

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Lynparza 100 mg filmdoboz 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:

„Bevacizumabban kombinációban, előrehaladott (FIGO III. és IV. stádium), high grade epithelialis ovarium, petevezeték vagy primer peritonealis carcinomában szenvedő, felnőtt betegek fenntartó kezelésére, akik az első vonalbeli bevacizumabban kombinált 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.”

A készítmény hatóanyaga, az **L01XX46** ATC-kódú olaparib, mely jelenleg nem támogatott.

A **Lynparza 100 mg filmdoboz 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 bevacizumabban 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 bevacizumabban kombinált első vonalbeli platina-alapú kemoterápia befejezése után reagálnak a terápiára (teljes vagy részleges remisszió) és akiknél a homológ rekombináció hiánya 3 (pozitív HRD (homologous recombination deficiency) státusz) BRCA1/2 mutáció és/vagy genomi instabilitás miatt fennáll.*

Emlőrák

A Lynparza a csíravonal-BRCA1/2-mutációt hordozó felnőtt betegeknél HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére javallott monoterápiában. 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.

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 adenocarcinomájuk 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 alábbi táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
PAOLA-1 Előrehaladott, high-grade serosus vagy endometroid ovarium, petevezeték v. primer peritoneális cc. Alcsoportok: -1L (Pt+taxán+bevacizumab) th. kimenetele -BRCA státusz	-1L után fenntartó OLA + BEV 24 hónapig	- 1L után fenntartó BEV 15 hónapig	PFS teljes populációban HRD pozitív (benne BRCA mutáció poz.) populációban HRD pozitív, vad típusú BRCA –hordozó populációban

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

Rövidítések: OLA: olaparib; BEV: bevacizumab HRD: homológ rekombináció deficiencia

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az újonnan felfedezett, előrehaladott (FIGO III. és IV. stádium) high grade epithelialis ovarium, petevezeték vagy primer peritonealis carcinomában szenvedő, felnőtt betegek első kezelése sebészeti beavatkozás és platina alapú kemoterápia, vagy platina alapú kemoterápia és bevacizumab kombináció alkalmazása. Fenntartó PARP-inhibitor vagy PARP-inhibitor + bevacizumab kezelést a kemoterápiás kezelésre, ill. kemoterápiás + bevacizumab kezelésre reagáló betegeknek adnak.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A hazai gyakorlatban a kérelmezett indikációban a standard kezelés a platinát (carboplatin vagy cisplatin) és taxánt (paclitaxel vagy docetaxel) tartalmazó kemoterápiás kombináció. A platina-alapú kemoterápiához adott bevacizumab alkalmazása nem támogatott, méltányosságból, kérelemre adható. A fenntartó PARP-inhibitor és bevacizumab kezelés nem támogatott, ill. méltányosságból, kérelemre adható. Hazai ajánlás nem érhető el a bevacizumab ovarium carcinomában való alkalmazásáról.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező komparátornak a fenntartó bevacizumab kezelést választotta, ami a klinikai irányelvek alapján elfogadható lenne, de a hazai támogatási rend szempontjából nem tekinthető megfelelőnek, mivel a bevacizumab ebben az indikációban nem támogatott.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A hatásosságot/biztonságosságot a PAOLA-1 randomizált, placebo-kontrollált, kettős-vak, fázis 3-as tanulmányban vizsgálták. Az újonnan felfedezett, előrehaladott (FIGO III. és IV. stádium) high grade epithelialis ovarium, petevezeték vagy primer peritonealis carcinomában szenvedő, műtéttel és platina-alapú kemoterápia + bevacizumabbal eredményesen kezelt felnőtt betegeket kimenetel és HRD-státus alapján stratifikálták. A betegeket 2:1 arányban olaparib + bevacizumab kombinációval illetve bevacizumabbal kezelték. Az elsődleges végpont az ITT populációnál mért PFS volt.

A PFS a teljes populációban az OLA+BEV kezelteknél 22,1 hónap, a BEV-kezelteknél 16,6 hónap volt, a progresszió vagy halál hazard aránya 0,59 (95% CI 0,49, 0,72; $P < 0,001$).

A HRD pozitív (benne BRCA mutáció pozitív) populációban a PFS 37,2 hónap vs 17,7 hónap volt, a HR:0,33 (95% CI 0,25, 0,45). A HRD pozitív, BRCA mutáció nélküli populációban a PFS 28,1 hónap vs 16,6 hónap volt, a HR:0,43 (95% CI 0,28, 0,66).

A második progresszió hazard aránya 0,78 (95% CI 0,64, 0,95; $P = 0,0125$) volt három év követés után.

4.2. Relatív hatásosság

Az olaparib + bevacizumab bevacizumabbal szembeni relatív hatásosságát a pivotális vizsgálat eredményei alapján értékelték. Az olaparib + bevacizumab olaparibbal szembeni relatív hatásosságát nem vizsgálták.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az ESMO 2021-ben módosított irányelve alapján a kérelmezett indikációban a BRCA mutációt hordozó betegeknél a sikeres (parciális vagy komplett válasz), első vonalban adott kemoterápia + bevacizumab kezelést követően a fenntartó kezelést olaparib + bevacizumab kombinációval javasolt végezni (I, A; ESMO-MCBS v1,1 score:3), bár nem ismert, hogy az olaparib + bevacizumab fenntartó kezelés előnyösebb-e, mint a monoterápiában adott olaparib.

A genom instabilitását javasolt vizsgálni. Pozitív HRD teszt esetén a vad típusú BRCA-t hordozó, kemoterápiával vagy kemoterápia + bevacizumabbal sikeresen kezelt betegeknél is PARP-inhibitor- (olaparib + bevacizumab, vagy niraparib) kezelést kell adni fenntartó terápiaként (I, A; ESMO-MCBS v1,1 score:3).

A HRD negatív betegek esetében az olaparibhoz adott bevacizumab adása nem ajánlott (I,E).

Az NCCN 3.2021 ajánlása a fenti indikációban a kemoterápiával + bevacizumabbal sikeresen kezelt betegek fenntartó kezelésére a BRCA1/2 mutációt hordozó és HRD pozitív, vad típusú BRCA-t hordozó betegek számára olaparib + bevacizumab (category 1), vagy olaparib, vagy niraparib fenntartó kezelést javasol.

Az ASCO 2020-as ajánlása azoknak a betegeknél, akiknél g/sBRCA1/2 és/vagy genom instabilitás mutatható ki, és bevacizumab + kemoterápiára jól reagáltak, olaparib + bevacizumab fenntartó kezelést javasol.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: Az olaparib és a bevacizumab terápiás költségei

Készítmények	Termelői ár	Bruttó nagyker. ár	Egységköltség	Havi terápiás költség*
Lynparza 100 mg 56x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft/mg	XXX Ft
Lynparza 150 mg 56x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft/mg	XXX Ft
Aybintio 25 mg/ml old. inf. 1x4ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft/mg	XXX Ft (B) XXX Ft (O+B)
Aybintio 25 mg/ml old. inf. 1x16ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft/mg	XXX Ft (B) XXX Ft (O+B)

*O+B: olaparib+bevacizumab kombinációs karon, B: bevacizumab karon

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzés alapján

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+bevacizumab* kombináció *bevacizumab monoterápiával* kerül összevetésre, olyan újonnan diagnosztizált, előrehaladott, high grade epithelialis ovarium, petevezeték, illetve primer peritonealis carcinomában szenvedő felnőtt betegek fenntartó kezelésére, *akik pozitív HRD státuszt mutatnak*, valamint az első vonalban alkalmazott bevacizumab és platina alapú kemoterápiára reagálnak. 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 PAOLA-1 klinikai vizsgálat betegkarakterisztikájával. A vizsgált készítmény klinikai hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó input paraméterek forrása szintén a PAOLA-1 klinikai vizsgálat volt. A hasznossági értékek is a PAOLA-1 vizsgálatban EQ-5D-5L kérdőívvel mért adatokból származnak. 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 adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az *olaparib+bevacizumab* kombinációs terápia által *többlet-egészségnyereséget* (1,6 QALY) és *magasabb várható költségeket* számszerűsít a bevacizumab monoterápiával szemben az alapesetben bemutatott 20 éves időtávon.

A vizsgált terápia alapesetben számított ICER értéke alacsonyabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa, így *költséghatékony terápiának* tekinthető. A base case beállítás esetén az inkrementális költség-hatékonysági ráta értéke *XXX Ft/QALY*. A többlet-egészségnyereség forrása a progressziómentes és ezáltal a teljes túlélés jelentős javulása a kombinációs terápia alkalmazásával. A várható többlet-költségek forrása pedig döntően a gyógyszer akvizíciós költségek.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a potenciálisan kezelésbe vonható betegszám becslésekor a Nemzeti Rákregiszter adataiból indult ki, epidemiológiai megközelítéssel. Becslésük alapján, a teljes kezelésbe vonható betegszám évente 1 500 fő, majd meghatározták a high-grade és előrehaladott betegek arányát, az operációra kerülő betegek arányát, a nem R0-ra operált betegek arányát, valamint a HRD pozitív betegek arányát. Így a fenntartó kombinációs terápiára potenciálisan alkalmas betegek számát rendre 81-78 főre becsülték.

További szűkítő feltétel volt a terápiás válasz szükségessége a korábbi bevacizumab és platina-alapú kemoterápiás kezelésre, így támogató döntés esetén az olaparib+bevacizumab részére, a piaci felfutást is figyelembe véve, a döntést követő évekre rendre 59, 62, illetve 63 fő kezelését feltételezték.

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 PAOLA-1 klinikai vizsgálat szerinti terápiás időtartamokat és átlagos dozírozásokat használták fel a terápiás költségek kiszámításához. A terápián töltött időt az alkalmazási előírások szerint maximalizálták. A bevacizumab esetében ampullavesztéssel is számoltak. Az alkalmazott ciklusok hossza itt is 1 hónap volt.

6.3. Költségvetési hatás

A kasszahatás-elemzésben támogatói döntés nélkül, bruttó nagykereskedelmi áron, 3 évre XXX; XXX; XXX Ft bruttó támogatás-kiáramlás várható. Az olaparib+bevacizumab kombinációs terápia befogadásával a nettó támogatás-kiáramlás XXX; XXX és XXX Ft körül várható, a Kérelmező becslése alapján. A kasszahatásra több szenárióelemzés is készült az eltérő betegszámokra, az olaparib napi dózisára és a terápián töltött időre vonatkozóan.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A vizsgálat 22,7 hónapos medián követési ideje, a Kaplan-Meier görbék elemzése, és az OS éretlensége alapján a hosszú távú hatásosság nehezen ítéltető meg.

A vizsgálatban nem szerepelt olaparib monoterápiás komparátor-kar, így nem lehet megítélni, hogy a PFS-nyereség a HRD-pozitív, BRCA mutáció nélküli betegek esetében (akik nem szerepeltek a SOLO-1 vizsgálatban) az olaparibnak, vagy az olaparib és bevacizumab szinergiának tulajdonítható.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A Kérelmező komparátornak a fenntartó bevacizumab kezelést választotta, ami nem támogatott, tehát a komparátor választás nem tekinthető megfelelőnek. Így az elemzésből levonható következtetések a kombinációs kezelés költséghatékonyságára és költségvetési hatására vonatkozóan nagyfokú bizonytalansággal terheltek.

A PAOLA-1 klinikai vizsgálatban a PFS követési idő rövid volt, a Kaplan-Meier görbénél nincs platófázis, az OS adatok éretlenek. A medián követési időtartama 22,9 hónap volt, és az olaparib kezelést legfeljebb 24 hónapig, a bevacizumab kezelést pedig maximum 15 hónapig végezték. Ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 20 év. A vizsgált populáció átlagos életkora (60,2 év), a 60 éves korcsoportokban a nők várható átlagos élettartam 22,4 év.

A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan. A korlátozott nyomon követés miatt nincs elegendő adat annak bizonyítására, hogy a kezelés által elért remisszió hosszú távon fenntartott-e.

Az alkalmazott statisztikai módszerek túlbecsülhetik a túlélési nyereséget, a modellezés nagyfokú bizonytalansággal terhelt.

Az elemzés nem tartalmazza a HRD tesztelés költségeit, melyek növelnék az olaparib+bevacizumab kombinációs terápiához kapcsolódó erőforrás felhasználási költségeket.

Az alapeseti időtávnál rövidebb, 5 és 10 éves időtávon, hazai körülmények között, a rendelkezésre álló információk alapján, az olaparib+bevacizumab kombinációs terápia nem tekinthető költséghatékonynak a bevacizumab fenntartó kezeléssel szemben. A TéF vizsgálata alapján, minden más paramétert változatlanul hagyva, *5 éves időtávon az olaparib bruttó nagykereskedelmi árának XXX%-os, 10 éves időtávon pedig XXX%-os csökkentése szükséges* a költséghatékonyság igazolásához, 14 765 460 Ft/QALY küszöbérték mellett.

Tendereljárás: a bevacizumab publikus árszintje jelentősen eltér attól, amit a sikeresen lefolytatott közbeszerzési eljárások eredményeképp a finanszírozó ténylegesen ellentételez. Ugyanakkor a limitáció nem jelentős, minden más paramétert változatlanul hagyva, a bevacizumab esetén a közbeszerzési eljárás során kialakult egységárat figyelembe véve a költséghatékonysági konklúzió nem változik.

Amennyiben a bevacizumab közbeszerzéssel előállt új árszintjét is figyelembe vesszük, az alapeseti időtávnál rövidebb, 15 éves időtávon költséghatékonnyá válik az olaparib+bevacizumab kombinációs terápia a bevacizumab monoterápiával szemben. *10 éves időtávon* azonban az ICER=XXX Ft/QALY. Így a TéF számításai szerint *a költséghatékonyság igazolásához az olaparib bruttó nagykereskedelmi árának legalább XXX%-os csökkentése szükséges*, 14 765 460 Ft/QALY küszöbérték mellett.

8. Nemzetközi kitekintés

Az **SMC** (Scottish Medicines Consortium) HTA irodánál az értékelés jelenleg folyamatban van, publikáció decemberre várható.

A **NICE** 2021-ben megjelent értékelésében a következő feltételekkel javasolja az olaparib+bevacizumab alkalmazását előrehaladott (FIGO III. és IV. stádium), high-grade epithelialis ovarium, petevezeték, illetve primer peritonealis carcinomában szenvedő felnőtt betegek fenntartó kezelésére:

- teljes vagy részleges válasz jelentkezett az első vonalbeli platinaalapú kemoterápia és a bevacizumab után, és
- a betegség homológ rekombinációs hiányhoz (HRD) kapcsolódik.

Az értékelők megjegyezték, hogy a folyamatban lévő PAOLA-1 klinikai vizsgálat korai eredményei alapján az olaparib+bevacizumab kombinációs kezelés javítja a progressziómentes és teljes túlélést is, de az OS eredmények éretlenek. A klinikai bizonyítékok alacsony evidencia szintje miatt a költséghatékonysági eredmények is bizonytalanok, ezért a kezelést nem ajánlják rutinszerű alkalmazására. A további vizsgálati eredmények gyűjtése segít a klinikai és költséghatékonysági becslések bizonytalanságainak kezelésében. Ezért az olaparib+bevacizumab fenntartó kezelés a Cancer Drugs Fund egyesület együttműködésével javasolt, a további adatgyűjtés biztosítása érdekében, betartva az olaparibra vonatkozó managed access agreement feltételeit.

Az **NCPE** (National Centre for Pharmacoeconomics) jelenleg a Kérelmező beadványára vár.

A **CADTHA** (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) jelenleg nem értékelte az olaparib+bevacizumab kombinációs terápiát.

Az **IQWiG** (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) értékelése alapján azoknál a betegeknél, akiknél az elsődleges műtét után nem volt kimutatható daganat, és azoknál, akiknél nem volt kimutatható daganat/a kemoterápia utáni teljes válaszreakció volt, az olaparib+bevacizumab kombinációs kezelés jelentős hozzáadott előnnyel rendelkezett. Azon betegek esetében, akiknél nincs kimutatható daganat az intervallum műtéti eljárás után, illetve, akiknél a terápiás válasz részleges, kisebb a terápia hozzáadott értéke.

A francia **HAS** HTA iroda elemzése során kismértékű klinikai hozzáadott előnyt állapított meg bevacizumab monoterápiával szemben, a túlélési- és az életminőséggel összefüggő adatok bizonytalansága, illetve a kedvezőtlen mellékhatás profil miatt. Ezen kívül hangsúlyozta az eredmények bizonytalanságát nem HRD pozitív betegek esetében. Továbbá kiemelte, hogy nincsenek adatok az olaparib+bevacizumab kombináció hatékonyságáról és biztonságosságáról a szív-és érrendszeri betegségekben szenvedő betegeknél. Ezen túlmenően, tekintettel az akut myeloid leukémia / myelodysplasticus szindróma jelentős potenciális kockázatára javasolt alaposan kivizsgálni a kezelés során előforduló citopeniát.

9. Konklúzió

Az újonnan felfedezett, előrehaladott (FIGO III. és IV. stádium) high-grade epithelialis ovarium, petevezeték vagy primer peritonealis carcinómában szenvedő, műtéttel és platina-alapú kemoterápia + bevacizumabbal eredményesen kezelt, BRCA mutációt hordozó, ill. HRD pozitív betegek olaparib + bevacizumab fenntartó kezelése PFS-nyereséget eredményez; az OS adatok jelenleg éretlenek.

A Kérelmező elemzése alapján az olaparib+bevacizumab készítmény a jelenleg érvényes egészség-gazdaságtani irányelvben meghatározott költséghatékonysági küszöbértéket is figyelembe véve, hazai körülmények között, a rendelkezésre álló információk alapján, a bevacizumab monoterápiával szemben költséghatékony.

Tekintettel azonban a nem megfelelő komparátorválasztásra, a készítmény hazai körülmények között való alkalmazásának költséghatékonysága nem megítélhető, továbbá a nem számszerűsíthető bizonytalanságok miatt a ténylegesen várható többlet-egészségnyereség elmaradhat a Kérelmező becslésétől. Az olaparib+bevacizumab kombináció befogadása jelentős költségvetési kiáramlással járna.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi és biztonságossági adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).

A hazai terápiás protokolloknak alapján első vonalban a bevacizumab nem támogatott a vizsgált indikációban. Ezek alapján a fenntartó bevacizumab kezelés sem megfelelő komparátor, a terápia HTA szempontból történő megítéléséhez és így a társadalombiztosításba történő befogadásához a Kérelmező részéről további egészség-gazdaságtani elemzés elkészítése lehet szükséges.