

1 Vezetői összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a Lynparza 100 mg filmtabletta, 56x készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék speciális támogatási technika megjelölésével, **tételes** támogatását kéri a következő **új létesítésre javasolt** indikációs ponton:

„Platina-szenzitív, relapszáló, high grade epithelialis ovarium, petevezeték vagy primer peritonealis carcinoma fenntartó kezelésére olyan felnőtteknél, akik reagálnak (teljes vagy részleges remisszió) a platina-alapú kemoterápiára.”

A készítmény hatóanyaga, az **L01XK01 ATC-kódú** olaparib, mely jelenleg nem támogatott.

A Lynparza 100 mg filmtabletta, 56x alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Ovarium carcinoma

A Lynparza monoterápiaként az alábbiak esetén javallott:

- előrehaladott (FIGO III. és IV. stádium), BRCA1/2-mutációt hordozó (csíravonal és/vagy szomatikus), high grade epithelialis ovarium, petevezeték vagy primer peritonealis carcinomában szenvedő, felnőtt betegek fenntartó kezelésére, akik az első vonalbeli platina-alapú kemoterápia befejezése után reagálnak a terápiára (teljes vagy részleges remisszió).
- **a platina-szenzitív, relapszáló, high grade epithelialis ovarium, petevezeték vagy primer peritonealis carcinoma fenntartó kezelésére olyan felnőtteknél, akik reagálnak (teljes vagy részleges remisszió) a platina-alapú kemoterápiára.**

A Lynparza bevacizumabbal kombinációban az alábbiak esetén javallott:

- előrehaladott (FIGO III. és IV. stádium) high grade epithelialis ovarium, petevezeték vagy primer peritonealis carcinomában szenvedő, felnőtt betegek fenntartó kezelésére, akik bevacizumabbal kombinált első vonalbeli platina-alapú kemoterápia befejezése után reagálnak a terápiára (teljes vagy részleges remisszió) és akiknél a homológ rekombináció hiánya (pozitív HRD (homologous recombination deficiency) státusz) BRCA1/2 mutáció és/vagy genomi instabilitás miatt fennáll (lásd 5.1 pont).

Emlőrák

A Lynparza az alábbiak esetén javallott:

- monoterápiaként vagy endokrin terápiával kombinációban a csíravonal-BRCA1/2-mutációt hordozó, HER2-negatív, magas kockázatú korai emlőrákban szenvedő, előzetesen neoadjuváns vagy adjuváns kemoterápiával kezelt felnőtt betegek adjuváns kezelésére (lásd 4.2 és 5.1 pont).
- monoterápiaként a csíravonal-BRCA1/2-mutációt hordozó felnőtt betegeknek HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére. A betegek előzetesen egy antraciklint és egy taxánt kellett kapjanak (neo)adjuváns terápiaként vagy metasztatikus betegség kezelésére, kivéve, ha a betegek nem voltak alkalmasak ezekre a kezelésekre (lásd 5.1

pont). A hormonreceptor (HR)-pozitív emlőrákban szenvedő betegeknél progresszió is fel kellett lépjen a korábbi endokrin-kezelés alatt vagy azt követően, vagy alkalmatlannak tekintették őket az endokrin-kezelésre.

Pancreas adenocarcinoma

A Lynparza a csíravonal-BRCA1/2 mutációt hordozó, olyan felnőtt betegek fenntartó kezelésére javallott monoterápiaként, akiknek metasztatizáló pancreas adenocarcinómájuk van, és akiknél a betegség a legalább 16 hetes, első vonalbeli, platina-alapú kemoterápiás protokoll szerint végzett kezelés alatt nem progrediált.

Prostatarák

A Lynparza monoterápiaként metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatatarák kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik BRCA1/2 mutációt hordoznak (csíravonal és/vagy szomatikus) és korábbi új generációs endokrin terápia mellett progressziót mutattak.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	Platinaszenzitív, relapszáló, high grade epiteliális ovárium, petevezeték vagy primer peritoneális karcinóma fenntartó kezelésére olyan felnőtteknél, akik reagálnak (teljes vagy részleges remisszió) a platina-alapú kemoterápiára	A monoterápiaként olaparib javasolt adagja naponta kétszer 300 mg (két 150 mg-os tabletta), ami 600 mg-os napi összdózisnak felel meg	BSC	OS, PFS
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	Study19 és SOLO 2 vizsgálat betegei A SOLO 2 vizsgálatban csak BRCA mutációt hordozó betegek vehettek részt	400 mg olaparib kapszula naponta kétszer (Study19) és 300 mg olaparib tabletta naponta kétszer a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig (SOLO2)	Placebo naponta kétszer a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig	OS, PFS
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő	megegyezik a klinikai vizsgálatok populációival	Olaparib tabletta, melynek napi dózisa 2x300 mg (naponta kétszer két 150 mg-os tabletta)	placebo+BSC (rutin megfigyelés)	OS, PFS

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban elérhető terápiás alternatívák az ESMO javaslatai alapján¹ relapszált epithelialis ovarium karcinómában, a platina-alapú kemoterápiás rezsimek, melyek az alapköveit jelentik a terápiáknak. Az új standard of care részeit képezik a bevacizumab és a PARP inhibitorok. Az EMA által forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező PARP inhibitorok a kérelmezett indikációban: olaparib, niraparib, rucaparib. Egyéb leggyakrabban felhasznált kemoterápiák melyekről említést tesz az ESMO: doxorubicin, paclitaxel, topotecan, trabectedin.

Az NCCN platina-szenzitív esetekben első rekurrencia esetén platina-alapú kemoterápiás rezsimeket javasol 1-es kategóriás ajánlással, és/vagy BSC-t. A fenntartó terápiára CR vagy PR fennállása esetén bevacizumabot vagy PARP gátló kezelést javasol az irányelv (BRCA mutáció esetén a PARP gátlókat 1-es kategóriás ajánlással).

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A készítmény támogatásba való befogadása a platina-alapú kemoterápiára részleges, vagy teljes terápiás választ adó betegek kiújuló daganatának fenntartó kezelésére irányul. A kérelmezett indikációban jelenleg platina-, illetve taxán-alapú kemoterápiák támogatottak, a kemoterápiára adott sikeres válasz esetén egyéb támogatott fenntartó kezelés nem érhető el.

A kérelmezett készítmény kielégítetlen terápiás szükséglet kielégítését célozza és a kérelmezett indikációban hiánypótlónak tekinthető.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a rutin megfigyelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A Kérelmező a Study19 és a SOLO2 pivotális klinikai vizsgálatokat mutatta be, melyekkel az olaparib kezelés hatásosságát és biztonságosságát hivatott alátámasztani.

A terápia kuratívnak minősül, valamint a betegség tüneteit csökkenti.

A vizsgálatok nemzetközi, multicentrikus, duplavak, randomizált elrendezésűek voltak, ahol a Study19 fázis II, a SOLO2 fázis III volt, melyekbe platina-szenzitív, high-grade, relapszált, ovarium karcinómában szenvedő betegeket válogattak be, beleértve a petevezeték- és primer peritonealis rákban szenvedőket is.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a SOLO2 vizsgálatban a betegek mind BRCA mutáció hordozók voltak.

A Study19-ben véletlenszerűen (1:1) osztották 2 kezelési karra a betegeket, melyben 400 mg olaparibot kaptak naponta kétszer *per os*, illetve placebót. A SOLO2 vizsgálatba véletlenszerűen (2:1) osztották 2 kezelési karra a betegeket, melyben 300 mg olaparibot kaptak naponta kétszer *per os*, vagy a másik karon placebót. A vizsgálatoknak az elsődleges végpontja a PFS volt, az OS mindkét vizsgálatban a másodlagos végpontok közé tartozott.

Összesen 265 beteget randomizáltak a Study19 vizsgálatban, ahol 136 beteg került a naponta 2x 400 mg adagolt olaparib csoportba, és 129 beteg a placebo csoportba. A SOLO2 vizsgálatba összesen 295 beteget randomizáltak, ahol 196 beteg került véletlenszerűen a naponta 2x 300 mg adagolt olaparib csoportba, és 99 beteg a placebo csoportba.

A Study19 vizsgálatban a PFS adatzáráskor (2010.jún.30.) a teljes populációban 8,4 hónap (7,4-11,5) volt a medián PFS az olaparib csoportban, és 4,8 hónap (4,0-5,5) a placebo csoportban, PFS HR 0,35 95% CI [0,25-0,49], $p < 0,00001$. A teljes populációban a végső OS adatzárásnál (2016.máj.09.) a medián OS 29,8 hónap (26,9-35,7) volt az olaparib karon, és 27,8 hónap (24,9-33,7) volt a placebo karon, OS HR 0,73 95% CI [0,55-0,95], $p = 0,02138$.

A SOLO2 vizsgálatban az adatzáráskor (2016.szept.19.) a teljes BRCA mutált populációban 19,1 hónap (16,3-25,7) volt a medián PFS az olaparib csoportban, és 5,5 hónap (5,2-5,8) a placebo csoportban, PFS HR 0,30 95% CI [0,22-0,41], $p < 0,0001$. A teljes BRCA mutált populációban az adatzárásnál a medián OS 51,7 hónap (95% CI 41,5-59,1) volt az olaparib karon, és 38,8 hónap (31,4-48,6) volt a placebo karon, OS HR 0,74 95% CI [0,54-1,00], $p = 0,054$, kiigazítatlanul a placebót kapó betegek 38%-val, akik később PARP-gátló terápiában részesültek.

A Study19 vizsgálatban az olaparib és a placebo csoportban a leggyakoribb grade 3 fokozatú vagy annál rosszabb mellékhatások a fáradtság (8% olaparib, és 3% placebo), és a vérszegénység (6% olaparib, és 1% placebo) voltak. Az olaparib csoportban a betegek 22%-a a placebo csoportban pedig a 9%-a jelentett súlyos nemkívánatos eseményeket.

A SOLO2 vizsgálatban a leggyakoribb grade 3 vagy rosszabb fokozatú kezeléssel összefüggő nemkívánatos esemény az anaemia volt, mely az olaparib csoportban 21%-ban, a placebo csoportban pedig két 2%-ban fordult elő. A súlyos kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményeket a betegek 26%-a jelentett az olaparibot kapó csoportból, és 8%-a placebót kapó betegek közül.

A Kérelmező emellett bemutatta a OPINION vizsgálatot, mely egy nemzetközi, nyílt, fázis IIb, egykarú elrendezésű vizsgálat volt, melybe BRCA mutáció nélküli, platina-szenzitív, relapszált ovarium karcinómában szenvedő betegeket válogattak be, akik legalább 2 vonal platina-alapú kemoterápiás kezelésben részesültek. A vizsgálat elsődleges végpontja a vizsgálók által értékelt PFS volt. A vizsgálatba 279 beteget vontak be, akik olaparib kezelésben részesültek. Adatzáráskor (2020.okt.02.), a medián PFS 9,2 hónap (95% CI: 7,6-10,9) volt a teljes populációban, mely időpontban az adatok 75,3%-ban voltak érettek. A vizsgálók megállapították, hogy az olaparib fenntartó terápia klinikai előnyöket mutatott a BRCA mutáció nélküli betegeknél és minden alcsoportban, a korábbi vizsgálatok (Study19, NOVA, ARIEL 3) placebo kontroll csoportjaihoz képest.

4.2. Relatív hatásosság

A Kérelmező által komparátornak jelölt rutin megfigyeléssel szembeni relatív hatásosságra vonatkozó eredmények a 4.1 fejezetben ismertetett direkt összehasonlító placebo kontrollált vizsgálatokból (Study19 és SOLO2) származnak.

A TéF számításai szerint a klinikai vizsgálatból származó adatok alapján az egy haláleset / progressziós esemény elkerüléséhez minimálisan szükséges kezelési idő 85,49 személy-hónap / a minimálisan kezelni szükséges betegszám $2,94 \approx 3$ beteg ahhoz képest, mintha a betegeket a komparátorral kezeltük volna (részletesen lásd **Hiba! A hivatkozási forrás nem található..**

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésében felhasznált adatokat a 4.1 fejezetben ismertetett direkt összehasonlító vizsgálatokból (Study19 és SOLO2) származtatta.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

Jelen kérelem új, tételes indikációs ponton való támogatásba vételre irányul. Költség-hasznossági típusú, teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az olaparib a rutin megfigyelés komparátorral kerül összevetésre, a platina-szenzitív, relapszáló, high grade epithelialis ovarium, petevezeték vagy primer peritonealis carcinoma fenntartó kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik reagálnak (teljes vagy részleges remisszió) a platina-alapú kemoterápiára. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés havi ciklusokban, alapesetben 20 éves időtávval számol.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A betegkohorsz kiinduló demográfiai jellemzői összhangban vannak a SOLO 2 (BRCA+) és a Study 19 klinikai vizsgálatok betegkarakterisztikájával. A vizsgált készítmény klinikai hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó input paraméterek forrása szintén a SOLO 2 és a Study 19 klinikai vizsgálatok voltak. A hasznossági értékek a BRCA+ populációban a SOLO 2 vizsgálatban EQ-5D-5L kérdőívvel mért adatokból származnak. A BRCA mutációval nem rendelkező populációban pedig szekunder adatforrásból (OVA-301) származtatták.

Az erőforrás-felhasználási mintázatok meghatározása a hatályos járóbeteg-szakellátási tevékenységeket és homogén betegcsoportokat szabályozó rendeletek alapján, valamint szakorvosi vélemények (kérdőíves felmérés) figyelembevételével történt. A gyógyszeres kezelés költségei a hazai, finanszírozói (2022. december) adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a teljes betegkörre vonatkozóan az *olaparib* terápia által *többlet-egészségnyereséget* és *magasabb várható költségeket* számszerűsít a rutin megfigyeléssel szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon. A vizsgált terápia alapesetben számított ICER értéke magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP kétszeresében meghatározott küszöbértéke, így *nem tekinthető költséghatékony terápiának*. A kérelmezői alapeset alapján, hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkenés lehet szükséges az *olaparib* költséghatékonyságának igazolásához.

Továbbá alcsoportokra lebontva az eredményeket a *BRCAwt* betegekre vonatkozóan XXX%-os, a *BRCAm* populációban pedig XXX%-os árcsökkenés lenne szükséges a költséghatékonyság igazolásához.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a potenciálisan kezelésbe vonható betegszám becslésekor NEAK adatkérésből indult ki, figyelembe véve szakirodalmi forrásokat és szakértői véleményeket is. Becslésük alapján, a teljes kezelésbe vonható betegszám évente 1 200 fő, majd meghatározták a high grade és platina szenzitív betegek becsült arányát. Így az *olaparib* terápiára potenciálisan alkalmas betegek számát 450 főre becsülték, melyből 126 fő *BRCAm*, 99 fő *BRCAwt* (HRD+), valamint 225 fő *BRCAwt* (HRD-). További szűkítő feltétel volt a terápiás válasz szükségessége (részleges vagy teljes) a platina alapú kemoterápiára. Így támogató döntés esetén az *olaparib* részére, a piaci felfutást is figyelembe véve, a döntést követő évekre a *BRCAm* populációban 60, 30, 10, illetve 0 fő, a *BRCAwt* populációban pedig 40, 55, 70, 80 fő kezelését feltételezték. Figyelembe vették továbbá az egyedi méltányosság keretében *olaparib* terápiában részesülő betegeket is a *BRCA+* populációban a befogadás előtti két évre vonatkozóan (80 és 60 fő).

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A kasszahatás elemzés során a direkt gyógyszerköltségeket bruttó nagykereskedelmi áron vették figyelembe. A gyógyszeres kezelés egységköltségei finanszírozói adatforrásokból származnak. A terápián töltött időt a SOLO 2 és a Study 19 klinikai vizsgálatokban medián terápiafelfüggesztési időben maximalizálták, mely a *BRCA+* populációban 19,4 hónap, a *BRCA-* populációban pedig 5,6 hónapnak adódott. A dózírozási információ az alkalmazási előírásból származik. Továbbá 100%-os dózisintenzitással kalkuláltak a terápiás költségek meghatározásához. Az *olaparib* havi ciklusköltsége XXX Ft, az éves költsége pedig XXX Ft. A rutin megfigyelés komparátor esetében gyógyszerköltséggel nem számoltak.

6.3. Költségvetési hatás

A kasszahatás-elemzésben az egyedi méltányosság figyelembevételével, bruttó nagykereskedelmi áron, 4 évre XXX Ft bruttó támogatás-kiáramlás várható. A nettó költségvetési hatás megegyezik a bruttó támogatás-kiáramlással.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A Kérelem legfőbb limitációja, hogy a kérelmezett indikációba beletartozó BRCA mutációt nem hordozó betegek esetében a klinikai többletelőny jellemzése bizonytalanságokkal terhelt:

- Study19 klinikai vizsgálatban a BRCA mutációs státusz heterogenitására vonatkozóan a mutáció negatív alpopulációban a medián OS rosszabb volt az olaparib karon, mint a placebo karon, mely komoly hatásossági aggályokat vethet fel.
- A BRCA mutációval nem rendelkező alpopulációra vonatkozó eredmények bizonytalansággal terhelték, mivel az erre vonatkozó adatok a Study19 vizsgálat egy meglehetősen kevés beteget számláló alcsoportjából és az OPINION vizsgálatból származnak, mely egy alacsony evidenciaszintű egykarú elrendezésű vizsgálat.
- Kérdéses, hogy a fázis II-es Study19-es vizsgálat külső validitása és eredményeinek általánosíthatósága milyen mértékű (pl. a Study19 BRCAmut alcsoportja és a SOLO2 vizsgálat betegeinek jellemzői és hatásossági eredményei között is jelentős különbségek voltak, placebo kar PFS: 4,3 hónap vs. 5,5 hónap), nem zárható ki, hogy a Study19 betegeinek várható prognózisa rosszabb volt.

Kiemelendő limitáció, hogy a SOLO2 vizsgálatban a klinikai adatzáraskor (2016.szept.19.) az OS adatok éretlenek voltak mindkét kezelési karon.

Az eredményességre vonatkozó bizonyítékok nagyfokú bizonytalanságot hordoznak a Study19 vizsgálat metodikájából adódó torzítási kockázat miatt, ugyanis a SOLO2 vizsgálat és az alkalmazási előirattal ellentétben ebben a vizsgálatban a betegek naponta 2x 400 mg olaparibot kaptak a naponta 2x 300 mg olaparib helyett. Továbbá, a Study19 vizsgálatban az olaparib hatóanyagot kapszula gyógyszerformában adagolták, míg a SOLO2 vizsgálatban és a Kérelemben filmtabletta gyógyszerforma szerepel, melyek az EMA álláspontja szerint nem helyettesíthetőek mg-mg alapon.

A SOLO2 vizsgálatban megengedett volt a crossover, a placebo csoportban a betegek kaphattak további PARP gátló terápiát, mely bizonytalansággal terheli az OS adatokat.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Study 19 klinikai vizsgálatban a placebo karon a betegek szubszekvens terápia keretében kaphattak egyéb PARP-inhibitor kezelést, mely az OS adatokat jelentős bizonytalansággal terheli. Az alkalmazott particionált túlélési modell szerkezetéből adódóan, ha a teljes túlélés túlbecsült a placebo karon, akkor a progrediált betegek száma is túlbecsült lehet. Így az alapeseti ICER nem tekinthető konzervatív becslésnek és az elemzés kedvezhet az olaparib kezelésnek. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása jelentős lehet.

A SOLO 2 klinikai vizsgálatban az OS medián követési idő az olaparib karon 25,3 hónap volt. A Study 19 klinikai vizsgálatban pedig az OS medián követési idő az olaparib karon 71 hónap volt. Ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 20 év. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia

hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan. Az azonosított limitációra vonatkozóan érzékenységvizsgálatot készítettünk (**Hiba! A hivatkozási forrás nem található.**).

Az alapeseti elemzés nem tartalmazza a BRCA tesztelés költségeit. Az azonosított limitáció a költségeket befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása valószínűleg nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a BRCA pozitív al csoportra vonatkozó OS adatok a Study 19 klinikai vizsgálatból származnak tekintettel arra, hogy a SOLO 2 vizsgálatban a túlélési adatok éretlenek voltak. Az eredmények nagyfokú bizonytalansággal terheltek, mert kis betegszámú, al csoportelemzésen alapulnak. Továbbá a teljes túlélésben nem volt statisztikailag szignifikáns előny az olaparib karon a Study 19 vizsgálatban. Az alkalmazott statisztikai módszerek túlbecsülhetik a túlélési nyereséget, a modellezés nagyfokú bizonytalansággal terhelte. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, melynek hatása jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

Az USA-ban lévő **ICER-Review** Intézet 2017.szept.28.-án közzétett egy végső evidencia jelentést, melyben a PARP inhibitorok (olaparib, niraparib, rucaparib) evidenciáit és költséghatékonyságukat vizsgálták rekurrens BRCA-mutációval járó és külön platina-szenzitív petefészekrák betegpopulációkban. Nettó árakon az olaparib becsült költséghatékonysága kb. 146 000 \$/inkrementális QALY összehasonlítva a PLD+C-vel (pegilált liposzómális doxorubicin carboplatinval kombinálva) 4. vagy későbbi vonalban, rekurrens BRCA-mutációs OC-ben. 8% - 61%-os árengedményekre lenne szükség ahhoz, hogy az 50.000\$-150.000\$/ inkr. QALY küszöbértéket elérjék. Az olaparib platina szenzitív fenntartó terápiás populációban a becsült nettó árakon az olaparib költséghatékonyságát a placebóval szemben körülbelül 324 000 \$/inkr. QALY-ra becsülték. 59% és 87% közötti árengedményekre lenne szükség az 50 000\$-150 000\$/inkr. QALY küszöbértékek eléréséhez a fenntartó terápiás populációban.

A francia **HAS**, 2016.jan.13.-án tette közzé az elemzését az olaparib BRCA mutációval rendelkező petefészekrákban való alkalmazásával kapcsolatban. A HAS az olaparib tényleges előnyét 'fontos'-nak ítélte meg. A hozzáadott tényleges előnyt **IV ASMR** (minor) értékkel határozta meg.

A kanadai **CADTH** 2016.szept.29.-én tette közzé az értékelését az olaparibról az alábbi indikációban: monoterápiás fenntartó kezelésként platina-érzékeny, BRCA-mutált epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritoneális rákban szenvedő felnőtt betegeknél. A HTA iroda elutasította a támogatásba vételt, a klinikai adatok magas szintű bizonytalansága miatt, azonban beadvány újrabeadását javasolta, mivel addigra a SOLO2 vizsgálat eredményei is megszületnek. A CADTH az újrabeadásnak az értékelését 2017.szept.20.-án publikálta, melyben feltételesen támogatták a befogadást.

Befogadási feltételek:

-A betegeknek legalább négy ciklust platina-alapú kemoterápiát kell kapniuk az olaparib kezelés megkezdése előtt.

-Az olaparib fenntartó terápiát az utolsó dózis platina-alapú kemoterápiát követő nyolc héten belül meg kell kezdeni.

-A betegeknek platinaérzékeny betegsége kell, hogy legyen, melyet úgy definiáltak, hogy a betegség progressziója legalább hat hónappal a platina-alapú kemoterápia befejezése után következett be.

-A kezelést az elfogadhatatlan toxicitásig vagy a betegség progressziójáig kell folytatni.

-A finanszírozásba a megfelelően és jól reagáló betegek kerülhetnek be.

A német **IQWiG** 2018.szept.17.-én publikálta az értékelésük kivonatát, melyben a szerózus epithelialis ovarium karcinómában kis hozzáadott előnynek a nyomait állapították meg, míg a nem-szerózusos epithelialis ovarium karcinómában a hozzáadott előny nem bizonyított.

A skót **SMC** HTA iroda 2021.júl.9.-én tette közzé a javaslatát, melyben korlátozottan támogatják az olaparib befogadását. A finanszírozás csak BRCA-mutált szerózusos epithelialis ovarium, petevezeték és primer peritoneális rákban szenvedők esetében lehetséges. Emellett az SMC kijelenti, hogy az olaparib kapszulák ki lesznek vezetve, helyükbe olaparib filmtabletták lépnek. Megjegyzik, hogy az olaparib filmtablettáknak jobb a biohasznosulásuk, mint az olaparib kapszuláknak.

Az ír **NCPE** HTA iroda 2020.febr.4.-én fejezte be az értékelését, melyben azt ajánlják, hogy az olaparib ebben az indikációban csak akkor kerüljön befogadásba, amennyiben a költséghatékonyság a meglévő kezelésekhez képest javítható.

A brit **NICE** 2020.jan.15.-én publikálta az értékelését, melyben akkor javasolják az olaparibot kezelési lehetőségként a kérelmezett indikációban, amennyiben a betegek esetében fennáll BRCA 1/2 mutáció, és a betegek átestek 3 vagy annál több platina-alapú kemoterápiás kezelésen. Ezen felül a kérelmezőnek a kereskedelmi megállapodás szerint kell biztosítania az olaparibot.

9. Konklúzió

BRCAmut populáció- SOLO2 vizsgálat alapján (fázis III)

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **olaparib hatóanyag közepes mértékű** (ESMO MCBS: 4) klinikai többletelőnyt nyújt a **placebo komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető **PFS végponton**. Ezt **magas evidencia szintű, alacsony torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

BRCAwt populáció - Study19 vizsgálat alapján (fázis II)

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **olaparib hatóanyag alacsony mértékű** (ESMO MCBS: 2) klinikai többletelőnyt nyújt a **placebo komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető **PFS végponton**. Ezt **közepes evidencia szintű, magas torzítási kockázattal jellemezhető** vizsgálatból származó klinikai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza. A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban meghatározott célcsoport esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az olaparib alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a rutin megfigyelés komparátorral szemben, azonban a költség-hasznossági elemzés összesített konklúziója a két populációra vonatkozóan jelentős bizonytalansággal terhelt. A BRCAm alcsoportban jelentős PFS előny jelentkezett, de a költséghatékonyság kedvezőtlenebb, mint a BRCAwt populációban, ugyanakkor a BRCAwt alcsoportban az alacsonyabb ICER a rosszabb hatékonyság és a rövidebb terápián töltött idő által vezérelt.

A Kérelmező elemzése alapján, az olaparib a jelenleg érvényes egészség-gazdaságtani irányelvben meghatározott költséghatékonysági küszöbértéket is figyelembe véve, hazai körülmények között, a rendelkezésre álló információk alapján, a rutin megfigyeléssel szemben nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján, az összesített alcsoportokra vonatkozóan, hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges az olaparib költséghatékonyságának igazolásához.

Az egyes alcsoportokra lebontva az eredményeket a BRCAwt betegekre vonatkozóan XXX%-os, a BRCAm populációban pedig XXX%-os árcsökkentés lenne szükséges a költséghatékonyság igazolásához.

A nem számszerűsítható bizonytalanságok miatt a készítmény hazai körülmények között való alkalmazása során elérhető egészségnyereség elmaradhat a Kérelmező becslésétől. Az olaparib befogadása jelentős költségvetési kiáramlással járna.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- a két populáció együttes vizsgálata, miközben az összesített konklúzió jelentős bizonytalansággal terhelt és az ellentmondásos eredmények miatt nehezen értelmezhető
- a BRCAwt alcsoportban a kedvezőbb költséghatékonyság a rövidebb terápián töltött időből és a rosszabb hatékonyságból (PFS) adódik
- a BRCAm populációban jelentős klinikai többletelőny rajzolódott ki, ugyanakkor a jelenleg tárgyalás alatt lévő Lynparza beadványok miatt nem állapítható meg a terápiás algoritmus