



Opinia nr 124/2020

z dnia 9 października 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Lynparza (olaparib) we wskazaniu: rak trzustki (ICD10: C25)
z obecnością mutacji w genie BRCA2, w ramach ratunkowego
dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparib) we wskazaniu: rak trzustki (ICD10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku: Lynparza (olaparib), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl. we wskazaniu: rak trzustki (ICD10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono m.in. badanie randomizowane POLO (Golan 2019, Hammel 2019) – będące badaniem rejestracyjnym dla wnioskowanego wskazania, w którym olaparyb porównano z placebo.

Zgodnie z wynikami badania POLO w subpopulacji z mutacją BRCA2, a zatem zgodnej z wnioskowaną, raportowane różnice mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) nie osiągnęły istotności statystycznej. Nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym (mediana OS wyniosła 18,9 mies. w grupie olaparybu vs 18,1 mies. w grupie PLC), a dane dotyczące OS były dostępne tylko dla populacji ogólnej.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupą przyjmującą olaparyb a grupą przyjmującą placebo w jakości życia pacjentów wg skali EORTC QLQ-C30 dla ogólnego poczucia zdrowia. Osiągnięto różnicę istotną statystycznie wyłącznie w przypadku oceny funkcjonowania fizycznego. W obu ww. 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 obecne u 60%, nudności obecne u blisko połowy pacjentów i anemia występująca jednej czwartej 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 i prowadziły do zakończenia leczenia odpowiednio u 5,5% i 1,7% chorych.

Mając na uwadze powyższe, dostępne dowody naukowe nie dostarczają jednoznacznych argumentów za finansowaniem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparib), we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2 i w związku z tym istnieją wątpliwości, że korzyści z zastosowania produktu przewyższają ryzyka stosowania ww. technologii

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Lynparza (olaparib), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl. we wskazaniu: rak trzustki (ICD10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Gruczolakorak trzustki (łac. *adenocarcinoma pancreatis*) jest nowotworem wywodzącym się z części zewnątrzwydzielniczej trzustki, odpowiedzialnej za produkcję soku trzustkowego uwalnianego do światła jelita cienkiego i służącego do trawienia pokarmu. Gruczolakoraki trzustki stanowią ponad 90% nowotworów złośliwych rozwijających się w trzustce.

Nowotwór złośliwy trzustki najczęściej lokalizuje się w głowie (65% przypadków), rzadziej w trzonie i ogonie gruczołu (20% przypadków) lub ma charakter wielogniskowy (około 15%). Cechuje się wysoką złośliwością, szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem do węzłów chłonnych i wątroby.

W praktyce klinicznej stosuje się podział na stadium: operacyjne (stopień I, niektórzy chorzy w stopniu II), zaawansowania miejscowego (większość chorych w stopniu II i III) oraz rozsiewu (stopień IV).

W Europie rak trzustki jest siódmym co do częstości występowania nowotworem. Częstość rozpoznawania nowych przypadków wzrasta z wiekiem, przy czym w większości przypadków do rozpoznania dochodzi u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Ponieważ choroba często rozwija się niezauważona przez dłuższy czas, do rozpoznania dochodzi często w momencie jej rozsiewu do innych narządów. Rak trzustki to piąta pod względem częstości przyczyna zgonów z powodu nowotworów.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2017 r. w Polsce współczynnik standaryzowany zachorowań na 100 000 wynosił 5,39 u mężczyzn i 2,91 u kobiet, a liczba zachorowań wynosiła odpowiednio 1738 wśród mężczyzn oraz 1770 wśród kobiet. Współczynnik standaryzowany zgonów na 100 000 wynosił 7,27 u mężczyzn i 4,85 u kobiet, a liczba zgonów wynosiła odpowiednio 2409 wśród mężczyzn oraz 2455 wśród kobiet.

Rokowanie w raku trzustki 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.

Alternatywne technologie medyczne

Oceniany wniosek dotyczy nieoperacyjnego raka gruczołowego trzustki z przerzutami do wątroby i potwierdzoną obecnością mutacji w genie BRCA2. W terapii I linii zastosowano schemat 12x mFOLFIRINOX (oksaliplatyna 85mg/m² w dniu 1, irynotekan 150 mg/m² w dniu 1, leukoworyna 400 mg/m² w dniu 1 oraz 5-FU 2400 mg/m² podawany przez 46 h podawane w rytmie co 14 dni), po czym nastąpiła stabilizacja choroby.

Odnosząc się do odnalezionych wytycznych należy wskazać, że nie precyzują one schematów leczenia stosowanych po terapii FOLFIRINOX. Niemniej w przypadku populacji BRCA 2 wytyczne ESMO 2015 sugerują możliwe zastosowanie inhibitorów PARP, przy czym na moment powstania wytycznych inhibitory PARP stosowane były jedynie w badaniach klinicznych. W wersji wytycznych ESMO dla pacjentów z 2018 wskazano, że w populacji z BRCA2 stosowany jest olaparyb, a jako potencjalny inhibitor PARP stosowany w tej populacji wskazuje się też rukaparyb (który nie jest zarejestrowany w leczeniu raka trzustki).

Podsumowując, mając na uwadze powyższe i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że brak jest technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie zarejestrowanej we wnioskowanym wskazaniu, tj. w raku trzustki z obecnością mutacji w genie BRCA2. Niemniej, mając na uwadze odnalezione wytyczne, jako potencjalną technologią alternatywną dla ocenianej przyjęto inny lek z grupy inhibitorów PARP – rukaparyb (produkt leczniczy Rubraca).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanymi mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. *poly-ADP-ribose polymerase*, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach *in vitro* oraz wzrost guzów *in vivo*, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza olaparyb jest wskazany w leczeniu:

- raka jajnika

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w:

- ✓ leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg. klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny.
- ✓ leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

- raka piersi

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiany rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię

antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsiaanej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii.

U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR-dodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej.

- gruczolakoraka trzustki

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 związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Lynparza. Przy czym we wniosku nie przedstawiono informacji o czasie trwania stabilizacji choroby po zastosowanie pochodnej platyny.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono badanie RCT POLO (Golan 2019, Hammel 2019) – będące badaniem rejestracyjnym dla wnioskowanego wskazania, w którym olaparyb porównano z placebo (PLC):

- POLO (NCT02184195, Golan 2019) – badanie III fazy, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (19 ośrodków w 12 krajach). Hipoteza: *superiority*. Okres obserwacji: w grupie olaparybu mediana 9,1 m-ca (zakres 0-39,6), w grupie placebo mediana 3,8 m-ca (zakres 0-29,8 m-ca). Populacja: pacjenci z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i mutacją w genie BRCA1 lub BRCA2, u których nie wystąpiła progresja choroby w trakcie pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Liczba pacjentów: Grupa olaparybu N=92, grupa PLC N=62. Stan sprawności wg ECOG: 0-1. Wcześniejsze leczenie: pochodne platyny: 99%, w tym FOLFIRINOX: grupa olaparyb – 86%, PLC – 81%; stabilizacja choroby (SD): olaparyb – 49%, PLC – 50% (pozostali pacjenci: CR lub PR). Obecność mutacji: BRCA1: grupa olaparyb – 32%, grupa PLC – 26%; BRCA2: grupa olaparyb – 67%, grupa PLC – 74%; BRCA1 i BRCA2: grupa olaparyb – 1%, grupa PLC – 0.

W celu przedstawienia skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki badania kohortowego TAPUR opublikowanego w postaci abstraktu konferencyjnego zaprezentowanego na 2020 ASCO Virtual Scientific Program (Ahn 2020):

- TAPUR (NCT02693535, Ahn 2020 abstrakt konferencyjny) – badanie II fazy, jednoramienne. Okres obserwacji: brak danych. Populacja: pacjenci z przerzutowym rakiem trzustki z mutacją BRCA1/BRCA2, dla których standardowe opcje terapeutyczne są niedostępne. Liczba pacjentów: N=30. Stan sprawności wg ECOG: 0-2. Wcześniejsze leczenie: oparte na pochodnych platyny: 66%. Liczba wcześniejszych terapii: 1-2 – 47%; ≥ 3 – 53%. Obecność mutacji: BRCA1 lub BRCA2 – 100% (brak szczegółowych danych).

Ponadto, w oparciu o badanie RUCAPANC (Shroff 2018), na które powołano się w wytycznych ESMO 2018 patient guide, przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania potencjalnego komparatora dla olaparybu tj. rukaparybu:

- RUCAPANC (NCT02042378, Shroff 2018) – badanie II fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe (7 ośrodków w USA i Izraelu). Okres obserwacji: do 72 tygodni. Populacja: pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej 2 linie chemioterapii. Liczba pacjentów N=19. Stan sprawności wg ECOG: 0-1.

Wcześniejsze leczenie: leczenie chirurgiczne: 52,6%; oparte na pochodnych platyny: 78,9% (w tym na oksaliplatynie: 68,4%); progresja choroby po wcześniejszym leczeniu pochodnymi platyny: 42,1%. Liczba wcześniejszych terapii: 1 – 47,4%; 2 – 47,4%; 3 – 5,3%. Obecność mutacji: BRCA1: 21,1%, BRCA2: 78,9%.

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami badania POLO w zakresie ocenianych punktów końcowych raportowano:

- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) - nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym (dane tylko dla populacji ogólnej).
- Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) – mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była istotnie statystycznie dłuższa w grupie przyjmującej olaparyb niż w grupie placebo w:
 - ✓ populacji ogólnej – 7,4 mies. w grupie olaparybu vs 3,8 mies. w grupie PLC. Prawdopodobieństwo PFS było o 47% większe w grupie olaparybu w porównaniu z grupą PLC; iloraz hazardów (ang. *hazard ratio*) HR=0,53 (95% CI 0,35; 0,82);
 - ✓ subpopulacji ze stabilizacją choroby (SD) po pierwszej linii leczenia – nie przedstawiono danych liczbowych dotyczących mediany PFS w grupie olaparybu i w grupie PLC. Prawdopodobieństwo PFS było o 50% większe w grupie olaparybu w porównaniu z grupą PLC HR=0,50 (95% CI 0,29; 0,87);
 - ✓ subpopulacji z mutacją BRCA1 – nie przedstawiono danych liczbowych dotyczących mediany PFS w grupie olaparybu i w grupie PLC. Prawdopodobieństwo PFS było o 60% większe w grupie olaparybu w porównaniu z grupą PLC HR=0,40 (95% CI 0,20; 0,85).

Natomiast w subpopulacji z mutacją BRCA2 zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

- Jakość życia
 - ✓ Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą przyjmującą olaparyb a grupą przyjmującą placebo w jakości życia pacjentów wg skali EORTC QLQ-C30 dla ogólnego poczucia zdrowia. Jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniano za w badaniu pomocą 30-punktowego kwestionariusza Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka Jakość Życia (EORTC QLQ-C30), który pacjenci wypełniali na początku badania, co 4 tygodnie do progresji choroby, do przerwania interwencji próbnej i 30 dni po ostatniej dawce badanego środka. Wyniki EORTC QLQ-C30 wahają się od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia; wzrost lub spadek o co najmniej 10 punktów uznano za zmianę mającą znaczenie kliniczne.
 - ✓ Natomiast w przypadku oceny funkcjonowania fizycznego (PF) wynik osiągnął istotność statystyczną na korzyść olaparybu względem placebo. Średnia zmiana oceny funkcjonowania fizycznego względem wartości wyjściowej wynosiła -2,07 w grupie olaparybu vs 2,38 w grupie PLC, różnica średnich wyniosła MD=-4,45 (-8,75; -0,1).
 - ✓ W obu ww. aspektach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w czasie do trwałego istotnego klinicznie pogorszenia.

Skuteczność praktyczna

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 kryteriami RECIST, uzyskano u 31% pacjentów.

Bezpieczeństwo

POLO

Zgodnie z wynikami badania u pacjentów przyjmujących olaparyb najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia były zmęczenie lub astenia obecne u 60%, nudności obecne u blisko połowy pacjentów i anemia występująca u jednej czwartej 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 i prowadziły do zakończenia leczenia odpowiednio u 5,5% i 1,7% chorych.

TAPUR

Zgodnie z wynikami badania u 7 pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub poważne zdarzenie niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem, w tym: anemia, biegunka, gorączka, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, zapalenie jelit, podwyższona bilirubina, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według ChPL Lynparza ze stosowaniem leku w monoterapii związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii najczęściej obserwowanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: nudności, uczucie zmęczenia, wymioty, niedokrwistość, biegunka, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, zaburzenia smaku, neutropenia, kaszel, duszność, zawroty głowy, niestrawność, leukopenia, małopłytkowość i ból w nadbrzuszu.

Działania niepożądane stopnia ≥ 3 . występujące u $> 2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (16%), neutropenię (6%), uczucie zmęczenia/astenię (6%), leukopenię (3%), małopłytkowość (3%) i wymioty (2%).

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (14,9%), wymioty (7,2%), nudności (6,5%), uczucie zmęczenia/astenia (6,2%) i neutropenia (6,2%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,2%), nudności (0,7%), małopłytkowość (0,6%) oraz wymioty (0,6%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek, zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Lynparza. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez European Medicines Agency (EMA) na etapie rejestracji. Zatem, w związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem wpływającym na wiarygodność wnioskowania jest fakt, że populacja uwzględniona w odnalezionych badaniach różni się od populacji, której dotyczy ocena. Według wniosku populacją docelową są pacjenci z mutacją BRCA2. W badaniu POLO mutacja BRCA2 występowała u 67%-74% pacjentów, o ile jednak dla populacji ogólnej BRCA1/2 wykazano statystycznie

istotne różnice w zakresie PFS na korzyść olaparybu, to w subpopulacji BRCA2, odpowiadającej wnioskowanej, różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. W badaniu TAPUR nie podano odsetka pacjentów z mutacją BRCA2, wyniki przedstawiono dla całej populacji BRCA1/2. W badaniu RUCAPANC dotyczącym komparatora mutacja BRCA2 występowała u 79% pacjentów (u pozostałych BRCA1) i nie wyodrębniano wyników dla subpopulacji z tą mutacją.

Ponadto populacja docelowa obejmuje pacjentów, którzy po I linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny (mFOLFIRINOX) osiągnęli stabilizację choroby. O ile w badaniu POLO większość pacjentów była wcześniej leczona tylko jedną linią chemioterapii opartej na platynie, w tym w grupie olaparybu 86% pacjentów otrzymywało FOLFIRINOX, a połowa pacjentów osiągnęła stabilizację choroby po leczeniu I linii (pozostali uzyskali odpowiedź całkowitą lub częściową), to w badaniu TAPUR liczba wcześniejszych linii leczenia była większa – mniej niż połowa pacjentów miała wcześniej 1-2 linie leczenia, u ponad połowy pacjentów stosowano ≥ 3 linie leczenia, a pochodnymi platyny było leczone 66% pacjentów. W badaniu RUCAPANC blisko połowa pacjentów była wcześniej leczona jedną linią leczenia, podobny odsetek miał wcześniej dwie linie terapii, u kilku procent były wcześniej stosowane trzy linie. Pochodnymi platyny leczono wcześniej 79% pacjentów.

Należy także zwrócić uwagę na liczbę cykli leczenia schematem FOLFIRINOX w badaniu POLO. Mediana czasu trwania chemioterapii I linii wynosiła 5 miesięcy, z czego u dwóch trzecich pacjentów trwała ona od 16 tygodni do 6 miesięcy, a u jednej trzeciej pacjentów co najmniej 6 miesięcy. Według informacji zawartych we wniosku liczba zastosowanych cykli mFOLFIRINOX wyniosła 12.

Ponadto zidentyfikowano następujące ograniczenia w odniesieniu do poszczególnych badań włączonych do analizy:

- W badaniu POLO (olaparyb vs placebo) pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS). Jest to punkt końcowy stosowany z kilku powodów, z czego jednym z nich jest to, że osiągnięcie mediany przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów może zająć wiele lat. W takich przypadkach zastosowanie PFS może skrócić czas trwania badania i przyspieszyć zatwierdzenie nowych metod leczenia dla pacjentów. Jednakże w badaniu POLO w obu ramionach osiągnięto medianę OS, co nie jest zaskakujące biorąc pod uwagę bardzo złe rokowania u pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami. W badaniach klinicznych dotyczących stosowania chemioterapii w zaawansowanym raku trzustki wskazywano, że PFS może być traktowany jako surogatowy punkt końcowy względem OS. Niemniej należy zwrócić uwagę, że w badaniu POLO, mimo iż wykazano statystycznie istotną różnicę w PFS na korzyść olaparybu względem placebo, nie zaobserwowano różnic w OS między tymi dwoma grupami, co kwestionuje znaczenie PFS jako punktu surogatowego w przypadku terapii podtrzymującej (Nishikawa 2020).
- Wyniki badania TAPUR, mające na celu określenie skuteczności olaparybu w rzeczywistej praktyce klinicznej, są dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego zaprezentowanego na 2020 ASCO Virtual Scientific Program, w którym brak m.in. informacji o okresie obserwacji. Badanie to było badaniem jednoramiennym i obejmowało niewielką liczbę pacjentów (N=30). Ponadto poza zarejestrowaną dawką olaparybu 300 mg 2x/dobę u kilku pacjentów (n=3) zastosowano większą dawkę 400 mg 2x/dobę.
- Badanie RUCAPANC było badaniem bez grupy kontrolnej, którego pierwszorzędnym punktem końcowym był odpowiedź na leczenie (ORR). Mimo iż w badaniu oceniano PFS i OS, to w publikacji źródłowej nie przedstawiono wyników dla tych punktów końcowych, jedynym źródłem informacji o momencie wystąpienia progresji choroby jest wykres przedstawiający dane dla poszczególnych pacjentów (uwzględniony również w tym opracowaniu). Ponadto w badaniu brała udział niewielka liczba pacjentów (N=19).

Należy także podkreślić, iż brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Efektywność technologii alternatywnych

Zgodnie w wynikami badania RUCAPANC odpowiedź na leczenie rukaparybem zaobserwowano u 3 z 19 pacjentów (15,8%), progresję choroby odnotowano u 10 z 19 pacjentów. W publikacji źródłowej brak danych dotyczących mediany PFS i OS (natomiast przedstawiono dane dla poszczególnych pacjentów, dotyczące m.in. czasu wystąpienia progresji choroby).

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa u pacjentów przyjmujących rukaparyb najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia były nudności obecne u blisko dwóch trzecich pacjentów i anemia występująca u blisko połowy pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3. lub wyższym były anemia, zmęczenie i wodobrzusze.

Ocena konkurencyjności cenowej

Jako alternatywną technologię względem ocenianej przyjęto produkt leczniczy Rubraca (rukaparyb). Jednak wiarygodna ocena kosztu terapii rukaparybem nie jest możliwa z uwagi na brak danych o cenie leku na rynku polskim.

W związku z powyższym w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku.

Podsumowując, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia 3-miesięcznej terapii produktem leczniczym Lynparza (olaparyb), tabl. 150 mg, wynosi: ██████████ brutto.

Oceniany wniosek dotyczy produktu leczniczego Lynparza (olaparyb), tabl. 150 mg. Aktualnie w ramach programu lekowego B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” refundowany jest produkt leczniczy Lynparza kapsułki twarde 50 mg (kod EAN: 05902135480052). Należy zaznaczyć, że lek Lynparza kapsułki twarde 50 mg nie jest zarejestrowany we ocenianym wskazaniu i nie jest w nim stosowany. Według ChPL produkt Lynparza tabletki (100 mg i 150 mg) nie powinien być zastępowany produktem Lynparza kapsułki (50 mg) w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci. Ponadto należy zwrócić uwagę, że zalecana dawka dobową Lynparza, tj. 600 mg, wymagałaby zażywania przez pacjenta kilkunastu kapsułek dziennie. Mając na uwadze powyższe odstąpiono od przedstawienia kosztu preparatu Lynparza kapsułki 50 mg jako leku różniącego się od wnioskowanego i niestosowanego we wnioskowanym wskazaniu.

Należy także podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewność dotyczącą czasu trwania terapii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Odnosząc się do oszacowania populacji docelowej należy wskazać, że możliwe do uzyskania dane NFZ dotyczyłyby znacznie szerszej populacji niż wnioskowana, tj. pacjentów z rozpoznaniem rak trzustki (ICD-10: C25) u których zastosowano: mFOLFIRINOX (skojarzenie oksaliplatyny, irynotekanu oraz leukoworyny, inaczej folinianu wapnia) oraz fluorouracyl. Natomiast brak jest danych pozwalających na oszacowanie odsetka pacjentów, u których zastosowano ww. ścieżkę terapeutyczną a ponadto obecna jest mutacja w genie BRCA2, występują przerzuty do wątroby oraz nastąpiła stabilizacja choroby. Tym samym nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań wydatków płatnika publicznego w zakresie finansowania wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015, aktualizacja 2017, 2019 oraz 2018 (patient guide) europejskie;
- Polish Pancreatic Club (PCC) 2019 polskie

Polskie wytyczne PPC 2018 oraz ogólnoeuropejskie ESMO 2015 (aktualizacja 2017 i 2019), a także wersja wytycznych dla pacjenta ESMO 2018, wskazują, że w przypadku nowotworu trzustki z przerzutami stosuje się chemioterapię, której wybór należy od stanu zdrowia pacjenta. U pacjentów w dobrym stanie ogólnym (stan sprawności 0 lub 1) wytyczne zalecają schemat FOLFIRINOX, który został zastosowany w ocenianym wniosku. Według wytycznych ESMO 2015 schemat ten zalecany jest u pacjentów z mutacją BRCA1 lub BRCA2, którzy są bardziej wrażliwi na leczenie pochodnymi platyny. Wytyczne nie doprecyzowują schematów leczenia stosowanych po terapii FOLFIRINOX (konkretne zalecenia dotyczą tylko leczenia po terapii opartej na gemcytabinie).

Polskie wytyczne PPC 2018 nie odnoszą się do inhibitorów PARP, do których należy oceniana technologia. W wytycznych europejskich ESMO 2015 wspomniano, że trwają badania nad zastosowaniem inhibitorów PARP w specyficznej populacji BRCA1 i BRCA2. Natomiast szerzej do inhibitorów PARP odniesiono się w wersji wytycznych ESMO dla pacjentów (ESMO 2018), w których wskazano, że w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki z mutacją BRCA2 stosowany jest olaparib (wnioskowany lek) oraz, że obiecujący wydaje się być także inny inhibitor PARP – rukaparyb.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.09.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2683.2020.1.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Lynparza (olaparib), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl. we wskazaniu: rak trzustki (ICD10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii 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 oraz raportu 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.