



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.412.1.2021

Data ukończenia: 03.02.2021 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
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
BICR	Zaślepiiony niezależny komitet oceniający (ang. blinded independent review committee)
CRPC	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
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)
mCRPC	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację z przerzutami (ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHA	Nowe leki hormonalne
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
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	8
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	13
3.2. Dodatkowe informacje.....	17
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	18
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	19
6. Konkurencyjność cenowa	22
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	23
8. Piśmiennictwo	24
9. Załączniki.....	25
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	25

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 14.01.2021 r., znak PLD.4530.4220.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 14.01.2021 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 (olaparyb), kapsułki twarde á 50 mg we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Do zlecenia załączono dotatkowe informacje na temat pacjenta:

„Pacjent w stanie ogólnym dobrym. WHO 0. U pacjenta nie występują objawy toksyczności prowadzonej wcześniej terapii.

U pacjenta w X.2016 rozpoznano raka gruczołu krokowego pierwotnie rozsianego do kości. W leczeniu zastosowano hormonoterapię (Flutamid + Eligard). Dodatkowo Pacjent leczony radioterapią.

W XII.2017 potwierdzono oporność na hormonoterapię. Pacjent zakwalifikowany do chemioterapii Docetaksel. W okresie od I do VI 2018 otrzymał 7 cykli leczenia w oparciu o Docetaksel w standardowej dawce 75 mg/pc.

W VII.2018 przeszedł zabieg orchidektomii. W sierpniu 2018 potwierdzono progresję choroby.

Pacjent zakwalifikowany do leczenia w oparciu o Enzalutamid w dawce 160 mg/dobę. Leczenie zakończone z powodu progresji w IV.2019.

Pacjent uzyskał zgodę na pokrycie kosztów leczenia cabazytaxelem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. W okresie od VIII.2019-XI.2019 otrzymał 5 cykli leczenia. Leczenie zakończone progresją.

U pacjenta wykryto mutację BRCA2. Mutacja związana jest z wrażliwością na leczenie inhibitorami PARP. Leczenie olaparibem ma udokumentowaną skuteczność u pacjentów z rozsiewem raka prostaty z potwierdzoną mutacją BRCA2. Leczenie olaparibem nie jest refundowane w ramach NFZ.”

Opinia Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej:

dr n. med. Wiesław Bal: „Konsultant stwierdza, że wniosek jest uzasadniony medycznie.”

W Agencji nie oceniano produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) we wskazaniu rak gruczołu krokowego.

Produkt Lynparza (tabletki powlekane) jest zarejestrowany w leczeniu chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacją BRCA1/2, z progresją choroby po zastosowaniu nowego leku hormonalnego. U pacjenta, którego dotyczy niniejszy wniosek, wykryto mutację BRCA2, miał on także progresję po zastosowaniu enzalutamidu. W związku z tym, wnioskowane wskazanie wydaje się zawierać we wskazaniu zarejestrowanym.

Produkt leczniczy Lynparza dostępny jest w postaci kapsułek twardych (50 mg) oraz w postaci tabletek powlekanych (100 mg i 150 mg). Należy zauważyć, że zgodnie z ChPL Lynparza zarejestrowane wskazanie dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację dotyczy stosowania olaparybu w formie tabletek. Tymczasem niniejszy wniosek odnosi się do leku w postaci kapsułek.

Z informacji uzyskanych przez Agencję od lekarza prowadzącego, pacjent rozpoczął już terapię olaparibem zgodnie z ChPL Lynparza, tzn. z zastosowaniem tabletek i zgodnie z przeznaczonym dla wskazania dawkowaniem (600 mg na dobę) oraz zaobserwowano u niego odpowiedź na leczenie.

Problem zdrowotny

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.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Według stanowiska Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej dr n. med. Wiesława Bala, przedstawionego w raporcie dotyczącym leku Xtandi w ramach RDTL (OT.422.65.2020) skutkiem następstw zaawansowanego raka prostaty są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono jedno wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy **PROfound**. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu względem leku z grupy nowych leków hormonalnych (NHA, 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.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji radiologicznej (rPFS) w Kohorcie A określony przez niezależny zaślepiiony komitet (BICR, ang. blinded independent review committee).

❖ Skuteczność - subpopulacja z mutacją w genie BRCA1/BRCA2

W podgrupie chorych z mutacją BRCA1/2 wykazano istotną statystycznie przewagę olaparybu nad lekiem hormonalnym (enzalutamid/ octan abirateronu) zarówno w zakresie przeżycia bez progresji (PFS) jak i przeżycia całkowitego (OS).

Mediana PFS w grupie badanej wyniosła 9,8 miesiąca, zaś w ramieniu komparatora 3,0 miesiące. Wykazano, że stosowanie olaparybu wiązało się z niższym o 78% ryzykiem progresji choroby lub zgonu względem grupy kontrolnej (HR=0,22; 95%CI: 0,15; 0,32).

Końcowa analiza OS wykazała 38% redukcję ryzyka zgonu związaną z leczeniem olaparybem w porównaniu z lekami hormonalnymi (HR=0,63; 95%CI: 0,42; 0,95). Mediana OS w grupie badanej i kontrolnej wyniosła odpowiednio 20,1 miesiąca i 14,4 miesiąca.

W publikacji Hussain 2020 przedstawiono wyniki w zakresie OS dla grupy chorych tylko z mutacją BRCA2 i były one zbliżone do przedstawionych powyżej wyników dla subpopulacji BRCA1/2: HR OS=0,59 (95%CI: 0,37; 0,95).

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

❖ Bezpieczeństwo – populacja ogólna

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%.

Relacji 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 wcześniejszej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby. W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym produktowi leczniczemu Lynparza, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna. Należy jednak podkreślić, iż ocena EMA dotyczyła olaparybu w postaci tabletek – nie przeprowadzono oceny odnośnie stosowania kapsułek w raku gruczołu krokowego

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne, historię leczenia pacjenta oraz aktualny stan finansowania leków, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli terapii olaparybem (Lynparza) wynosi: [REDACTED]. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ oraz niższy od koszty wyliczonego dla terapii olaparybem w postaci tabletek.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 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 rozdziale 6. niniejszego opracowania.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 14.01.2021 r., znak PLD.4530.4220.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 14.01.2021 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 (olaparyb), kapsułki twarde á 50 mg we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Do zlecenia załączono dotatkowe informacje na temat pacjenta:

„Pacjent w stanie ogólnym dobrym. WHO 0. U pacjenta nie występują objawy toksyczności prowadzonej wcześniej terapii.

U pacjenta w X.2016 rozpoznano raka gruczołu krokowego pierwotnie rozsianego do kości. W leczeniu zastosowano hormonoterapię (Flutamid + Eligard). Dodatkowo Pacjent leczony radioterapią.

W XII.2017 potwierdzono oporność na hormonoterapię. Pacjent zakwalifikowany do chemioterapii Docetaksel. W okresie od I do VI 2018 otrzymał 7 cykli leczenia w oparciu o Docetaksel w standardowej dawce 75 mg/pc.

W VII.2018 przeszedł zabieg orchidektomii. W sierpniu 2018 potwierdzono progresję choroby.

Pacjent zakwalifikowany do leczenia w oparciu o Enzalutamid w dawce 160 mg/dobę. Leczenie zakończone z powodu progresji w IV.2019.

Pacjent uzyskał zgodę na pokrycie kosztów leczenia cabazytaxelem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. W okresie od VIII.2019-XI.2019 otrzymał 5 cykli leczenia. Leczenie zakończone progresją.

U pacjenta wykryto mutację BRCA2. Mutacja związana jest z wrażliwością na leczenie inhibitorami PARP. Leczenie olaparibem ma udokumentowaną skuteczność u pacjentów z rozsiewem raka prostaty z potwierdzoną mutacją BRCA2. Leczenie olaparibem nie jest refundowane w ramach NFZ.

Opinia Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej:

dr n. med. Wiesław Bał: „Konsultant stwierdza, że wniosek jest uzasadniony medycznie.”

W Agencji nie oceniano produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) we wskazaniu rak gruczołu krokowego.

Produkt leczniczy Lynparza jest obecnie refundowany 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)”.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

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 ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi <50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie: wyników badań laboratoryjnych (trzy następujące po sobie wzrosty stężenia antygenu gruczołu krokowego PSA (ang. *prostate-specific antigen*) lub badań radiologicznych (pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)).

Źródło: Raport AOTMiT nr OT.422.65.2020

Etiologia i patogeneza

Etiologia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację nie została jeszcze dobrze poznana. Najbardziej istotnym czynnikiem ryzyka jest predyspozycja dziedziczna. U mężczyzn, których krewni pierwszego stopnia (ojciec lub brat) zachorowali na ten nowotwór, ryzyko zachorowania jest dwukrotnie większe od ryzyka występującego u mężczyzn, których krewni nie byli dotknięci tym nowotworem. Kolejnym czynnikiem ryzyka jest wiek – nowotwór ten najczęściej diagnozowany jest u osób po 65 r.ż.

Źródło: Raport AOTMiT nr OT.422.65.2020

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości takie jak w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (częstomocz, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu), czasem spotyka się również krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą występować również objawy związane z obecnością przerzutów (najczęściej ból kostny). U 90% chorych z CRPC stwierdza się obecność przerzutów do kości.

Okolo 5-10% raków stercza wykrywanych jest w stadium zaawansowanym. Pierwszym objawem w tej grupie chorych są zwykle dolegliwości ze strony układu kostnego: ból, ucisk innych wrażliwych struktur, rzadziej złamania wywołane przez przerzuty.

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%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo, leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, chorzy z rozsiewem – 1-3 lat. Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest jednoznaczna z chorobą uogólnioną, aczkolwiek metaanaliza grup ryzyka wykonana przez RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) sugeruje, że pacjenci z cechą N1 (przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych), ale jednocześnie innymi korzystnymi czynnikami prognostycznymi, zwłaszcza z niewielkim stopniem złośliwości histologicznej w skali Gleason (GS), mają stosunkowo dobre rokowanie co do 10-letniego czasu przeżycia swojego dla choroby nowotworowej – przeżycie swoje dla raka stercza w zależności od zaawansowania nowotworu według RTOG waha się od 34% do 75%.

Źródło: Raport AOTMiT nr OT.422.65.2020

Epidemiologia

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. W 2014 roku współczynnik zachorowalności wyniósł 39/100 000, a współczynnik umieralności 12,63/100 000 (4440 zgonów). Zachorowalność na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce jest niższa o około 45% niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej - w 2010 roku współczynnik umieralności wyniósł 32,3/100 000, natomiast średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku) – 69,5/100 000.

Źródło: Raport AOTMiT nr OT.422.65.2020

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Według stanowiska Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej dr n. med. Wiesława Bała, przedstawionego w raporcie dotyczącym leku Xtandi w ramach RDTL (OT.422.65.2020¹) skutkiem następstw zaawansowanego raka prostaty są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Lynparza]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Lynparza, olaparyb, kapsułki twarde, 50 mg, 448 kapsulek
Wnioskowane wskazanie	<p>Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61)</p> <p>W ramach wcześniejszego leczenia u pacjenta zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> flutamid + eligard, radioterapię, docetaksel, orchidektomię, enzalutamid, kabazytaksel <p>Szczegółowy opis dotyczący pacjenta przedstawiono w rozdz. 2 Problem decyzyjny</p>
Wskazania zarejestrowane	<p>Postać: kapsułki twarde*</p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA(dziedziczną i(lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.</p> <p>Postać: tabletki powlekane*</p> <p>Rak jajnika</p> <p>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>Produkt Lynparza 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.</p> <p>Rak piersi</p> <p>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>Gruzołakorak trzustki</p> <p>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>

¹ Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C.61) w ramach V linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/132/RPT/132_ot.422.65.2020_xtandi_prostata_v_linia_bip.pdf (dostęp: 26.01.2021)

	Rak gruczołu krokowego Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii 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.
Wnioskowane dawkowanie	800 mg na dobę (16 kapsułek) – patrz komentarz pod tabelą
Droga podania	produkt Lynparza jest przeznaczony do podawania doustnego
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 cykle po 28 dni

*produkt Lynparza dostępny jest w postaci tabletek 100 mg i 150 mg oraz w postaci kapsułek 50 mg

Komentarz Agencji:

Produkt Lynparza (tabletki powlekane) jest zarejestrowany w leczeniu chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacją BRCA1/2, z progresją choroby po zastosowaniu nowego leku hormonalnego. U pacjenta, którego dotyczy niniejszy wniosek, wykryto mutację BRCA2, miał on także progresję po zastosowaniu enzalutamidu (lek ten należy do grupy nowych leków hormonalnych²). W związku z tym, wnioskowane wskazanie wydaje się zawierać we wskazaniu zarejestrowanym.

Produkt leczniczy Lynparza dostępny jest w postaci kapsułek twardych (50 mg) oraz w postaci tabletek powlekanych (100 mg i 150 mg). Należy zauważyć, że zgodnie z ChPL Lynparza zarejestrowane wskazanie dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację dotyczy stosowania olaparybu w formie tabletek. Tymczasem niniejszy wniosek odnosi się do leku w postaci kapsułek.

Z informacji uzyskanych przez Agencję od lekarza prowadzącego, pacjent rozpoczął już terapię olaparybem zgodnie z ChPL Lynparza, tzn. z zastosowaniem tabletek i zgodnie z przeznaczonym dla wskazania dawkowaniem (600 mg na dobę) oraz zaobserwowano u niego odpowiedź na leczenie.

² PTOK 2013

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących olaparybu we wskazaniu rak gruczołu krokowego oporny na kastrację wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.01.2021 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z obecnością mutacji w genie BRCA2 uprzednio leczeni (patrz rozdz. 2. Problem decyzyjny) <u>Komentarz:</u> Dopuszczono możliwość włączenia dowodów naukowych obejmujących populację szerszą, pod warunkiem dostępności wyników co najmniej dla subpopulacji BRCA1/2+.	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Olaparyb <u>Komentarz:</u> W związku z różnicą pomiędzy zarejestrowaną postacią leku dla analizowanego wskazania a wnioskowaną postacią (tabletki vs. kapsułki, patrz rozdz. 2.3.), co wiąże się także z odmiennym dawkowaniem, wyszukiwania nie ograniczono do postaci i dawkowania olaparybu.	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, prospektywne badania obserwacyjne	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono jedno wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy **PROfound**. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu względem leku z grupy nowych leków hormonalnych (NHA, 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.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji radiologicznej (rPFS) 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 należał odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi (ORR) według BICR, czas do progresji bólu (TTPP) i czas przeżycia całkowitego (OS).

Mając na uwadze analizowane wskazanie, tj. obecność mutacji w genie BRCA2, tam gdzie było to możliwe analizie skuteczności z badania PROfound przedstawiono z wyszczególnieniem takiej subpopulacji.

Charakterystyka początkowa pacjentów (subpopulacja BRCA1/2+) – ChPL Lynparza:

Mediana wieku wynosiła 68 lat i 67 lat odpowiednio w grupie otrzymującej olaparyb oraz grupie kontrolnej. Pacjenci z grupy leczonej olaparybem byli wcześniej leczeni taksanem (71%), enzalutamidem (41%), octanem abirateronu (37%) oraz zarówno enzalutamidem jak i octanem abirateronu (20%). Pacjenci z grupy kontrolnej byli wcześniej leczeni taksanem (60%), enzalutamidem (50%), octanem abirateronu (36%) oraz zarówno enzalutamidem jak i octanem abirateronu (14%). 58% pacjentów z grupy przyjmującej olaparyb i 55% pacjentów z grupy kontrolnej miało chorobę mierzalną w chwili wejścia do badania. Odsetek pacjentów z przerzutami do kości, węzłów chłonnych, układu oddechowego i wątroby wynosił odpowiednio 89%, 62%, 23% i 12% w grupie przyjmującej olaparyb oraz odpowiednio 86%, 71%, 16% i 17% w grupie kontrolnej. U większości pacjentów w obu ramionach badania stan sprawności według ECOG wynosił 0 lub 1 (93%).

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.

Charakterystykę badania PROfound przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu – badanie PROfound

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>PROfound (de Bono 2020, Hussain 2020, ChPL Lynparza)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca i Merck Sharp & Dohme</p>	<p>Badanie RCT III fazy, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> PFS: data odcięcia 4 czerwca 2019 r.; mediana okresu obserwacji 7,5 mies. i 5,4 mies. odpowiednio w grupie olabarybu (kohorta A) i kontrolnej; OS: 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;</p> <p>Pacjentów podzielono na dwie kohorty: - kohortę A: pacjenci z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub ATM (niezależnie od współwystępowania innych mutacji); - kohortę B: pacjenci z mutacjami w innych genach Następnie randomizowano ich do grupy badanej lub kontrolnej.</p> <p><u>Interwencja (randomizacja 2:1):</u> Grupa badana: olaparyb (300 mg [2 x 150 mg w tabletkach] 2 razy na dobę); Grupa kontrolna: enzalutamid (160 mg raz dziennie) lub (1000 mg raz na dobę plus prednizon 5 mg dwa razy dziennie).</p> <p>Pacjenci zrandomizowani do grupy przyjmującej komparator mieli możliwość zmiany leku na olaparyb po potwierdzeniu progresji radiologicznej wg BICR.</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 lat; • rak gruczołu krokowego oporny na kastrację z przerzutami; • progresja podczas leczenia z zastosowaniem enzalutamidu lub abirateronu, podawanymi z powodu raka gruczołu krokowego z przerzutami lub bez przerzutów lub raka gruczołu krokowego hormonowrażliwego z przerzutami; • dopuszczalna była wcześniejsza chemioterapia z zastosowaniem taksanu. <p><u>Liczba pacjentów (N=387)</u> Kohorta A: 245 pacjentów (162 olaparyb i 83 komparator) Kohorta B: 142 pacjentów (94 olaparyb i 48 komparator)</p>

PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; OS - przeżycie całkowite; BICR – zaślepiiony niezależny komitet oceniający

W ramach wyszukiwania odnaleziono także dwa przeglądy systematyczne (Antonarakis 2020, Ratta 2020), które ostatecznie zdecydowano się wykluczyć ze względu na brak uwzględnienia w nich ostatecznych wyników w zakresie OS badania PROfound. Wykluczono także dwa badania niższej jakości: TOPARP-A i TOPARP-B ze względu na niski odsetek chorych z mutacją BRCA2 (odpowiednio ok. 14% oraz ok. 30%).

Ograniczenia jakości badania PROfound:

- badanie PROfound było badaniem otwartym, natomiast analiza pierwszorzędnego punktu końcowego PFS przeprowadzona była przez niezależnym zaślepiony komitet BICR;
- badaniem PROfound objęta była populacja szersza niż wnioskowana, natomiast warunkiem kwalifikacji do jednej z kohort była obecność mutacja 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%.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Badanie PROfound przedstawiono w dwóch publikacjach: de Bono 2020 – pierwotna analiza skuteczności i bezpieczeństwa oraz Hussain 2020 - finalne wyniki w zakresie przeżycia całkowitego. Jednak w publikacjach tych wyniki przedstawiono głównie dla kohorty A i B. Jak wspomniano wcześniej, 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+³, czyli najbardziej odpowiadającej populacji wnioskowanej. W związku z tym analizę skuteczności oparto przede wszystkim na informacjach z ChPL Lynparza.

WYNIKI BADANIA PROfound**❖ Skuteczność - subpopulacja z mutacją w genie BRCA1/BRCA2**

W podgrupie chorych z mutacją BRCA1/2 wykazano istotną statystycznie przewagę olaparybu nad lekiem hormonalnym (enzalutamid/ octan abirateronu) zarówno w zakresie przeżycia bez progresji (PFS) jak i przeżycia całkowitego (OS).

Mediana PFS w grupie badanej wyniosła 9,8 miesiąca, zaś w ramieniu komparatora 3,0 miesiące. Wykazano, że stosowanie olaparybu wiązało się z niższym o 78% ryzykiem progresji choroby lub zgonu względem grupy kontrolnej (HR=0,22; 95%CI: 0,15; 0,32).

Końcowa analiza OS wykazała 38% redukcję ryzyka zgonu związaną z leczeniem olaparybem w porównaniu z lekami hormonalnymi (HR=0,63; 95%CI: 0,42; 0,95). Mediana OS w grupie badanej i kontrolnej wyniosła odpowiednio 20,1 miesiąca i 14,4 miesiąca.

W publikacji Hussain 2020 przedstawiono wyniki w zakresie OS dla grupy chorych tylko z mutacją BRCA2 i były one zbliżone do przedstawionych powyżej wyników dla subpopulacji BRCA1/2: HR OS=0,59 (95%CI: 0,37; 0,95).

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

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli oraz na wykresach.

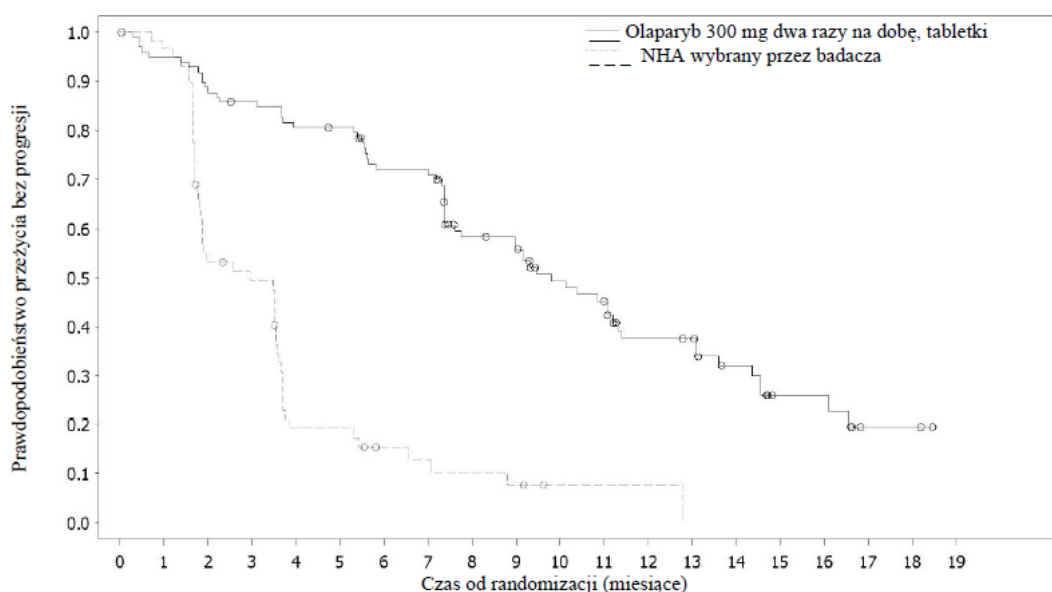
Tabela 4. Wyniki w zakresie skuteczności w badaniu PROfound u pacjentów z mutacjami BRCA1/2 (ChPL Lynparza)

Punkt końcowy	Olaparyb	Lek hormonalny (enzalutamid lub octan abirateronu)
Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS) wg BICR*		
n/N (%)	62/102 (61)	51/58 (88)
Mediana rPFS (95% CI) [miesiące]	9,8 (7,6; 11,3)	3,0 (1,8; 3,6)
HR (95% CI)	0,22 (0,15; 0,32)	

³ ChPL Lynparza: „Pacjenci z mutacjami ATM zostali również zrandomizowani do Kohorty A, ale w tej subpopulacji pacjentów nie można było wykazać korzystnego stosunku korzyści do ryzyka.

Przeżycie całkowite (OS)**		
n/N (%)	53/102 (52)	41/58 (71)
Mediana rPFS (95% CI) [miesiące]	20,1 (17,4; 26,8)	14,4(10,7; 18,9)
HR (95% CI)	0,63 (0,42; 0,95)	
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) wg BICR		
n/N (%)^	25/57 (44)	0/33 (0)
OR (95%CI)	-	

* data odcięcia 4 czerwca 2019 r.; ** data odcięcia 20 marca 2020 r.; ^ Liczba pacjentów z obiektywną odpowiedzią/całkowita liczba pacjentów z obecną wyjściowo chorobą mierzalną
BICR - Niezależny centralny zespół oceniający; CI - Przedział ufności; HR – iloraz hazardów (hazard względny); OS - Czas przeżycia całkowitego; rPFS - Czas przeżycia wolny od progresji radiologicznej; OR – iloraz szans.



Liczba pacjentów podlegających ryzyku:

Olaparyb 300 mg dwa razy na dobę, tabletki

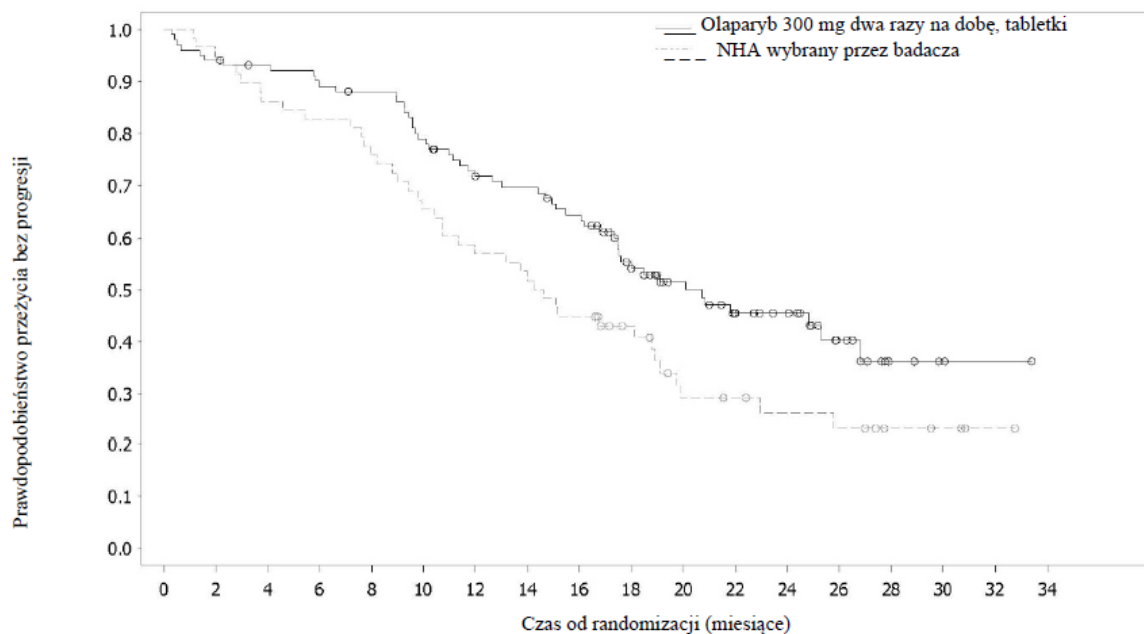
102 93 87 83 78 77 67 66 48 45 36 33 23 22 16 8 8 2 2 0

NHA wybrany przez badacza

58 56 30 27 10 10 6 5 4 3 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0

Rysunek 1. Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający rPFS (wg BICR) u pacjentów z mutacją BRCA1/2 (CHPL Lynparza)

NHA – nowy lek hormonalny (enzalutamid lub abirateron)



Liczba pacjentów podlegających ryzyku:

Olaparyb 300 mg dwa razy na dobę, tabletki

102 96 93 89 87 78 68 66 60 46 35 27 22 12 4 2 1 0

NHA wybrany przez badacza

58 55 50 48 44 38 33 30 26 20 12 11 9 8 5 3 1 0

Rysunek 2. Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS u pacjentów z mutacją BRCA1/2 (ChPL Lynparza)

NHA – nowy lek hormonalny (enzalutamid lub abirateron)

❖ Bezpieczeństwo – populacja ogólna

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%.

Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 5. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu PROfound (Hussain 2020)

Punkt końcowy	Olaparyb, N=256		Grupa kontrolna, N=130*	
	Jakiegokolwiek stopnia, n (%)	≥ 3 stopnia, n (%)	Jakiegokolwiek stopnia, n (%)	≥ 3 stopnia, n (%)
AE ogółem	246 (96)	133 (52)	115 (88)	52 (40)
Nudności	110 (43)	4 (2)	27 (21)	0
Anemia	127 (50)	58 (23)	20 (15)	7 (5)
Wymioty	51 (20)	6 (2)	17 (13)	1 (<1)
Zmęczenie	107 (42)	8 (3)	43 (33)	7 (5)
Biegunka	55 (21)	2 (<1)	9 (7)	0
Kaszel	29 (11)	0	3 (2)	0
Duszność	27 (11)	6 (2)	5 (4)	0
Zmniejszony apetyt	80 (31)	4 (2)	24 (18)	1 (<1)
Zaparcia	49 (19)	0	19 (15)	0

Punkt końcowy	Olaparyb, N=256		Grupa kontrolna, N=130*	
	Jakiegokolwiek stopnia, n (%)	≥3 stopnia, n (%)	Jakiegokolwiek stopnia, n (%)	≥3 stopnia, n (%)
Ból pleców	36 (14)	2 (<1)	18 (14)	2 (2)
Obrzęk obwodowy	34 (13)	0	10 (8)	0
Ból stawów	26 (10)	1 (<1)	14 (11)	0
Zakażenie dróg moczowych	21 (8)	5 (2)	15 (12)	5 (4)
Poważne zdarzenie niepożądane, SAE	94 (37)	-	39 (30)	-
Tymczasowe przerwanie leczenia w wyniku AE	119 (46)		25 (19)	
Przerwanie leczenia w wyniku AE	51 (20)		11 (8)	
Redukcja dawki z powodu AE	60 (23)		7 (5)	
Zgon z powodu AE	10 (4)		6 (5)	

* 1 pacjent nie otrzymał leczenia

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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%).

4. 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. Należy jednak podkreślić, iż ocena EMA dotyczyła olaparybu w postaci tabletek – nie przeprowadzono oceny odnośnie stosowania kapsułek w raku gruczołu krokowego (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania).

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 27.01.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) https://ptok.pl/strona_glowna;
- ogólnoeuropejskie: European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2013 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne opublikowane przez europejską rejestracją olaparybu w analizowanym wskazaniu (2020 r.)</p> <p>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego</p> <p>Wybór metody leczenia raka gruczołu krokowego (RGK) zależy od stopnia jego zaawansowania oraz od oczekiwanej długości życia (wiek i choroby współistniejące). Leczenie radykalne (chirurgiczne) ma zastosowanie jedynie u chorych na raka ograniczonego do stercza (cT1–2 N0 M0), u których spodziewany czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż 10 lat. Wybór metody radykalnej radioterapii (RTH) powinien być poprzedzony przedstawieniem choremu wad i zalet każdej z metod. Zasadniczą metodą postępowania zachowawczego w przypadku choroby zaawansowanej (brak możliwości leczenia radykalnego) jest hormonoterapia (HTH), polegająca na eliminowaniu androgenów endogennych lub blokowaniu receptorów androgenowych w komórkach raka. Podstawą tego leczenia jest androgenozależność RGK. Leczenie hormonalne ma zastosowanie u chorych, którzy nie kwalifikują się do terapii radykalnej, spowalnia rozwój choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia. Hormonoterapia jest stosowana także w skojarzeniu z RTH radykalną, ponieważ zwiększa jej skuteczność. Niektórych chorych można początkowo objąć ścisłą obserwacją (oznaczanie stężenia PSA co 3 miesiące, ocena DRE nie rzadziej niż co 6 miesięcy) i zastosować u nich leczenie radykalne lub paliatywną HTH po stwierdzeniu progresji raka, co nie pogarsza rokowania i przyczynia się do poprawy jakości życia. Po uniezależnieniu się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny, określane obecnie mianem raka opornego na wytrzebiecie, czyli kastrację, castration-resistant) występuje hormonooporność wówczas stosuje się paliatywną CTH, leki hormonalne nowej generacji (np. abirateron) i/lub RTH przerzutów. W przypadku powikłań zaawansowanego RGK (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwistość, ból) podejmuje się staranne leczenie objawowe.</p> <p>Hormonoterapia jest leczeniem pierwszego wyboru u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego - przyczynia się do opóźnienia progresji nowotworu, zapobiega ciężkim powikłaniom i skutecznie łagodzi objawy choroby.</p> <p>Radioterapia paliatywna</p> <p>Paliatywną RTH u chorych na RGK stosuje się najczęściej w celu zmniejszenia dolegliwości bólowych wywołanych zmianami przerzutowymi w kościach. Zmniejszenie dolegliwości bólowych po zastosowaniu paliatywnej RTH obserwuje się u około 80–90% chorych z rozsiewem do kości w przebiegu RGK.</p> <p>W zależności od lokalizacji, wie kości i liczby przerzutów oraz ryzyka złamania kompresyjnego, stosuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi lub systemowe podanie radioizotopu (stront 89).</p> <p>U chorych z objawowymi przerzutami ograniczonymi tylko do kości w przebiegu raka opornego na kastrację izotop ²²³Rad (do lutego 2013 r. preparat został zarejestrowany tylko przez Federal Drug Administration (FDA)), wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz opóźnienie wystąpienia tak zwanych niepożądanych zdarzeń kostnych w porównaniu z placebo.</p> <p>Chemioterapie jest wykorzystywana wyłącznie u chorych z przerzutowym RGK opornym na kastrację. Dostępne są 3 leki cytotoksyczne o udowodnionej skuteczności: mitoksantron, docetaksel i kabazytaksel. Cele paliatywnej CTH obejmują wydłużenie czasu przeżycia (docetaksel, kabazytaksel) i zmniejszenie dolegliwości bólowych (mitoksantron, docetaksel). Mitoksantron w dawce 12 mg/m² i.v. co 3 tygodnie w połączeniu z prednizonem w dawce 2 razy 5 mg p.o. na stałe był pierwszym lekiem, dla którego wykazano efekt paliatywny w postaci zmniejszenia dolegliwości bólowych i poprawy jakości życia (jednak nie stwierdzono wpływu na czas przeżycia). Docetaksel stosowany co 3 tygodnie w dawce 75 mg/m² i.v. łącznie z prednizonem w dawce 2 razy 5 mg p.o. na stałe w porównaniu z mitoksantronem podawanym łącznie z prednizonem łagodzi dolegliwości bólowe u większej liczby chorych, częściej wpływa na poprawę jakości życia i wydłuża czas przeżycia ogólnego (mediany: 19 i 16 miesięcy). Leczenie docetakselem jest stosunkowo dobrze tolerowane, gorączka neutropeniczna występuje z częstością około 3%, a małopłytkowość 3. lub 4. stopnia tylko 1%. Problemem klinicznym może być polineuropatia dotycząca około 30% chorych. Docetaksel stanowi obecnie standard leczenia opornego na kastrację przerzutowego RGK, o ile nie występuje progresja, podaje się zwykle nie więcej niż 6–8 cykli co 3 tygodnie. W drugiej linii leczenia u chorych wcześniej otrzymujących docetaksel można rozważyć stosowanie innego taksoidu, kabazytakselu, w dawce 25 mg/m² i.v. co 3 tygodnie, skojarzonego z prednizonem, co wydłuża czas przeżycia ogólnego w porównaniu z terapią mitoksantronem i prednizonem (mediany: 15 wobec 12 miesięcy). Lek nie jest jednak skuteczny u chorych, którzy wcześniej otrzymali mniej niż 225 mg/m² docetakselu (tzn. mniej niż 3 cykle). Objawy niepożądane występują częściej</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>u chorych leczonych kabazytakselem, około 5% z nich umiera z powodu powłkań. Nie są dostępne dane dotyczące jakości życia chorych leczonych kabazytakselem.</p> <p><u>Nowe leki o działaniu hormonalnym</u></p> <p>Chorzy z opornym na kastrację przerzutowym RGK mogą odnieść korzyść z zastosowania nowych leków hormonalnych. Należą do nich abirateron, będący inhibitorem CYP17 (enzym biorący udział w syntezie androgenów) i enzalutamid (antyandrogen nowej generacji, który poza blokowaniem samego receptora androgenowego hamuje także jego przemieszczanie się do jądra komórkowego i interakcję z DNA).</p> <p>U chorych na opornego na kastrację RGK z przerzutami, leczonych wcześniej docetakselem, abirateron wydłuża w porównaniu z placebo czas przeżycia chorych (mediana: 15,8 wobec 11,2 miesiąca), zmniejsza dolegliwości bólowe i opóźnia wystąpienie tak zwanych niepożądanych zdarzeń kostnych. Toksyczność nie stanowi na ogół problemu istotnego klinicznie. Lek stosuje się doustnie w dawce 1000 mg dziennie, w połączeniu z typową dawką prednizonu.</p> <p>Enzalutamid w porównaniu z placebo u chorych wcześniej leczonych docetakselem wydłużył czas przeżycia całkowitego (mediana: 18,4 i 13,6 miesiąca) oraz wpłynął na poprawę jakości życia i opóźnienie powstawania niepożądanych zdarzeń kostnych. Lek został zarejestrowany przez FDA w 2012 roku, a w kwietniu 2013 CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) zarekomendował European Medicines Agency rejestrację leku. Stosowanie enzalutamidu nie wymaga substytucji kortykosteroidowej.</p> <p><u>Inne leki</u></p> <p>Wyłącznie w Stanach Zjednoczonych jest dostępny sipuleucel-T, będący szczepionką zawierającą aktywowane autologiczne komórki CD54(+). W porównaniu z placebo lek ten podany chorym z opornym na kastrację, bezobjawowym lub skąpoobjawowym, przerzutowym RGK wpłynął na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana: 25,8 i 21,7 miesiąca).</p> <p><u>Zapobieganie powikłaniom kostnym</u></p> <p>Kwas zoledronowy stosowany w dawce 4 mg i.v. co 4 tygodnie u chorych na opornego na kastrację RGK z przerzutami do kości i progresją stężenia PSA (nieuzasadnione jest podawanie go chorym skutecznie leczonym HTH) opóźnia wystąpienie tak zwanych niepożądanych zdarzeń kostnych (różnice dotyczą częstości złamań patologicznych i złamań kręgow). Niepożądane zdarzenia kostne w trakcie leczenia zoledronianem występują u 33% chorych wobec około 45% osób nieotrzymujących bisfosfonianu.</p> <p>Leczenie bisfosfonianem nie wpływa na opóźnienie progresji, czas przeżycia ogólnego i na jakość życia chorych. Leku nie można stosować u chorych z niewydolnością nerek.</p> <p>Stosowanie kłodronianu lub pamidronianu u chorych na RGK w celu innym niż leczenie hiperkalcemii jest nieuzasadnione ze względu na brak działania zmniejszającego ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń kostnych.</p> <p>Denosumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptora RANK, w porównaniu z zoledronianem wydłuża czas do wystąpienia niepożądanego zdarzenia kostnego (mediana: 21 i 17 miesięcy), nie wpływając na parametry przeżycia lub jakość życia. U chorych przyjmujących denosumab częściej niż u chorych leczonych zoledronianem występuje hipokalcemia (13% wobec 6%). Lek stosuje się podskórnie w dawce 120 mg co 4 tygodnie. Denosumab w porównaniu z placebo nieznacznie opóźnia wystąpienie przerzutów do kości (mediana: 29,5 i 25,2 miesiąca) u chorych na opornego na kastrację RGK bez obecności przerzutów, jednak nie wpływa na czas przeżycia całkowitego (mediana: 43,9 i 44,8 miesiąca). U około 5% osób leczonych tym lekiem wystąpiła martwica kości szczęki.</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów naukowych</i></p>
<p>ESMO 2020 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego</p> <p>Leczenia raka gruczołu krokowego odpornego na kastrację (pierwsza linia): abirateron, docetaxel, enzalutamid, 223Ra (dla pacjentów z przerzutami tyko do kości), druga linia: abirateron, kabazytaksel, enzalutamid, 223Ra.</p> <p>Zalecenia dla mCRPC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron lub enzalutamid jest zalecany u pacjentów z mCRPC u których nie występują objawowy lub występują łagodne objawowy (ang. asymptomatic/mildly symptomatic) [I, A]. • Docetaxel jest zalecany dla mężczyzn z mCRPC [I, A]. • U pacjentów z mCRPC po podaniu docetakselu zaleca się stosowanie abirateron, enzalutamid i kabazytaksel [I, A]. • U chorych z przerzutami do kości z powodu CRPC zagrożonych klinicznie istotnymi zdarzeniami kostnymi (SRE) zaleca się stosowanie bisfosfonianów lub denosumabu [I, B]. • 223Ra jest zalecany dla mężczyzn z objawowym mCRPC bez przerzutów (ang. visceral metastases) [I, B]. • 223Ra nie jest zalecany w połączeniu z abirateronem i prednizolonem [I, E]. • Nie zaleca się stosowania drugiego inh bitora AR (abirateronu po enzalutamidzie lub odwrotnie) [II, D]. • Olaparyb można rozważyć po zastosowaniu nowych leków hormonalnych u pacjentów z mCRPC (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer) ze zmianami w BRCA1 lub BRCA2 [I, B]. <p>Komitet ds. Oceny Ryzyka Europejskiej Agencji Leków (ang. The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee of the European Medicines Agency) ograniczył stosowanie 223Ra do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia CRPC (abirateron / enzalutamid i docetaxel) lub którzy nie kwalifikują się do</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>otrzymania tych terapii. Połączenie 223Ra z octanem abirateronu i prednizonem / prednizolonem jest niedozwolone.</p> <p><u>Zalecenia w powikłaniach kostnych</u></p> <p>U pacjentów z przerzutami do kości z powodu CRPC, z ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnych SRE (ang. skeletal-related event) zaleca się stosowanie bisfosfonianów lub denosumabu [I, B].</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: I – dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędów) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności Siła rekomendacji: B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</i></p>

RGK – rak gruczołu krokowego; HTH – hormonoterapia; CTH – chemioterapia; RTH – radioterapia; mCRPC – rak gruczołu krokowego oporny na kastrację z przerzutami; 223Ra – dichlorek radu Ra-223; AR – receptor androgenowy

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. Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ, pacjent stosował już enzalutamid, docetaksel oraz kabazytaksel. Z kolei octan abirateronu oraz Ra-223 są aktualnie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” .

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne, historię leczenia pacjenta oraz aktualny stan finansowania leków, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

6. Konkurencyjność cenowa

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo, w związku z niezgodnością dotyczącą wnioskowanej postaci olaparybu a postacią zarejestrowaną we wskazaniu: rak gruczołu krokowego (patrz rozdz. 2.3), w tabeli przedstawiono także oszacowany koszt terapii dla produktu Lynparza w postaci tabletek.

Tabela 7. Ceny i koszty produktu leczniczego Lynparza

Produkt leczniczy	Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 cykli terapii* [PLN]
Lynparza, kaps. twarde, 50 mg, 448 kaps.	według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A
	według obwieszczenia MZ z dn. 21.12.2020 r.	22 230,94 ^B	66 692,82 (brutto) ^B
Lynparza, tabletki powlekane 150 mg, 56 tabl.	Raport AOTMiT nr OT.422.157.2020 ^A	██████████	██████████ (netto) ██████████ ^{**} (brutto) ^A

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

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

* cykl 28-dniowy; ** przy uwzględnieniu dawkowania na podstawie ChPL Lynparza: 300 mg (2 x 150 mg) dwa razy na dobę, co daje 6 opakowań na 3 cykle leczenia; ^A Lynparza w postaci tabletek powlekanych nie jest aktualnie finansowana ze środków publicznych.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli terapii olaparybem (Lynparza) wynosi: ██████████. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ oraz niższy od kosztu wyliczonego dla terapii olaparybem w postaci tabletek.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, m.in. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 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 rozdziale 6. niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

De Bono 2020	J de Bono et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2020; 382:2091-2102
Hussain 2020	Hussain M et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2020; 383:2345-2357

Rekomendacje kliniczne

ESMO 2020	Parker C, Castro E, Fizazi K, et al., Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Sep;31(9):1119-1134. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.011. Epub 2020 Jun 25. PMID: 3259379
PTOK 2013	Stelmach A., Potemski P., Borówka A., Chłosta P. L., Demkow T., Fijuth J., Jaszczyński J, Wysocki P. J. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r.

Pozostałe publikacje

ChPL Lynparza	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza (data ostatniej aktualizacji przez EMA 06.11.2020)
OT.422.65.2020	Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C.61) w ramach V linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/132/RPT/132_ot.422.65.2020_xtandi_pr_ostata_v_linia_bip.pdf (dostęp: 26.01.2021)
OT.422.157.2020	Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10: C50) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7139-297-2020-zlc
TOPARP-A	Mateo J. et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2015;373:1697-708
TOPARP-B	Mateo J et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020 Jan; 21(1): 162–174.
Antonarakis 2020	Antonarakis E S. et al. When and How to Use PARP Inhibitors in Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature with an Update on On-Going Trials. EUO-353; No. of Pages 18
Ratta 2020	Ratta R et al. PARP inhibitors as a new therapeutic option in metastatic prostate cancer: a systematic review. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2020 Dec;23(4):549-560.

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 25.01.2021)

Numer	Kwerenda	Liczba rekordów
24	Search: (((prostatic[Title/Abstract]) OR (prostate[Title/Abstract])) AND ((cancer*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]))) AND (((Castration Resistant[Title/Abstract]) OR (Hormone Refractory[Title/Abstract])) OR ((androgen[Title/Abstract]) AND (((Resistant[Title/Abstract]) OR (Insensitive[Title/Abstract])) OR (Independent[Title/Abstract])))) AND ((("olaparib" [Supplementary Concept]) OR (olaparib[Title/Abstract])) OR (Lynparza[Title/Abstract])) OR (AZD2281[Title/Abstract]))	74
23	Search: (((prostatic[Title/Abstract]) OR (prostate[Title/Abstract])) AND ((cancer*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]))) AND (((Castration Resistant[Title/Abstract]) OR (Hormone Refractory[Title/Abstract])) OR ((androgen[Title/Abstract]) AND (((Resistant[Title/Abstract]) OR (Insensitive[Title/Abstract])) OR (Independent[Title/Abstract]))))	15025
22	Search: ((Castration Resistant[Title/Abstract]) OR (Hormone Refractory[Title/Abstract])) OR ((androgen[Title/Abstract]) AND (((Resistant[Title/Abstract]) OR (Insensitive[Title/Abstract])) OR (Independent[Title/Abstract])))	18378
21	Search: (androgen[Title/Abstract]) AND (((Resistant[Title/Abstract]) OR (Insensitive[Title/Abstract])) OR (Independent[Title/Abstract]))	12336
20	Search: ((Resistant[Title/Abstract]) OR (Insensitive[Title/Abstract])) OR (Independent[Title/Abstract])	1381555
19	Search: Independent[Title/Abstract]	896293
18	Search: Insensitive[Title/Abstract]	54689
17	Search: Resistant[Title/Abstract]	458175
16	Search: androgen[Title/Abstract]	63449
15	Search: Hormone Refractory[Title/Abstract]	2791
14	Search: Castration Resistant[Title/Abstract]	7395
13	Search: ((prostatic[Title/Abstract]) OR (prostate[Title/Abstract])) AND ((cancer*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]))	148654
12	Search: (cancer*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract])	2079985
11	Search: neoplasm*[Title/Abstract]	281447
10	Search: cancer*[Title/Abstract]	1876210
9	Search: (prostatic[Title/Abstract]) OR (prostate[Title/Abstract])	212365
8	Search: prostate[Title/Abstract]	191620
7	Search: prostatic[Title/Abstract]	55686
6	Search: "Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh] Sort by: Most Recent	4184
5	Search: ((("olaparib" [Supplementary Concept]) OR (olaparib[Title/Abstract])) OR (Lynparza[Title/Abstract])) OR (AZD2281[Title/Abstract])	1631
4	Search: AZD2281[Title/Abstract]	93
3	Search: Lynparza[Title/Abstract]	46
2	Search: olapar b[Title/Abstract]	1443
1	Search: "olaparib" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	828