



## Rekomendacja nr 82/2023

z dnia 4 sierpnia 2023 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie oceny leku Lynparza (olaparyb)**

**w programie lekowym „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031325;
- Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031318;

w programie lekowym „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, na zaproponowanych warunkach.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Ocena dotyczy rozszerzenia względem aktualnego wskazania refundacyjnego o populację pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których nie zidentyfikowano mutacji w genie BRCA.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oparto na wynikach badań dotyczących stosowania olaparybu - RCT STUDY-19 i OPINION (badanie jednoramienne) oraz przedstawiono porównanie olaparybu z niraparybem na podstawie badań RCT - STUDY-19 i NOVA (niraparyb).

Wyniki badania STUDY-19 w subpopulacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, z BRCA typu dzikiego (BRCAwt), w grupie przyjmującej olaparyb w porównaniu do grupy przyjmującej placebo wykazały istotnie statystycznie różnice w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Natomiast nie wykazano różnic w czasie przeżycia całkowitego (OS), objawach związanych z chorobą lub wskaźnikami poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem.

Przeprowadzona analiza pośrednia dla porównania OLP vs NIR wykazała brak statystycznie istotnych różnic w zakresie: przeżycia bez progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu do pierwszej terapii (TFST).

Analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi z brakiem danych o wysokiej jakości dla subpopulacji pacjentów, której dotyczy wnioski o rozszerzenie wskazania.

Przeprowadzone porównanie pośrednie dla OLP vs NIR obarczone jest niepewnością wynikającą z różnic w porównywalnych grupach. W badaniu STUDY-19 populacja pacjentek obejmowała również pacjentki z BRCA typu dzikiego oraz z BRCAvus, a do badania NORA włączono wyłącznie pacjentki bez mutacji BRCA. Ponadto czynnikiem wpływającym na niepewność wnioskowania jest brak randomizowanych badań klinicznych względem komparatora.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza w porównaniu do standardowej opieki medycznej jest [REDAKTOWANE]

Przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wykazała, że roczny koszt stosowania wnioskowanej terapii jest [REDAKTOWANE] od analogicznego kosztu stosowania niraparybu [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE]. Niepewność wnioskowania wynika głównie z przyjętego w modelu dawkowania niraparybu. Przyjęcie niższego dawkowania (możliwego w ChPL Zejula, niraparyb) skutkuje [REDAKTOWANE]

Należy mieć również na uwadze, że analiza wpływu na budżet wskazuje na [REDAKTOWANE] budżetu płatnika. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii wnioskowaną technologią wynikającą z niepewności związanej z brakiem dokładnych danych umożliwiających precyzyjną ocenę populacji docelowej.

### **Przedmiot wniosku**

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

- Lynparza, Olaparibum, tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325; proponowana cena zbytu leku: [REDAKTOWANE]
- Lynparza, Olaparibum, tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318; proponowana cena zbytu leku: [REDAKTOWANE]

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD 10: C56, C57, C48)”, u dorosłych pacjentów z nawrotowym, płatynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których nie zidentyfikowano mutacji w genie BRCA.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w ramach istniejącej grupy limitowa: 1149.0, Olaparyb. [REDAKTOWANE]

### **Problem zdrowotny**

Nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56) to nowotwór charakteryzujący się, w lepiej zróżnicowanych postaciach, typem komórek przypominających komórki jajowodu. Surowiczy rak jajnika jest inwazyjnym nowotworem o pochodzeniu nabłonkowym, zawierającym komórki od przypominających nabłonek jajowodów w guzach dobrze zróżnicowanych do komórek anaplastycznych z cechami znacznej atypii jądrowej w guzach o niskim stopniu zróżnicowania.

Pierwotny rak jajowodu jest rzadkim nowotworem, diagnozowanym najczęściej w 4-6 dekadzie życia. Pierwotny surowiczy rak otrzewnej należy do rzadko rozpoznawanych nowotworów.

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.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, wśród kobiet, u których w Polsce zdiagnozowano nowotwory jajnika w latach 2000-2002 wskaźnik rocznych przeżyć wynosił 71,9% a dla kobiet zdiagnozowanych w latach 2003-2005 pozostał na podobnym poziomie - 70,8%. Wskaźnik przeżyć 5-letnich w wymienionych grupach pacjentek wynosił, odpowiednio, 50,5% oraz 42,6%.

Rokowanie w raku jajnika jest zależne od obecności mutacji genu BRCA1 i/lub BRCA2 oraz od stopnia klinicznego zaawansowania w momencie rozpoznania.

Według danych NFZ w 2022 roku (za okres styczeń – październik) liczba dorosłych pacjentów ze wskazaniem C.48 - nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej, C.56 - nowotwór złośliwy jajnika, C.57 - nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych wynosiła łącznie 27 989 pacjentów.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wytyczne w ocenianym wskazaniu rekomendują oprócz wnioskowanego olaparybu, niraparyb lub rukaparyb, niezależnie od statusu BRCA.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. obecnie w ramach programu lekowego B.50: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)” finansowane z środków publicznych w Polsce są substancje czynne olaparyb (Lynparza) oraz niraparyb (Zejula). Są to terapie refundowane w populacji pacjentek ze stwierdzoną mutacją w genie BRCA1/2.

Wnioskodawca na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych jako komparatory wskazał brak aktywnej terapii lub niraparyb. Wybór 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 jest wskazany do stosowania m.in. 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.

Wnioskowane wskazanie jest węższe niż zarejestrowane i obejmuje dorosłych pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których nie zidentyfikowano mutacji w genie BRCA.

### **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.*

Do przeglądu systematycznego włączono:

- STUDY-19 - randomizowane badanie kliniczne II fazy dotyczące olaparybu stosowanego u pacjentek z chorobą nawrotową, wielośrodkowe, z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane. Mediana czasu leczenia OLA wynosiła 206,5 dni, PLC 141 dni, a mediana czasu obserwacji wynosiła 78 mies. Do badania włączono 136 pacjentów do grupy OLP i 129 do grupy PLC (w tym populacja BRCAwt OLP: 57, PLC: 61). Ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane w domenie „Selektywne raportowanie” oceniono jako nieznanne, w domenach „Zaślepienie oceny efektów”, „Ukrycie kodu randomizacji” oceniono jako nieznanne/niskie, a w pozostałych domenach jako niskie;
- OPINION - jednoramienne, otwarte, prospektywne badanie fazy IIIb, którego celem była ocena skuteczności stosowania olaparybu w populacji dorosłych pacjentów, z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, którzy uzyskali odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, bez patogennych lub prawdopodobnie patogennych germinalnych mutacji BRCA. Do badania zrekrutowano 279 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła 19,2 miesiąca

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego niraparyb vs olaparyb (OLA) do analizy włączono badanie NOVA - randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne fazy III z podwójnym zaślepieniem, dwuramienne. Do badania włączono populacje pacjentów gBRCAmut (NIR: 138, PLC: 65) oraz populacje non-gBRCAmut (NIR: 234, PLC: 116). Maksymalny raportowany czas obserwacji to 66 miesięcy.

Pozostałe odnalezione publikacje to przeglądy systematyczne/metaanalizy: Wang 2021, Stemmer 2020, Xu 2020, Luo 2022, Wang 2022, Yang 2020, Gao 2021, Chen 2022.

### *Skuteczność kliniczna*

#### Porównanie bezpośrednio OLP vs PLC (STUDY-19)

W subpopulacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, z BRCA typu dzikiego (BRCAwt), w grupie przyjmującej olaparyb w porównaniu do grupy przyjmującej placebo wykazano istotnie statystycznie w zakresie:

- czasu do progresji lub zgonu (PFS) – HR = 0,54 (95%CI: 0,34; 0,85) (Ledermann 2014);

- czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej – HR = 0,45 (95%CI: 0,30; 0,66) (Ledermann 2016; Friedlander 2018);
- czasu do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej – HR = 0,63 (95%CI: 0,43; 0,94) (Ledermann 2016; Friedlander 2018).

Nie wykazano różnic w czasie przeżycia całkowitego (OS), objawach związanych z chorobą lub wskaźnikami poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem, mierzonymi wynikami kwestionariusza FACT-O<sup>1</sup> (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian*), FOSI<sup>2</sup> (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy/National Comprehensive Cancer Network Ovarian Symptom Index*) oraz indeksu TOI<sup>3</sup> (ang. *Trial Outcome Index*).

W populacji ogólnej (ITT) i populacji z mutacją BRCA (BRCAm) w grupie przyjmującej olaparyb w porównaniu do grupy przyjmującej placebo wykazano statystycznie istotne dłuższe przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W grupie bez mutacji genu BRCA wykazano statystycznie istotne dłuższe PFS, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie OS.

#### Wyniki jednoramiennego badania OPINION

W jednoramiennym prospektywnym badaniu OPINION w populacji wszystkich pacjentów (tj. bez germinalnych mutacji BRCA) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wyniosła 9,2 miesiąca, a odsetek pacjentów bez progresji choroby po 12 i 18 miesiącach wyniósł odpowiednio 38,5% i 24,3%.

Ponadto w czasie terapii olaparybem u 64,3% pacjentów zaobserwowano jakąkolwiek poprawę indeksu TOI w dowolnym momencie leczenia, natomiast u 42,6% chorych zareportowano 10-punktowe pogorszenie indeksu TOI w dowolnym momencie terapii.

#### Porównanie pośrednie NIR vs OLP

Przeprowadzona analiza pośrednia dla porównania NIR (pacjentki bez gBRCA) vs OLP (pacjentki z BRCAwt) wykazała brak statystycznie istotnych różnic w zakresie: przeżycia bez progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu do pierwszej terapii (TFST).

#### Przeglądy systematyczne

Wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą Wang 2021, Stemmer 2020, Xu 2020, Luo 2022, Wang 2022, Yang 2020, Gao 2021, Chen 2022 dla porównania olaparybu z niraparybem nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby.

#### **Bezpieczeństwo**

#### Porównanie bezpośrednie OLP vs PLC (STUDY-19)

W populacji ogólnej w grupie przyjmującej olaparyb w porównaniu do grupy przyjmującej placebo wykazano statystycznie istotnie:

- częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych:
  - wstrzymanie terapii – RR = 2,17 (95%CI: 1,43; 3,33);
  - wstrzymanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych – RR = 3,40 (95%CI: 1,97; 5,99);

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> FOSI - opiera się na ośmiu pozycjach FACT-O związanych z objawami choroby, gdzie ankietowany ocenia następujące aspekty: brak energii, wymioty, ból, nudności, obrzęk w okolicy brzucha, obawę o pogorszenie stanu zdrowia, zadowolenie z jakości życia, skurcze w okolicy brzucha. Zakres punktacji wynosi 0-32 punkty, wyższy wynik oznacza większe obciążenie objawami.

<sup>3</sup> TOI to sumaryczny wskaźnik dobrostanu fizycznego i funkcjonalnego oraz kluczowych objawów raka jajnika, uzyskany na podstawie kwestionariusza FACT-O.

- redukcja dawkowania – RR = 1,91 (95%CI: 1,33; 2,80);
- redukcja dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych – RR = 6,59 (95%CI: 2,78; 15,96);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (częściowa analiza) – RR = 2,14 (95%CI: 1,12; 4,14);
- działania niepożądane – potencjalnie związane z leczeniem w ocenie badacza (częściowa analiza) – RR = 1,22 (95%CI: 1,06; 1,40);
- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia nasilenia – RR = 1,98 (95%CI: 1,37; 2,91).
- większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia: nudności (NNH=2), zmęczenia (NNH=5), wymiotów (NNH=4), zaparc (NNH=8), anemii (NNH=6), niestrawności (NNH=8), bólu nadbrzusza (NNH=10), zaburzeń smaku (NNH=10), zawrotów głowy (NNH=11), infekcji górnych dróg oddechowych (NNH=12), gorączki (NNH=13), neuropatii obwodowej (NNH=15);
- mniejsze ryzyko wystąpienia gorących potów (NNT=12).

#### Porównanie pośrednie NIR vs OLP

Wyniki porównania pośredniego olaparybu względem niraparybu wykazały statystycznie istotnie rzadsze występowanie:

- zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania leczenia - RR=0,25 (95%CI: 0,11; 0,58);
- jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia - RR=0,61 (95%CI: 0,38; 0,98).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, działania niepożądane.

Ponadto w grupie przyjmującej olaparyb wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia wzdęć (NNH=10), natomiast istotnie statystycznie rzadsze ryzyko wystąpienia neutropenii, NNT=4, trombocytopenii, NNT=2, zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania leczenia, NNH=2.

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zgodnie z ChPL Lynparza najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 1/10$ ) były niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku, kaszel, duszność, wymioty, biegunka, nudności, niestrawność, uczucie zmęczenia (w tym osłabienie).

#### *Ograniczenia*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- odnaleziono tylko jedno badanie randomizowane uwzględniające wyniki dla populacji pacjentów bez mutacji BRCA – badanie STUDY-19, porównujące olaparyb względem placebo (subpopulacja pacjentów z BRCAwt – grupa OLP=57 vs grupa PLC=61). Ponadto status BRCA sprawdzano retrospektywnie;
- brak jest badań odnoszących się do bezpośredniego porównania z wskazanym komparatorem (porównanie analizowanej interwencji z niraparybem).

Ograniczeniem przeprowadzonego porównania pośredniego olaparybu z niraparybem są różnice we włączonych populacjach do poszczególnych badań. W badaniu STUDY-19 populacja pacjentek bez mutacji BRCA była szersza niż w badaniu NOVA, ponieważ obejmowała również pacjentki z BRCA typu dzikiego oraz z BRCAvus, podczas gdy w badaniach NORA – populację bez germinalnych mutacji BRCA. Dodatkowo sposób oceny przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach był odmienny.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

## 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 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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 opłacalności przeprowadzono dla porównania:

- OLP vs standardowa opieka lekarska (obserwacja) - analizę kosztów-użyteczności (CUA);
- OLP vs NIR – analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Analizę CUA przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty wnioskowanej technologii i komparatorów, koszty podania leków i monitorowania programu lekowego, koszty leczenia kolejnych linii, koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty standardowej opieki medycznej i opieki paliatywnej.

Uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Zgodnie z oszacowaniami CUA stosowanie produktu leczniczego Lynparza w porównaniu do standardowej opieki medycznej (obserwacji) jest

Wartości ICUR progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, niezależnie od perspektywy

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy wskazują, że roczny koszt stosowania wnioskowanej terapii jest od analogicznego kosztu stosowania niraparybu

Przy oszacowanej wartości ICUR wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi:

- – OLP vs obserwacja;

- [REDAKTOWANE] – OLP vs NIR.

Oszacowane w ramach analizy użyteczności kosztów wartości progowe cen zbytu netto wnioskowanych leków są [REDAKTOWANE] od wnioskowanych cen [REDAKTOWANE]. W przypadku analizy minimalizacji kosztów oszacowane ceny progowe są [REDAKTOWANE] od wnioskowanych cen [REDAKTOWANE], natomiast [REDAKTOWANE] od wnioskowanych cen zbytu netto [REDAKTOWANE].

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że spośród testowanych parametrów największy wpływ na wyniki analizy miało:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, [REDAKTOWANE]

#### *Obliczenia Agencji*

Przeprowadzono dodatkowe obliczenia uwzględniające cenę niraparybu (Zejula) wg danych NFZ [REDAKTOWANE]. Ponadto uwzględniono zapisy ChPL Zejula, w których wskazano, że w przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas stosowania niraparybu, zalecane jest obniżenie dawki (do 200 mg lub nawet do 100 mg na dobę). W obliczeniach przedstawiono wyniki uwzględniające rzeczywiste dawkowanie tego leku wg badań klinicznych.

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że [REDAKTOWANE]

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest niepewność dotycząca dawkowania niraparybu (produkt leczniczy Zejula) przyjętego w analizie podstawowej CMA.

Ponadto parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w analizie klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie użyteczności kosztów.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

**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 2023 r. poz. 826)**



*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.*

Nie zachodzą okoliczności 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.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w pięcioletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty leków (wnioskowanej technologii oraz komparatorów, koszt realizacji programu, koszty przeprowadzania testów diagnostycznych na obecność mutacji BRCA wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika (populacja testowana określona na podstawie aktualnej liczby pacjentów BRCA+), pozostałe koszty: koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt opieki standardowej (przed i po progresji), opieki końca życia, kolejnych liniach leczenia).

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów odpowiednio w I, II, III, IV i V roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Lynparza spowoduje z perspektywy NFZ [redacted] kosztów:

[redacted]

### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest pewna niepewność związana z oszacowaniem populacji oraz rozpowszechnienia terapii.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

### Uwagi do programu lekowego

Uwagi przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

### 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 następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020 – aktualizacja 2022 (Europa);
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2020 (Hiszpania);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023 (USA);
- National Cancer Institute (NCI) 2022 (USA);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020, aktualizacja 2022 (USA).

Według wytycznych ESMO 2020 leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP (olaparybem, niraparybem lub rukaparybem) po odpowiedzi na terapię opartą na związkach platyny u pacjentów z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania jest nowym standardem leczenia, niezależnie od statusu BRCA. Także wytyczne NCCN 2.2023 wskazują, że olaparyb może być stosowany

w tej grupie pacjentów niezależnie od statusu BRCA, zaznaczając jednak, że jest preferowany u osób z mutacją BRCA.

### **Rekomendacje refundacyjne**

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono rekomendacje:

- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2023 (pozytywna warunkowa);
- Scottish Medicines Consortium - SMC 2021 (pozytywna warunkowa);
- Der Gemeinsame Bundesausschuss - G-BA 2022 (dodatkowa korzyść ze stosowania olaparybu).

Pozytywne warunkowe rekomendacje (NICE 2023, SMC 2021) ograniczają zalecenia do populacji chorych, u których występuje mutacja BRCA ½. Agencja NICE zawęziła dodatkowo rekomendację do chorych leczonych wcześniej co najmniej 2 cyklami chemioterapii opartej na platynie.

W rekomendacji G-BA wykazano dodatkową korzyść ze stosowania ze stosowania olaparybu w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotem nabłonkowego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy odpowiadają (całkowicie lub częściowo) na chemioterapię opartą na związkach platyny wskazaniu, jednakże zawarto zastrzeżenie, że w odniesieniu do subpopulacji pacjentów bez mutacji BRCA dostępne są jedynie dane o ograniczonej wiarygodności.



**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.05.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.198.2023.17.MKO; PLR.4500.199.2023.16.MKO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktów leczniczych: Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031325; Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031318 w 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 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 81/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum) w ramach programu lekowego B.50. „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 81/2023 z dnia 31 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum) w ramach programu lekowego B.50. „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”;
2. Raport nr: OT.423.1.17.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48”. Data ukończenia 20 lipca 2023 r.