trzustki i obecnością mutacji BRCA1/2, po leczeniu I linii opartym na pochodnych platyny. Choć wyniki analizy klinicznej wskazują na korzyść zdrowotną w postaci przeżycia wolnego od progresji, którą potencjalnie mogliby odnieść pacjenci w wyniku leczenia, to zarazem wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że zaproponowana we wniosku cena za opakowanie leku jest nieakceptowalnie wysoka w stosunku do spodziewanych efektów zdrowotnych. Mając na uwadze powyższe, warunkami niezbędnymi dla rozważenia zasadności finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych byłoby zawężenie populacji docelowej do zawierającej się we wskazaniach rejestracyjnych, a także zaproponowanie [REDAKTOWANE].

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., GTIN 05000456031325, proponowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE];
- Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN 05000456031318, proponowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, produkt stosowany w nowym programie lekowym „Leczenie pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (ICD-10 C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.5, C25.7, C25.8, C25.9)”, finansowany w istniejącej grupie limitowej: 1149.0, Olaparyb. [REDAKTOWANE].

### **Problem zdrowotny**

Nowotwory trzustki to najczęściej guzy lite, rzadziej mogą mieć postać zmian torbielowatych, zawierających przestrzenie płynowe. Większość nowotworów trzustki jest wybitnie złośliwa, rozrasta się w miejscu powstania i daje przerzuty. Do 90% przypadków nowotworów trzustki stanowi gruczolakorak. W klasyfikacji ICD-10 nowotworom złośliwym trzustki odpowiada kod C25.

Rozwój około 10% przypadków raka trzustki jest związany ze stwierdzoną predyspozycją genetyczną do tego nowotworu. Najczęściej spotyka się pacjentów z rodzinnym występowaniem raka trzustki, które jest rozpoznawane, gdy wśród członków jednej rodziny na raka trzustki zachorowało dwóch

lub więcej krewnych pierwszego stopnia. W 20% przypadków mutacja w rodzinnym raku trzustki znajduje się w genie BRCA2.

W naturalnym przebiegu rak trzustki cechuje szybki wzrost miejscowy i rozprzestrzenianie do węzłów chłonnych i wątroby. Choroba często rozwija się niezauważona przez dłuższy czas, do rozpoznania dochodzi często w momencie jej rozsiewu do innych narządów. W około 80% przypadków w chwili rozpoznania proces nowotworowy jest zaawansowany.

Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem – rzadko rozpoznawany <30 r.ż., najczęściej (>80% przypadków) występuje >50 r.ż. (średni wiek zachorowania około 70 lat). W 85-90% przypadków jest to tzw. sporadyczny rak trzustki, u 5-10% pacjentów występuje wywiad rodzinnego raka trzustki, a 3-5% zachorowań zależy od dziedzicznych genetycznych zespołów związanych z rakiem trzustki.

Liczba pacjentów pełnoletnich z rozpoznaniem ICD-10 C25 w latach 2019 i 2020 wyniosła około 13 tys. W Polsce, według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), nowotwory złośliwe trzustki (ICD-10 C25) stanowią około 2% zachorowań, a częstość występowania jest zbliżona u kobiet i mężczyzn. Pod względem śmiertelności w 2019 roku rak trzustki zajmował piątą pozycję wśród wszystkich nowotworów w populacji kobiet i szóstą pozycję w populacji mężczyzn.

Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. W około 20-30% przypadków możliwe jest podjęcie próby radykalnego leczenia operacyjnego, a 5-letnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 20%. Średni czas przeżycia u chorych na zaawansowanego raka trzustki wynosi około 6 miesięcy. Systemowe leczenie paliatywne nieznacznie wydłuża czas przeżycia i poprzez kontrolę objawów poprawia jakość życia, ale nie zwiększa odsetka przeżyć wieloletnich.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca jako technologię alternatywną w leczeniu podtrzymującym pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki wskazał obserwację w połączeniu z najlepszą opieką wspomagającą. Wybór jest zasadny w przypadku pacjentów, którzy zakończyli zaplanowany okres chemioterapii lub przerwali ją z powodu braku tolerancji. Wybór technologii alternatywnej jest także spójny z postępowaniem w badaniu rejestracyjnym POLO.

Jednocześnie należy wskazać, że zgodnie z raportem EMA (EPAR 2020) chemioterapia oparta na związkach platyny, jeśli jest dobrze tolerowana, może być zazwyczaj kontynuowana powyżej 16 tygodni. Tymczasem zapisy załączonego do wniosku projektu programu lekowego nie zawężają populacji do pacjentów z brakiem tolerancji chemioterapii lub po zakończeniu leczenia, lecz obejmują również grupę chorych, u których chemioterapia mogłaby być kontynuowana do progresji choroby. Wytyczne ASCO 2020 oraz NCCN 2021 jako opcję dalszego leczenia wskazują obok olaparybu chemioterapię opartą na związkach platyny. W rekomendacji francuskiej (HAS 2020) wskazano, że u chorych odpowiadających na leczenie chemioterapią opartą na pochodnych platyny preferowana jest jej kontynuacja do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Z kolei niemiecka agencja (G-BA 2021) przyznaje, że optymalną alternatywną strategią jest obserwacja (ang. „wait-and-see”).

Z uwagi na powyższe, u pacjentów z dobrą tolerancją chemioterapii pierwszej linii kontynuacja leczenia powinna stanowić technologię alternatywną dla olaparybu.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Olaparyb jest inhibitorem ludzkich enzymów określanym mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (PARP, ang. *poly-ADP-ribose polymerase*), który hamuje wzrost guzów *in vivo*. Jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapeutykami.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza jest wskazany do stosowania m.in. w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby

po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii. Inne zarejestrowane wskazania dotyczą leczenia raka jajnika, raka piersi czy raka gruczołu krokowego.

Wnioskowane wskazanie

## 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 analizie klinicznej przedstawiono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) POLO, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu (OLP;  $n_{OLP} = 92$ ) względem placebo (PLC,  $n_{PLC} = 62$ ) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i dziedziczną mutacją w genie BRCA1 lub BRCA2, którzy nie doświadczyli progresji w czasie chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny. Do badania włączano chorych, którzy otrzymali co najmniej 16-tygodniową chemioterapię opartą na pochodnych platyny w ramach I linii leczenia, przy czym nie określano maksymalnej liczby cykli. Kwalifikowano pacjentów, którzy nie mogli być skutecznie leczeni za pomocą chemioterapii opartej na platynie aż do progresji, tj. osoby, które przerwały chemioterapię z powodu braku tolerancji lub zakończyły zaplanowany cykl leczenia.

Wśród ocenianych punktów końcowych znajduje się czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*), parametry dotyczące jakości życia i bezpieczeństwa terapii, a dodatkowo także wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), czas do przerwania leczenia (TDT) i czas do kolejnej terapii. W ramieniu OLP mediana okresu obserwacji dla OS wyniosła 31,1 miesiąca, zaś dla PFS 9,1 miesiąca.

### Skuteczność

#### Czas przeżycia całkowitego (OS)

Mediana OS w ocenie przez badacza w ramieniu OLP wyniosła 18,9 miesiąca, zaś w ramieniu PLC 18,1 miesiąca. Hazard względny wyniósł HR 0,91 (95%CI: 0,56-1,46;  $p = 0,68$ ). Zaobserwowana różnica nie była istotna statystycznie.

#### Czas przeżycia do progresji (PFS)

Mediana PFS w ocenie progresji przez zaślepiiony, niezależny komitet (BICR) w ramieniu OLP wyniosła 7,4 miesiąca, zaś w ramieniu PLC 3,8 miesiąca. Hazard względny wyniósł HR 0,53 (95%CI: 0,35-0,82;  $p = 0,004$ ). Zaobserwowana różnica była istotna statystycznie i wyniosła 3,6 miesiąca na korzyść interwencji.

#### Jakość życia

Dane dotyczące jakości życia przeanalizowano dla 154 pacjentów zrandomizowanych, w tym 89 na 92 z ramienia OLP i 58 na 62 z ramienia PLC.

Różnica w medianach czasu do trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia globalnego stanu zdrowia ocenianego według EORTC QLQ-C30 nie była istotna statystycznie.

Przeprowadzono analizę średniej zmiany wyniku względem wartości początkowej w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia odnośnie domen dotyczących globalnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego oraz objawów. Różnica dla ocen globalnego stanu zdrowia względem wartości wyjściowych nie była istotna statystycznie. W ocenie funkcjonowania fizycznego chorych średnia punktacja uległa poprawie wraz z czasem trwania badania: różnica zmian między grupami w funkcjonowaniu fizycznym względem wartości bazowej wyniosła -4,45 punktów na korzyść OLP i była statystycznie istotna (OLP -2,07; 95%CI: -8,75- -0,16; p = 0,04). Analiza zmian punktacji w skalach określających objawy wskazała na istotne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść OLP względem PLC w odniesieniu do oceny nasilenia zmęczenia, nudności i wymiotów oraz utraty apetytu. Dla utraty apetytu raportowana różnica wyniosła 10,11 punktu, a więc była klinicznie istotna (OLP 4,69 pkt vs PLC -5,42 pkt).

### *Bezpieczeństwo*

Analiza bezpieczeństwa stosowania OLP względem PLC wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: zmęczenia/astenii, nudności, zmniejszenia apetytu oraz zaparcie o dowolnym stopniu nasilenia, redukcji dawki i przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wśród stosujących olaparyb należały: zmęczenie/astenia (60%) oraz nudności (45%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 24% pacjentów otrzymujących olaparyb i u 15% chorych stosujących placebo.

Zdarzenia co najmniej 3. stopnia wystąpiły u około 50% chorych z grupy OLP oraz u około 25% pacjentów z grupy PLC. Różnica była istotna statystycznie.

### *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

W ChPL Lynparza jako działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) wskazano: niedokrwistość, neutropenię, małopłytkowość, leukopenię, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku, kaszel, duszność, wymioty, biegunkę, nudności, niestrawność, uczucie zmęczenia (w tym osłabienie). Jako działania niepożądane występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) wskazano: limfopenię, wysypkę, zapalenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

### *Ograniczenia*

Podstawowym ograniczeniem analizy jest rozbieżność pomiędzy populacją włączoną do badania POLO (pacjenci, którzy nie mogą być skutecznie leczeni z zastosowaniem chemioterapii aż do wystąpienia progresji), a szerszą populacją w proponowanym programie lekowym. Zapisy programu lekowego nie zawężają populacji do pacjentów z brakiem tolerancji chemioterapii lub po zakończeniu leczenia, lecz obejmują także grupę chorych, u których chemoterapia mogłaby być kontynuowana. Zgodnie z raportem EMA (EPAR 2020) oceniającym produkt Lynparza, jeżeli terapia oparta na pochodnych platyny jest tolerowana, zazwyczaj jest ona kontynuowana powyżej 16 tygodni.

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.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (20 lat) dla porównania stosowania olaparybu względem samej obserwacji.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Perspektywę wspólną (tj. NFZ + świadczeniobiorca) uznano za tożsamą z perspektywą NFZ.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe (koszty bezpośrednie): koszty leków; koszty podania i diagnostyki; koszty kolejnych linii leczenia; koszty opieki końca życia; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, [redacted] stosowanie olaparybu w miejsce obserwacji jest [redacted] Oszacowany ICUR dla porównania olaparybu vs obserwacja wyniósł [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]

Wnioskodawca przeprowadził następujące analizy wrażliwości: jedno- i wielokierunkową oraz wartości skrajnych, czyli tzw. deterministyczną analizę wrażliwości. Inkrementalne współczynniki kosztów-

użyteczności

. Najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności mają założenia dotyczące

Przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości. Prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii względem stosowania obserwacji wyniosło

#### Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest oparcie kluczowych parametrów modelu o obarczone niepewnością wyniki badania POLO.

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 2022 r. poz. 463, 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.*

Okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji nie zachodzą.

#### **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.*

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) wiązać się będzie ze [REDAKTOWANE]

#### Testowanie wariantów [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W deterministycznej analizie wrażliwości [REDAKTOWANE] Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przeprowadzonymi w ramach analizy wrażliwości [REDAKTOWANE]

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił wariant, w którym [REDAKTOWANE]

#### Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowań dotyczących określenia wielkości populacji docelowej.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

#### Uwagi do programu lekowego

Wnioskowane jest finansowanie leku Lynparza w ramach nowego programu lekowego. Należy zauważyć, że aktualnie finansowany jest program lekowy B. 85 „Leczenie pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki (ICD-10 C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.5, C25.6, C25.7, C25.8, C25.9)”. Sugeruje się rozważenie możliwości połączenia obu programów.

Przychylając się do zgłoszonej w stanowisku Rady Przejrzystości propozycji, Prezes Agencji jako zasadne uznaje ograniczenie wskazań do grupy pacjentów z rozsianą postacią raka trzustki.

W tytule proponowanego programu znajduje się odwołanie do kodów ICD-10 C25.5 i C25.6, których brak w klasyfikacji WHO z 2019 r. oraz w wersji polskiej z 2008 r.

#### 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.

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował dwa rozwiązania:

[REDACTED]

Realizacja proponowanych rozwiązań pozwoli uzyskać oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości: [REDACTED] w horyzoncie analizy wpływu na budżet, [REDACTED].

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii**

#### *Rekomendacje kliniczne*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono osiem wytycznych klinicznych odnoszących do omawianego problemu zdrowotnego, przy czym wymaga podkreślenia, że produkt leczniczy Lynparza został zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w roku 2020 (NCCN 2021, ASCO 2020, SEOM 2020, PPC 2019, JPS 2019, NICE 2018, ESMO 2015, PTOK 2015).

Olaparyb rekomendowany jest przez wytyczne hiszpańskie SEOM 2020 oraz amerykańskie NCCN 2021 i ASCO 2020 jako terapia podtrzymująca u chorych z rakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA 1/2 po leczeniu I linii opartym na pochodnych platyny. SEOM 2020 i ASCO 2020 wskazują na zastosowanie olaparybu w przypadku mutacji germinalnych. Oprócz olaparybu wytyczne wskazują na możliwość zastosowania chemioterapii w ramach kontynuacji I linii bądź jako II linia leczenia, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie i jego stanu zdrowia. Rekomendacje ASCO 2020 precyzują także, że decyzja co do kontynuacji chemioterapii lub wdrożenia leczenia podtrzymującego olaparybem powinna być podejmowana indywidualnie przez lekarza onkologa po konsultacji z pacjentem (ocena m.in. odpowiedzi na chemioterapię, toksyczności leczenia, preferencji pacjenta, kosztów). Wytyczne nie precyzują czasu stosowania chemioterapii, tj. nie określono, czy powinna być stosowana przez określony czas, do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono sześć rekomendacji refundacyjnych – jedną rekomendację pozytywną (*Haute Autorité de Santé*, HAS 2020), dwie rekomendacje negatywne (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, IQWiG 2021; *Gemeinsame Bundesausschuss*, G-BA 2021), a także trzy dokumenty, w których nie wydano rekomendacji (*National Institute for Health and Care Excellence*, NICE 2021; *Scottish Medicines Consortium*, SMC 2021; *All Wales Medicines Strategy Group*, AWMSG 2021). W rekomendacji pozytywnej zwraca się uwagę, iż zalecenie wydane zostało tylko dla finansowania leku we wskazaniu tożsamym z wnioskowanym, a w populacji pacjentów kwalifikujących się do kontynuacji chemioterapii opartej na platynie nie zaleca się stosowania niniejszej technologii, zaś preferowana jest kontynuacja chemioterapii do progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę brak korzyści w zakresie przeżycia całkowitego w badaniu klinicznym. W dokumentach wydanych przez agencje NICE 2021, SMC 2021 i AWMSG 2021 wskazuje się na brak możliwości wydania zalecenia dotyczącego refundowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym w przerzutowym raku trzustki u pacjentów z mutacją BRCA po chemioterapii opartej na platynie. Jako powód podaje się brak złożenia przez podmiot odpowiedzialny odpowiedniego wniosku o wycenę kosztową.

W żadnym z odnalezionych dokumentów nie odniesiono się do rekomendowania finansowania leku u pacjentów z [REDAKTOWANE].

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Lynparza (olaparyb) we wskazaniu w pełni zgodnym z wnioskowanym [REDAKTOWANE].

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15 marca 2022 r. (znak pisma PLR.4500.3590.2021.21.KKL, PLR.4500.3591.2021.21.KKL) przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Lynparza, Olaparibum, Tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., GTIN 05000456031318 oraz Lynparza, Olaparibum, Tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., GTIN 05000456031325, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z przerzutowym lub niekwalifikującym się do leczenia radykalnego gruczolakiem trzustki z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (ICD-10 C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.5, C25.7, C25.8, C25.9)”, 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 2022 r. poz. 463, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2022 z dnia 23 maja 2022 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z przerzutowym lub niekwalifikującym się do leczenia radykalnego gruczolakiem trzustki z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (ICD-10 C 25.0, C 25.1, C 25.2, C 25.3, C 25.5, C 25.6, C 25.7, C 25.8, C 25.9)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2022 z dnia 23 maja 2022 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z przerzutowym lub niekwalifikującym się do leczenia radykalnego gruczolakiem trzustki z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (ICD-10 C 25.0, C 25.1, C 25.2, C 25.3, C 25.5, C 25.6, C 25.7, C 25.8, C 25.9)”.
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.18.2022: Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakiem trzustki z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (ICD-10 C25.0, C25.1, C25.2, C.25.3, C25.5, C25.6, C25.7, C25.8, C25.9)”.