



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lynparza (olaparyb)
we wskazaniu:
rak trzustki (ICD-10: C25)
z obecnością mutacji w genie BRCA2

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.114.2020

Data ukończenia: 30.09.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BRCA	Breast cancer gene
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
DC	Kontrola choroby (disease control)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
GHS	ogólne poczucie zdrowia (Global Health Status)
HR	Iloraz hazardu (hazard ratio)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Odpowiedź na leczenie (objective response)
OS	całkowity czas przeżycia (overall survival)
PDAC	Gruzołakorak trzustki (pancreatic ductal adenocarcinoma)
PF	funkcjonowanie fizyczne (physical function)
PFS	czas przeżycia wolny od progresji (progression-free survival)
PFS2	czas przeżycia wolny od drugiej progresji (Time from randomisation to second progression)
POLO	Pancreas Cancer Olaparib Ongoing trial
PPC	Polish Pancreatic Club
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomenacja Prezesa Agencji
SD16+	stabilizacja choroby powyżej 16 tyg. zgodnie z RECIST (stable disease at16+ weeks)
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
TAPUR	Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
TSCMD	czas do trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia (Time to sustained clinically meaningful deterioration)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	8
2.3. Oceniana technologia.....	9
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	10
3.1. Przegląd Agencji	10
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	10
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	10
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	11
3.2. Dodatkowe informacje.....	15
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	17
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	18
6. Konkurencyjność cenowa	20
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	21
8. Piśmiennictwo	22
9. Załączniki.....	23
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	23

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 08.09.2020 r., znak PLD.4530.2683.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 08.09.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie 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 lekowych (RDTL).

Produkt leczniczy Lynparza nie podlegał dotychczas ocenie Agencji w omawianym wskazaniu.

Problem zdrowotny

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 stosowany jest podział na stadium: operacyjne (stopień I, niektórzy chorzy w stopniu II), zaawansowania miejscowego (większość chorych w stopniu II i III), rozsiewu (stopień IV).

W Europie rak trzustki jest siódmym co do częstości występowania rakiem. 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. Jest to piąta pod względem częstości przyczyna zgonów z powodu nowotworów.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Według stanowiska prof. dr hab. med. Maciej Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionego w raporcie Onivyde OT.422.15.2018, skutkiem następstw raka trzustki z przerzutami do wątroby są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie i obniżenie jakości życia. Najbardziej dotkliwe objawy obejmują ból, brak łaknienia, biegunkę, osłabienie i wyniszczenie.

Efektywność 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 którą powołano się w wytycznych ESMO 2018 patient guide.

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, HR=0,53 (0,35; 0,82), 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: HR=0,63 (0,39; 1,02). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym: 18,9 vs 18,1 m-ca, HR=0,91 (0,56; 1,46) (dane 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, 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 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.

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.

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.

W badaniu 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.

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 pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3. lub wyższym były anemia, zmęczenie i wodobrzusze.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania) 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 odnotowanym 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.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ wraz ze zleceniem, pacjent z nieoperacyjnym rakiem gruczołowym trzustki z przerzutami do wątroby i potwierdzoną obecnością mutacji w genie BRCA2 był leczony w I linii schematem 12x mFOLFIRINOX (oksalipatyna 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). W wyniku leczenia nastąpiła stabilizacja choroby. Odnalezione wytyczne nie doprecyzowują schematów leczenia stosowanych po terapii FOLFIRINOX. W przypadku populacji BRCA 2 wytyczne ESMO 2015 sugerują natomiast możliwe zastosowanie inhibitorów PARP (na moment powstania wytycznych było; stosowanie w ramach badań klinicznych). W wersji wytycznych ESMO dla pacjentów – ESMO 2018 wskazuje się, że w populacji BRCA2 stosowany jest olaparyb (wnioskowany lek), jako potencjalny inhibitor PARP stosowany w tej populacji wskazuje się też 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).

Konkurencyjność cenowa

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

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologię w stosunku do ocenianej technologii 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.

Wpływu 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. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 08.09.2020 r., znak PLD.4530.2683.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 08.09.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Lynparza (olaparib), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl. we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2 w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: *nieoperacyjny rak gruczolowy trzustki z przerzutami do wątroby, potwierdzona obecność mutacji w genie BRCA2. Dotychczasowe leczenie obejmowało: 12x mFOLFIRINOX (oksalipatyna 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). W wyniku leczenia osiągnięto stabilizację choroby.*

Produkt leczniczy Lynparza nie podlegał dotychczas ocenie Agencji w omawianym wskazaniu.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Klasyfikacja wg ICD-10: C25 Nowotwór złośliwy trzustki

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

Gruczolakorak trzustki (łac. adenocarcinoma pancreatis) jest nowotworem wywodzącym się z części zewnętrznydzielnicy 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.

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), rozsiewu (stopień IV).

[Źródło: Raport OT.422.15.2018]

Epidemiologia

W Europie rak trzustki jest siódmym co do częstości występowania rakiem. 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. Jest to piąta pod względem częstości przyczyna zgonów z powodu nowotworów.

[ESMO 2013]

Dane epidemiologiczne dla polskiej populacji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Dane epidemiologiczne dla rozpoznania Nowotwór złośliwy trzustki dla populacji Polski w wielu od 0 do 85+ r.ż.

ICD-10	Populacja	Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr*	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.
C25	Mężczyźni	Zachorowania	Liczba	1812	1778	1744	1738
			Współczynnik standaryzowany na 100 000	5,91	5,71	5,48	5,39
		Zgon	Liczba	2464	2469	2396	2409
			Współczynnik standaryzowany na 100 000	7,91	7,79	7,31	7,27
	Kobiety	Zachorowania	Liczba	1806	1800	1742	1770

ICD-10	Populacja	Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr*	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.
			Współczynnik standaryzowany na 100 000	4,11	4,16	3,95	3,91
		Zgon	Liczba	2519	2440	2512	2455
			Współczynnik standaryzowany na 100 000	5,33	5,01	5,12	4,85

* Standaryzację współczynników przeprowadzono według standardowej populacji świata ASW (tzw. Segi standard);

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów (<http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp dnia: 28.09.2020 r.).

Rokowanie

Nowotwór o bardzo dużej złośliwości, cechujący się szybkim wzrostem miejscowym oraz dużą skłonnością do naciekania sąsiednich narządów i naczyń; tworzy przerzuty w otrzewnej, w węzłach chłonnych, wątrobie i narządach odległych.

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.

[Źródło: Szczeklik 2020]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Według stanowiska prof. dr hab. med. Maciej Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionego w raporcie Onivyde OT.422.15.2018¹, skutkiem następstw raka trzustki z przerzutami do wątroby są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie i obniżenie jakości życia. Najbardziej dotkliwe objawy obejmują ból, brak łaknienia, biegunkę, osłabienie i wyniszczenie.

¹ AOTMiT. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Onivyde (irynotekan liposomowy) we wskazaniu: rak trzustki z rozsiewem do wątroby (ICD-10: C25.9). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.15.2018 Data ukończenia: 15 maja 2018 r. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/5502-zlecenie-76-2018> (data dostępu: 28.09.2020 r.)

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl.
Wnioskowane wskazanie	rak trzustki (ICD10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Rak jajnika</u> 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.</p> <p>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.</p> <p><u>Rak piersi</u> 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 rozsiały rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii.</p> <p>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.</p> <p><u>Gruczołakorak trzustki</u> Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczołakorakiem 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.</p>
Wnioskowane dawkowanie	Dwie tabletki po 150 mg 2 razy na dobę
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące (84 dni)

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących raka trzustki z obecnością mutacji w genie BRCA2 wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.09.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	rak trzustki z obecnością mutacji w genie BRCA2	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	olaparyb w dawce dobowej 600 mg	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	główny: placebo (+BSC) dodatkowy: rukaparyb	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	-
Inne	publikacje w języku angielskim lub polskim	publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

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 którą powołano się w wytycznych ESMO 2018 patient guide.

Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu – oceniana interwencja

Badanie	Metodyka	Populacja
POLO (NCT02184195, Golan 2019) <u>Źródło finansowania:</u> Astra Zeneca	<ul style="list-style-type: none"> - badanie III fazy, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (19 ośrodków w 12 krajach) - hipoteza: superiority - porównywane interwencje: olaparyb 300 mg 2x/dobę vs placebo (PLC) - okres obserwacji: w grupie opalarybu mediana 9,1 m-ca (zakres 0-39,6), w grupie placebo mediana 3,8 m-ca (zakres 0-29,8 m-ca) 	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 <u>Liczba pacjentów</u> Grupa olaparyb: 92. grupa PLC: 62 <u>Wiek pacjentów:</u> grupa olaparyb – mediana 57 lat (37-84), grupa PLC – mediana 57 lat (36-75) <u>Stan sprawności wg ECOG:</u> 0-1 <u>Wcześniejsze leczenie:</u> pochodne platyny: 99%, w tym FOLFIRINOX: grupa olaparyb – 86%, PLC – 81%; stabilizacja choroby (SD): olaparyb – 49%, PLC – 50% (pozostali pacjenci: CR lub PR) <u>Obecność mutacji:</u> BRCA1: grupa olaparyb – 32%, grupa PLC – 26% BRCA2: grupa olaparyb – 67%, grupa PLC – 74% BRCA1 i BRCA2: grupa olaparyb – 1%, grupa PLC – 0

Badanie	Metodyka	Populacja
TAPUR (NCT02693535, Ahn 2020 abstrakt konferencyjny) <u>Źródło finansowania:</u> Astra Zeneca	- badanie II fazy, jednoramienne, - interwencja: olaparyb 300 mg 2x/dobę (n=27) lub 400 mg 2x/dobę (n=3) - okres obserwacji: bd	Pacjenci z przerzutowym rakiem trzustki z mutacją BRCA1/BRCA2, dla których standardowe opcje terapeutyczne są niedostępne <u>Liczba pacjentów:</u> N=30 <u>Wiek pacjentów:</u> mediana (zakres): 60 lat (44-78) <u>Stan sprawności wg ECOG:</u> 0-2 <u>Wcześniejsze leczenie:</u> oparte na pochodnych platyny: 66% <u>Liczba wcześniejszych terapii:</u> 1-2 – 47%; ≥3 – 53% <u>Obecność mutacji:</u> BRCA1 lub BRCA2 – 100% (brak szczegółowych danych)

POLO – Pancreas Cancer Olaparib Ongoing trial; TAPUR – Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer (TAPUR)

Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu – technologia alternatywna

Badanie	Metodyka	Populacja
RUCAPANC (NCT02042378, Shroff 2018) <u>Źródło finansowania:</u> Astra Zeneca	- badanie II fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe (7 ośrodków w USA i Izraelu) - interwencja: rukaparyb 600 mg 2x/dobę - okres obserwacji: do 72 tygodni	Pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej 2 linie chemioterapii <u>Liczba pacjentów</u> N=19 <u>Wiek pacjentów:</u> mediana (zakres): 57 lat (41-75) <u>Stan sprawności wg ECOG:</u> 0-1 <u>Wcześniejsze leczenie:</u> leczenie chirurgiczne: 52,6% oparte na pochodnych platyny: 78,9% (w tym na oksaliplatynie: 68,4%) progresja choroby po wcześniejszym leczeniu pochodnymi platynami: 42,1% <u>Liczba wcześniejszych terapii:</u> 1 – 47,4%; 2 – 47,4%; 3 – 5,3% <u>Obecność mutacji:</u> BRCA1: 21,1%, BRCA2: 78,9%

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

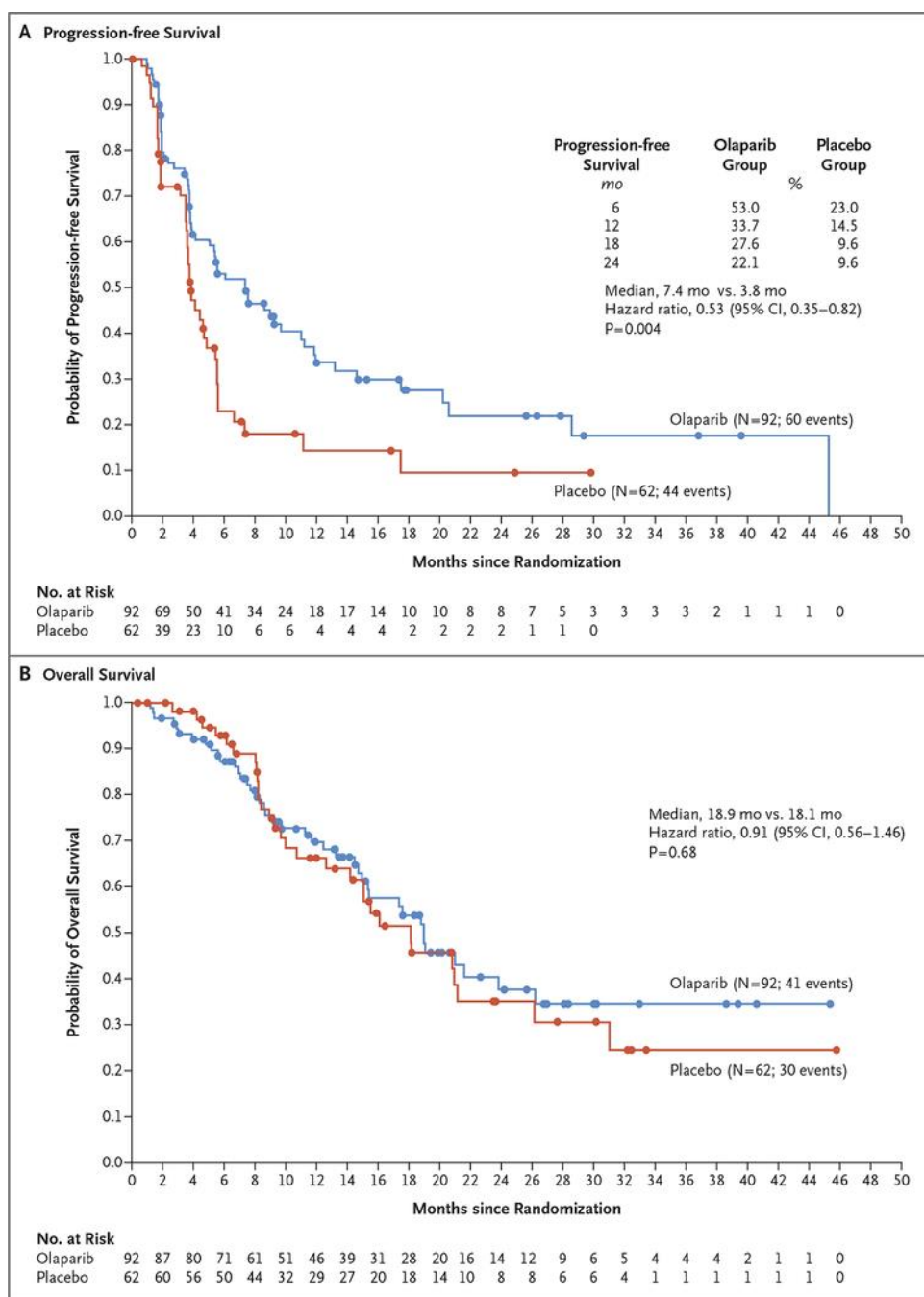
OLAPARYB

- Skuteczność kliniczna – badanie POLO

Tabela 6. Wyniki skuteczności olaparybu w badaniu POLO (Golan 2019)

Punkt końcowy	Populacja	Wystąpienie zdarzenia, n/N (%)		PFS, mediana (m-ce)		HR (95%CI)	p
		Olaparyb	Placebo	Olaparyb	Placebo		
PFS	ogólna	60/92 (65,2)	44/62 (71,0)	7,4	3,8	0,53 (0,35; 0,82)	0,004
	stabilizacja choroby (SD) po pierwszej linii leczenia	30/45 (66,7)	24/31 (77,4)	bd	bd	0,50 (0,29; 0,87)	bd
	BRCA1	20/29 (69,0)	12/16 (75,0)	bd	bd	0,40 (0,20; 0,85)	bd
	BRCA2	38/59 (64,4)	32/45 (71,1)	bd	bd	0,63 (0,39; 1,02)	bd
OS	ogólna – analiza interim	41/92 (44,6)	30/62 (48,4)	18,9	18,1	0,91 (0,56; 1,46)	0,68

CI – Przedział ufności (ang. confidence interval); HR – iloraz hazardów (ang. Hazard ratio); OS – całkowity czas przeżycia (overall survival); PFS – czas przeżycia wolny od progresji (ang. progression-free survival).



Rysunek 1. Krzywe PFS i OS w badaniu POLO (wg Golan 2019)

W badaniu POLO mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była istotnie dłuższa w grupie przyjmującej olaparyb niż w grupie placebo zarówno w populacji ogólnej, jak i subpopulacji ze stabilizacją choroby (SD) po pierwszej linii leczenia oraz subpopulacji z mutacją BRCA1. W subpopulacji z mutacją BRCA2 zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym (dane tylko dla populacji ogólnej).

Tabela 7. Wyniki skuteczności olaparybu dotyczące jakości życia w badaniu POLO (Golan 2019, Hammel 2019)

Punkt końcowy	Skala	Olaparyb	Placebo	MD (95%CI)	p
Jakość życia wg skali EORTC QLQ-C30	GHS - średnia zmiana względem wartości wyjściowej	-1,20	1,27	MD: 2,47 (95%CI: 7,27; 2,33).	0,31
	PF - średnia zmiana względem wartości wyjściowej	-2,07	2,38	MD: -4,45 (-8,75; -0,1)	0,04
	TSCMD - GHS, n/N (%)	33/89 (37,1)	22/57 (38,6)	HR: 0,72 (0,41; 1,27)	0,25
	TSCMD - PF, n/N (%)	28/89 (31,5)	12/58 (20,7)	HR: 1,38 (0,73; 2,63)	0,32

GHS – ogólne poczucie zdrowia (ang. Global Health Status); PF – funkcjonowanie fizyczne (ang. physical function); TSCMD – czas do trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia (ang. Time to sustained clinically meaningful deterioration).

W badaniu POLO 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, 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.

Tabela 8. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu POLO (Golan 2019)

Zdarzenie niepożądane	Olaparyb, n/N (%)		Placebo, n/N (%)		Różnica, punkty procentowe (95%CI)	
	Dowolnego stopnia	≥3 stopnia	Dowolnego stopnia	≥3 stopnia	Dowolnego stopnia	≥3 stopnia
Jakiegokolwiek	87 (96)	36 (40)	56 (93)	14 (23)	2 (-5; 12)	16 (-0,02; 31)
Zmęczenie lub astenia	55 (60)	5 (5)	21 (35)	1 (2)	25 (7; 41)	4 (-4; 11)
Nudności	41 (45)	0	14 (23)	1 (2)	22 (4; 36)	-2 (-9; 3)
Anemia	25 (27)	10 (11)	10 (17)	2 (3)	11 (-3; 24)	8 (-2; 17)
Ból brzucha	26 (29)	2 (2)	15 (25)	1 (2)	4 (-12; 18)	1 (-8; 6)
Biegunka	26 (29)	0	9 (15)	0	14 (-1; 26)	-
Spadek apetytu	23 (25)	3 (3)	4 (7)	0	19 (5; 30)	3 (-3; 9)
Zaparcia	21 (23)	0	6 (10)	0	13 (-0,02; 25)	-
Wymioty	18 (20)	1 (1)	9 (15)	1 (2)	5 (-9; 17)	-1 (-8; 5)
Ból pleców	17 (19)	0	10 (17)	1 (2)	2 (-12; 14)	-2 (-9; 3)
Ból stawów	14 (15)	1 (1)	6 (10)	0	5 (-7; 16)	1 (-5; 6)
Czasowe zaprzestanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	32 (35)	-	3 (5)	-	30 (17; 42)	-
Zmniejszenie dawki z powodu zdarzeń niepożądanych	15 (16)	-	2 (3)	-	13 (2; 23)	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	5 (5)	-	1 (2)	-	4 (-4; 11)	-

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.

- Skuteczność praktyczna – badanie TAPUR

Tabela 9. Wyniki skuteczności praktycznej olaparybu w badaniu TAPUR (Shroff 2018)

Punkt końcowy	Populacja
mediana PFS, tyg. (95% CI)	8,1 (7,9, 15,1)
Mediana OS tyg. (95% CI)	43,0 (28,1, NA)
1y OS% (95% CI)	47,2 (19,7, 70,7)
DC, % (OR lub SD16+) (90% CI)	31 (18, 40)
OR, % (95% CI)	4 (0, 18)

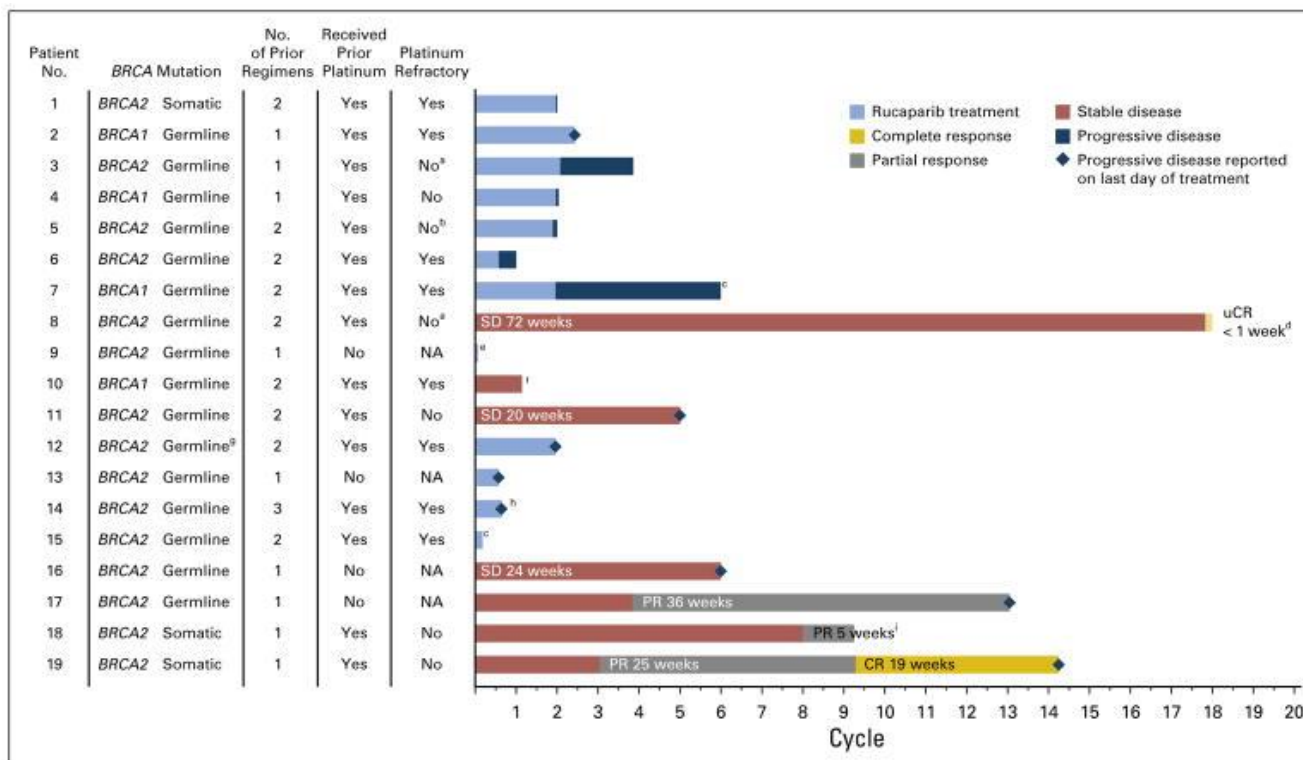
CI – Przedział ufności (ang. confidence interval); DC – Kontrola choroby (ang. disease control); OS – całkowity czas przeżycia (ang. overall survival); PFS – czas przeżycia wolny od progresji (ang. progression-free survival); **SD16+** – stabilizacja choroby powyżej 16 tyg. (ang. stable disease at 16+ weeks); 1y OS – wskaźnik całkowitego przeżycia dla okresu 1 roku (ang. 1 year OS rate).

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.

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.

RUKAPARYB

- Skuteczność kliniczna – badanie RUCAPANC



Rysunek 2. Czas trwania leczenia i jego wynik u pacjentów przyjmujących rukaparyb w badaniu RUCAPANC (wg Shroff 2018)

W badaniu 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 – powyższy wykres).

Tabela 10. Wyniki bezpieczeństwa rukaparybu w badaniu RUCAPANC (Shroff 2018)

Zdarzenie niepożądane	Rukaparyb, n/N (%)	
	Dowolnego stopnia	≥3 stopnia
Jakiegokolwiek	bd	bd
Nudności	12 (63,2)	2 (10,5)
Anemia	9 (47,4)	6 (31,6)
Zmęczenie	7 (36,8)	3 (15,8)
Ból brzucha	7 (36,8)	2 (10,5)
Biegunka	5 (26,3)	0
Spadek apetytu	6 (31,6)	0
Zaparcia	4 (21,1)	0
Wymioty	6 (31,6)	2 (10,5)
Wzrost ALT/AST	6 (31,6)	2 (10,5)
Trombocytopenia	5 (26,3)	2 (10,5)
Wodobrzusze	4 (21,1)	3 (15,8)
Neuropatia obwodowa	4 (21,1)	0
Zaburzenia smaku	4 (21,1)	0
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	bd	bd

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 pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3. lub wyższym były anemia, zmęczenie i wodobrzusze.

Ograniczenia badań dotyczących ocenianej interwencji (olaparybu)

- W badaniu POLO (olaparyb vs placebo) pierwszym 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 jednak 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.

Ograniczenia badania dotyczącego dodatkowego komparatora (rukaparybu)

- Badanie RUCAPANC było badaniem bez grupy kontrolnej, którego pierwszym 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).

Ograniczenia analizy

Należy zwrócić uwagę, że populacja uwzględniona w odnalezionych badaniach różni się pod pewnymi względami od populacji, której dotyczy ocena.

Według wniosku RDTL załączonego do zlecenia 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 też 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, w momencie jego składania pacjent zakończył 12 cykli mFOLFIRINOX.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze stosowaniem produktu Lynparza w monoterapii związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg 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%).

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania) 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 rejestracyjnym² jest pozytywny.

Powyzsza ocena została oparta na wynikach badania klinicznego POLO, w którym wykazano statystycznie istotny wzrost mediany PFS o 3,6 mies., korzyść kliniczna została poparta odnotowanym 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.

² 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.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 23.09.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych polskich, ogólnoeuropejskich i ogólnoświatowych. W związku z tym, że produkt leczniczy Lynparza został zarejestrowany w leczeniu raka trzustki 3.07.2020 r., uwzględniono wytyczne opublikowane lub zaktualizowane w ciągu ostatnich 3 lat. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie;warzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/strona_glowna
 - Polskie;warzystwo Gastroenterologii (PTG-E), <http://www.ptg-e.org.pl/>
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/guidelines>
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), <https://www.eortc.org/>
 - European Pancreatic Club (EPC), <https://www.europeanpancreaticclub.org/>
 - United European Gastroenterology (UEG), <https://ueg.eu/>
- ogólnoświatowe:
 - International Association of Pancreatology (IAP), <https://internationalpancreatology.org/>
 - European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (E-AHPBA), <https://eahpba.org/>
 - International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHBA), <https://www.ihpba.org/>
 - World Gastroenterology Organization (WGO), <https://www.worldgastroenterology.org/>

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PPC 2019 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w gruczolakoraku przewodów trzustkowych (PDAC)</p> <p><u>Leczenie paliatywne</u></p> <p>W rozsiałym PDAC leczeniem z wyboru oprócz leczenia objawowego jest chemioterapia [siła rekomendacji – 100%, wiarygodność dowodów – A].</p> <p>Wybór terapii determinuje stan zdrowia pacjenta. U pacjentów w dobrym stanie ogólnym należy zastosować bardziej agresywne leczenie, obejmujące schemat FOLFIRINOX lub gemcytabinę w skojarzeniu z nab-paklitaksemem.</p> <p><u>Konkluzja</u></p> <p>W dalszym ciągu niezrealizowaną potrzebą pozostaje poprawa przeżycia w PDAC. Pewien optymizm budzą badania naukowe nakierowane na podścielisko guza, immunoterapię i leki blokujących różne ścieżki sygnałowe. Skuteczność leczenia może poprawić również szerokie zastosowanie biomarkerów, spersonalizowanego podejścia i wykorzystanie surogatowych punktów końcowych. Niemniej jednak rokowania w PDAC pozostaje złe i zachęca się pacjentów do udziału w badaniach klinicznych w nadziei, że nowe środki terapeutyczne poprawią rokowanie.</p>
ESMO 2015, aktualizacja 2017, 2019 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w nowotworach trzustki</p> <p><u>Rak trzustki z przerzutami:</u></p> <p>W przypadku pacjentów ze stanem sprawności 3/4, znaczącymi chorobami współistniejącymi i krótką oczekiwaną długością życia, należy stosować jedynie leczenie objawowe.</p> <p>W przypadku ściśle wyselekcjonowanej grupy ze stanem sprawności 2 wynikającym z choroby nowotworowej – gemcytabina w skojarzeniu z nab-paklitaksemem [II, B].</p> <p>W przypadku pacjentów ze stanem sprawności 2 i/lub poziomem bilirubiny wyższym niż 1,5 x ULN – monoterapię gemcytabiną [I, A]</p> <p>W przypadku pacjentów ze stanem sprawności 0 lub 1 i poziomem bilirubiny niższym niż 1,5 x ULN – schemat FOLFIRINOX lub skojarzenie gemcytabiny z nab-paklitaksemem [I, A].</p> <p><u>Leczenie rzadkich form nowotworu</u></p> <p>Pacjenci z rakiem trzustki związanym z mutacją BRCA1 lub BRCA2 są bardziej wrażliwi na leczenie pochodnymi platyny. Pacjenci Ci są dobrymi kandydatami do terapii FOLFIRINOX lub nawet 5-FU. Trwają badania nad zastosowaniem inhibitorów PARP w tej specyficznej populacji.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p><i>A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</i></p> <p><i>B Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</i></p>
<p>ESMO 2018 patient guide (Europa)</p>	<p>Wybór chemioterapii stosowanej u pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami zależy od ich ogólnego stanu zdrowia. Pacjenci którzy są wystarczająco sprawni, aby wytrzymać terapię wielolekową, zazwyczaj są kierowani na leczenie schematem FOLFIRINOX lub nab-paklitaxel w skojarzeniu z gemcytabiną. Pacjenci w gorszym stanie zdrowia mogą stosować monoterapie gemcytabiną, a jeśli ich stan zdrowia wynika z choroby nowotworowej, także nab-paklitaxel w skojarzeniu z gemcytabiną. W przypadku progresji nowotworu po terapii opartej na gemcytabinie, pacjenci mogą zastosować leczenie nal-IRI w skojarzeniu z 5-FU/FA. Inne terapie może być oferowane w ramach badań klinicznych.</p> <p>Trwają badania mając na celu zidentyfikowanie nowych leków lub innych kombinacji istniejących leków poprawiających prognozy pacjentów z rakiem trzustki. Badania kliniczne zwiększają wiedzę odnośnie nowotworu i nowych leków, uczestniczenie w nich może przynieść pacjentowi wiele korzyści.</p> <p>Inhibitory PARP hamują działalność enzymów biorących udział a naprawie DNA. Rukaparyb jest inhibitorem PARP, który wydaje się być obiecujący u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem trzustki z mutacją BRCA1 lub BRCA2 (Shroff 2018). Olaparyb jest innym inhibitorem PARP używanym już w leczeniu niektórych rodzajów nowotworów, szczególnie tych z mutacją BRCA1 lub BRCA2. Trwają obecnie badania nad zastosowaniem olaparybu u pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami z mutacjami BRCA1 i BRCA2 (Golan 2017).</p>

ESMO – European Society for Medical Oncology; **PDAC** – gruczolakorak trzustki (ang. *pancreatic ductal adenocarcinoma*); **PPC** – Polish Pancreatic Club.

Opis odnalezionych wytycznych

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. Schemat FOLFIRINOX (zastosowany u pacjenta z wniosku RDTL) stosowany jest u pacjentów w dobrym stanie ogólnym (stan sprawności 0 lub 1). 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 do po terapii opartej na gemcytabinie).

Polskie wytyczne PPC 2018 nie odnoszą się do inhibitorów PARP, wytyczne europejskie ESMO 2015 wspominają, że trwają badania nad zastosowaniem inhibitorów PARP w specyficznej populacji BRCA1 i BRCA2. Szerzej do inhibitorów PARP odniesiono się natomiast w wersji wytycznych ESMO dla pacjentów – ESMO 2018, w których wskazano, że w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki z mutacją BRCA2 stosowany jest olaparyb (wnioskowany lek), obiecujący wydaje się być także inny inhibitor PARP – rukaparyb.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ wraz ze zleceniem, pacjent z nieoperacyjnym rakiem gruczolowym trzustki z przerzutami do wątroby i potwierdzoną obecnością mutacji w genie BRCA2 był leczony w I linii schematem 12x mFOLFIRINOX (oksalipatyna 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). W wyniku leczenia nastąpiła stabilizacja choroby. Odnalezione wytyczne nie doprecyzowują schematów leczenia stosowanych po terapii FOLFIRINOX. W przypadku populacji BRCA 2 wytyczne ESMO 2015 sugerują natomiast możliwe zastosowanie inhibitorów PARP (na moment powstania wytycznych było; stosowanie w ramach badań klinicznych). W wersji wytycznych ESMO dla pacjentów – ESMO 2018 wskazuje się, że w populacji BRCA2 stosowany jest olaparyb (wnioskowany lek), jako potencjalny inhibitor PARP stosowany w tej populacji wskazuje się też rukaparyb (który nie jest zarejestrowany w leczeniu raka trzustki).

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

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono koszt ocenianej technologii lekowej, tj. produktu leczniczego Lynparza (olaparyb), tabl. 150 mg.

Tabela 12. Ceny i koszty produktu leczniczego Lynparza, tabl. 150 mg

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej* terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████(netto) ██████████(brutto) ^A

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

* Terapia trwa 84 dni (dawkowanie 4 tabl./dobę – dawka dobową 600 mg, wniosek obejmuje 6 opakowań po 56 tabl.)

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

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

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 jednak zaznaczyć, że lek Lynparza kapsułki twarde 50 mg nie jest zarejestrowany we wnioskowanym 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. W związku z tym w powyższej tabeli odstąpiono od przedstawienia kosztu preparatu Lynparza kapsułki 50 mg, jako leku różniącego się od wnioskowanego i niestosowanego we wnioskowanym wskazaniu.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologię w stosunku do ocenianej technologii 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.

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

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. Brak jest danych umożliwiających określenie u jakiego odsetka pacjentów u których zastosowano ww. ścieżkę terapeutyczną, obecna jest mutacja w genie BRCA2, występują przerzuty do wątroby oraz nastąpiła stabilizacja choroby.

Podsumowując, z uwagi na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Ahn 2020 Ahn, Eugene R., et al. "Olaparib (O) in patients (pts) with pancreatic cancer with BRCA1/2 inactivating mutations: Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) study." (2020): 4637-4637. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4637 (data dostępu: 28.09.2020 r.)
- Golan 2019 Golan, Talia, et al. "Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer." *New England Journal of Medicine* 381.4 (2019): 317-327. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1903387> (data dostępu: 28.09.2020 r.)
- Hammel 2019 Hammel, Pascal, et al. "Health-related quality of life in patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer receiving maintenance olaparib." *Annals of Oncology* 30.12 (2019): 1959-1968. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6938600/> (data dostępu: 29.09.2020 r.)
- Shroff 2018 Shroff, Rachna T., et al. "Rucaparib monotherapy in patients with pancreatic cancer and a known deleterious BRCA mutation." *JCO precision oncology* 2 (2018): 1-15. <https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/PO.17.00316> (data dostępu: 28.09.2020 r.)

Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2015 Ducreux, Michel, et al. "Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of Oncology* 26.suppl_5 (2015): v56-v68. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)47178-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)47178-0/fulltext) (data dostępu: 28.09.2020 r.)
- ESMO aktualizacja 2017 ESMO Guidelines Committee. "Eupdate—Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations. 2017." <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/pancreatic-cancer/eupdate-cancer-of-the-pancreas-treatment-recommendations2> (data dostępu: 28.09.2020 r.)
- ESMO aktualizacja 2019 ESMO Guidelines Committee. "Eupdate—Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations. 2019." <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/pancreatic-cancer/eupdate-cancer-of-the-pancreas-treatment-recommendations> (data dostępu: 28.09.2020 r.)
- ESMO 2018 patient guide ESMO Patient Guide Series. "Pancreatic Cancer: Guide for Patients" (2018) <https://www.esmo.org/content/download/6625/115171/1/EN-Pancreatic-Cancer-Guide-for-Patients.pdf> (data dostępu: 28.09.2020 r.)
- PPC 2019 Winter, Katarzyna, et al. "Diagnostic and therapeutic recommendations in pancreatic ductal adenocarcinoma. Recommendations of the Working Group of the Polish Pancreatic Club." *Przegląd Gastroenterologiczny* 14.1 (2019): 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6444110/> (data dostępu: 28.09.2020 r.)

Pozostałe publikacje

- ChPL Lek Lynparza Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 28.07.2020 r.)
- ChPL Lek Rubraca Charakterystyka Produktu Leczniczego Rubraca (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 24.05.2019 r.)
- EMA Lynparza 2020 EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report "Lynparza International non-proprietary name: olaparib" Procedure No. EMEA/H/C/003726/II/0033 EMA/195425/2020 28 May 2020 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 28.09.2020 r.)
- ESMO 2013 ESMO. Rak trzustki: poradnik dla pacjentów – informacje oparte na wytycznych ESMO dotyczących praktyki klinicznej – wer. 2013.1 <https://www.esmo.org/content/download/104657/1841551/file/PL-Rak-Trzustki-Poradnik-dla-Pacjentow.pdf> (data dostępu: 28.09.2020 r.)
- Nishikawa 2020 Nishikawa, Go, Christopher Booth, and Vinay Prasad. "Olaparib for BRCA mutant pancreas cancer: Should the POLO trial change clinical practice?." *Cancer* (2020). <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.32979> (data dostępu: 29.09.2020 r.)
- Szczeklik 2020 Gajewski P, Szczeklik A. Interna Szczeklika 2020. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2020 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.5.4>. (data dostępu: 28.09.2020 r.)

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 28.09.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	olapar b OR Lynparza OR PARP inhibitor	12233
2.	pancreatic[Title/Abstract] OR pancreas[Title/Abstract]	249689
3.	(olaparib OR Lynparza OR PARP inhibitor) AND (pancreatic[Title/Abstract] OR pancreas[Title/Abstract])	410
4.	BRCA OR BRCA1 OR BRCA2 OR BRCA1/2	21714
5.	((olaparib OR Lynparza OR PARP inhibitor) AND (pancreatic[Title/Abstract] OR pancreas[Title/Abstract])) AND (BRCA OR BRCA1 OR BRCA2 OR BRCA1/2)	111
6.	((olaparib OR Lynparza OR PARP inhibitor) AND (pancreatic[Title/Abstract] OR pancreas[Title/Abstract])) AND (BRCA OR BRCA1 OR BRCA2 OR BRCA1/2) Filters: in the last 5 years	82
7.	((olaparib OR Lynparza OR PARP inhibitor) AND (pancreatic[Title/Abstract] OR pancreas[Title/Abstract])) AND (BRCA OR BRCA1 OR BRCA2 OR BRCA1/2) Filters: in the last 5 years, English, Polish Sort by: Most Recent	78