



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 254/2020 z dnia 5 października 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku  
Lynparza (olaparib) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25)  
z obecnością mutacji w genie BRCA2

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparib), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl. we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Nowotwór złośliwy trzustki cechuje się wysoką złośliwością, szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem do węzłów chłonnych i wątroby. W praktyce klinicznej stosowany jest podział na stadium: operacyjne (stopień I, niektórzy chorzy w stopniu II), zaawansowania miejscowego (większość chorych w stopniu II i III) oraz rozsiewu (stopień IV). Rokowanie zależy od zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania i jego zróżnicowania. Doszczętna resekcja jest możliwa zaledwie u <20% chorych. Po operacji, przeprowadzonej w ośrodku specjalistycznym, 5 lat przeżywa 10–25% chorych.*

*W Europie rak trzustki jest siódmym rakiem, pod względem częstości występowania. Częstość rozpoznawania nowych przypadków wzrasta z wiekiem, przy czym, w większości przypadków, dotyczy pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Ponieważ choroba często rozwija się przez dłuższy czas niezauważona, do rozpoznania dochodzi często w momencie jej rozsiewu do innych narządów. Jest to piąta pod względem częstości przyczyna zgonów z powodu nowotworów. Przedstawiony do oceny wniosek, zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ, dotyczy pacjenta z nieoperacyjnym rakiem gruczołowym trzustki, przerzutami do wątroby i potwierdzoną obecnością mutacji w genie BRCA2, który był leczony w I linii schematem 12x mFOLFIRINOX (oksalipatyna 85mg/m<sup>2</sup> w dniu 1, irynotekan 150 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1, leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 oraz 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> podawany przez 46 h podawane w rytmie co 14 dni).*



W wyniku leczenia nastąpiła stabilizacja choroby. Brakuje informacji o czasie trwania stabilizacji choroby po zastosowanie pochodnej platyny.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do opracowania włączono badanie randomizowane POLO (Golan 2019, Hammel 2019), będące badaniem rejestracyjnym dla wnioskowanego wskazania (porównujące olaparyb z placebo).

Ponadto, w celu przedstawienia skuteczności praktycznej, zdecydowano się przedstawić wyniki badania kohortowego TAPUR, opublikowanego w postaci abstraktu konferencyjnego, zaprezentowanego na 2020 ASCO Virtual Scientific Program (Ahn 2020).

Przedstawiono także wyniki dotyczące dodatkowego komparatora – rukaparybu, w oparciu o badanie RUCAPANC (Shroff 2018), na które powołano się w wytycznych ESMO 2018.

W badaniu POLO, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) była istotnie dłuższa w grupie przyjmującej olaparyb, niż w grupie placebo, zarówno w populacji ogólnej: 7,4 vs 3,8 m-ca, jak i subpopulacji ze stabilizacją choroby (SD) po pierwszej linii leczenia: HR=0,50 (0,29; 0,87 oraz subpopulacji z mutacją BRCA1: HR=0,40 (0,20; 0,85). W subpopulacji z mutacją BRCA2 zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Nie zaobserwowano też istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym.

W badaniu kohortowym TAPUR, u pacjentów przyjmujących olaparyb, jednoroczne przeżycie osiągnęła blisko połowa pacjentów, mediana OS wyniosła 43 tyg., a mediana PFS 8,1 tyg. Kontrolę choroby (DC), określaną jako odpowiedź na leczenie (OR) lub stabilizację choroby powyżej 16 tyg. (SD16+), zgodnie z RECIST, uzyskano u 31% pacjentów.

W badaniu RUCAPANC, odpowiedź na leczenie rukaparybem zaobserwowano u 3 z 19 pacjentów (15,8%), a progresję choroby odnotowano u 10 z 19 pacjentów. W publikacji źródłowej, brak jest danych dotyczących mediany PFS i OS.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupą przyjmującą olaparyb, a grupą przyjmującą placebo, w jakości życia wg skali EORTC QLQ-C30, dla ogólnego poczucia zdrowia, natomiast różnica osiągnęła istotność statystyczną w przypadku oceny funkcjonowania fizycznego. W obu tych aspektach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w czasie do trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia.

W badaniu POLO, u pacjentów przyjmujących olaparyb, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: zmęczenie lub astenia (60%), nudności (około 50%) i anemia (25%) pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3. lub wyższym były: anemia, zmęczenie

lub astenia. Działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym wystąpiły u 40% chorych leczonych olaparybem i u 23% chorych otrzymujących placebo; prowadziły one do zakończenia leczenia, odpowiednio, u 5,5% i 1,7% chorych.

W badaniu kohortowym TAPUR, u 7 z 30 pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub poważne zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem, w tym: anemia, biegunka, gorączka, podwyższenie enzymów wątrobowych, i bilirubiny, zapalenie jelit i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

W badaniu RUCAPANC, u pacjentów przyjmujących rukaparyb, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia były nudności (obecne u blisko dwóch trzecich pacjentów) i anemia (występująca u blisko połowy). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, w stopniu 3. lub wyższym, były: anemia, zmęczenie i wodobrzusze.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wg. ChPL, produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu, w pierwszej linii, związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni.

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym leku Lynparza, poniżej przedstawiono opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), pochodzącą z raportu oceniającego.

EMA, w swoim raporcie oceniającym (EMA Lynparza 2020) stwierdziła, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Lynparza we wskazaniu rejestracyjnym jest pozytywny. Powyższa ocena została oparta na wynikach badania klinicznego POLO, w którym wykazano statystycznie istotny wzrost mediany PFS o 3,6 mies., korzyść kliniczna została poparta pozytywnym trendem parametru PFS2. Wyniki OS wykazały niewielką, nieistotną statystycznie różnicę na korzyść olaparybu. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa, można stwierdzić, że korzyści przewyższają ryzyko.

Przedstawiona w raporcie EMA ocena, w świetle analizy wyników leczenia olaparybem subpopulacji pacjentów z mutacją BRCA 2, u których nie stwierdzono wzrostu mediany PFS, budzi szereg wątpliwości. W ocenie Rady, korzyści z zastosowania produktu leczniczego Lynparza u pacjenta z rakiem trzustki z mutacją BRCA 2, nie przewyższają ryzyka stosowania.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku, załączonego do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii produktem leczniczym Lynparza (olaparyb), tabl. 150 mg, wynosi: ██████████ zł brutto.

Alternatywną technologię w stosunku do ocenianej, może stanowić produkt leczniczy Rubraca (rukaparyb). Wiarygodna ocena kosztu terapii rukaparybem nie była możliwa, ze względu na brak danych o cenie leku na rynku polskim.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Z uwagi na brak danych, nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Odnalezione wytyczne nie doprecyzowują schematów leczenia, stosowanych po terapii FOLFIRINOX, czyli w sytuacji klinicznej, która dotyczy ocenianego wniosku. W przypadku populacji z obecnością mutacji BRCA2, wytyczne ESMO 2015 sugerują jednak możliwość zastosowania, w ramach badań klinicznych, inhibitorów PARP. W wersji wytycznych ESMO 2018 wskazuje się, że olaparyb jest inhibitorem PARP, używanym już w leczeniu niektórych rodzajów nowotworów, szczególnie z mutacją BRCA1 lub BRCA2. Dodatkowo zawarta jest informacja, że trwają obecnie badania nad zastosowaniem olaparybu u pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami, z mutacjami BRCA1 i BRCA2 (odnoszą się do publikacji Golan 2017). W wytycznych ESMO dla pacjentów wskazuje się również rukaparyb, który nie jest zarejestrowany w leczeniu raka trzustki.

Wobec powyższych informacji, stwierdzono brak alternatywnej aktywnej technologii zarejestrowanej we wnioskowanym wskazaniu, tj. w raku trzustki z obecnością mutacji w genie BRCA2. Jako komparator dodatkowy, zdecydowano się jednak uznać inny inhibitor PARP – rukaparyb (produkt leczniczy Rubraca).

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym za niezasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparib), we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2 jest brak jednoznacznych dowodów naukowych skuteczności.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.114.2020 Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2”, data ukończenia: 30.09.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców AstraZeneca AB.*

***Zakres wyłączenia jawności:*** dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

***Podstawa prawna wyłączenia jawności:*** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

***Organ dokonujący wyłączenia jawności:*** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:*** AstraZeneca AB.