

Opinia nr 13/2021

z dnia 12 lutego 2021 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61), 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 pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) z mutacją BRCA2 po niepowodzenie dwóch linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za **zasadne** finansowanie ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, do której włączono jedno wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy PROfound. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu względem leku z grupy nowych leków hormonalnych (enzalutamid lub octan abirateronu) według wyboru lekarza. Zgodnie z wynikami badania w podgrupie chorych z mutacją BRCA1/2 wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego o 5,7 msc (20,1 msc vs 14,4 msc) oraz czasu wolnego od progresji radiologicznej o 6,8 msc (9,8 msc vs 3,0 msc). Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wyniósł 44% w grupie olaparybu oraz 0% w ramieniu kontrolnym.

Ponadto, olaparyb jest zalecany przez europejskie wytyczne u pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC, ang. metastatic castration-resistant prostate cancer) ze zmianami w BRCA1 lub BRCA2 po zastosowaniu nowych leków hormonalnych (enzalutamid lub octan abirateronu).

Mając na uwadze powyższe przesłanki oraz charakterystykę wnioskowanej populacji (rak gruczołu krokowego oporny na kastrację z mutacją BRCA2, po niepowodzeniu enzalutamidu

oraz cabazytakselu) w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej ze środków publicznych jest uzasadnione.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61), 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 z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przekazanymi w zleceniu MZ populację docelową stanowią pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacją BRCA2 w dobrym stanie ogólnym (WHO 0), u których:

- przed operacją zastosowano: hormonoterapię (Flutamid + Eligard), radioterapię, docetaksel;
- przeprowadzono orchidektomię;
- po operacji zastosowano: enzalutamid, cabazytaksel.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC – ang. *castration-resistant prostate cancer*) to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej.

Rak gruczołu krokowego stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. Ryzyko zachorowania wzrasta gwałtownie od szóstej dekady życia osiągając maksimum po 75 roku życia.

Przeżycie chorych jest zależne od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo, leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, chorzy z rozsiewem – 1-3 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Mając na względzie wytyczne kliniczne 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 dla ocenianej technologii lekowej nie ma komparatora, rozumianego jako aktywne leczenie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Olaparyb jest 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 ChPL 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.

- o 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.
- o 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.

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.

- o 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.
 - o leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby
- w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. Homologous recombination deficiency, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji BRCA1/2 i (lub) niestabilności genomu.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z przedstawionym powyżej dotyczącym raka gruczołu krokowego.

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

Do analizy klinicznej włączono jedno wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy PROfound. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu względem leku z grupy nowych leków hormonalnych (enzalutamid lub octan abirateronu) według wyboru lekarza. Do badania kwalifikowano chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC, ang. metastatic castration-resistant prostate cancer). Pacjentów dzielono na dwie kohorty A i B, w zależności od obecności specyficznych mutacji. Do kohorty A włączano chorych z mutacjami w genach BRCA1, BRCA2 lub ATM. Pacjenci z mutacjami w innych genach zostali zrandomizowani do Kohorty B. Zgodnie z publikacją de Bono 2020, odsetek chorych z mutacją w genie BRCA2 w kohorcie A (obejmującej chorych z mutacją BRCA1, BRCA2 lub ATM) wynosił 49% w ramieniu olaparybu i 57% w grupie kontrolnej. Do badania włączono łącznie 387 pacjentów:

- Kohorta A: 245 pacjentów (162 olaparyb i 83 komparator);
- Kohorta B: 142 pacjentów (94 olaparyb i 48 komparator).

Okres obserwacji wyniósł:

- dla przeżycia wolnego od progresji: data odcięcia 4 czerwca 2019 r.; mediana okresu obserwacji 7,5 mies. i 5,4 mies. odpowiednio w grupie olabarybu (kohorta A) i kontrolnej;
- dla przeżycia całkowitego: końcowa analiza - data odcięcia 20 marca 2020 r.; mediana okresu obserwacji 21,9 mies. i 21,0 mies. odpowiednio w grupie olabarybu (kohorta A) i kontrolnej;

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji radiologicznej (rPFS – ang. *imaging-based progression free survival*) w Kohorcie A określony przez niezależny zaślepiiony komitet (BICR – ang. *blinded independent review committee*) na podstawie kryteriów RECIST 1.1 (tkanki miękkie) i Prostate Cancer Working Group (PCWG3) (kości). Do najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych należały:

- odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi – ang. *objective response rate* (ORR) według BICR;
- czas do progresji bólu – ang. *time to pain progression* (TTPP);
- czas przeżycia całkowitego – ang. *overall survival* (OS).

Skuteczność kliniczna

W odnalezionych publikacjach dotyczących badania PROfound wyniki przedstawiono głównie dla kohorty A i B. W ramach kohorty A oprócz pacjentów z mutacją BRCA1 lub BRCA2 uczestniczyli również chorzy z mutacją ATM. Tymczasem w ChPL Lynparza prezentowane są wyniki wyłącznie dla podgrupy BRCA1/2, czyli najbardziej odpowiadającej populacji wnioskowanej. W związku z tym analizę skuteczności oparto przede wszystkim na informacjach z ChPL Lynparza.

Stosowanie olaparybu względem leku hormonalnego (enzulatomid lub octanu abirateronu) wiązało się z istotnie statystycznie:

- wydłużeniem rPFS o 6,8 msc – mediany wynosiły 9,8 msc vs 3,0 msc, a HR=0,22 (95% CI: 0,15, 0,32);
- wydłużeniem przeżycia całkowitego o 5,7 msc – mediany wynosiły 20,1 msc vs 14,4 msc, a HR=0,63 (95% CI: 0,42; 0,95).

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wyniósł 44% w grupie olaparybu oraz 0% w ramieniu kontrolnym.

Bezpieczeństwo

W badaniu PROfound ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u 96% w grupie olaparybu oraz 88% w grupie kontrolnej. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń wśród chorych stosujących olaparyb należały: anemia (50%), nudności (43%) oraz zmęczenie (42%). Zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia odnotowano u 52% oraz 40% pacjentów odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Najczęściej występującym zdarzeniem ≥ 3 stopnia w ramieniu olaparybu była anemia (23%), zaś w ramieniu leków hormonalnych częstość poszczególnych AE ≥ 3 stopnia była niższa niż 10%.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL, ze stosowaniem produktu Lynparza 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, wymioty, biegunka, niestrawność, uczucie zmęczenia, ból głowy, zaburzenia smaku, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy, kaszel, duszność, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość i leukopenia.

Działania niepożądane stopnia ≥ 3 , występujące u $> 2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (16%), neutropenię (5%), 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 (16,2%), wymioty (6,8%), nudności (6,2%), neutropenia (6,2%) i uczucie zmęczenia/astenia (6,0%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,8%), uczucie zmęczenia/astenia (0,7%), nudności (0,7%) i małopłytkowość (0,7%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Zgodnie z ChPL produkt Lynparza jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby. W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym produktu leczniczego Lynparza, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- badanie PROfound było badaniem otwartym, natomiast analiza pierwszorzędnego punktu końcowego PFS przeprowadzona była przez niezależnym zaślepionym komitetem BICR;
- badaniem PROfound objęta była populacja szersza niż wnioskowana, natomiast warunkiem kwalifikacji do jednej z kohort była obecność mutacji BRCA1/2; u pacjenta, którego dotyczy wniosek wykryto mutację BRCA2; w ramach badania PROfound dostępne były wyniki dla subpopulacji BRCA1/2+;
- w charakterystyce pacjentów z badania PROfound nie odnaleziono informacji na temat liczby wcześniejszych linii leczenia; z opisu historii leczenia pacjenta, którego dotyczy wniosek wydaje się, iż zastosowano u niego co najmniej cztery linie leczenia; charakterystyka subpopulacji pacjentów BRCA1/2+ z badania PROfound wydaje się odpowiadać analizowanemu wskazaniu pod względem rodzaju wcześniejszych terapii, umiejscowieniu przerzutów czy stanu ECOG;
- w ChPL Lynparza nie podano jaki był odsetek pacjentów z mutacją BRCA2 w podgrupie BRCA1/2+; Natomiast według publikacji de Bono 2020 odsetek chorych z mutacją BRCA2 w kohorcie A (obejmującej chorych z mutacją BRCA1, BRCA2 lub ATM) wynosił ok. 50%.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie.

Ocena konkurencyjności cenowej

W załączonym do zlecenia wniosku wskazano wartość brutto 3 miesięcy terapii olaparybem na poziomie [REDACTED].

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

Ze względu 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 ramach oceny konkurencyjności cenowej.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013 (Polska);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020 (Europa);

Olaparyb jest zalecany przez europejskie wytyczne u pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC, ang. metastatic castration-resistant prostate cancer) ze zmianami w BRCA1 lub BRCA2 po zastosowaniu nowych leków hormonalnych.

Polskie oraz europejskie rekomendacje kliniczne wskazują, że u chorych ogólnie z mCRPC można zastosować także: leki hormonalne (abirateron lub enzalutamid), chemioterapię (docetaksel i kabazytaksel) oraz Ra-223.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.01.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.4220.2020.1.SG) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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), Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparibum) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) oraz raportu nr OT.412.1.2021 Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych