



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА

ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

Висновок

уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: олапариб

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 12.07.2023.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Станом на 12.07.2023 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ЛІНПАРЗА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 100 мг; по 8 таблеток в блістері, по 7 блістерів в картонній коробці;

РП UA/14747/02/01, термін дії з 30.11.2020 до 30.11.2025.

ЛІНПАРЗА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг; по 8 таблеток в блістері, по 7 блістерів в картонній коробці;

РП UA/14747/02/02, термін дії з 30.11.2020 до 30.11.2025.

Виробник АстраЗенека ЮК Лімітед (первинне та вторинне пакування, контроль якості, випуск серії), Велика Британія; АббВі Лімітед (виробництво таблеток олапарibu (етап виробництва екструдованого проміжного продукту та післяекструзійний етап виробництва), контроль якості), Сполучені Штати Америки; АстраЗенека АБ (виробництво таблеток олапарibu (етап виробництва екструдованого проміжного продукту та післяекструзійний етап виробництва), первинне та вторинне пакування, контроль якості, випуск серії), Швеція.

Заявник АстраЗенека АБ, Швеція

¹ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&title=olaparib>

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

2) торговельна назва лікарського засобу:

ЛІНПАРЗА

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Olaparib

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):

діюча речовина: олапариб; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг або 150 мг олапарибу;

допоміжні речовини: коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, маніт (E 421), натрію стеарилфумарат;

оболонка таблетки по 100 мг: гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172);

оболонка таблетки по 150 мг: гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид чорний (E172).

5) форма випуску:

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Терапію лікарським засобом Лінпарза слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів.

Відбір пацієнтів

Підтримуюча терапія першої лінії поширеного раку яєчників із мутацією гена BRCA

Перед призначенням лікарського засобу Лінпарза як лікарського засобу першої лінії підтримуючої терапії епітеліального раку яєчників (РЯ), раку фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку високого ступеня злоякісності у пацієнтів повинні бути підтверджені шкідливі або підозрювані шкідливі гермінальні та/або соматичні мутації гена схильності до раку молочної залози (BRCA) 1 або 2 за допомогою валідованого тесту.

Дози

Лікарський засіб Лінпарза є доступною у формі таблеток по 100 мг і 150 мг.

Рекомендована доза лікарського засобу Лінпарза при монотерапії або у комбінації з бевацизумабом — 300 мг (дві таблетки по 150 мг) два рази на добу, що є еквівалентним сумарній добовій дозі 600 мг. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг.

Тривалість лікування

Підтримуюча терапія першої лінії поширеного раку яєчників із мутацією гена BRCA

Пацієнтки можуть продовжувати лікування до прогресування захворювання, що буде виявлене радіологічним методом, до виникнення неприйняттого токсичного ефекту або протягом не більше 2 років, якщо захворювання не підтверджене радіологічним методом через 2 роки лікування. Пацієнтки, в яких через 2 роки лікування виявлятиметься захворювання і які, на думку лікуючого лікаря, отримують додаткову користь від подальшого лікування, можуть продовжувати отримувати лікування понад 2 роки.

Важливі відмінності між дозуванням лікарських засобів Лінпарза, таблетки, та Лінпарза, капсули

Лікарський засіб Лінпарза, таблетки (по 100 мг і 150 мг), не повинен застосовуватися замість лікарського засобу Лінпарза, капсули (по 50 мг) з дозуванням з точністю до міліграма через відмінності в дозуванні та біодоступності кожної лікарської форми. Тому слід дотримуватись конкретних рекомендацій з дозування кожної лікарської форми.

Пропущений прийом

Якщо пацієнт пропустить прийом лікарського засобу Лінпарза, наступного разу потрібно прийняти звичайну дозу в призначений час.

Корекція дози при виникненні побічних реакцій

Лікування може бути припинене для контролю побічних реакцій, таких як нудота, блювання, діарея та анемія. Можливо, дозу доведеться зменшити.

Дозу рекомендується зменшувати до 250 мг (одна таблетка дозуванням 150 мг і одна таблетка дозуванням 100 мг) два рази на добу (що є еквівалентним сумарній добовій дозі 500 мг).

Якщо буде необхідно ще зменшити дозу, її рекомендується зменшити до 200 мг (дві таблетки по 100 мг) два рази на добу (що є еквівалентним сумарній добовій дозі 400 мг).

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, слід ковтати цілими, не розжовуючи, не подрібнюючи, не розчиняючи та не розділяючи їх на частини. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, можна приймати під час прийому їжі або в інший час.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

ЛІНПАРЗА, капсули тверді по 50 мг, по 112 капсул твердих у флаконі; по 4 флакони в картонній коробці;

РП UA/14747/01/01, термін дії необмежений з 13.05.2020.

ЛІНПАРЗА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 100 мг; по 8 таблеток в блістері, по 7 блістерів в картонній коробці;

РП UA/14747/02/01, термін дії з 30.11.2020 до 30.11.2025.

ЛІНПАРЗА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг; по 8 таблеток в блістері, по 7 блістерів в картонній коробці;

РП UA/14747/02/02, термін дії з 30.11.2020 до 30.11.2025.

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:

Олапариб — це потужний інгібітор ферментів полі(АДФ-рибоза)-полімераз людини (PARP-1, PARP-2 і PARP-3), який пригнічує ріст певних клітинних ліній пухлин *in vitro* та ріст пухлин *in vivo* при застосуванні окремо або у комбінації з традиційними лікарськими засобами хіміотерапії. Для ефективної PARP-індукованої репарації необхідно, щоб після модифікації хроматину фермент PARP самостійно видозмінився і відокремився від ДНК для відкриття доступу ферментам базової ексцизійної репарації (BER) до місця розриву. Коли олапариб зв'язується з активним центром ферменту PARP, з'єднаного з ДНК, він перешкоджає роз'єднанню ферменту PARP, утримуючи його на ДНК, таким чином блокуючи репарацію. В клітинах, що діляться, це призводить до зустрічі реплікаційної вилки з адуктом комплексу PARP-ДНК і виникненню дволанцюгових розривів (ДЛР) ДНК. У нормальних клітинах ефективна репарація цих ДЛР ДНК забезпечується шляхом гомологічної рекомбінаційної репарації (HRR). В ракових клітинах, у яких відсутні функціональні компоненти HRR, такі як гени BRCA1 або 2, репарація ДЛР ДНК не може бути точною або ефективною. Натомість активується репарація альтернативними шляхами, такими як класичне негомологічне з'єднання кінців (NHEJ), пов'язаними з ризиком великої кількості помилок, що призводить до збільшення геномної нестабільності. Після декількох раундів реплікації генетична нестабільність може досягти критичних рівнів, що може призвести до загибелі ракових клітин, оскільки ДНК в ракових клітинах вже має ушкодження більшою мірою, ніж ДНК нормальних клітин. Коли немає мутацій гена BRCA1 або BRCA2, процеси, що відбуваються на шляху HRR, можуть порушуватися внаслідок реалізації інших механізмів, хоча аберації та пенетрації, що призводять до цього, не до кінця вивчені. Відсутність повністю функціонуючого шляху HRR є одним з основних чинників чутливості РЯ та інших типів раку до лікарських засобів платини.

У BRCA1/2-дефіцитних моделях *in vivo*, коли після введення препаратів платини призначали олапариб, пухлина прогресувала повільніше і загальна виживаність була вищою, ніж при введенні лише препаратів платини, що корелювало з періодом підтримуючої терапії олапарибом.

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби, інші антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X46.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:

Рак яєчників

Лінпарза показана як монотерапія для:

- підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини.

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

Рак яєчників

Лінпарза показана як монотерапія для:

- підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини;

- підтримуючого лікування дорослих пацієнток з чутливим до препаратів платини рецидивуючим епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких є відповідь (повна або часткова) на хіміотерапію із застосуванням препаратів платини.

Лінпарза у комбінації з бевацизумабом показана для:

- підтримуючого лікування дорослих пацієнток із поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності, в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини у комбінації з бевацизумабом та у яких рак пов'язаний з позитивним статусом дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD), що визначається мутацією гена BRCA1/2 та/або геномною нестабільністю.

Рак молочної залози

Лінпарза показана як засіб монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, в яких є HER2-негативний місцевопоширений або метастатичний рак молочної залози. Пацієнтам раніше мало проводитися лікування антрациклінами і таксанами у складі (нео)ад'ювантної терапії або терапії метастатичного ураження, за винятком випадків, коли пацієнти не підходили для такого лікування.

У пацієнтів з гормон-рецептор-позитивним раком молочної залози також мало бути прогресування захворювання під час або після проведення їм попередньої ендокринної терапії, або вони повинні вважатися такими, кому не підходить ендокринна терапія.

Аденокарцинома підшлункової залози

Лінпарза показана як монотерапія для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів із гермінальними мутаціями гена BRCA1/2, які мають метастатичну аденокарциному підшлункової залози і у яких хвороба не прогресувала після мінімум 16 тижнів лікування препаратами платини в межах хіміотерапії першої лінії.

Рак передміхурової залози

Лінпарза показана як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів із метастатичним кастраційно-резистентним раком передміхурової залози та мутаціями гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких відбулося прогресування після попереднього застосування нового гормонального препарату.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:

Відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки» онкологічні захворювання віднесені до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023-2025 роки.

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Відповідно до даних досьє після завершення першої лінії хіміотерапії (ХТ) із застосуванням препаратів платини пацієнткам з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) або рецидивуючим епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова), є необхідність у подальшому підтримуючому лікуванні, оскільки у більшості пацієнток виникає рецидив. На сьогодні не існує підтримуючої терапії після проведення ад'ювантної ХТ. За даними клінічних досліджень, використання PARP-інгібіторів підвищує виживаність пацієнток без прогресування захворювання. Ефективність застосування PARP-інгібіторів найвища у хворих з мутаціями гена BRCA1/2, в пухлинах яких порушений процес відновлення ДНК, що зумовлює виражену об'єктивну відповідь. BRCA-мутації виявлені в понад 17% хворих з високодиференційованим РЯ, частіше наявні при серозному типі; 6–8% хворих з цими пухлинами мають соматичні BRCA-мутації.

За даними досьє в Україні у 2020 р. зареєстровано 3 102 випадки РЯ, захворюваність (грубий показник) складає 16,3 на 100 тисяч жіночого населення і 10,2 на 100 тисяч жіночого населення (світовий стандарт)². В структурі жіночої онкопатології нозологічної структури контингентів хворих на злоякісні новоутворення в 2020 та 2021 році РЯ посідав 7 місце серед інших онкопатологій^{3,4}.

Щороку в світі реєструється близько 240 тисяч нових випадків РЯ та близько 150 тисяч жінок помирають внаслідок цього захворювання⁵. За останні роки визначається підвищення захворюваності на РЯ, особливо у країнах з невисоким доходом та у країнах, що розвиваються; найвищі показники в Північній та Центральній/Східній Європі, середні — в Північній Америці, Австралії та Західній Європі, найнижчі — в Азії та Африці. Визначається різний рівень захворюваності в різних етнічних групах жіночого населення. Наприклад, у США захворюваність на РЯ у жінок європейської раси вища на 30%, ніж у жінок афро-американського та азіатського походження, та на 12%, ніж у жінок латиноамериканського походження^{6,7,8}. В осіб віком до 40 років РЯ є рідкісним захворюванням, більша частина цієї патології є герміногенними пухлинами. Водночас в осіб віком старше 40 років у більше ніж 90% випадків виявляють епітеліальний РЯ.

Для розрахунку попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі у досьє було проведено регресійний аналіз прогнозу пацієнтів в 2023–2027 рр. з РЯ та мутацією BRCA1/2, яким можливе застосування олапарибу та змодельовано кількість пацієнтів з використанням наступних показників:

² http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/PDF/ya.pdf

³ http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/PDF/str-kont.pdf

⁴ http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/PDF/str-kont.pdf

⁵ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29210>

⁶ <https://ci5.iarc.fr/ci5i-x/old/vol10/ci5vol10.pdf>

⁷ <https://seer.cancer.gov/data-software/documentation/seerstat/nov2016/>

⁸ <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S187782119300918?via%3Dihub>

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

• дані щодо загальної кількості вперше виявлених пацієнтів; кількість пацієнтів, які не прожили 1 рік з числа вперше виявлених; відсоток пацієнтів, які охоплені спеціальним лікуванням; відсоток пацієнтів з III–IV стадією РЯ за 2014–2019 роки за даними Національного канцер-реєстру України (НКРУ)⁹;

• відсоток пацієнтів, яким діагностовано епітеліальний РЯ серед пацієнтів III–IV стадії відповідно до публікації Brett et al., 2017 (90%)¹⁰;

• показник мутації BRCA1/2 серед пацієнтів III–IV стадії РЯ, що становить 12% відповідно до публікації Tsip et al., 2019¹¹;

• відсоток пацієнтів, які мали відповідь на платиновмісну ХТ серед пацієнтів III–IV стадії, відповідно до опитувальників лікарів, що становить 90%.

Заявником було зазначено, що відсутність врахування кількості пацієнток, у яких діагностовано рак фаллопієвих труб та первинний перитонеальний рак у розрахунках потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі обумовлена включенням РЯ, фаллопієвих труб і очеревини в одну нозологічну форму за даними Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO) (дані за 2014 рік) при визначенні стадії РЯ¹².

Проведений аналіз щорічної кількості виявлених випадків РЯ та побудований прогноз діагностування нових випадків заявленої популяції з РЯ, фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку високого ступеня злоякісності із мутацією гена BRCA дає підстави вважати, що протягом 2023–2027 рр. орієнтовна кількість пацієнток, яким може бути показане застосування олапарибу, буде становити від ■■■ до ■■■ особи (таблиця 1).

Таблиця 1. Прогноз кількості пацієнтів відповідно до заявленої популяції на 2023 – 2027 роки

| Рік | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 |
|--------------------------------|------|------|------|------|------|
| Орієнтовна кількість пацієнтів | ■■■ | ■■■ | ■■■ | ■■■ | ■■■ |

Під час проведення експертизи уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган) провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі.

У досьє відповідно до заявленого показання досліджуваною популяцією є пацієнтки з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини. У досьє при розрахунках потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі враховані статистичні дані НКРУ за нозологічною рубрикою “Злоякісні новоутворення яєчника”, оскільки це обґрунтовано заявником включенням РЯ, фаллопієвих труб і очеревини в одну нозологічну форму за даними Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO) (дані за 2014 рік) при визначенні стадії РЯ¹³.

З метою аналізу ситуації щодо проведення діагностики для визначення мутації гена BRCA1/2 у пацієнтів з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною

⁹ <http://www.ncru.inf.ua/>

¹⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5365187/>

¹¹ https://ijgc.bmj.com/content/29/Suppl_4/A530.2

¹² <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13878>

¹³ <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13878>

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини уповноважений орган звернувся до профільних закладів охорони здоров'я. За інформацією, наданою спеціалістами КНП “Київський міський клінічний онкологічний центр” Виконавчого органу Київської міської Ради (Київської міської державної адміністрації) та КНП “Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради”, діагностика для визначення мутації гена BRCA1/2 не є обов'язковим етапом діагностики, не являється рутинною практикою при веденні пацієнтів з досліджуваною нозологією та не проводиться за кошти державного або місцевого бюджету в Україні.

Уповноважений орган зауважує, що врахування лише нововиявлених пацієнток відповідно до досліджуваного у досьє показання, а також відсутність наразі рутинної практики в Україні проведення діагностики мутації гена BRCA1/2 призводить до невизначеності щодо кількості пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб.

Додатково уповноваженим органом була знайдена інформація Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME)¹⁴. За даними IHME у 2019 році поширеність РЯ в Україні становила 17 590,72 (0,08%); захворюваність - 4 140,01; смертність - 2 631,20 (0,77%); кількість втрачених років життя, скоригованих за непрацездатністю (DALYs, disability-adjusted life years) - 76 412,00 (0,81%). Таким чином, показники щодо РЯ за даними IHME є вищими за статистичні дані НКРУ у 2019 році щодо захворюваності (3 545 осіб) та смертності (1 713 осіб).

Отже, враховуючи вищезазначене, розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є прийнятним та послідовним з аналізом впливу на показники бюджету, однак має ступінь невизначеності щодо кількості пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) – дорослі пацієнтки з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини.

Втручання (I, intervention) – олапариб, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (100 мг або 150 мг). Рекомендована доза препарату олапариб — 300 мг двічі на добу, що еквівалентно сумарній дозі 600 мг на добу. Для зменшення дози можна приймати таблетки по 100 мг.

Компаратор (C, comparator) – плацебо.

Кінцеві точки (O, outcomes) – загальна виживаність (OS), виживаність без прогресування (PFS), безпека, якість життя, тривалість життя з поправкою на якість.

Тип дослідження (S, study type) - прями порівняльні клінічні дослідження III-IV фази.

При обґрунтуванні вибору в якості компаратора плацебо (активне спостереження за пацієнтом) у досьє були враховані наступні критерії:

- відсутність зареєстрованих лікарських засобів в Україні з показанням “підтримуюче лікування дорослих пацієнток з поширеним епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини”, тобто відповідно відсутність доступу до лікування такими лікарськими засобами;

¹⁴ <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злякисності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

- відсутність рекомендацій в чинному клінічному протоколі щодо підтримуючого лікування пацієнток з поширеним епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злякисності з мутацією гена BRCA1/2, в яких досягнута повна або часткова відповідь після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини;

- результати опитування фахівців в Україні щодо клінічної практики підтримуючої терапії для лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадій за FIGO) епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злякисності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в першій лінії лікування. Вказане опитування виявило, що для понад 90% пацієнток, в яких досягнута повна або часткова відповідь після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини, в якості підтримуючої терапії застосовується лише спостереження, тобто плацебо.

За результатами верифікації вибору компаратора уповноваженим органом встановлено, що вибір компаратора у досьє здійснено відповідно до рекомендацій настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 (далі – Настанова), обґрунтування вибору компаратора є методологічно коректним та прийнятним в умовах системи охорони здоров'я України.

Для виконання порівняльного аналізу клінічної ефективності застосування олапарибу для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злякисності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини заявником був проведений пошук прямих порівняльних клінічних досліджень в базах даних PubMed і Cochrane Library.

У результаті пошуку прямих порівняльних досліджень застосування олапарибу було знайдено 18 публікацій в базі даних PubMed і 152 публікації в базі даних Cochrane Library. Після виключення повторів та публікацій, які не відповідали сфері дослідження за принципом PICO, для подальшого аналізу були відібрані 3 публікації Moore et al., 2018 (дата зрізу даних 17 травня 2018 р.)¹⁵, Banerjee et al., 2021 (дата зрізу даних 5 березня 2020 р.)¹⁶, DiSilvestro et al., 2023 (дата зрізу даних 7 березня 2022 р.)¹⁷, що містять результати дослідження SOLO1.

Рандомізоване, подвійно сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження SOLO1 було проведено у 118 центрах 15 країн. У цьому дослідженні 391 пацієнтку було рандомізовано у співвідношенні 2:1 у групи застосування олапарибу (300 мг — 2 таблетки по 150 мг два рази на добу) або плацебо (260 пацієнток отримували олапариб, 131 — плацебо) за допомогою інтерактивної веб-системи або системи голосового реагування. Рандомізацію проводили централізовано за блоковою структурою зі стратифікацією відповідно до клінічної відповіді після ХТ на основі платини (повної або часткової).

За даними досьє критерієм включення у дослідження були пацієнтки віком від 18 років з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злякисності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини без бевацизумабу. Пацієнтки були стратифіковані за відповіддю на ХТ першої лінії препаратами платини: повною відповіддю або частковою відповіддю. Лікування продовжували до прогресування основного захворювання, яке виявлялось радіологічним методом, виникнення неприйняттого токсичного ефекту або протягом не більше 2 років. Лікування пацієнток, у яких

¹⁵ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1810858>

¹⁶ Banerjee S, Moore KN, Colombo N, et al.: Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 22:1721-1731, 2021

¹⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9870219/>

зберігалася повна клінічна відповідь (відсутність ознак захворювання при проведенні радіологічного дослідження), тривало не більше 2 років. Однак пацієнтки, які мали ознаки захворювання, що лишалися стабільними (без ознак прогресування), могли продовжувати отримувати олапариб більше 2 років.

Демографічні дані та вихідні характеристики у групах лікування, що отримували олапариб і плацебо, були загалом співставними. Медіана віку в обох групах становила 53 роки. РЯ був первинною пухлиною в 85% пацієнток. Найбільш поширеним гістологічним типом був серозний рак (96%). Ендометріоїдний рак був зафіксований у 2% пацієнток. Більшість пацієнток мали функціональний статус 0 за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (78%). Дані про пацієнток з функціональним статусом 2–4 відсутні. У 63% пацієнток була проведена первинна циторедукція. У більшості з них (75%) макроскопічне дослідження не показало жодних залишкових явищ захворювання. Інтервальна циторедукція була проведена в 35% пацієнток, у 82% з яких макроскопічне дослідження не показало жодних залишкових явищ захворювання. 7 пацієнткам з IV стадією циторедуктивну операцію не проводили. Усі пацієнтки отримували терапію першої лінії із застосуванням препаратів платини. На момент включення у дослідження в 73% і 77% пацієнток відповідно в групі, що отримувала олапариб, і в групі, яка отримувала плацебо, не було ознак захворювання, тобто була повна відповідь, що визначалася дослідником як відсутність ознак захворювання за результатами радіологічного дослідження та рівні ракового антигена 125 (CA-125) у межах норми. Часткова відповідь, що визначалася як наявність будь-яких уражень, які піддавалися або не піддавалися вимірюванню, на момент початку дослідження або підвищення рівня CA-125, була зафіксована в 27% і 23% пацієнток відповідно в групі, що отримувала олапариб, і в групі, яка отримувала плацебо. 93% пацієнток були рандомізовані не більше ніж через 8 тижнів після отримання ними ХТ із застосуванням препаратів платини востаннє. Пацієнтки, які отримували бевацизумаб, були виключені з дослідження, тому даних щодо безпеки та ефективності застосування олапарибу пацієнтам, які раніше отримували бевацизумаб, немає. Дані пацієнтів із соматичною мутацією гена BRCA є дуже обмеженими.

Як зазначається в досьє **первинною кінцевою точкою** була PFS, що визначалась як час від рандомізації до об'єктивного прогресування захворювання (згідно з модифікованими Критеріями оцінки відповіді солідних пухлин (Response evaluation criteria in solid tumours, RECIST, версія 1.1) або смерті з будь-якої причини. Комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія проводилась на початковому етапі та кожні 12 тижнів впродовж 3 років, а потім кожні 24 тижні до об'єктивного прогресування захворювання. **Вторинними кінцевими точками** були: PFS-2 (час від рандомізації до другого прогресування захворювання або смерті); OS; час від рандомізації до першої наступної терапії або смерті (the time from randomization to the first subsequent therapy or death, TFST); час від рандомізації до другої наступної терапії або смерті (the time from randomization to the second subsequent therapy or death, TSST) та якість життя, пов'язана зі здоров'ям, яку оцінювали за індексом результатів дослідження за анкетною функціональною оцінкою лікування раку — РЯ (FACT-O).

За результатами публікації Moore et al., 2018 аналіз первинної кінцевої точки проводили після того, як у 198 із 391 пацієнта відбулось прогресування захворювання (за оцінкою дослідників) або летальний випадок (зрілість даних 51%). У первинному аналізі частота відсутності прогресування захворювання та смерті через 3 роки за кривими Каплана-Мейєра становила 60% у групі олапарибу порівняно з 27% у групі плацебо (HR 0,30; 95% CI: 0,23-0,41; p<0,001). Медіана PFS після закінчення ХТ становила 13,8 місяців у групі плацебо, в групі олапарибу медіана PFS не була досягнута.

За даними сліпого незалежного центрального огляду (зрілість даних 38%), оцінка за кривими Каплана – Мейєра щодо частоти відсутності прогресування захворювання та смерті через 3 роки становила 69% у групі олапарибу порівняно з 35% у групі плацебо (HR 0,28; 95% CI: 0,2–0,39; p<0,001). Ці результати узгоджуються щодо клінічної переваги олапарибу порівняно з плацебо щодо PFS за оцінкою дослідників. При проведенні аналізу чутливості PFS (за оцінкою дослідника), з метою визначення потенційної систематичної помилки, пов'язаної з вибуттям учасників,

встановлено, що медіана PFS в групі олапарибу була приблизно на 36 місяців довшою, ніж у групі плацебо.

Оцінена дослідниками частота відсутності прогресування захворювання та смерті за кривими Каплана – Мейєра через 1 рік становила 88% у групі олапарибу та 51% у групі плацебо; через 2 роки – 74% і 35% відповідно; через 3 роки – 60% і 27% і через 4 роки – 53% і 11%.

При аналізі PFS-2 (зрілість даних 31%) оцінка за кривими Каплана – Мейєра щодо PFS та смерті через 3 роки становила 75% у групі олапарибу порівняно з 60% у групі плацебо (HR 0,5; 95% CI: 0,35–0,72; $p < 0,001$). Медіана PFS-2 в групі плацебо становила 41,9 місяців, в групі олапарибу медіана PFS не була досягнута.

За даними досьє в публікації *Banerjee et al., 2021* (зріз даних 5 березня 2020 р.) при представленні результатів оновленого аналізу PFS медіана спостереження для оцінки PFS становила 4,8 років (IQR 2,8–5,3) у групі олапарибу та 5,0 років (2,6–5,3) у групі плацебо. Медіана тривалості лікування в аналізі безпеки становила 24,6 місяців (IQR 11,2–24,9; діапазон 0 – 73,6) у групі олапарибу та 13,9 місяців (8,0–24,8; діапазон 0,2–60,9) у групі плацебо. 123 (47%) пацієнти в групі олапарибу та 35 (27%) у групі плацебо завершили лікування через 2 роки згідно з протоколом дослідження.

При оновленому аналізі 218 (56%) із 391 пацієнта мали PFS (118 [45%] із 260 у групі олапарибу проти 100 (76%) із 131 у групі плацебо; зрілість даних 56%). Медіана PFS становила 56,0 місяців (95% CI: 41,9 – не досягнуто) у групі олапарибу порівняно з 13,8 місяцями (11,1–18,2) у групі плацебо (HR 0,33, 95% CI: 0,25–0,43). 5-річна PFS становила 48% (95% CI: 41–55) у групі олапарибу та 21% (14–28) у групі плацебо. 5-річна PFS-2 становила 64% (95% CI: 57–70) у групі олапарибу порівняно з 41% (31–51) у групі плацебо (HR 0,46, 95% CI: 0,33–0,65).

Як зазначено заявником, базуючись на останніх доступних результатах дослідження, що представлені у публікації *DiSilvestro et al., 2023*, медіана тривалості спостереження становила приблизно 88 місяців. На момент 7 березня 2022 року померли 149 з 391 пацієнта (зрілість даних 38,1%). Медіана OS не була досягнута (95% CI: не досягнуто) у групі олапарибу порівняно з 75,2 місяцями (95% CI: 65,4 - не досягнуто) у групі плацебо (HR 0,55, 95% CI: 0,40-0,76; $p = 0,0004$ [$p < 0,0001$ необхідний для оголошення статистичної значущості]). Загалом 67,0% пацієнтів у групі олапарибу проти 46,5% пацієнтів у групі плацебо були живі через 7 років після рандомізації.

Медіана TFST (зрілість даних 59,6%) становила 64,0 місяці (95% CI: 47,7-93,2) при застосуванні олапарибу порівняно з 15,1 місяцем (95% CI: 12,7-20,5) при застосуванні плацебо (HR 0,37, 95% CI: 0,28-0,48). На основі кривих Каплана-Мейєра, 45,3% пацієнтів, які отримували олапариб, порівняно з 20,6% пацієнтів, які отримували плацебо, були живі і не отримували перше наступне лікування після 7-річного спостереження. На момент зрізу даних 122 (46,9%) пацієнти в групі олапарибу і 95 (72,5%) у групі плацебо отримали першу подальшу терапію. Як зазначає заявник, ці дані свідчать про те, що підтримуюча терапія олапарибом може підвищити потенціал одужання, хоча для остаточної оцінки ефективності лікування необхідне більш тривале спостереження.

Медіана TSST (зрілість даних 48,6%) становила 93,2 місяці (95% CI: 84,2-не досягнуто) при застосуванні олапарибу порівняно з 40,7 місяцями (95% CI: 32,9-54,4) при застосуванні плацебо (HR 0,50, 95% CI: 0,37-0,67). На основі оцінки кривих Каплана-Мейєра 56,9% пацієнтів, які отримували олапариб, порівняно з 32,5% пацієнтів, які отримували плацебо, були живі і не отримували повторного лікування після 7-річного спостереження. На момент зрізу даних 68 (26,2%) пацієнтів у групі олапарибу і 59 (45,0%) у групі плацебо отримали другий наступний курс лікування.

Після 7-річного спостереження, результати вказують на клінічно значуще, хоча і не статистично значуще (за попередньо визначеними у дослідженні критеріями), покращення OS при застосуванні підтримуючої терапії олапарибом порівняно з плацебо у пацієнток з вперше діагностованим поширеним РЯ та мутацією BRCA. Ці дані підтверджують доцільність застосування підтримуючої терапії олапарибом для досягнення довготривалої ремісії у хворих на РЯ.

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злякисності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

До фармакоеконічного аналізу було включено результати клінічної ефективності останнього доступного зрізу даних з дослідження SOLO1 відповідно до даних з публікацій *Banerjee et al., 2021* та *DiSilvestro et al., 2023*. Для оцінки профілю безпеки відповідно до даних досьє оцінка побічних реакцій (ПР) проведена з використанням даних наведених при використанні олапарибу в пост маркетинговому застосуванні та у клінічному дослідженні SOLO1 у його подовженій фазі 7-річного спостереження (*DiSilvestro et al., 2023*).

Для аналізу були відібрані ПР 1–2 ступеня тяжкості (таблиця 2) та 3–4 ступеня (таблиця 3), які зустрічались з частотою $\geq 1\%$.

Таблиця 2. Загальні побічні реакції (1-2 ступеня) у дослідженні SOLO1 (*DiSilvestro et al., 2023*)

| № | ПР | Олапариб, % | Плацебо, % |
|----|-----------------------------------|-------------|------------|
| 1 | Нудота | 77 | 37,7 |
| 2 | Слабкість або астенія | 60,3 | 40 |
| 3 | Блювання | 40,1 | 13,8 |
| 4 | Анемія | 18 | 8,4 |
| 5 | Діарея | 31 | 24,6 |
| 6 | Артралгія | 28,8 | 30 |
| 7 | Закреп | 27,7 | 19,2 |
| 8 | Біль у животі | 24,2 | 18,4 |
| 9 | Головний біль | 22,6 | 21,5 |
| 10 | Нейтропенія | 14,6 | 6,9 |
| 11 | Дизгезія | 21,5 | 3,8 |
| 12 | Запаморочення | 20,4 | 14,6 |
| 13 | Зниження апетиту | 20,4 | 10 |
| 14 | Біль у верхній половині живота | 17,3 | 13,1 |
| 15 | Кашель | 16,9 | 21,5 |
| 16 | Диспепсія | 16,5 | 12,3 |
| 17 | Біль у спині | 16,2 | 12,3 |
| 18 | Задишка | 15,8 | 5,4 |
| 19 | Пірексія | 12,3 | 9,2 |
| 20 | Інфекція сечовивідних шляхів | 11,1 | 6,2 |
| 21 | Інфекція верхніх дихальних шляхів | 11,5 | 9,2 |
| 22 | Біль у кінцівках | 11,5 | 8,5 |
| 23 | Тромбоцитопенія | 10,3 | 2,3 |
| 24 | Назофарингіт | 10,8 | 13,1 |
| 25 | Інсомнія | 10,4 | 12,3 |
| 26 | Міалгія | 10 | 10 |
| 27 | Депресія | 5 | 9,2 |

Таблиця 3. Побічні реакції 3-4 ступеня у дослідженні SOLO1 (*DiSilvestro et al., 2023*)

| № | ПР | Олапариб, % | Плацебо, % |
|---|-----------------------|-------------|------------|
| 1 | Слабкість або астенія | 3,8 | 1,5 |
| 2 | Анемія | 21,9 | 1,5 |
| 3 | Діарея | 3,1 | - |
| 4 | Біль у животі | 1,5 | 0,8 |
| 5 | Нейтропенія | 8,5 | 4,6 |

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злякості з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

Розрахунок відносного ризику, відмінностей ризику (таблиця 4) проводився за допомогою онлайн калькуляторів^{18,19}.

Таблиця 4. Результати опису та узагальнення аналізу щодо безпеки застосування олапарибу та плацебо в дослідженні SOLO1 (DiSilvestro et al., 2023)

| Показник | Олапариб, n (N = 260) | Плацебо, n (N = 130) | Відносний ризик (95% CI) | Відмінність ризиків (95% CI) |
|---|--------------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Загальна кількість ПР | 256 | 120 | 1,067 від 1,013 до 1,123 | 0,062 від 0,013 до 0,110 |
| Загальна кількість серйозних ПР | 103 | 26 | 1,981 від 1,361 до 2,882 | 0,196 від 0,105 до 0,287 |
| Загальна кількість смертей | Не повідомляється | Не повідомляється | NA | NA |
| Загальна кількість ПР, які призводять до тимчасової або постійної відміни лікування | 30 | 3 | 5 від 1,555 до 16,078 | 0,092 від 0,046 до 0,139 |
| Загальна кількість пацієнтів, які відмовились від участі у дослідженні через ПР | 31 | 4 | 3,875 від 1,398 до 10,744 | 0,088 від 0,039 до 0,138 |

За даними досьє після 7-річного спостереження профіль безпеки підтримуючої терапії олапарибом відповідав профілю безпеки, про який повідомлялося на попередніх датах зрізу даних (17 травня 2018 р. та 5 березня 2020 р.), при цьому не було виявлено жодних нових сигналів щодо безпеки.

За даними досьє було проведено методологічну оцінку за 5-бальною шкалою Джадад та виявлено високу якість клінічного дослідження (5 балів з 5) і, відповідно, низький рівень системних і випадкових похибок у його результатах.

Уповноваженим органом була відтворена пошукова стратегія заявника відповідно до пошукових термінів, зазначених у досьє. За результатами пошуку, проведеного уповноваженим органом, у базах даних PubMed і Cochrane Library було знайдено 356 публікацій клінічних досліджень, з них 83 публікації у базі даних PubMed та у Cochrane Library 273 публікації. Різниця у кількості публікацій за результатами пошуку заявника та уповноваженим органом обумовлена різницею у часі в 1 рік. Проте станом на дату публікації висновку уповноваженим органом не було виявлено інших чи додаткових доказових даних, що відповідають PICO заявника.

На звернення уповноваженого органу щодо надання останніх доступних релевантних даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу і плацебо за визначеним у досьє показанням заявником було представлено результати дослідження SOLO1 за останніми доступними даними з найдовшим періодом спостереження (5 та 7 років), а саме результати за оцінкою PFS (Banerjee et al., 2021; дата зрізу 5 березня 2020 р.) та за оцінкою OS (DiSilvestro et al., 2023; дата зрізу 7 березня 2022 р.). Результати представлено коректно.

¹⁸ https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php Електронний ресурс 2022. Електронний ресурс 2022

¹⁹ <https://www.neoweb.org.uk/Additions/compare.htm> Електронний ресурс 2022

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злякисності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

Уповноваженим органом було проведено верифікацію даних щодо порівняльної клінічної ефективності застосування олапарибу порівняно з плацебо для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злякисності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини та проаналізовано останні доступні результати клінічного дослідження SOLO1 (Banerjee et al., 2021, DiSilvestro et al., 2023). В публікації Moore et al., 2018 описані методи проведення міжнародного, рандомізованого, подвійно сліпого дослідження III фази SOLO1 і результати за визначеними первинними та вторинними кінцевими точками дослідження на дату зрізу даних 17 травня 2018 р. Дослідження було проведено в 177 центрах 15 країн; розпочато 3 травня 2013 року. За даними сайту clinicaltrials.gov завершення проведення дослідження SOLO1 планується на 29 серпня 2028 року²⁰.

Уповноважений орган зауважує, що дослідження SOLO1 є незавершеним, а результати щодо оцінки OS на момент зрізу даних 7 березня 2022 р. (описане у публікації DiSilvestro et al., 2023) є незрілими (зрілість даних становить 38,1%; відповідно до протоколу дослідження необхідним є досягнення 60% подій OS). При медіані спостереження приблизно 88 місяців медіана OS не була досягнута в групі олапарибу, а у групі плацебо становила 75,2 місяців, HR 0,55, 95% CI: 0,40-0,76; $p = 0,0004$ (авторами дослідження було заплановано отримання статистично значущого результату при досягненні $p < 0,0001$). В цілому 67,0% пацієнтів у групі олапарибу проти 46,5% пацієнтів у групі плацебо були живі через 7 років після рандомізації. Варто зазначити, що відповідно до методів та протоколу дослідження після припинення досліджуваного втручання пацієнти могли отримувати наступну терапію на розсуд дослідників. За даними публікації DiSilvestro et al., 2023 122 пацієнта (46,9%) у групі олапарибу та 97 пацієнтів (74%) отримували будь-яку наступну терапію, з них 31,1% і 59,8% відповідно отримували подальшу терапію саме інгібіторами PARP. Загалом 38 пацієнтів у групі олапарибу (14,6%) отримали подальшу терапію інгібіторами PARP, у групі плацебо – 58 пацієнтів (44,3%). Дослідники зазначають, що застосування інгібіторів PARP як подальшої терапії ймовірно вплинуло на результати OS, однак корекція аналізу OS на вплив фактору застосування наступних терапій на дату останнього зрізу не проводилась.

Уповноваженим органом було проведено аналіз представленого профілю безпеки лікарського засобу олапариб та плацебо за визначеним показанням та встановлено, що профіль безпеки у досьє описаний коректно. Відповідно до даних публікації DiSilvestro et al., 2023 найпоширенішими ПП будь-якого ступеня, про які повідомлялося у пацієнтів, які отримували олапариб, були нудота, втома/астенія, блювання та анемія, а найбільш поширеною ПП ≥ 3 ступеня була анемія.

Уповноваженим органом була проведена оцінка методологічної якості дослідження SOLO1, результати клінічної ефективності якого представлені в публікаціях Banerjee et al., 2021 та DiSilvestro et al., 2023, за допомогою листа оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів²¹. Клінічне дослідження SOLO1 вивчало чітко визначене клінічне питання. У публікаціях Banerjee et al., 2021 та DiSilvestro et al., 2023 визначені цільова популяція, досліджувані лікарський засіб, лікарський засіб порівняння та клінічні результати. Розподіл пацієнтів до груп лікування був рандомізованим. Пацієнти групи олапарибу та групи плацебо на початку дослідження були схожими. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів на початковому етапі були збалансованими в групах лікування без наведення статистичної оцінки. Результати представлені за всіма визначеними дослідниками кінцевими точками. Результати вимірювались у стандартний, валідний та надійний спосіб, усі учасники аналізувалися в тих групах, до яких вони були

²⁰ <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844986>

²¹ <https://www.dec.gov.ua/materials/lyst-ocinky-dosye-shhodo-provedennya-derzhavnoyi-ocinky-medychnyh-tehnologij-likarskyh-zasobiv-na-etapi-fahovoyi-ekspertyzy/?role=ua>

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

рандомізовані. Статистичні методи є обґрунтованими для застосування аналізу даних результатів клінічної ефективності, представлено відносні ризики з 95% довірчими інтервалами (Banerjee et al., 2021 та DiSilvestro et al., 2023) та р-значення (DiSilvestro et al., 2023). Статистична оцінка профілю безпеки відсутня, результати наведено описово і деталізовано. За результатами оцінки встановлено, що дослідження SOLO1 має високу методологічну якість, його результати можуть бути безпосередньо застосовні до цільової групи пацієнтів.

Отже, представлені результати клінічної ефективності за даними публікацій Banerjee et al., 2021 та DiSilvestro et al., 2023 рандомізованого подвійно сліпого дослідження III фази SOLO1 в досьє підтверджують, що лікування олапарибом призводить до значно довшого загального виживання та виживаності без прогресування ніж плацебо у пацієнтів для підтримуючого лікування з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини та заявлені заявником коректно. За результатами дослідження SOLO1 встановлено, що медіана PFS становила 56,0 місяців у групі олапарибу проти 13,8 місяців у групі плацебо, HR 0,33, 95% CI: 0,25-0,43, наявна статистично значуща різниця (Banerjee et al., 2021, дата зрізу даних 5 березня 2020 р.); за даними публікації DiSilvestro et al., 2023 (дата зрізу даних 7 березня 2022 р.) медіана OS не була досягнута в групі олапарибу проти 75,2 місяців у групі плацебо (HR 0,55, 95% CI: 0,40-0,76; $p = 0,0004$, авторами дослідження було заплановано отримання статистично значущого результату при досягненні $p < 0,0001$). Дослідження SOLO1 є незавершеним, а результати щодо оцінки OS на момент останнього зрізу є незрілими. Крім того, застосування інгібіторів PARP як подальшої терапії після завершення досліджуваного лікування (14,6% у групі олапарибу та 44,3% у групі плацебо) ймовірно вплинуло на результати OS, однак корекція аналізу OS на вплив фактору застосування наступних терапій на дату останнього зрізу не проводилась.

За результатами аналізу безпеки публікації DiSilvestro et al., 2023 було встановлено, що серйозні ПР частіше виникали в групі олапарибу (21,2% пацієнтів) порівняно з групою плацебо (13,8% пацієнтів). Серйозними ПР були анемія (7,3% пацієнтів в групі олапарибу проти 0% пацієнтів в групі плацебо) і нейтропенія (1,5% проти 0,0%). Найпоширенішими ПР будь-якого ступеня, про які повідомлялося у пацієнтів, які отримували олапариб, були нудота, втома/астенія, блювання та анемія, а найбільш поширеною ПР ≥ 3 ступеня була анемія.

Олапариб не включений до чинного **15 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 16.06.2023 № 1102)²².

У реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутній уніфікований протокол медичної допомоги при РЯ²³.

В клінічному протоколі “Рак яєчника”, який затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 17.09.2007 № 554 досліджуваний лікарський засіб олапариб відсутній²⁴.

Уповноваженим органом було проаналізовано міжнародні клінічні рекомендації та настанови щодо підтримуючого лікування пацієнток з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), що представлені у досьє:

1. Рекомендації консенсусної конференції ESMO–ESGO щодо раку яєчників: патологія та молекулярна біологія, ранні та прогресуючі стадії, потенційно злоякісні пухлини

²²<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-16062023--1102-pro-zatverdzhennja-p%e2%80%99jatnadcjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

²³ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

²⁴ <http://medstandart.net/browse/2564>

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

та рецидиви захворювання (ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumors and recurrent disease), 2019²⁵

Рекомендація: Інгібітори PARP (олапариб, нірапариб і рукапариб) при призначенні в якості підтримуючої терапії після відповіді на терапію другої або наступної лінії на основі платини довели свою користь щодо PFS і можуть бути рекомендовані. Перевага найбільш виражена, але не обмежується ними у пацієнтів з мутацією BRCA.

Рівень доказовості: I

Сила рекомендації: A

Консенсус: 100%.

Рекомендація: Інгібітори PARP (рукапариб*, олапариб) активні як монотерапія у пацієнтів з мутацією BRCA і можуть бути розглянуті.

**У Європі тільки рукапариб ліцензований ЕМА як монотерапія для пацієнтів із "платиночутливим" захворюванням.*

Рівень підтвердження: III.

Сила рекомендації: B.

Консенсус: 100%.

Рекомендація: тривалість лікування, що рекомендується, залишається неясною. Незважаючи на збільшення TFST (час до першої наступної терапії), продемонстроване для олапарибу та нірапарибу, переваги продовження лікування після прогресування дотепер не були остаточно продемонстровані.

Рівень підтвердження: III.

Сила рекомендації: A

Консенсус: 100%

2. Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Рак яєчників, версія 2.2020 (National Comprehensive Cancer Network Clinical practice guidelines in oncology Ovarian Cancer, Version 2.2020)²⁶

Патологічна стадія II-IV, BRCA1/2 мутація, первинна системна терапія - ХТ на основі платини + бевацизумаб, повна відповідь/часткова відповідь на первинну системну терапію — олапариб [Категорія рекомендацій 2A].

Патологічна стадія II-IV, BRCA1/2 мутація, первинна системна терапія - ХТ на основі платини, повна відповідь/часткова відповідь на первинну системну терапію — олапариб [категорія рекомендацій 1].

3. Оновлені рекомендації щодо лікування вперше діагностованої епітеліальної карциноми яєчників згідно з клінічними практичними рекомендаціями Європейського товариства з медичної онкології (Updated treatment recommendations for newly diagnosed epithelial ovarian carcinoma from the European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines), 2021²⁷

Усі пацієнтки з РЯ високого ступеня злоякісності повинні бути перевірені на мутації BRCA1 та BRCA2 (гермінальні/соматичні) під час встановлення діагнозу [I, A].

Пацієнти з мутацією BRCA та частковою або повною відповіддю на початкову ХТ препаратами платини повинні отримувати підтримуючу терапію інгібітором PARP: 2 роки для олапарибу та 3 роки для нірапарибу. Комбінацію олапарибу та бевацизумабу слід використовувати при додаванні бевацизумабу до ХТ першої лінії [I, A], хоча недостатньо даних щодо покращення показників клінічної ефективності порівняно з використанням олапарибу як монотерапії.

²⁵ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419311627>

²⁶ <https://jncn.org/view/journals/jncn/19/2/article-p191.xml>

²⁷ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)02182-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)02182-7/fulltext)

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злякисності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

Пацієнти, які отримують бевацизумаб з ХТ першої лінії і мають негативний дефект гомологічної рекомбінаційної репарації, не мають поліпшення виживаності без прогресування при додаванні олапарибу до підтримуючої терапії бевацизумаб [I, E]. Це показання не є зареєстрованим і, отже, не рекомендується.

4. Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Епітеліальний рак яєчників/рак фаллопієвої труби/первинний рак очеревини, версія 3, 2022 (NCCN Guidelines Version 3.2022 Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer)²⁸

Під час додаткового пошуку уповноваженим органом була знайдена оновлена версія Version 1.2023.

Олапариб (категорія 1), нірапариб (категорія 1), рукапариб або спостереження лише для II стадії захворювання використовуються при повній/частковій відповіді при наявності гермінальної/соматичної BRCA1/2 мутації при відсутності первинної терапії бевацизумабом на II–IV* стадії (після первинного лікування) при візуалізації за клінічними показаннями: КТ грудної клітки/черевної порожнини/таза, МРТ, ПЕТ/КТ або ПЕТ (від основи черепа до середини стегна).

*Рекомендації після первинного лікування серозної карциноми високого ступеня злякисності II–IV стадії або ендометріоїдної карциноми 2/3 ступеня; необхідно розглянути світлоклітинний рак або карциносаркому з мутацією BRCA1/2.

Додатково під час верифікаційного пошуку уповноваженим органом були знайдені:

Клінічні рекомендації Іспанського товариства медичної онкології щодо раку яєчників, 2020 (SEOM clinical guideline in ovarian cancer, 2020)²⁹

Олапариб (з бевацизумабом або без нього) або нірапариб після часткової або повної відповіді на ХТ першої лінії на основі платини є високоефективними у пацієнтів з мутацією BRCA і настійно рекомендовані [I, A].

Інгібітори інгібітори полі(АДФ-рибози) полімерази (PARP) у лікуванні раку яєчників: рекомендації Американського товариства клінічної онкології (ASCO), 2020 (PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline, 2020)³⁰

Рекомендація: жінкам із нещодавно діагностованою III–IV стадією епітеліального РЯ, фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку, яка повністю або частково відповідає на ХТ першої лінії на основі платини, слід запропонувати підтримуючу терапію олапарибом (для тих, хто має гермінальні або соматичні патогенні або вірогідні патогенні варіанти в генах BRCA1 або BRCA2) або нірапариб (всі жінки) при серозному раку високого ступеня (HGS) або ендометріоїдному РЯ.

Підтримуюча терапія інгібіторами полі(АДФ-рибози) полімерази (PARPi) повинна включати олапариб (300 мг перорально кожні 12 годин протягом 2 років) або нірапариб (200–300 мг перорально щодня протягом 3 років). Більшу тривалість можна розглянути індивідуально (засновані на доказах, переваги переважають шкоду; якість доказів - висока; сила рекомендації - сильна).

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Для оцінки ефективності витрат олапарибу використано метод “витрати-ефективність”, в якому оцінювалися додані роки життя (LYS), та метод “витрати-користь”, в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), які додає пацієнту застосування олапарибу. Вибір заявником методів фармакоеконічного аналізу було обґрунтовано визначеною різницею в

²⁸ <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453>

²⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8058000/>

³⁰ <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.20.01924>

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злякисності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

клінічній ефективності та безпеці заявленого лікарського засобу та лікарського засобу порівняння у популяції пацієнток з поширеним епітеліальним РЯ та BRCA- мутацією на етапі клінічного аналізу.

Фармакоекономічні розрахунки було проведено за допомогою моделі Маркова, що передбачає три стани: “без прогресування”, “прогресування” та “смерть”. В стані “прогресування” пацієнтки переходили на наступну лінію терапії. Відповідно до представлені заявником структури розподілу пацієнтів за наступними лініями терапії, пацієнтки в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини були включені в модель та застосовували олапариб в стані “без прогресування” упродовж двох років, в стані “прогресування” отримували топотекан (при платинонечутливому рецидиві захворювання, стабілізація або прогресування на фоні прийому препаратів платини, або прогресування до 6 місяців з моменту завершення попередньої ХТ) та карбоплатин + паклітаксел (при платиночутливому рецидиві захворювання, прогресування більше 6 місяців з моменту завершення попередньої ХТ). Підставою для вибору зазначених видів терапії при прогресуванні захворювання були результати опитування фахівців-онкологів, проведених заявником. Розрахунки базуються на марківських ланцюгах з 21-денними циклами та часовим горизонтом у 50 років. У фармакоекономічній моделі показники витрат та ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. В модель включені лише прямі медичні витрати. За даними заявника непрямі витрати не враховувалися, оскільки було прийнято, що до початку застосування оцінюваних медичних технологій пацієнтці вже встановлений діагноз поширений епітеліальний РЯ, фаллопієвих труб або первинний перитонеальний рак високого ступеня злякисності (III і IV стадій), що дає право на I групу інвалідності та унеможлиблює працездатність пацієнтів.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати фармакоекономічного аналізу олапарибу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

| Етап | Розділ | Опис |
|------|----------------------|--|
| 1 | Вступ | Оцінювана технологія: олапариб Компаратор: плацебо (спостереження) Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel. |
| 2 | Контекст дослідження | Цільова популяція: дорослі пацієнти з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злякисності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини. Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника. Часовий горизонт моделювання становить 50 років. Початковий середній вік пацієнтки становить 48 років відповідно до результатів опитування клінічних фахівців-онкологів. Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%. Дані щодо ефективності базувалися на клінічному дослідженні SOLO1 : |

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

| | | |
|---|-------------------|--|
| | | <p>Для моделювання виживаності без прогресування - Banerjee et al, 2021³¹ (останні доступні дані з найдовшим періодом спостереження за оцінкою медіани PFS); для моделювання загальної виживаності - DiSilvestro et al, 2023³² (останні доступні дані з найдовшим періодом спостереження за оцінкою медіани OS).</p> <p>Дані щодо безпеки Для проведення фармакоеконімічного аналізу були враховані загальні побічні реакції 1-2 ступеня та серйозні побічні реакції 3-4 ступеня, які зустрічались з частотою $\geq 1\%$, з дослідження DiSilvestro et al, 2023.</p> <p>Дані щодо корисності: Використані значення показників корисності становлять ■■■ для стану “без прогресування” та ■■■ для стану “прогресування”. Показник корисності в стані “прогресування” був визначений як середнє значення показників корисності в станах “перше прогресування” та “друге прогресування”. Також було враховано показники зниження корисності через побічні реакції, які виникають при застосуванні оцінюваних медичних технологій, та при прогресуванні захворювання. Показники корисності та зниження корисності для станів здоров'я ґрунтувалися на дослідженні Moya-Alarcón et al., 2021³³, проведеному для системи охорони здоров'я Іспанії.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 50 річного горизонту моделювання було отримано наступні результати: ■■■ LYS для олапарибу та ■■■ LYS плацебо ■■■ QALY для олапарибу та ■■■ QALY плацебо Застосування олапарибу забезпечує додаткові ■■■ LYS та ■■■ QALY для пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини, враховуючи дисконтування.</p> |
| 3 | Розрахунок витрат | <p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● витрати на заявлений лікарський засіб (олапариб); ● вартість діагностичних процедур, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії; ● витрати на діагностичні тести, лабораторні дослідження, консультації фахівців, госпіталізацію, медичні вироби та витратні матеріали; ● витрати на лікування побічних явищ олапарибу; ● витрати на лікарські засоби наступної лінії терапії ХТ (топотекан та карбоплатин + паклітаксел); ● витрати на премедикацію при використанні ХТ; ● витрати на лікування побічних явищ ХТ (топотекан, карбоплатин + паклітаксел). <p>Ціна на олапариб представлена на основі конфіденційної цінової пропозиції, що становить ■■■ грн (таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 100 мг, 150 мг №56). Оптово-відпускна ціна на олапариб (ТН Лінпарза) становить 63 977,97 грн (таблетки,</p> |

³¹ Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley WH, Holmes E, Lowe ES, DiSilvestro P. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Dec;22(12):1721-1731. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00531-3. Epub 2021 Oct 26. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Dec;22(12):e539. PMID: 34715071.

³² DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, McNamara J, Lowe ES, Ah-See ML, Moore KN; SOLO1 Investigators. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 20;41(3):609-617. doi: 10.1200/JCO.22.01549. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36082969; PMCID: PMC9870219.

³³ Moya-Alarcón C, González-Domínguez A, Ivanova-Markova Y, Gimeno-Ballester V, Barretina-Ginesta MP, Pérez-Fidalgo JA, Redondo A. Olaparib as first line in BRCA-mutated advanced ovarian carcinoma: Is it cost-effective in Spain? *Gynecol Oncol.* 2022 Feb;164(2):406-414. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.11.011. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34844775.

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злякості з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

| | | |
|---|--|---|
| | | <p>вкриті плівковою оболонкою по 100 мг, 150 мг №56) відповідно до наказу МОЗ України від 23.09.2021 № 2033.</p> <p>Витрати на застосування олапарибу на одного пацієнта на цикл лікування (21 день) становлять █████ грн. Витрати на курс лікування олапарибу (2 роки) становлять █████ грн.</p> <p>Ціни для розрахунку витрат на наступну лінію лікування карбоплатином, паклітакселом та топотеканом отримані за даними електронної системи публічних закупівель "Prozorro" та становлять (за одиницю лікарської форми):</p> <ul style="list-style-type: none"> • карбоплатин - 436,01 грн (450 мг)³⁴; • топотекан - 880,85 грн (4 мг)³⁵; • паклітаксел - 215,00 грн (100 мг)³⁶. <p>Загальні витрати на застосування ХТ топотекану на одного пацієнта на цикл лікування (21 день) з урахуванням витрат на лікування побічних реакцій становлять █████ грн.</p> <p>Загальні витрати на застосування схеми ХТ карбоплатин + паклітаксел на одного пацієнта на цикл лікування (21 день) з урахуванням витрат на лікування побічних реакцій становлять █████ грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання:</p> <p>Сукупні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 50 років із дисконтуванням 3%: █████ грн.</p> <p>Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 50 років із дисконтуванням 3%: █████ грн.</p> <p>Різниця витрат: █████ грн.</p> |
| 4 | Результати | <p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • █████ грн ICER/LYS • █████ грн ICER/QALY <p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості, а результати представлені у вигляді діаграми-торнадо. Однофакторний аналіз здійснено зі зміною вхідних параметрів +/-20% та +/-5 років для горизонту моделювання. Параметрами, що найбільше впливають на інкрементальний показник витрат ICER, є показник корисності, ціна на олапариб, ставка дисконтування.</p> <p>За висновком заявника, проведений аналіз чутливості виявив стійкість фармакоеконімічних розрахунків до змін ключових параметрів моделі, тобто заявлена медична технологія лікування олапариб залишається витратно-корисною порівняно з медичною технологією лікування плацебо.</p> <p><i>Висновок заявника стосовно того, що заявлена технологія є витратно-ефективною, не є коректним, оскільки відповідно до заявленої моделі витрати на заявлену медичну технологію є неефективними, відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.</i></p> |
| 5 | Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати | <ol style="list-style-type: none"> 1. Попереднє лікування та його ефективність у пацієнта, який починає рух у моделі, не береться до уваги. 2. Ймовірності переходів змінюються впродовж часового горизонту, оскільки це відповідає кривим Каплана – Майєра та результатам математичного моделювання. 3. Ймовірність переходу пацієнта зі станів «без прогресування» та «прогресування» у стан «смерть» була визначена з використанням даних щодо загальної виживаності |

³⁴ ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі «ДК 021:2015 33600000-6 Фармацевтична продукція (Карбоплатин 150 мг, Карбоплатин 450 мг)», замовник- «ДП Медичні закупівлі України», договір на закупівлю від 28.06.2022 № 09/191-06/2022 <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-07-05-007427-a>

³⁵ ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Топотекан 4 мг)», замовник- «ДП Медичні закупівлі України», договір на закупівлю від 04.10.2021 № 09/267-10/2021 <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2021-09-08-004825-c>

³⁶ ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Софосбувір 400 мг, Паклітаксел 30 мг, Паклітаксел 100 мг, Пеметрексед 100 мг, Пеметрексед 500 мг)», замовник- «ДП Медичні закупівлі України», договір на закупівлю від 24.06.2022 № 09/137-06/2022: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-07-01-006383-a>

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

| | | |
|--|-----------------------------|---|
| | аналізу ефективності витрат | <p>кривої Каплан-Майєра як спільного джерела даних щодо смертності без розділення ризиків смертності пацієнтів в стані «без прогресування» і в стані «прогресування». При цьому показники фонові смертності (вікові коефіцієнти смертності) були порівнянні із показником загальної смертності пацієнток із РЯ з дослідження DiSilvestro et al, 2023 припускаючи, що смертність пацієнтів із РЯ ніколи не може бути нижчою за показники загальної вікової смертності.</p> <p>4. Вартість лікування побічних реакцій була скоригована на ймовірність їх виникнення за курс терапії, при проведенні розрахунків було зроблене припущення, що протягом курсу лікування принаймні одна побічна реакція із визначеною ймовірністю виникне у одного пацієнта.</p> <p>5. Витрати у стані «смерть» вважались рівними нулю і підрахунку не підлягали, оскільки було зроблене припущення щодо початку застосування оцінюваних медичних технологій пацієнтці вже встановлений діагноз поширений епітеліальний РЯ, фаллопієвих труб або первинний перитонеальний рак високого ступеня злоякісності (III і IV стадій), що дає право на I групу інвалідності та унеможливує працездатність пацієнтів. Отже, оплати листків непрацездатності впродовж стаціонарного лікування і втрати ВВП при настанні передчасної смерті таких пацієнток не відбувається.</p> <p>6. Середній вік пацієнток з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини у побудованій економічній моделі становив 48 років, який був визначений за результатами опитування клінічних фахівців-онкологів, тоді як середній вік пацієнток з РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком у клінічному дослідженні SOLO1 становить 53 роки (діапазон 29 – 84).</p> <p>7. На момент проведення дослідження дані щодо загальної виживаності у пацієнток, які застосовували олапариб і плацебо в клінічному дослідженні, були «незрілі»: результати описового аналізу загальної виживаності за результатами 7-річного спостереження за пацієнтками, залученими у дослідження SOLO1/GOG-3004, підтвердили клінічно значуще, хоча і статистично не достовірне покращення загальної виживаності у пацієнток із нещодавно діагностованим поширеним РЯ та мутацією BRCA, які застосовували 2-річну підтримуючу терапію олапарибом порівняно з плацебо.</p> |
|--|-----------------------------|---|

Отже, за розрахунками заявника застосування олапарибу забезпечує додаткові [REDACTED] LYS та [REDACTED] QALY порівняно з плацебо (спостереження), враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології лікування ([REDACTED] грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння ([REDACTED] грн) у [REDACTED] рази для пацієнток з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини.

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні олапарибу у якості монотерапії для підтримуючого лікування пацієнток з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини становить [REDACTED] грн на рік доданого життя (LYS) та [REDACTED] грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY). Заявником зазначено, що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні застосування олапарибу при поширеному епітеліальному РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини порівняно з плацебо

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злякисності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

(спостереження) у [REDACTED] рази перевищує поріг ефективних витрат, однак забезпечує більше якісних років життя при значно вищих витратах. Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2022 року, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022³⁷

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показників ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення у 2021 році, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат:

1. У зв'язку з відсутністю відповідних даних для умов України, показники корисності (utilities) та показники зменшення корисності (disutility) для розрахунку QALY були використані з дослідження, проведеного для системи охорони здоров'я Іспанії (Moysa-Alarcón et al., 2021). Джерелом показників корисності в даній публікації були показники якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (health-related quality of life (HRQoL)), у пацієнтів в рамках дослідження SOLO1 та дані щодо застосування олапарибу в якості підтримуючої терапії рецидивуючого платиночутливого раку яєчників, фаллопієвих труб та перитонеального раку, які були подані для проведення оцінки медичних технологій у Національному інституті здоров'я і досконалості медичної допомоги Великобританії (NICE).

2. У досьє зазначається, що в межах Програми медичних гарантій у 2022 року в пакеті медичних послуг «Хіміотерапевтичне лікування та супровід дорослих і дітей з онкологічними захворюваннями в амбулаторних та стаціонарних умовах» специфікацією надання медичних послуг передбачені серед іншого молекулярно-генетичні дослідження BRCA1, BRCA2. З огляду на використану заявником перспективу державного бюджету вартість тесту на мутацію гена BRCA1/2 була врахована у складі витрат на основі тарифів приватних лабораторних центрів, оскільки в Програмі медичних гарантій вартість тестів на дану мутацію не вказана.

Відповідно до листа Національної служби здоров'я України №1660/8-14-22 від 26.01.2022, у 2022 році до пакету «Хіміотерапевтичне лікування та супровід дорослих і дітей з онкологічними захворюваннями в амбулаторних та стаціонарних умовах» входили молекулярно-генетичні дослідження, зокрема на мутації гена BRCA1 та BRCA2. Уповноваженим органом додатково були надіслані листи із запитами до закладів охорони здоров'я щодо рутинної практики діагностики епітеліального раку яєчників, фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку високого ступеня злякисності.

У відповідях клінічних фахівців КНП «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради» та КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр» Виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації) зазначається, що визначення наявності мутації гена BRCA1 та BRCA2 не є обов'язковим, не входить до рутинної практики в діагностиці раку яєчників та фаллопієвих труб. Крім того, фахівцями зазначається, що діагностика наявності мутації гена BRCA1 та BRCA2 за кошти державного бюджету не проводиться.

Таким чином, вищезазначені дані створюють невизначеність реальної клінічної практики проведення діагностики на мутацію гена BRCA1/2 в Україні, що може мати вплив на розрахований інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) та доступ пацієнтів до лікування олапарибом.

³⁷ <https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

3. Відповідно до даних досьє, початковий вік пацієнток в моделі був прийнятий за 48 років. Джерелом визначення середнього віку пацієнток зазначено статистичні дані МОЗ України, а також консультації з практикуючими лікарями-онкологами. Для верифікації цих даних, уповноваженим органом були надіслані листи із запитами до закладів охорони здоров'я щодо середнього віку діагностування епітеліального раку яєчників.

У відповідях клінічних фахівців КНП «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради» зазначається, що вік діагностування епітеліального раку яєчників серед пацієнток становить 45-69 років, фаллопієвих труб - 45-64 роки, первинного перитонеального раку високого ступеня злоякісності - 45-84 роки. Відповідно до даних, наданих клінічними фахівцями КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр» Виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації), середній вік діагностування раку яєчників, фаллопієвих труб або первинного перитонеального раку високого ступеня злоякісності у пацієнток зазвичай становить 45-60 років.

Отже, за даними клінічних фахівців, вік пацієнток у яких діагностується епітеліальний рак яєчників, фаллопієвих труб та первинний перитонеальний рак III та IV стадії в Україні може бути нижчим у порівнянні з даними заявника, тому значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) потенційно може бути більшим, проте витрати на олапариб залишатимуться неефективними.

4) дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування олапарибу порівняно з плацебо (спотереження) на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат для пацієнток з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини.

Заявником було побудовано 2 сценарії переходу цільової когорти пацієнтів до застосування олапарибу. Перший сценарій передбачає повний перехід до заявленої медичної технології лікування з першого року аналізу (новий сценарій №1). Другий сценарій передбачає поступовий перехід пацієнтів застосування олапарибу протягом п'яти років зі збільшенням частки нових пацієнтів на 20% щороку (новий сценарій №2).

Розрахунок кількості пацієнток для аналізу впливу на показники бюджету було здійснено заявником на основі даних Національного канцер-реєстру³⁸ за 2015–2020 роки щодо загальної кількості вперше виявлених пацієнток з РЯ, враховуючи пацієнток із III–IV стадією РЯ за 2014-2019 роки, що були охоплені спеціальним лікуванням, відсоток пацієнток, яким діагностовано епітеліальний РЯ серед пацієнток III-IV стадії (90%)³⁹, показник мутації BRCA1/2 серед пацієнток III-IV стадії РЯ (12%)⁴⁰, відсоток пацієнток, які мали відповідь на платиновмісну ХТ серед пацієнток III-IV стадії, відповідно до опитувальників лікарів (90%).

Для визначення розміру цільової когорти пацієнток заявником було проведено регресійний аналіз із подальшим прогнозуванням захворюваності з використанням екстраполяції наявних даних за допомогою функції лінійної регресії. Відповідно до розрахунків заявника, кількість пацієнток із РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності із мутацією гена BRCA становитиме █████ осіб у 2023 році, а загальна кількість

³⁸ <http://www.ncru.inf.ua/>

³⁹ B. M. Reid, J. B. Permuth, T. A. Sellers. Epidemiology of ovarian cancer: a review. Cancer Biol Med 2017.doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084

⁴⁰ Tsip N, Khranovska N, Skachkova O, et al, EP1005, Spectrum and frequency of hereditary BRCA 1/2 mutations in ovarian cancer patients in Ukraine, International Journal of Gynecologic Cancer 2019;29:A530.

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злякисності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

пацієнток у 2027 році без врахування смертності становитиме ██████ особу. Показники смертності та прогресування пацієнток враховані в аналізі впливу на бюджет шляхом використання змодельованих прямих медичних витрат з моделі Маркова.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій наведено у таблиці 6.

Таблиця 6. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування олапарибу порівняно з плацебо (спостереженням)

| | Рік | | | | |
|---|------|------|------|------|------|
| | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 |
| Кількість пацієнтів | | | | | |
| Кількість пацієнтів, які потребують лікування | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| з них нововиявлені | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію-плацебо | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб- олапариб | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Новий сценарій 1– з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують компаратор- плацебо | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Новий сценарій 1– з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб- олапариб (повний перехід)* | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Новий сценарій 2– з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують компаратор- плацебо | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| Новий сценарій 2– з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб- олапариб (поступовий перехід) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн (частотний аналіз) | | | | | |
| Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без втручання, грн | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Новий сценарій 1 – витрати у схемі лікування з досліджувальним заявленим лікарським засобом, грн (повний перехід)** | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| • з них витрати на олапариб, грн | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Новий сценарій 2 – витрати у схемі лікування з досліджувальним заявленим лікарським засобом, грн (поступовий перехід)** | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| • з них витрати на олапариб, грн | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Додатковий вплив на бюджет, грн (повний перехід) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Додатковий вплив на бюджет, грн (поступовий перехід) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

*зазначена кількість пацієнтів включає лише тих пацієнтів, що отримують лікарський засіб олапариб з огляду на тривалість лікування олапарибом, що становить два роки, відповідно до інструкції для медичного застосування

**новий сценарій 1 та новий сценарій 2 включають також витрати на пацієнтів, що не отримують олапариб, проте залишаються в моделі та продовжують отримувати діагностику з огляду на використання у аналізі впливу на показники бюджету змодельованих витрат з моделі Маркова

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при повному переході на олапариб ("новий сценарій 1"), що коливається від █████ грн до █████ грн, при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу нововиявлених пацієнтів протягом 5 років на терапію олапарибом ("новий сценарій 2") - від █████ грн до █████ грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії повного переходу на олапариб вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом усіх п'яти років буде великим (оскільки буде більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у █████ рази, залежно від року прогнозування. При сценарії поступового 20% щорічного переходу нововиявлених пацієнтів протягом 5 років на терапію олапарибом вплив на бюджет у перший рік буде середнім (у діапазоні 38-100 млн грн), а у наступні роки - великим (більше 100 млн грн) та з третього по п'ятий рік перевищуватиме у █████ рази поріг фінансової доступності в Україні.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка аналізу впливу на показники бюджету, за результатами якої встановлено, що розрахунок витрат у межах аналізу впливу на бюджет містить методологічні помилки, оскільки змодельовані витрати на одного пацієнта перенесені у аналіз впливу на бюджет некоректно у частині непослідовності перенесення кількості включених циклів з моделі Маркова у аналіз впливу на показники бюджету. Для першого, другого та четвертого року із п'яти років лікування пацієнта у межах аналізу впливу на бюджет змодельовані витрати перенесені із моделі Маркова з урахуванням 18 циклів, а для третього та п'ятого року лікування - перенесено витрати, розраховані для 17 циклів, що є непослідовним. Крім того, розрахунок витрат на когорті нових пацієнтів на 2027 рік у всіх сценаріях не включає витрати на 17, 18 цикл. Таким чином, вплив на бюджет потенційно може бути більшим.

З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 Висновку, а також методологічні помилки, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету, створюють додаткову невизначеність щодо орієнтовної кількості пацієнтів та впливу на бюджет, який потенційно може бути більшим.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником

У досьє аналіз порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу олапариб в якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини представлено порівняно з плацебо. Вибір компаратора у досьє є послідовним, обґрунтованим та методологічно коректним.

Інформація щодо наявності клінічних переваг застосування лікарського засобу олапариб в якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним РЯ, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова)

після завершення першої лінії ХТ із застосуванням препаратів платини у досьє щодо показників загальної виживаності та виживаності без прогресування надана коректно за результатами рандомізованого, подвійно сліпого дослідження III фази SOLO1. Станом на період проведення державної ОМТ та дату публікації висновку уповноваженим органом дослідження SOLO1 – це єдине дослідження, що опубліковане та відповідає заявленому у досьє PICO. Результати дослідження SOLO1 представлені в публікаціях *Moore et al., 2018* (дата зрізу даних 17 травня 2018 р.), *Banerjee et al., 2021* (дата зрізу даних 5 березня 2020 р.) та *DiSilvestro et al., 2023* (дата зрізу даних 7 березня 2022 р.) У фармакоекономічний аналіз було включено останні доступні результати, які представлені в публікаціях *Banerjee et al., 2021* та *DiSilvestro et al., 2023*.

За результатами дослідження SOLO1 за останніми доступними даними з найдовшим періодом спостереження (5 та 7 років) наявна статистично значуща різниця у результаті щодо медіани PFS – 56,0 місяців у групі олапарибу проти 13,8 місяців у групі плацебо, HR 0,33, 95% CI: 0,25-0,43 (*Banerjee et al., 2021*); медіана OS не досягнуто в групі олапарибу проти 75,2 місяців у групі плацебо, HR 0,55, 95% CI: 0,40-0,76; $p = 0,0004$, авторами дослідження було заплановано отримання статистично значущого результату при досягненні $p < 0,0001$ (*DiSilvestro et al., 2023*). Дослідження SOLO1 є незавершеним (за даними сайту clinicaltrials.gov завершення дослідження планується на 29.08.2028 року), а результати щодо оцінки OS на момент останнього зрізу є незрілими. Загалом 67,0% пацієнтів у групі олапарибу проти 46,5% пацієнтів у групі плацебо були живі через 7 років після рандомізації.

Аналіз безпеки олапарибу порівняно з плацебо у досьє представлено коректно за даними дослідження SOLO1 (публікація *DiSilvestro et al., 2023*). Для аналізу безпеки до фармакоекономічного аналізу були відібрані ПР 1-2 та 3-4 ступенів важкості, які виникали з частотою $>1\%$ при прийомі олапарибу та плацебо. Серйозні ПР виникли у 21,2% пацієнтів в групі олапарибу проти 13,8% пацієнтів в групі плацебо. Серйозними ПР були анемія (7,3% пацієнтів в групі олапарибу проти 0% пацієнтів в групі плацебо) і нейтропенія (1,5% проти 0,0%).

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету, однак врахування лише нововиявлених пацієнток відповідно до досліджуваного у досьє показання, а також відсутність рутинної практики в Україні щодо проведення діагностики мутації гена BRCA1/2 призводить до невизначеності щодо кількості пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат та аналізу впливу на показники бюджету, свідчить про те, що застосування лікарського засобу олапарибу має додану корисність проте є більш витратним порівняно з плацебо (спостереження). Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, що є коректним. Описані у підпункті 3 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат ICER та результат аналізу впливу на показники бюджету.

На підставі розрахунків, наданих заявником та враховуючи описані в підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори, уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що застосування олапарибу пов'язане з вищими витратами, порівняно з плацебо (спостереження), що є коректним - додатковий вплив на бюджет при повному переході на олапариб коливається від █████ грн до █████ грн, а при застосуванні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування олапарибу - від █████ грн до █████ грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при сценарії повного переходу на олапариб вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом усіх п'яти років буде великим (більшим 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у █████ рази, залежно від року прогнозування. При застосуванні сценарію

поступового 20% щорічного переходу нововиявлених пацієнтів протягом 5 років на терапію олапарибом вплив на бюджет у перший рік буде середнім (38-100 млн грн), у другий, третій, четвертий та п'ятий - великим (більше 100 млн грн) та з третього по п'ятий рік перевищуватиме у [REDACTED] рази поріг фінансової доступності в Україні. Однак описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори мають вплив на невизначеність кількості цільової популяції пацієнтів та, відповідно, вплив на бюджет заявленого лікарського засобу.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до переліку, що закуповується за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих», в т. ч. шляхом укладення договорів керованого доступу згідно з Порядком укладення, виконання, зміни та припинення договорів керованого доступу, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 27.01.2021 р. № 61.

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

У пацієнтів з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини за останніми доступними даними рандомізованого, подвійно сліпого дослідження III фази SOLO1 з найдовшим періодом спостереження (5 та 7 років) при застосуванні олапарибу порівняно з плацебо наявна статистично значуща різниця щодо медіани PFS – 56,0 місяців у групі олапарибу проти 13,8 місяців у групі плацебо, HR 0,33, 95% CI: 0,25-0,43 (*Banerjee et al., 2021*). Авторами дослідження було заплановано отримання статистично значущого результату щодо OS при досягненні $p < 0,0001$, отже медіана OS – не досягнуто в групі олапарибу проти 75,2 місяців у групі плацебо, HR 0,55, 95% CI: 0,40-0,76; $p = 0,0004$ (*DiSilvestro et al., 2023*). Дослідження SOLO1 є незавершеним, а результати щодо оцінки OS на момент останнього зрізу є незрілими. Крім того, застосування інгібіторів PARP як подальшої терапії після завершення досліджуваного лікування (14,6% у групі олапарибу та 44,3% у групі плацебо) ймовірно вплинуло на результати OS, однак корекція аналізу OS на вплив фактору застосування наступних терапій на дату останнього зрізу не проводилась.

За результатами аналізу профілю безпеки за даними публікації *DiSilvestro et al., 2023* дослідження SOLO1 було встановлено, що серйозні ПР виникали у 21,2% пацієнтів в групі олапарибу проти 13,8% пацієнтів в групі плацебо. Серйозними ПР були анемія (7,3% пацієнтів в групі олапарибу проти 0% пацієнтів в групі плацебо) і нейтропенія (1,5% проти 0,0%).

За результатами розрахунків заявника додаткові витрати на застосування олапарибу на одного пацієнта становлять █████ грн/LYS та █████ грн/QALY. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показників ефективності витрат ICER перевищує у █████ рази показник 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Оскільки клінічне дослідження SOLO1, з якого клінічні кінцеві точки були перенесені у фармакоеконімічну модель, на даний момент все ще триває, а різниця в загальній виживаності між олапарибом і плацебо наразі не досягла запланованого протоколом дослідження порогу статистичної значущості, це створює невизначеність щодо змодельованого інкрементального показника ефективності витрат.

Застосування олапарибу пов'язане з вищими витратами, порівнянні з плацебо (спостереження) - додатковий вплив на бюджет при повному переході на олапариб коливається від █████ грн до █████ грн, а при застосуванні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування олапарибу - від █████ грн до █████ грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при сценарії повного переходу на олапариб вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом усіх п'яти років буде великим (оскільки буде більшим 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у █████ рази, залежно від року прогнозування. При сценарії поступового 20% щорічного переходу нововиявлених пацієнтів протягом 5 років на терапію олапарибом вплив на бюджет у перший рік буде середнім (у діапазоні 38 - 100 млн грн), у наступні роки - великим (більше 100 млн грн) та з третього по п'ятий рік перевищуватиме у █████ рази поріг фінансової доступності в Україні.

Молекулярно-генетичні дослідження включені до обсягу медичних послуг за Програмою медичних гарантій в межах пакету медичних послуг "Хіміотерапевтичне лікування та супровід дорослих і дітей з онкологічними захворюваннями в амбулаторних та стаціонарних умовах". Відповідно до листа Національної служби здоров'я України №1660/8-14-22 від 26.01.2022 до даного пакету включені молекулярно-генетичні дослідження на виявлення мутації гена BRCA1/2, проте за даними клінічних фахівців молекулярно-генетичні дослідження на виявлення мутації гена BRCA1, BRCA2 за кошти державного або місцевого бюджету не проводиться. Невизначеність реальної клінічної практики проведення діагностики на мутацію гену BRCA1/2 в Україні може мати вплив на розрахований інкрементальний показник ефективності витрат та потенційний доступ пацієнтів до специфічного лікування.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо включення лікарського засобу олапариб до переліку, що закуповується за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за напрямом «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих» відповідно до критеріїв включення (виключення) лікарських засобів до (з) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я встановлено:

- наявність міжнародних рекомендацій щодо застосування олапарибу у заявленому показанні (ESMO–ESGO, 2019; NCCN 2020, 2023; SEOM, 2020; ASCO, 2020; ESMO, 2021);
- за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності підтверджено клінічні переваги підтримуючого лікування олапарибом порівняно з плацебо у пацієнтів з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з

мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини та встановлено статистично значущу різницю за оцінкою медіани PFS, яка становила 56,0 місяців у групі олапарибу проти 13,8 місяців у групі плацебо (HR 0,33, 95% CI: 0,25-0,43); медіана OS не була досягнута в групі олапарибу проти 75,2 місяців у групі плацебо (HR 0,55, 95% CI: 0,40-0,76; $p = 0,0004$);

- за результатами аналізу профілю безпеки відповідно до досліджуваного показання побічні реакції частіше виникали в групі олапарибу, серйозними побічними реакціями були анемія та нейтропенія;

- якість доказових даних (висока методологічна якість);

- для забезпечення комплексного доступу до лікування олапарибом необхідним є проведення діагностики щодо виявлення мутації гена BRCA1/2;

- невизначеність щодо розрахунку потреби, що обумовлена врахуванням лише нововиявлених пацієнтів відповідно до досліджуваного показання, а також відсутністю рутинної практики в Україні щодо проведення діагностики мутації гена BRCA1/2;

- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні олапарибу порівняно з плацебо (спостереження) свідчать, що витрати на олапариб є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення показників ефективності витрат ICER █████ грн/QALY перевищують у █████ рази показник 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн);

- за результатами аналізу впливу на показники бюджету додатковий вплив на бюджет при повному переході на олапариб коливається від █████ грн до █████ грн, а при сценарії поступового 20% щорічного переходу нововиявлених пацієнтів протягом 5 років на терапію олапарибу - від █████ грн до █████ грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні при сценарії повного переходу на олапариб вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб протягом усіх п'яти років буде великим (оскільки буде більшим 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у █████ рази, залежно від року прогнозування; при сценарії поступового 20% щорічного переходу вплив на бюджет у перший рік буде середнім (у діапазоні 38 - 100 млн грн), у наступні роки - великим (більше 100 млн грн) та з третього по п'ятий рік перевищуватиме у █████ рази поріг фінансової доступності в Україні;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 07 жовтня 2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки» визначено, що онкологічні захворювання належать до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я);

- генеричні лікарські засоби на ринку України для лікарського засобу олапарибу відсутні.

Враховуючи вищезазначене, рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для лікарського засобу олапариб, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг та 150 мг, у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадій за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, з подальшим моніторингом даних з реальної клінічної практики щодо кількості пацієнтів та аналізом даних щодо показників клінічної ефективності та безпеки серед пацієнток, які отримують олапариб в умовах реальної практики в Україні.

З метою досягнення економічної доцільності застосування олапарибу на рівні рекомендованого порогу готовності платити для України рекомендованим є зниження ціни на

Олапариб у якості монотерапії для підтримуючого лікування дорослих пацієнток з поширеним (III і IV стадії за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології [FIGO]) епітеліальним раком яєчників, фаллопієвих труб або первинним перитонеальним раком високого ступеня злоякісності з мутацією гена BRCA1/2 (гермінальною та/або соматичною), в яких досягнута відповідь (повна або часткова) після завершення першої лінії хіміотерапії із застосуванням препаратів платини, 12.07.2023

заявлений лікарський засіб не менш ніж на ██████% та ██████% від заявленої цінової пропозиції (відповідно до аналізу “витрати-користь”), до рівня ██████ грн та ██████ грн відповідно до порогу на рівні 3 ВВП та 5 ВВП на душу населення за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні (3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн та 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн).

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

Відповідно до п. 21 Порядку висновків уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.