



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Lynparza
(olaparyb)
we wskazaniu:
Trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10:C50)**

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

Nr: OT.422.157.2020

Data ukończenia: 17.12.2020

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
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)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 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.....	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	18
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	21
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	22
5.1. Efektywność kliniczna technologii alternatywnej.....	23
6. Konkurencyjność cenowa	27
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	28
8. Piśmiennictwo	29
9. Załączniki.....	30
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	30

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 23.11.2020 r., znak PLD.4530.3592.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 23.11.2020 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, olaparyb, tabletki powlekane 150 mg, we wskazaniu: **trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10: C50)** w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Przebieg leczenia:

„Chora wyjściowo z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lewej z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych i podobojczykowych rozpoznany w lipcu 2020. Rak piersi lewej. T2N2M0

Histopatologia: 246052 Carcinoma mammae invasivum G3, ER+ słabo dodatni 50%, PGR ujemny, Ki 67 + 70%, HER2-1+”.

Historia leczenia do czasu wystąpienia wznowy w załączonym do opracowania wniosku o RDTL.

„Receptory ze wznowy - trójjemny rak piersi z wysokim Ki 67”.

Po wystąpieniu wznowy chora otrzymała następujące schematy:

- cisplatyna + gemcytabina;
- kapecytabina + vinorelbina + cyklofosfamid;
- paklitaksel monoterapia, karboplatyna + cyklofosfamid.

„Obecnie kolejna progresja rozległy wysiew drobnoguzkowy obejmujący powłoki brzuszne, tułów, lewą kończynę górną z obrzękiem limfatycznym i bólem w zakresie zmian nowotworowych. Badania krwi w normie, chora w dobrym stanie ogólnym. Chora ma wskazania do leczenia olaparybem (Lynparza) ze względu na obecność mutacji BRCA1. Chora wyczerpała możliwości chemioterapii. Jest młoda w bardzo dobrym stanie ogólnym, aktywna zawodowo”.

Opinia konsultanta:

Dr n. med. Elwira Matuszewska konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej potwierdziła zasadność wniosku.

Uzasadnienie wniosku: „Olaparyb jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu chorych z dziedzicznymi mutacjami BRCA1/2 (HER2 ujemnych) w stadium miejscowego zaawansowania lub przerzutowych, uprzednio leczonych antracykliną i taksanem.

Badanie rejestracyjne olaparybu OlympiAD wykazało statystycznie znamienne poprawę PFS (HR=0,58 (95% CI 0,43-0,80), p=0,0009) przy medianie PFS wynoszącej 7,0 miesiąca w grupie olaparybu w porównaniu z 4,2 miesiąca w grupie TPC - Wynik ten został potwierdzony zarówno przez dane dotyczące PFS w ocenie badacza (HR=0,50, 95% CI 0,36-0,68, p<0,0001), jak i przez wszystkie analizy wrażliwości.

Leczenie olaparybem wydłużyło PF2, wykazując ciągłą i spójną korzyść kliniczną ze stosowania olaparybu, trwającą nadal po wystąpieniu progresji (HR: 0,57, 95% CI 0,40-0,83, P=0,0033).

Mediana OS w grupie otrzymującej olaparyb wyniosła 19,3 miesiąca w porównaniu z 17,1 miesiąca w grupie TPC (HR= 0,9 (95% CI 0,66-1,23)); różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej p=0,51.

Pacjenci leczeni olaparybem mieli znamienne lepszą jakość życia związaną ze stanem zdrowia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi TPC, co stanowi klinicznie znaczącą korzyść dla pacjentów”.

W Agencji nie oceniano produktu leczniczy Lynparza (olaparyb) we wskazaniu rak piersi.

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)”.

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50). Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Trójjemny rak piersi (ang. triple negative breast cancer, TNBC)

to podtyp immunohistochemiczny raka piersi, który wykazuje brak receptorów steroidowych — estrogenowego i progesteronowego (ER/PgR) oraz nadekspresji receptora ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2 (HER-2).

Według PTOK 2019 rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (standaryzacja na świat) kobiet na raka piersi w 2016 roku wyniósł 54,04/100 000 i był wyższy od oszacowanego w 2014 r. (51,6/100 000 kobiet). Szczyt zachorowań przypada na 55-69 rok życia.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest starszy wiek, nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2), rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku, menarche we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza, długotrwała antykoncepcja hormonalna (w niewielkim stopniu), nadwaga i otyłość, ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego (radioterapia na obszar klatki piersiowej przed 30. rż.) i niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi (atypowa hiperplazja, przedinwazyjny rak zrazikowy piersi).

Zespół najwyższej predyspozycji genetycznej najczęściej wiąże się z obecnością mutacji w supresorowych genach o wysokiej penetracji: BRCA1 i BRCA2. Nosicielstwo tych mutacji w ogólnej populacji chorych na raka piersi wynosi zaledwie 3–5%, ale wiąże się z ponad 10-krotnie wyższym ryzykiem zachorowania.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu włączono rejestracyjne randomizowane badanie III fazy OlympiAD. W badaniu tym olaparyb porównywano z terapią standardową, zdefiniowaną jako chemioterapia w postaci monoterapii z zastosowaniem jednej z trzech substancji: kapecytabiny, erybuliny lub winorelbiny. Do badania kwalifikowano chorych z przerzutowym rakiem piersi HER2 ujemnym (trójujemnym lub z ekspresją receptorów hormonalnych) i z obecnością mutacji BRCA, u których zastosowano nie więcej niż dwa schematy chemioterapii w ramach leczenia choroby przerzutowej.

Do badania zakwalifikowano 302 pacjentów, których losowo przydzielono w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt Lynparza (w dawce 300 mg [2 tabletki po 150 mg] dwa razy na dobę) lub do grupy otrzymującej chemioterapię wybraną przez lekarza (kapecytabina 42%, erybulina 17% lub winorelbina 35%) aż do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Stratyfikacja pacjentów uwzględniała: wcześniejsze otrzymywanie schematów chemioterapii z powodu rozsialego raka piersi (tak/nie), obecność receptorów hormonalnych (HR) w porównaniu z potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC), wcześniejsze leczenie związkami platyny z powodu raka piersi (tak/nie). Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby, oceniany przez zaślepioną niezależną komisję BICR.

Z racji wnioskowanego wskazania, w wynikach wyszczególniono dane dla dwóch podgrup: BRCA1+ oraz z potrójnie ujemnym rakiem piersi.

W badaniu OlympiAD wykazano, iż stosowanie olaparybu wiąże się z istotnie statystycznym mniejszym ryzykiem progresji lub zgonu w porównaniu do chemioterapii, zarówno w populacji ogólnej badania, jak i w podgrupach z mutacją BRCA1 oraz z trójujemnym rakiem piersi. W subpopulacji z potrójnie ujemnym rakiem piersi ryzyko progresji lub zgonu było niższe o 57% (HR=0,43 [95%CI: 0,29;0,63]), a w subpopulacji z obecnością mutacji BRCA1 o 46% (HR=0,54 [95%CI: 0,37;0,79]). Wartość HR PFS dla populacji całkowitej wyniosła 0,58 [95%CI:0,43;0,80; p<0,001].

Końcowa analiza OS wykazała, że mediana przeżycia całkowitego w populacji ogólnej była dłuższa w grupie olaparybu w porównaniu do standardowej terapii (19,3 mies. vs. 17,1 mies.), przy czym różnica nie była istotna statystycznie (HR= 0,90; 95% CI: 0,66;1,23; p=0,513). Istotnych statystycznie różnic w zakresie OS nie odnotowano także ani w subpopulacji chorych z trójujemnym rakiem piersi (mediana OS wyniosła 17,4 mies. w grupie badanej i 14,9 mies. w grupie kontrolnej, HR=0,93 [95%CI: 0,62;1,43]), ani w podgrupie pacjentów z mutacją BRCA1 (HR= 0,83 [95%CI: 0,57;1,25]).

Według oceny niezależnej komisji BICR, odpowiedź na leczenie odnotowano u 59,9% chorych w ramieniu olaparybu oraz u 28,8% chorych w grupie terapii standardowej. Całkowita odpowiedź wystąpiła u 9,0% i 1,5% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 6,4 miesiąca wśród chorych stosujących olaparyb i 7,1 miesiąca w grupie otrzymujących chemioterapię.

W badaniu OlympiAD zdarzenia niepożądane wystąpiły u 97,6% w grupie olaparybu oraz 95,6% w grupie chemioterapii. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń wśród chorych stosujących olaparyb należały: nudności

(58,0%), anemia (40,0%) oraz wymioty (32,2%). Zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia odnotowano u 38% oraz 49,5% pacjentów odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Najczęściej występującym zdarzeniem ≥ 3 stopnia w ramieniu olaparybu była anemia (16,1%), zaś w ramieniu chemioterapii neutropenia (26,4%).

W ramach wyszukiwania odnaleziono także przegląd systematyczny z metaanalizą **Wang 2020**, w którym porównywano olaparyb z innym inhibitorem PARP – talazoparybem. Metaanaliza została oparta na dwóch badaniach rejestracyjnych: wskazanym wyżej OlympiAD dla olaparybu oraz EMBRACA dotyczącym talazoparybu. Należy zaznaczyć, iż w metaanalizie nie uwzględniono końcowych wyników badania OlympiAD. Wyniki metaanalizy wykazały brak istotnych statystycznie różnic dla porównania olaparyb vs. talazoparyb dla każdego z punktów końcowych, tj. przeżycia bez progresji PFS, przeżycia całkowitego OS oraz odpowiedzi na leczenie ORR.

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 dziedzicznymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym produktu leczniczego Lynparza (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

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, odnaleziono wytyczne kliniczne (PTOK, ESMO) oraz historię leczenia pacjentki po wystąpieniu wznowy można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej, wskazany w europejskich wytycznych **talazoparyb (Talzenna)** może stanowić technologię opcjonalną dla wnioskowanej terapii.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii olaparybem (Lynparza) wynosi: ████████ PLN brutto i jest on wyższy od kosztu oszacowanego na podstawie Obwieszczenia MZ.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest talazoparyb (Talzenna), natomiast ze względu na brak informacji odnośnie ceny produktu Talzenna, odstąpiono od szacowania 3 miesięcznego kosztu.

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 ramach oceny konkurencyjności cenowej.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 23.11.2020 r., znak PLD.4530.3592.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 23.11.2020 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, olaparyb, tabletki powlekane 150 mg, we wskazaniu: **trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10: C50)** w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekových (RDTL).

Przebieg leczenia:

„Chora wyjściowo z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lewej z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych i podobojczykowych rozpoznany w lipcu 2020. Rak piersi lewej. T2N2M0

Histopatologia: 246052 Carcinoma mammae invasivum G3, ER+ słabo dodatni 50%, PGR ujemny, Ki 67 + 70%, HER2-1+”.

Historia leczenia do czasu wystąpienia wznowy w załączonym do opracowania wniosku o RDTL.

„Receptory ze wznowy - trójjemny rak piersi z wysokim Ki 67”.

Po wystąpieniu wznowy chora otrzymała następujące schematy:

- cisplatyna + gemcytabina;
- kapecytabina + vinorelbina + cyklofosfamid;
- paklitaksel monoterapia, karboplatyna + cyklofosfamid.

„Obecnie kolejna progresja rozległy wysiew drobnoguzkowy obejmujący powłoki brzuszne, tułów, lewą kończynę górną z obrzękiem limfatycznym i bólem w zakresie zmian nowotworowych. Badania krwi w normie, chora w dobrym stanie ogólnym. Chora ma wskazania do leczenia olaparybem (Lynparza) ze względu na obecność mutacji BRCA1. Chora wyczerpała możliwości chemioterapii. Jest młoda w bardzo dobrym stanie ogólnym, aktywna zawodowo”.

Opinia konsultanta:

Dr n. med. Elwira Matuszewska konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej potwierdziła zasadność wniosku.

Uzasadnienie wniosku: „Olaparyb jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu chorych z dziedzicznymi mutacjami BRCA1/2 (HER2 ujemnych) w stadium miejscowego zaawansowania lub przerzutowych, uprzednio leczonych antracykliną i taksanem.

Badanie rejestracyjne olaparybu OlympiAD wykazało statystycznie znamienne poprawę PFS (HR=0,58 (95% CI 0,43-0,80), p=0,0009) przy medianie PFS wynoszącej 7,0 miesiąca w grupie olaparybu w porównaniu z 4,2 miesiąca w grupie TPC - Wynik ten został potwierdzony zarówno przez dane dotyczące PFS w ocenie badacza (HR=0,50, 95% CI 0,36-0,68, p<0,0001), jak i przez wszystkie analizy wrażliwości.

Leczenie olaparybem wydłużyło PF2, wykazując ciągłą i spójną korzyść kliniczną ze stosowania olaparybu, trwającą nadal po wystąpieniu progresji (HR: 0,57, 95% CI 0,40-0,83, P=0,0033).

Mediana OS w grupie otrzymującej olaparyb wyniosła 19,3 miesiąca w porównaniu z 17,1 miesiąca w grupie TPC (HR= 0,9 (95% CI 0,66-1,23)); różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej p=0,51.

Pacjenci leczeni olaparybem mieli znamienne lepszą jakość życia związaną ze stanem zdrowia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi TPC, co stanowi klinicznie znaczącą korzyść dla pacjentów”.

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

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

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50). Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Trójujemny rak piersi (ang. triple negative breast cancer, TNBC) to podtyp immunohistochemiczny raka piersi, który wykazuje brak receptorów steroidowych — estrogenowego i progesteronowego (ER/PgR) oraz nadekspresji receptora ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2 (HER-2).

Według PTOK 2019 rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Najnowsze dane KRN wskazują, że w Polsce w 2016 roku na nowotwór złośliwy sutka zachorowało 18 615 kobiet (23% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet) oraz 149 mężczyzn. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (standaryzacja na świat) kobiet na raka piersi w 2016 roku wyniósł 54,04/100 000 i był wyższy od oszacowanego w 2014 r. (51,6/100 000 kobiet). Szczyt zachorowań przypada na 55-69 rok życia.

W 2016 r. odnotowano 6493 zgony kobiet z powodu raka piersi, co stanowiło drugą przyczynę zgonów wśród kobiet (14,5% wszystkich zgonów wśród kobiet, standaryzowany współczynnik umieralności 14,9/100 000 – zbliżony od odnotowanego w 2014 roku – 14,8/100 000).

Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest starszy wiek, nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2), rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku, menarche we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza, długotrwała antykoncepcja hormonalna (w niewielkim stopniu), nadwaga i otyłość, ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego (radioterapia na obszar klatki piersiowej przed 30. rż.) i niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi (atypowa hiperplazja, przedinwazyjny rak zrazikowy piersi).

Zespół najwyższej predyspozycji genetycznej najczęściej wiąże się z obecnością mutacji w supresorowych genach o wysokiej penetracji: BRCA1 i BRCA2. Nosicielstwo tych mutacji w ogólnej populacji chorych na raka piersi wynosi zaledwie 3–5%, ale wiąże się z ponad 10-krotnie wyższym ryzykiem zachorowania.

Źródło: Opracowanie OT.4320.15.2020, PTOK 2019, M. Ryś-Bednarska 2012

Rokowanie

Wg VIII edycji klasyfikacji AJCC wyróżnia się dwa sposoby oceny stopnia zaawansowania klinicznego raka piersi. Pierwszy dotyczy określenia zaawansowania klinicznego według anatomicznej klasyfikacji TNM, drugi zaleca stosowanie rokowniczego stopnia zaawansowania klinicznego, zawierającego dodatkowo ocenę stopnia złośliwości, stanu receptorów ER, PgR i HER2, a także ewentualnie profilu molekularnego Oncotype DX.

Do najważniejszych czynników klinicznych o znaczeniu rokowniczym (określenie ryzyka nawrotu lub zgonu) należą:

- wielkość guza;
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka;
- liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy;
- stan receptora estrogenowego ER (ang. estrogen receptor) i progesteronowego PgR (ang. progesteron receptor);
- naciekanie okołuzowych naczyń chłonnych i żylnych;
- stan receptora ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2 (ang. human epidermal receptor-2);
- stopień proliferacji na podstawie wskaźnika Ki-67.

Ważnym czynnikiem predykcyjnym (określenie przewidywanej odpowiedzi na leczenie) u chorych na raka piersi jest stan receptorów steroidowych (ER i PgR). Chore bez ekspresji ER i PgR są niepodatne na leczenie hormonalne (HTH), natomiast ich ekspresja wiąże się z mniejszą wrażliwością na chemioterapię (CTH) i lepszym rokowaniem.

Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Większość nawrotów (85%) występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetek 5 letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

Źródło: Opracowanie OT.4320.15.2020, PTOK 2019

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Skutkiem następstw ocenianej choroby jest: przedwczesny zgon 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, tabletki powlekane 150 mg
Wnioskowane wskazanie	trójmiejowy rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10: C50)
Wskazania zarejestrowane	<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> <p>Rak gruczołu krokowego</p> <p>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.</p>
Wnioskowane dawkowanie	300 mg 2 x na dobę
Droga podania	produkt Lynparza jest przeznaczony do podawania doustnego
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Wskazanie zarejestrowane dla produktu Lynparza jest szersze niż wskazanie, którego dotyczy niniejsze opracowanie. Zgodnie z zapisami ChPL 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, natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy trójujemnego raka piersi z mutacją BRCA1.

Zgodnie z opisem badania rejestracyjnego OlympiAD bezpieczeństwo stosowania i skuteczność olaparybu oceniano w populacji pacjentów z mutacjami gBRCA1/2, u których występował HER2-ujemny rozsiały rak piersi. Stratyfikacja pacjentów uwzględniała: wcześniejsze otrzymywanie schematów chemioterapii z powodu rozsiałego raka piersi (tak/nie), obecność receptorów hormonalnych (HR) w porównaniu z potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC), wcześniejsze leczenie związkami platyny z powodu raka piersi (tak/nie). W badaniu tym odsetek chorych z mutacją BRCA1 wynosił 57,1% w grupie olaparybu i 52,6% w grupie chemioterapii. Z kolei odsetek pacjentów z potrójnie negatywną obecnością receptorów hormonalnych wynosił 49,8% i 49,5% odpowiednio w ramieniu badanym i kontrolnym.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu we wskazaniu trójjemny rak piersi z mutacją BRAC1 wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.12.2020 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 trójjemnym rakiem piersi z mutacją BRAC1 (ICD-10: C50) W przypadku braku odnalezienia dowodów zgodnych z wnioskowanym wskazaniem dopuszczono możliwość włączenia danych dla populacji szerszej.	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Olaparyb w dawce 300 mg dwa razy na dobę	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	Dowolny	niezgodny z tym wskazaniem w kryteriach włączenia
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"> publ kacje w postaci abstraktu, publ kacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono randomizowane badanie kliniczne **OlympiAD**. OlympiAD było badaniem otwartym III fazy, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w porównaniu do terapii standardowej. Terapię standardową zdefiniowano jako chemioterapię w postaci monoterapii z zastosowaniem jednej z trzech substancji: kapecytabiny, erybuliny lub winorelbiny. Do badania kwalifikowano chorych z przerzutowym rakiem piersi HER2 ujemnym (trójjemnym lub z ekspresją receptorów hormonalnych) i z obecnością mutacji BRCA, u których zastosowano nie więcej niż dwa schematy chemioterapii w ramach leczenia choroby przerzutowej. Stratyfikacja pacjentów uwzględniała: wcześniejsze otrzymywanie schematów chemioterapii z powodu rozlanego raka piersi (tak/nie), obecność receptorów hormonalnych (HR) w porównaniu z potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC), wcześniejsze leczenie związkami platyny z powodu raka piersi (tak/nie). Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby, oceniany przez zaślepioną niezależną komisję BICR.

Charakterystykę badania OlympiAD przedstawiono w poniższej tabeli.

W ramach wyszukiwania odnaleziono także przegląd systematyczny z metaanalizą Wang 2020, w którym porównywano olaparyb z innym inhibitorem PARP – talazoparybem. Metaanaliza została oparta na dwóch badaniach rejestracyjnych: wskazanym wyżej OlympiAD dla olaparybu oraz EMBRACA dotyczącym talazoparybu. Należy zaznaczyć, iż w metaanalizie nie uwzględniono końcowych wyników badania OlympiAD. Główne wyniki i wnioski z metaanalizy przedstawiono w rozdz. 3.2. Dodatkowe informacje.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu – badanie OlympiAD

Badanie	Metodyka	Populacja																					
<p>OlympiAD (Robson 2017, Robson 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p>	<p>Badanie RCT III fazy, otwarte, międzynarodowe i wieloośrodkowe.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>Robson 2017 (data odcięcia 09.12.2016): mediana follow-up 14,5 mies. w grupie badanej oraz 14,1 mies. w grupie kontrolnej</p> <p>Robson 2019 (data odcięcia 25.09.2017): mediana follow-up 18,9 mies. w grupie badanej oraz 15,5 mies. w grupie kontrolnej; końcowa analiza OS: odpowiednio 25,3 mies. i 26,3 mies.</p> <p><u>Interwencja (randomizacja 2:1 do następujących grup):</u></p> <p>Grupa badana: olaparyb 300 mg dwa razy dziennie</p> <p>Grupa kontrolna: terapia standardowa – jeden z trzech schematów chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kapecytabina podawana doustnie w dawce 2500 mg/m² powierzchni ciała na dobę (podzielona na dwie dawki) przez 14 dni, co 21 dni, lub • mesylan erybuliny podawany dożylnie w dawce 1,4 mg/m² 1 i 8 dnia, co 21 dni, lub • winorelbina podawana dożylnie w dawce 30 mg/m² 1 i 8 dnia, co 21 dni. <p>Przypisane leczenie było kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Przejsie do grupy olaparybu (crossover) w trakcie badania nie był dopuszczalny.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥18 lat; • rak piersi z przerzutami HER2 ujemny, z obecnością receptorów hormonalnych (estrogenowego, progesteronowego lub obu) lub trójjemny; • pacjenci z potwierdzoną obecnością mutacji germinacyjnej BRCA lub z podejrzeniem występowania tej mutacji – obecność mutacji potwierdzano przez testy wykonywane centralnie lub lokalnie; • chorzy, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii z powodu przerzutów i otrzymali leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe lub leczenie przerzutów z zastosowaniem antracykliny (chyba, że było to przeciwwskazane) i taksanu. • Pacjentki z dodatnim receptorem hormonalnym: co najmniej jedna terapia hormonalna, w trakcie której wystąpiła progresja (leczenie adjuwantowe lub leczenie choroby przerzutowej), chyba że terapia hormonalna została uznana za niewłaściwą; • wcześniejsze leczenie z zastosowaniem platyny było dozwolone jeśli w trakcie leczenia nie wystąpiła progresja (choroba przerzutowa) lub jeśli upłynęło co najmniej 12 mies. od ostatniej dawki (leczenie neoadjuwantowe/adjuwantowe). <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa badana: 205 Grupa kontrolna: 97 (kapecytabina 42%, erybulina 17% lub winorelbina 35%)</p> <table border="1" data-bbox="884 1191 1445 1464"> <thead> <tr> <th colspan="2">Parametr</th> <th>Olaparyb, N=205</th> <th>Terapia standardowa, N=97</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Rodzaj mutacji BRCA, n (%)</td> <td>BRCA1</td> <td>117 (57,1)</td> <td>51 (52,6)</td> </tr> <tr> <td>BRCA2</td> <td>84 (41,0)</td> <td>46 (47,4)</td> </tr> <tr> <td>obie</td> <td>4 (2,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Status receptora hormonalnego, n (%)</td> <td>pozytywny</td> <td>103 (50,2)</td> <td>49 (50,5)</td> </tr> <tr> <td>trójjemny</td> <td>102 (49,8)</td> <td>48 (49,5)</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr		Olaparyb, N=205	Terapia standardowa, N=97	Rodzaj mutacji BRCA, n (%)	BRCA1	117 (57,1)	51 (52,6)	BRCA2	84 (41,0)	46 (47,4)	obie	4 (2,0)	0	Status receptora hormonalnego, n (%)	pozytywny	103 (50,2)	49 (50,5)	trójjemny	102 (49,8)	48 (49,5)
Parametr		Olaparyb, N=205	Terapia standardowa, N=97																				
Rodzaj mutacji BRCA, n (%)	BRCA1	117 (57,1)	51 (52,6)																				
	BRCA2	84 (41,0)	46 (47,4)																				
	obie	4 (2,0)	0																				
Status receptora hormonalnego, n (%)	pozytywny	103 (50,2)	49 (50,5)																				
	trójjemny	102 (49,8)	48 (49,5)																				

Ograniczenia jakości odnalezionego badania:

- badanie OlympiAD było badaniem otwartym, natomiast analiza pierwszorzędowego punktu końcowego PFS przeprowadzona była przez niezależnym zaślepionym komitetem BICR;
- badaniem OlympiAD objęta była populacja szersza niż wnioskowana – do badania kwalifikowano pacjentów z mutacją BRCA 1 i 2 oraz zarówno z trójjemnym rakiem piersi jak i z ekspresją receptorów hormonalnych (estrogenowego i/lub progesteronowego). Tymczasem u pacjentki, której dotyczy wniosek występuje trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1. Warto jednak zaznaczyć, że około połowa badanej kohorty miała status receptora hormonalnego potrójnie ujemny, a także u ponad połowy chorych obecna była mutacja BRCA1. Dostępne były wyniki dla subpopulacji wyodrębnionych ze względu na typ mutacji BRCA oraz ze względu na status receptorów hormonalnych; natomiast wyniki dla subpopulacji mającej jednocześnie raka piersi potrójnie ujemnego z mutacją BRCA1 nie były dostępne;
- do badania OlympiAD kwalifikowano pacjentów, u których w leczeniu choroby przerzutowej zastosowano uprzednio nie więcej niż 2 schematy chemioterapii, zaś w pacjentka, której dotyczy wniosek otrzymała więcej linii leczenia.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

WYNIKI BADANIA OlympiAD

Badanie OlympiAD przedstawiono w trzech publikacjach: Robson 2017 – pierwotna analiza skuteczności i bezpieczeństwa, Robson 2019a – finalne wyniki w zakresie przeżycia całkowitego oraz Robson 2019b – ocena jakości życia.

Wyniki z zakresu PFS oraz odpowiedzi na leczenie zostały przedstawione w publikacji Robson 2017 dla daty odcięcia 09.12.2016 r. Dane końcowe dla OS przedstawiono w publikacji Robson 2019 z datą odcięcia 25.09.2017 r.

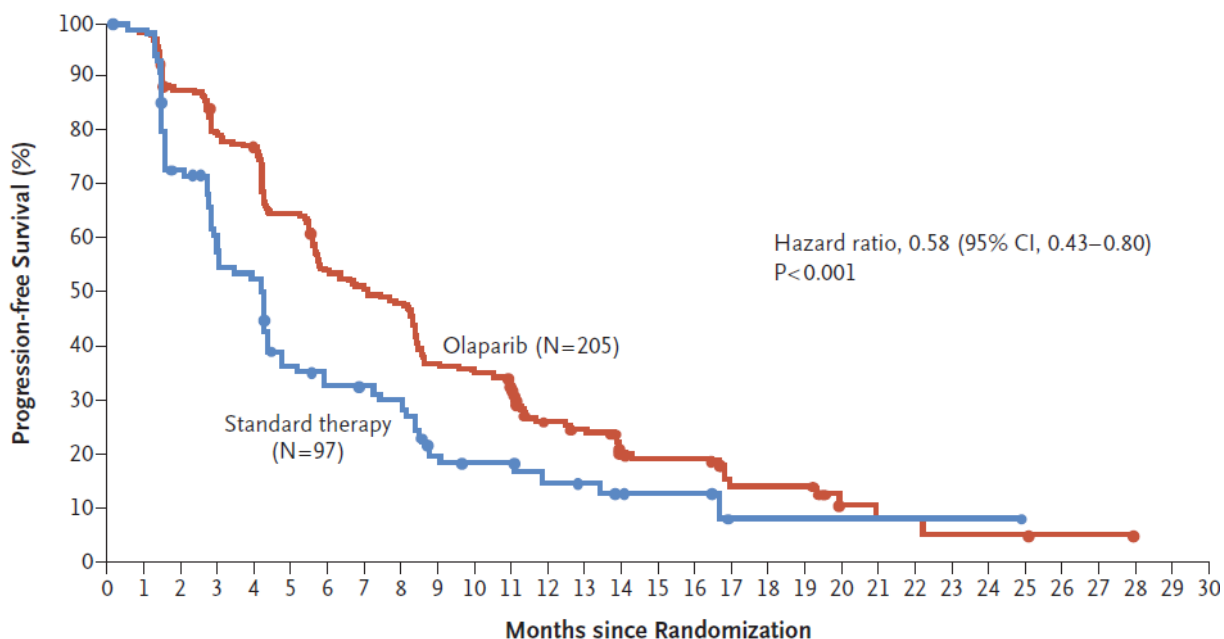
Mając na uwadze, że analizowane wskazanie obejmuje raka piersi jednocześnie trójujemnego i z mutacją BRCA1, analizę skuteczności z badania OlympiAD przedstawiono z wyszczególnieniem takich subpopulacji, tam gdzie było to możliwe.

➤ Skuteczność

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Przeżycie wolne od progresji oceniane było przez zaślepioną niezależną komisję, BICR. Mediana PFS w populacji ogólnej badania OlympiAD wyniosła 7,0 miesięcy w ramieniu olaparybu oraz 4,2 miesiące w grupie terapii standardowej, a różnica była istotna statystycznie. Wykazano, że stosowanie olaparybu wiązało się z redukcją ryzyka progresji lub zgonu wynoszącą 42% (HR=0,58; 95%CI:0,43;0,80; p<0,001).

A Progression-free Survival



No. at Risk

Olaparib	205	201	177	159	154	129	107	100	94	73	69	61	40	36	23	21	21	11	11	11	4	3	3	2	2	1	1	1	0
Standard therapy	97	88	63	46	44	29	25	24	21	13	11	11	8	7	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0

Rysunek 1. Przeżycie wolne od progresji oceniane przez niezależny komitet BICR – populacja ogólna badania OlympiAD (Robson 2017).

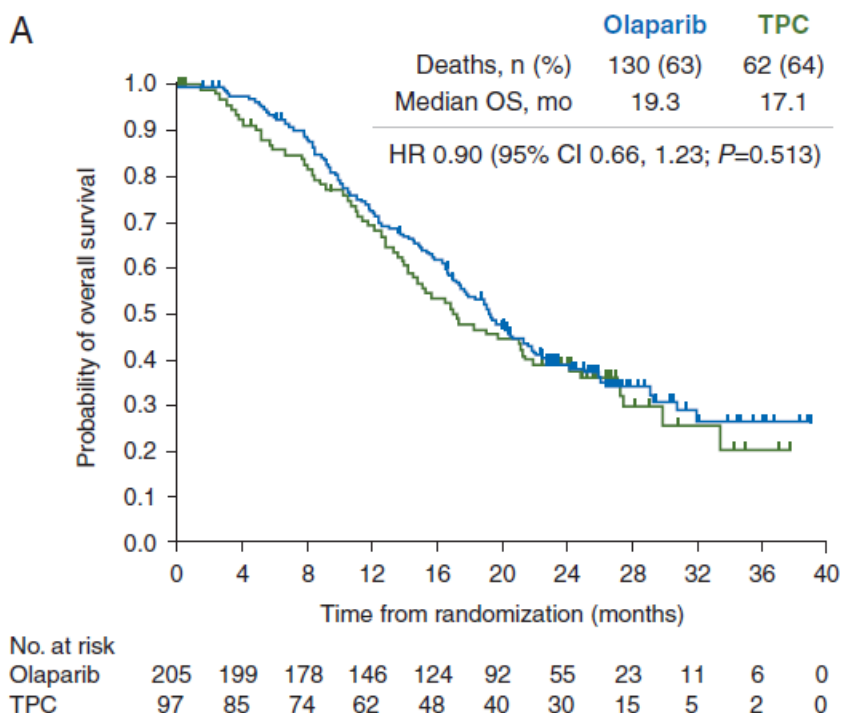
Analiza podgrup wykazała, że zarówno wśród chorych z rakiem piersi trójujemnym, jak i wśród chorych z mutacją BRCA1 stosowanie olaparybu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia progresji w porównaniu do chemioterapii: w subpopulacji z potrójnie ujemnym rakiem piersi ryzyko progresji lub zgonu było niższe o 57% (HR=0,43 [95%CI: 0,29;0,63]), a w subpopulacji z obecnością mutacji BRCA1 o 46% (HR=0,54 [95%CI: 0,37;0,79]).

Subgroup	Olaparib	Standard Therapy	Hazard Ratio (95% CI)
	no. of patients with events/total no. (%)		
All patients	163/205 (79.5)	71/97 (73.2)	0.58 (0.43–0.80)
Previous chemotherapy for metastatic breast cancer			
Yes	119/146 (81.5)	51/69 (73.9)	0.65 (0.47–0.91)
No	44/59 (74.6)	20/28 (71.4)	0.56 (0.34–0.98)
Hormone-receptor status			
Hormone-receptor positive	82/103 (79.6)	31/49 (63.3)	0.82 (0.55–1.26)
Triple negative	81/102 (79.4)	40/48 (83.3)	0.43 (0.29–0.63)
Previous platinum-based therapy for breast cancer			
Yes	50/60 (83.3)	21/26 (80.8)	0.67 (0.41–1.14)
No	113/145 (77.9)	50/71 (70.4)	0.60 (0.43–0.84)
Measurable disease			
Yes	139/165 (84.2)	56/72 (77.8)	0.58 (0.43–0.80)
No	24/40 (60.0)	15/25 (60.0)	0.57 (0.30–1.12)
Progressive disease at the time of randomization			
Yes	127/159 (79.9)	53/73 (72.6)	0.60 (0.43–0.83)
No	36/46 (78.3)	18/24 (75.0)	0.72 (0.41–1.30)
BRCA mutation type			
BRCA1	94/114 (82.5)	41/50 (82.0)	0.54 (0.37–0.79)
BRCA2	64/84 (76.2)	30/45 (66.7)	0.68 (0.45–1.07)

Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji w wybranych podgrupach chorych (Robson 2017)

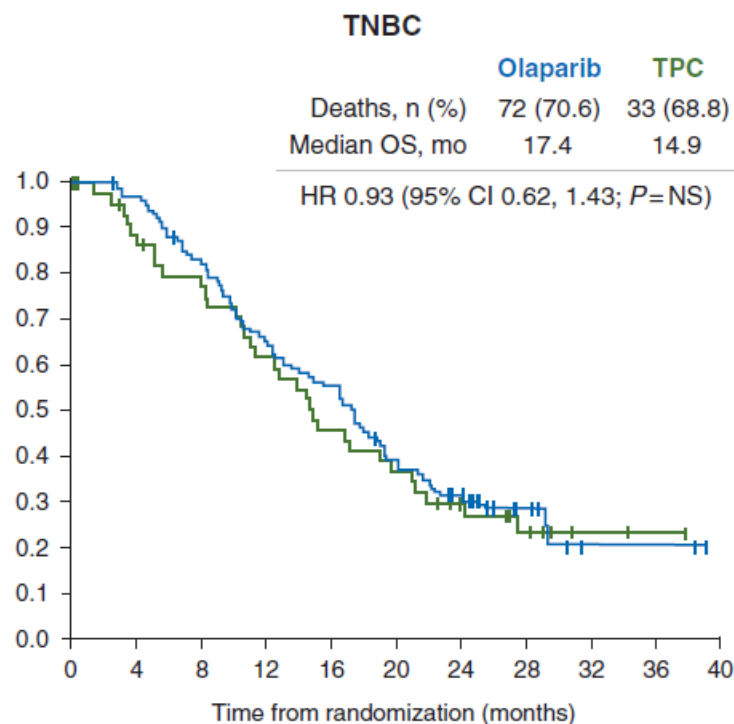
Przeżycie całkowite (OS)

Końcowa analiza OS wykazała, że mediana przeżycia całkowitego w populacji ogólnej była dłuższa w grupie olaparybu w porównaniu do standardowej terapii (19,3 mies. vs. 17,1 mies.), przy czym różnica nie była istotna statystycznie (HR= 0,90; 95% CI: 0,66;1,23; p=0,513).



Rysunek 3. Przeżycie całkowite w populacji ogólnej badania OlympiAD – ocena badacza (Robson 2019a)

Istotnych statystycznie różnic w zakresie OS nie odnotowano także ani w subpopulacji chorych z trójjemnym rakiem piersi (mediana OS wyniosła 17,4 mies. w grupie badanej i 14,9 mies. w grupie kontrolnej, HR=0,93 [95%CI: 0,62;1,43]), ani w podgrupie pacjentów z mutacją BRCA1 (HR= 0,83 [95%CI: 0,57;1,25]).



102	98	83	65	55	36	21	9	2	2	0
48	40	34	27	20	16	10	6	2	1	0

Rysunek 4. Przeżycie całkowite w podgrupie z potrójnie ujemnym rakiem piersi badania OlympiAD – ocena badacza (Robson 2019a).

Subgroup	No of patients with events/total no (%)		HR (95% CI)
	Olaparib	TPC	
All patients	130/205 (63%)	62/97 (64%)	0.90 (0.66, 1.23)
Received previous chemotherapy for metastatic breast cancer			
Yes (2nd-/3rd-line)	100/146 (69%)	41/69 (59%)	1.13 (0.79, 1.64)
No (1st-line)	30/59 (51%)	21/28 (75%)	0.51 (0.29, 0.90)
Receptor status			
ER and/or PgR positive	58/103 (56%)	29/49 (59%)	0.86 (0.55, 1.36)
ER and PgR negative	72/102 (71%)	33/48 (69%)	0.93 (0.62, 1.43)
Prior platinum for BC			
Yes	42/60 (70%)	19/26 (73%)	0.83 (0.49, 1.45)
No	88/145 (61%)	43/71 (61%)	0.91 (0.64, 1.33)
Measurable vs non measurable disease			
Measurable	112/165 (68%)	50/72 (69%)	0.85 (0.61, 1.19)
Non-measurable	18/40 (45%)	12/25 (48%)	0.90 (0.44, 1.91)
Progressive disease at randomization			
Yes	102/159 (64%)	48/73 (66%)	0.85 (0.61, 1.20)
No	28/46 (61%)	14/24 (58%)	1.08 (0.58, 2.11)
BRCA mutation type			
BRCA1	78/114 (68%)	37/50 (74%)	0.83 (0.57, 1.25)
BRCA2	47/84 (56%)	25/45 (56%)	0.90 (0.56, 1.48)

Rysunek 5. Analiza przeżycia całkowitego w wybranych podgrupach badania OlympiAD – ocena badacza (Robson 2019a)

Odpowiedź na leczenie

Zgodnie z publikacją Robson 2017, odpowiedź na leczenie w badaniu OlympiAD oceniano u chorych z mierzalną chorobą i było to 167 pacjentów w grupie olaparybu oraz 66 chorych w grupie kontrolnej

Według oceny niezależnej komisji BICR, odpowiedź na leczenie odnotowano u 59,9% chorych w ramieniu olaparybu oraz u 28,8% chorych w grupie terapii standardowej. Całkowita odpowiedź wystąpiła u 9,0% i 1,5%

odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 6,4 miesiąca wśród chorych stosujących olaparyb i 7,1 miesiąca w grupie otrzymujących chemioterapię.

Ocena badacza przedstawiona w publikacji Robson 2019a wykazała zbliżony do oceny BICR odsetek chorych z odpowiedzią w analizowanych grupach (57,6% vs. 22,2%). Mediana czasu trwania odpowiedzi w tej ocenie wyniosła 6,9 miesiąca oraz 4,5 miesiąca odpowiednio w ramieniu olaparybu i terapii standardowej. Szczegóły przedstawia poniższa tabela

Tabela 4. Ocena odpowiedzi na leczenie w badaniu OlympiAD – populacja ogólna.

Parametr	Olaparyb	Terapia standardowa
Ocena niezależnej komisji BICR*^		
Odpowiedź na leczenie, n/N (%) – populacja ogólna	100/167 (59,9%)	19/66 (28,8%)
Czas trwania odpowiedzi, mies. (IQR) – populacja ogólna	6,4 miesiąca (2,8;9,7)	7,1 miesiąca (3,2;12,2)
Ocena badacza**		
Odpowiedź na leczenie, n/N (%)	95/165 (57,6%)	16/72 (22,2%)
Czas trwania odpowiedzi, mies. (IQR)	6,9 miesiąca (2,8;10,1)	4,5 (2,7;8,5)

* publikacja Robson 2017; ** publikacja Robson 2019a; ^wg ChPL Lynparza: ORR w grupie olaparybu 87/167 (52%), w grupie chemioterapii 15/66 (23%); mediana DoR w grupie olaparybu 6,9 mies. (4,2;20,2), a w grupie chemioterapii 7,9 mies. (4,5;12,2)

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Lynparza w podgrupie pacjentów z TNBC (potrójnie ujemnym rakiem piersi) potwierdzony ORR wyniósł 48% (41/86) w grupie leczonej olaparybem i 12% (4/33) w grupie kontrolnej.

Jakość życia

Jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life). Pacjenci wypełniali kwestionariusz na początku badania (przed randomizacją), a następnie co 6 tygodni do wystąpienia progresji choroby. Możliwy od uzyskania wynik może wynosić od 0 do 100 punktów, przy czym im wyższa wartość tym lepsza jakość życia. Wzrost lub spadek wyniku o co najmniej 10 pkt względem wartości początkowej uznano za zmianę znaczącą klinicznie (poprawa/pogorszenie istotne klinicznie).

Początkowa średnia wartość (\pm SD) wynosiła 63,2 (\pm 21,0) pkt w grupie olaparybu oraz 63,3 (\pm 21,2) pkt w grupie terapii standardowej. Ogółem średnia zmiana (\pm SD) względem wartości początkowej wyniosła $3,9 \pm 1,2$ pkt w grupie olaparybu i $-3,6 \pm 2,2$ pkt w grupie standardowej terapii, co przełożyło się na istotną statystycznie różnicę wielkości 7,5 pkt między badanymi grupami [95%CI: 2,5;12,4; p = 0,004].

Odnotowano większy odsetek pacjentów wykazujących poprawę ogólnego stanu zdrowia/jakości życia w ramieniu olaparybu w porównaniu do chemioterapii (33,7% vs. 13,4%). Natomiast odsetek chorych z pogorszeniem stanu zdrowia/jakości życia był niższy w grupie badanej w porównaniu do standardowej terapii i wynosił odpowiednio 11,7% vs. 20,6%.

Mediana czasu do istotnego klinicznie pogorszenia stanu zdrowia/jakości życia nie została osiągnięta w grupie stosujących olaparyb, zaś w ramieniu chemioterapii wyniosła 15,3 miesiąca [HR= 0,44 [95% CI: 0,25;0,77]; p=0,004].

W przypadku oceny podskal dotyczących objawów i funkcjonowania, wyniki na niekorzyść olaparybu względem standardowej terapii odnotowano tylko w zakresie występowania nudności/wymiotów.

➤ **Bezpieczeństwo**

W badaniu OlympiAD zdarzenia niepożądane wystąpiły u 97,6% w grupie olaparybu oraz 95,6% w grupie chemioterapii. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń wśród chorych stosujących olaparyb należały: nudności (58,0%), anemia (40,0%) oraz wymioty (32,2%). Zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia odnotowano u 38% oraz 49,5% pacjentów odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Najczęściej występującym zdarzeniem ≥ 3 stopnia w ramieniu olaparybu była anemia (16,1%), zaś w ramieniu chemioterapii neutropenia (26,4%). Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 5. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu OlympiAD (Robson 2019a)

Punkt końcowy	Olaparyb, N=205		Terapia standardowa, N=91	
	Jakiegokolwiek stopnia, n (%)	≥3 stopnia, n (%)	Jakiegokolwiek stopnia, n (%)	≥3 stopnia, n (%)
AE ogółem	200 (97,6)	78 (38,0)	87 (95,6)	45 (49,5)
Nudności	119 (58,0)	0	32 (35,2)	1 (1,1)
Anemia	82 (40,0)	33 (16,1)	24 (26,4)	4 (4,4)
Neutropenia	56 (27,3)	19 (9,3)	45 (49,5)	24 (26,4)
Wymioty	66 (32,2)	0	14 (15,4)	1 (1,1)
Zmęczenie	61 (29,8)	7 (3,4)	22 (24,2)	1 (1,1)
Biegunka	42 (20,5)	1 (0,5)	20 (22,0)	0
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	1 (0,5)	0	19 (20,9)	2 (2,2)
Zmniejszona liczba białych krwinek	33 (16,1)	7 (3,4)	19 (20,9)	9 (9,9)
Ból głowy	42 (20,5)	2 (1,0)	14 (15,4)	2 (2,2)
Gorączka	30 (14,6)	0	16 (17,6)	0
Podwyższone ALT	24 (11,7)	3 (1,5)	16 (17,6)	1 (1,1)
Kaszel	35 (17,1)	0	6 (6,6)	0
Podwyższone AST	20 (9,8)	5 (2,4)	15 (16,5)	0
Zmniejszony apetyt	35 (17,1)	0	11 (12,1)	0
Zaparcia	26 (12,7)	1 (0,5)	12 (13,2)	0
Astenia	19 (9,3)	2 (1,0)	12 (13,2)	0
Łysienie	7 (3,4)	0	12 (13,2)	0
Infekcja górnych dróg oddechowych	27 (13,2)	1 (0,5)	9 (9,9)	0
Ból pleców	30 (14,6)	4 (2,0)	8 (8,8)	1 (1,1)
Zapalenie jamy ustnej	16 (7,8)	0	10 (11,0)	0
Ból stawów	23 (11,2)	1 (0,5)	9 (9,9)	1 (1,1)
Leukopenia	23 (11,2)	5 (2,4)	9 (9,9)	3 (3,3)
Przerwanie leczenia w wyniku AE	10 (4,9%)*		7 (7,7%)	

* jeden pacjent z ramienia olaparybu zmarł w wyniku sepsy, która rozpoczęła się 15 dni po przerwaniu leczenia, zdarzenie to nie zostało zakwalifikowane przez badacza jako związane z leczeniem; AE – zdarzenie niepożądane; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa

3.2. Dodatkowe informacje

Wang 2020

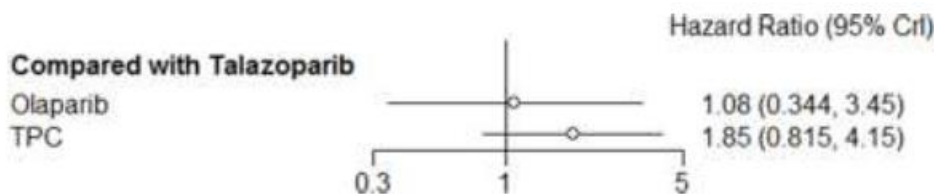
Cel i metodyka:

Przegląd systematyczny z metaanalizą, której celem było porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji dwóch inhibitorów PARP: olaparybu i talazoparybu w leczeniu chorych z rakiem piersi HER2- z obecnością mutacji BRAC.

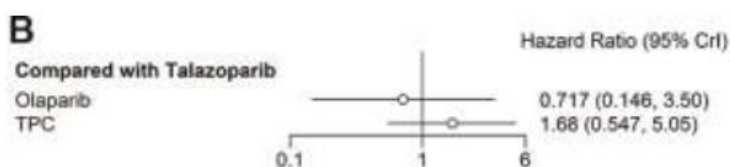
Do metaanalizy włączono dwa badania rejestracyjne RCT III fazy: OlympiAD oraz EMBRACA, w ramach których porównywano efektywności odpowiednio olaparybu i talazoparybu względem chemioterapii. Łącznie w obu w/w badaniach uczestniczyło 733 pacjentów.

Wyniki:

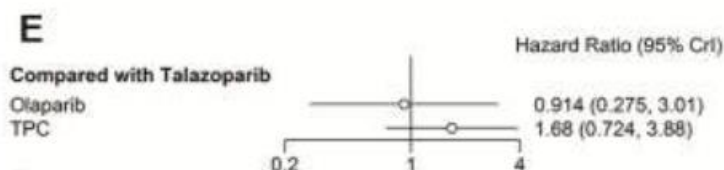
Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji, PFS. Analiza PFS dla porównania olaparybu względem talazoparybu nie wykazała różnic istotnych statystycznie zarówno w populacji ogólnej objętej badaniami, jak i w subpopulacjach z mutacją BRCA1 oraz z trójjemnym rakiem piersi. Wyniki przedstawiono na poniższych wykresach typu forest plot.



Rysunek 6. Analiza PFS – populacji ogólna uwzględnionych badań

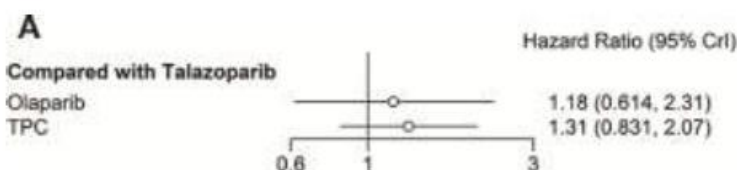


Rysunek 7. Analiza PFS – subpopulacja z potrójnie negatywnym rakiem piersi



Rysunek 8. Analiza PFS – subpopulacja z mutacją BRCA1

Analiza drugorzędowych punktów końcowych, jakimi było przeżycie całkowite OS oraz odpowiedź na leczenie ORR, także nie wykazała istotnych statystycznie różnic dla porównania olaparybu vs. talazoparybu. Szczegółowe wyniki dla OS przedstawiono na poniższym wykresie. W zakresie ORR, uzyskana wartość OR wyniosła 0,83 [95%CI: 0,05;12,64].



Rysunek 9. Analiza OS – populacja ogólna uwzględnionych badań

Z kolei analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie olaparybu wiązało się z mniejszym ryzykiem zarówno niedokrwistości 3–4 stopnia (OR = 0,34; 95% CI: 0,003;34,94), jak i anemii dowolnego stopnia (OR = 0,37; 95% CI: 0,02;6,81) w porównaniu z talazoparybem. Olaparyb wykazywał również niższe ryzyko neutropenii 3–4 stopnia (OR = 0,57; 95% CI: 0,06;5,75) w porównaniu z talazoparybem.

Wnioski:

Zarówno talazoparyb, jak i olaparyb mają podobną skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję u chorych z przerzutowym lub zaawansowanym HER2-ujemnym rakiem piersi z mutacją BRCA. W celu określenia optymalnego wyboru leczenia istnieje potrzeba przeprowadzenia randomizowanych badań na dużych próbach bezpośrednio porównujących oba leki.

Informacje na podstawie ChPLPodsumowanie 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 dziedzicznymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym produktu leczniczego Lynparza (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W 15.12.2020 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/dla_lekarzy/aktualne_zalecenia_i_standardy
- ogólnoeuropejskie: European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/guidelines>

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 2018 (Polska)</p>	<p><u>Leczenie miejscowych lub regionalnych nawrotów</u></p> <p>Polskie wytyczne szczegółowo odnoszą się do opcji klinicznych możliwych do zastosowania w ramach systemowego leczenia okołoperacyjnego lub leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień T3N0 i III), natomiast wytyczne nie przedstawiają rekomendacji w przypadku wystąpienia nawrotu u pacjentów z trójjemnym rakiem piersi lub z obecnością mutacji genów BRCA1/2.</p> <p><u>Leczenie uogólnionego raka piersi (z uwzględnieniem raka piersi ER/PgR-ujemny lub ER/PgR-dodatni i oporny na hormonoterapię, HER2-ujemny)</u></p> <p>U chorych na trójjemnego raka lub raka na podłożu mutacji BRCA1/2 w I linii leczenia należy rozważyć zastosowanie pochodnych platyny (II, B).</p> <p>W kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną CHT niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny (II, B).</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p>50. Dowody z co najmniej jednego dużego badania z randomizacją o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanalizy dobrze prowadzonych badań z randomizacją bez różnorodności.</p> <p>II. Małe badania z losowym doбором chorych lub duże próby losowe z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) albo metaanaliza takich prób lub prób z wykazami niejednorodności.</p> <p>III. Prospektywne badania kohortowe.</p> <p>IV. Retrospektywne badania kohortowe lub analizy przypadków.</p> <p>V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p>A. Silne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną — postępowanie zdecydowanie zalecane.</p> <p>B. Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną — postępowanie ogólnie zalecane.</p> <p>C. Niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność lub korzyść, które nie przewyższają ryzyka bądź wad (zdarzenia niepożądane, koszty) — zazwyczaj niezalecane.</p> <p>D. Umiarkowane dowody na skuteczność lub niekorzystny wynik — zazwyczaj niezalecane.</p> <p>E. Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystny wynik — zdecydowanie niezalecane</p>
<p>ESMO 2020 (Europa)</p>	<p><u>Leczenie zaawansowanego raka piersi z mutacjami w genie BRCA lub trójjemnego zaawansowanego raka piersi</u></p> <p>Inhibitory PARP (olaparyb albo talazoparyb) są preferowaną opcją u pacjentów z trójjemnym zaawansowanym rakiem piersi z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2. IA</p> <p><u>Siła dowodów:</u></p> <p>I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności;</p> <p>II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność;</p> <p>III – prospektywne badania kohortowe;</p> <p>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne ;</p> <p>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</p> <p>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</p> <p>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad opcjonalne;</p> <p>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;</p> <p>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</p>

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; ESMO – European Society for Medical Oncology; RTH/RT – radioterapia; CRTH – chemioradioterapia; ChT – chemioterapia;

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ, pacjent po wystąpieniu wznowy otrzymał co najmniej trzy schematy chemioterapii (cisplatyna + gemcytabina; kapecytabina + vinorelbina + cyklofosfamid; paklitaksel monoterapia, karboplatyna + cyklofosfamid).

Polskie oraz europejskie rekomendacje kliniczne nie wskazują konkretnych schematów w IV rzucie dla nawrotowego zaawansowanego raka piersi (z obecnością mutacji BRCA1/2 i HER2-ujemnym).

Europejskie wytyczne opierając się na wynikach badań EMBRACA i OlympiAD, rekomendują stosowanie inhibitorów PARP (olaparyb albo talazoparyb) u pacjentów z trójujemnym zaawansowanym rakiem piersi z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2 (siła dowodów **IA**).

Aktualnie żaden z rekomendowanych przez europejskie wytyczne inhibitorów PARP (olaparyb, talazoparyb) nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z m.in. 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 (PTOK, ESMO) oraz historię leczenia pacjentki po wystąpieniu wznowy można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej, wskazany w europejskich wytycznych **talazoparyb (Talzenna)** może stanowić technologię opcjonalną dla wnioskowanej terapii.

5.1. Efektywność kliniczna technologii alternatywnej

Skuteczność i bezpieczeństwo talazoparybu na podstawie ChPL Talzenna

➤ Skuteczność

Badanie III fazy z randomizacją EMBRACA

Badanie kliniczne EMBRACA było otwartym, wielośrodkowym badaniem klinicznym z randomizacją, prowadzonym w 2 grupach równoległych, w którym oceniano skuteczność stosowania produktu Talzenna w porównaniu z chemioterapią (kapecytabiną, eribuliną, gemcytabiną, winorelbina) u pacjentów z HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, u których występowały mutacje germinalne w genach BRCA i którzy wcześniej nie byli leczeni więcej niż 3 schematami chemioterapii cytotoksycznej z powodu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nowotworu. Jednym z warunków udziału w tym badaniu było wcześniejsze przebycie chemioterapii opartej na antracyklinach i (lub) taksanach (chyba, że była ona przeciwwskazana) w ramach leczenia neoadjuwantowego, adjuwantowego i (lub) leczenia choroby przerzutowej. U pacjentów, u których stosowano wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej, nie mogły w trakcie tej chemioterapii występować żadne oznaki progresji choroby. W badaniu nie mogli brać udziału pacjenci wcześniej leczeni inhibitorem PARP.

W sumie 431 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt Talzenna w postaci kapsułek 1 mg raz na dobę lub do grupy poddawanej chemioterapii w standardowych dawkach. Leczenie prowadzono do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Spośród 431 pacjentów zrandomizowanych w badaniu EMBRACA 287 przydzielono losowo do grupy otrzymującej produkt Talzenna, a 144 do grupy poddawanej chemioterapii. Przy randomizacji pacjenci zostali poddani stratyfikacji ze względu na liczbę przebytych cykli chemioterapii z powodu choroby przerzutowej („0” albo „1, 2 lub 3”), potrójnie ujemny status choroby [„potrójnie ujemny rak piersi” (TNBC, ang. triple-negative breast cancer) albo „nie-TNBC”) oraz stwierdzoną obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego („tak” albo „nie”). Odsetek chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi wynosił 45,3% w grupie badanej i 41,7% w grupie kontrolnej. Z kolei odsetek pacjentów z mutacją BRCA1 wyniósł 46,3% i 43,8% odpowiednio w ramieniu talazoparybu i chemioterapii.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym oceny skuteczności był czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival) określany przez niezależną centralną komisję weryfikacyjną pracującą w warunkach zaślepienia (BICR, ang. blinded independent central review) przy zastosowaniu kryteriów oceny odpowiedzi w przypadku nowotworów litych (RECIST, ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

w wersji 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. overall response rate), całkowity czas przeżycia (OS, ang. overall survival), bezpieczeństwo i farmakokinetyka.

W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę wartości PFS, pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczącego oceny skuteczności, na korzyść produktu Talzenna w porównaniu z chemioterapią. Mediana PFS w grupie talazoparybu wyniosła 8,6 miesiąca, zaś w grupie chemioterapii 5,6 miesiąca. Uzyskany HR PFS wyniósł 0,54 [95%CI: 0,41; 0,71, $p < 0,0001$]. Podczas analizy końcowej OS nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu na OS: HR OS=0,85 [95%CI: 0,67;1,07, $p=0,1693$]. Mediana OS w ramieniu badanym wyniosła 19,3 miesiące, a w grupie kontrolnej 19,5 miesiące.

Tabela 7. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności – badanie EMBARCA

Punkt końcowy	Talazoparyb	Chemioterapia
PFS według BICR	N = 287	N = 144
Zdarzenia, liczba (%)	186 (65%)	83 (58%)
Mediana (95% CI), miesiące	8,6 (7,2; 9,3)	5,6 (4,2; 6,7)
Hazard względny ^a (95% CI)	0,54 (0,41; 0,71)	
Wartość p w teście dwustronnym ^b	$p < 0,0001$	
OS (analiza końcowa)^c	N = 287	N = 144
Zdarzenia, liczba (%)	216 (75,3%)	108 (75%)
Mediana (95% CI), miesiące	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)
Hazard względny ^a (95% CI)	0,85 (0,67; 1,07) ^c	
Wartość p w teście dwustronnym ^b	$p = 0,1693$	
Obiektywne odpowiedzi według badacza^{d, e}	N = 219	N = 114
ORR, % (95% CI)	62,6 (55,8; 69,0)	27,2 (19,3; 36,3)
Iloraz szans (95% CI)	4,99 (2,93; 8,83)	
Wartość p w teście dwustronnym ^f	$p < 0,0001$	
Czas utrzymywania się odpowiedzi według badacza^d	N = 137	N = 31
Mediana (IQR), miesiące	5,4 (2,8; 11,2)	3,1 (2,4; 6,7)

Objaśnienie skrótów: BICR = niezależna centralna komisja weryfikacyjna pracująca w warunkach zaślepienia; CI = przedział ufności; CMH = test Cochрана-Mantela-Haenszela; CR = odpowiedź całkowita; IQR = rozstęp międzykwartyłowy; ITT = pacjenci zaplanowani do leczenia; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS = całkowity czas przeżycia; PARP = polimeraza poli(ADP-rybozy); PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby; PR = odpowiedź częściowa; RECIST 1.1 = kryteria oceny odpowiedzi w przypadku nowotworów litych, wersja 1.1

PFS, ORR i czas trwania odpowiedzi określono na podstawie danych zebranych do dnia 15 września 2017 oraz mediany czasu obserwacji dla PFS w grupie leczonej talazoparybem, która wyniosła 13,0 miesiące (95% CI: 11,1; 18,4), a grupie poddawanej chemioterapii 7,2 miesiąca (95% CI: 4,6; 11,1). OS określono na podstawie danych zgromadzonych do dnia 30 września 2019 oraz na podstawie mediany czasu obserwacji, która w grupie leczonej talazoparybem wyniosła 44,9 miesiąca (95% CI: 37,9; 47,0), a w grupie poddawanej chemioterapii 36,8 miesiąca (95% CI: 34,3; 43,0).

^a Hazard względny wyliczono w oparciu o stratyfikowany model regresji Coxa, w którym jedyną współzmienną był rodzaj zastosowanego leczenia (czynniki stratyfikacji: liczba wcześniejszych schematów chemioterapii cytotoksycznej, status potrójnie ujemny, obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego) i był względny w stosunku do ogólnej chemioterapii, w którym przyjęto wartość < 1 na korzyść talazoparybu.

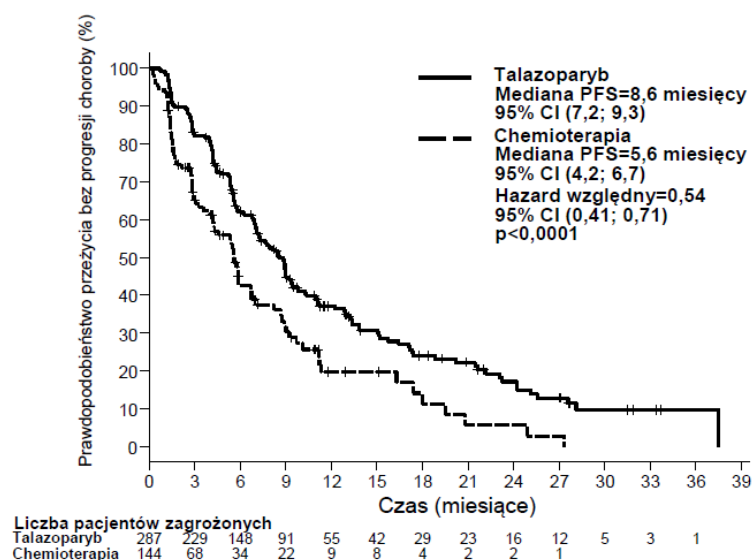
^b Logarytmiczny test rang ze stratyfikacją.

^c W końcowej analizie OS 46,3% pacjentów z grupy leczonej talazoparybem i 41,7% pacjentów otrzymujących chemioterapię poddano następnie leczeniu związkami platyny, a 4,5% pacjentów z grupy leczonej talazoparybem i 32,6% pacjentów otrzymujących chemioterapię poddano następnie leczeniu inhibitorem PARP.

^d Przeprowadzono w populacji ITT z mierzalną chorobą, u której wystąpiła obiektywna odpowiedź. Odsetek odpowiedzi całkowitych wyniósł 5,5% w grupie leczonej talazoparybem, natomiast w grupie poddawanej chemioterapii wyniósł 0%.

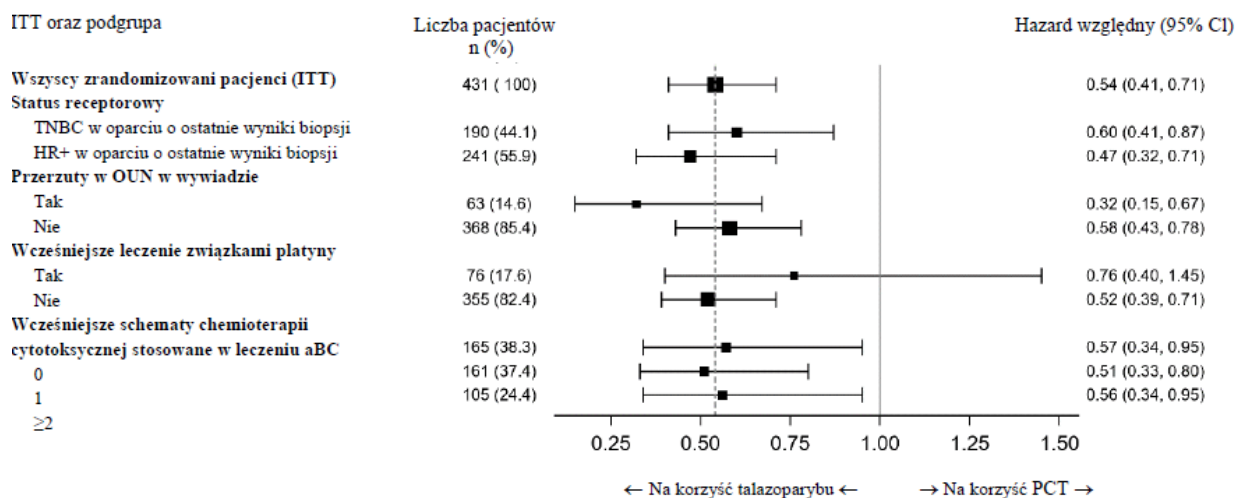
^e Według RECIST 1.1, nie wymagano potwierdzenia CR/PR.

^f Test CMH ze stratyfikacją.

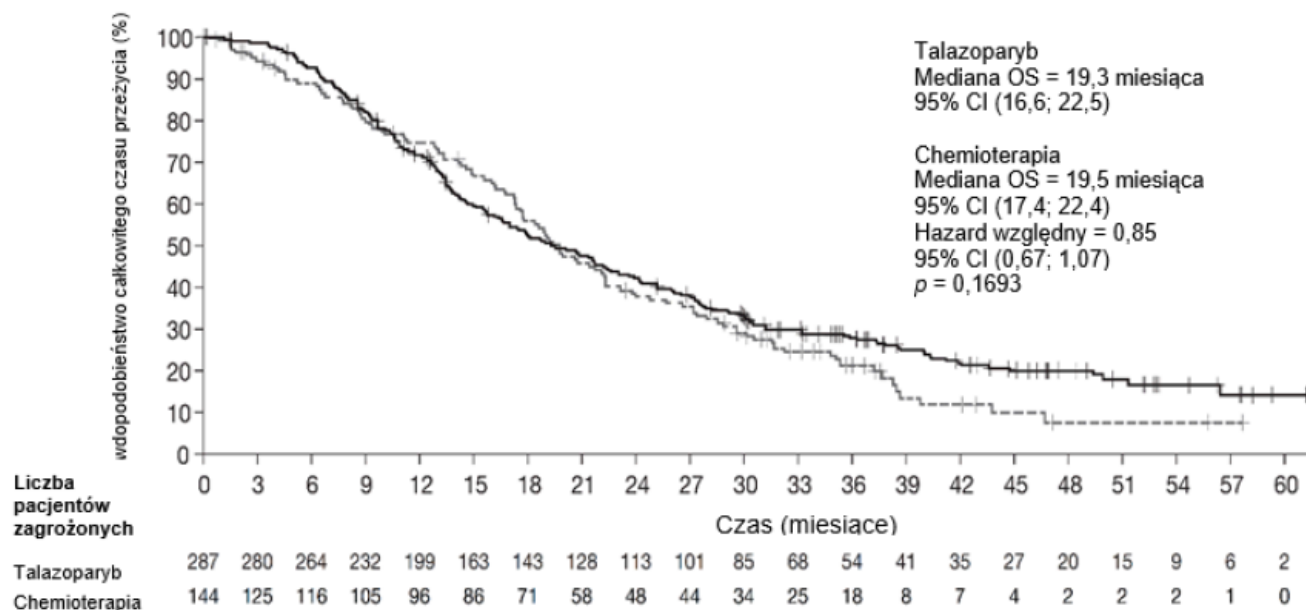


Rysunek 10. Przeżycie wolne od progresji w badaniu EMBRACA.

Przeprowadzono też, zgodnie z planem zawartym w protokole badania, analizy PFS w podgrupach wyróżnionych ze względu na czynniki prognostyczne i charakterystykę wyjściową w celu zbadania wewnętrznej spójności uzyskanych efektów leczenia. Podobnie jak w analizie całej populacji badanej, również we wszystkich tych podgrupach stwierdzono zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie leczonej talazoparybem.



Rysunek 11. Analiza PFS w podgrupach badania EMBRACA.



Rysunek 12. Przeżycie całkowite – badanie EMBRACA.

➤ Bezpieczeństwo

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Talzenna opiera się na zbiorczych danych zgromadzonych od 494 pacjentów, którzy otrzymywali talazoparyb w dawce 1 mg na dobę w badaniach klinicznych dotyczących nowotworów litych, w tym 286 pacjentów biorących udział w badaniu III fazy z randomizacją, u których występował HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi z mutacjami germinalnymi w genach BRCA (gBRCAm, ang. germline BRCA mutation), i 83 pacjentów, którzy brali udział w badaniu II fazy bez randomizacji, u których występował miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi z mutacjami germinalnymi w genach BRCA.

Najczęstszymi ($\geq 25\%$) działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych talazoparybem w tych badaniach klinicznych były: zmęczenie (57,1%), niedokrwistość (49,6%), nudności (44,3%), neutropenia (30,2%), małopłytkowość (29,6%) i ból głowy (26,5%). Najczęściej występującymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi talazoparybu o nasileniu ≥ 3 . stopnia były: niedokrwistość (35,2%), neutropenia (17,4%) i małopłytkowość (16,8%).

Konieczność modyfikacji dawki (zmniejszenia dawki lub przerwy w podawaniu) z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego wystąpiła u 62,3% pacjentów leczonych produktem Talzenna. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, które prowadziły do modyfikacji dawki były: niedokrwistość (33,0%), neutropenia (15,8%) i małopłytkowość (13,4%).

Konieczność całkowitego zaprzestania leczenia z powodu któregośkolwiek z działań niepożądanych wystąpiła u 3,6% pacjentów leczonych produktem Talzenna. Mediana czasu ekspozycji wyniosła 5,4 miesiąca (zakres 0,03–61,1).

6. Konkurencyjność cenowa

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z m.in. 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.

Zgodnie z wnioskiem podczas 3 miesięcznej terapii produktem Lynparza zostanie zużyte 6 opakowań po 56 tabletek po 150 mg, co odpowiada 84 dniom terapii. Dawkowanie produktu Lynparza we wniosku ustalono na 600 mg na dobę, co jest zgodne z zapisami chpl.

Tabela 8. Ceny i koszty inhibitorów PARP (olaparyb i talazoparyb)

	Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcy terapii [PLN]
Lynparza (olaparyb) tabletki powlekane 150 mg	wniosek dołączony do zlecenia MZ	██████████ ^B	██████████ (netto) (brutto) ^B
	Obwieszczenie MZ z dn. 21.10.2020 r.*	. ^B	50 019,62 ** (brutto) ^B

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

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

*Koszt obliczony na podstawie produktu Lynparza (kaps. twarde, 50 mg, 448 kaps., kod EAN: 05902135480052), brak na WLR opakowania produktu Lynparza zawierającego tabletki powlekane 150 mg;

**Obliczając koszt terapii na podstawie danych z obwieszczenia MZ przyjęto, że produkt Lynparza będzie stosowany tak jak we wniosku przez 84 dni;

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii olaparybem (Lynparza) wynosi: ██████████ PLN brutto i jest on wyższy od kosztu oszacowanego na podstawie Obwieszczenia MZ.

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

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest talazoparyb (Talzenna), natomiast ze względu na brak informacji odnośnie ceny produktu Talzenna, odstąpiono od szacowania 3 miesięcznego 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	
Robson 2017	Robson M et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline <i>BRCA</i> Mutation. <i>N Engl J Med</i> 2017;377:523-33.
Robson 2019a	Robson M et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline <i>BRCA</i> mutation and <i>HER2</i> -negative metastatic breast cancer. <i>Annals of Oncology</i> 30: 558–566, 2019.
Robson 2019b	Robson M et al. Patient-reported outcomes in patients with a germline <i>BRCA</i> mutation and <i>HER2</i> -negative metastatic breast cancer receiving 29laparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. <i>European Journal of Cancer</i> 120 (2019) 20-30
Wang 2020	Wang J et al. Comparative efficacy, safety, and acceptability of single-agent poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in <i>BRCA</i> -mutated <i>HER2</i> -negative metastatic or advanced breast cancer: a network meta-analysis. <i>Aging (Albany NY)</i> .2020 Nov 30;12.
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2020	Cardoso, F., et al. 5th ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). <i>Annals of Oncology</i> , 2020, 31.12: 1623-1649.
PTOK 2018	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B i in. Rak Piersi. W: Jassem J, Krzakowski M. Wytuczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. <i>Onkologia w Praktyce klinicznej — edukacja</i> 2018, tom 4, nr 4.
Pozostałe publikacje	
ChPL Lynparza	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza (data dostępu 15.12.2020)
ChPL Talzenna	Charakterystyka Produktu Leczniczego Talzenna (data dostępu 15.12.2020)
OT.4320.15.2020	Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: „Leczenie raka piersi(ICD-10 C50)” OT.4320.15.2020

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 09.12.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: Lynparza[Title/Abstract]	46
#2	Search: "olaparib" [Supplementary Concept]	800
#3	Search: olaparib[Title/Abstract]	1389
#4	Search: AZD2281[Title/Abstract]	93
#5	Search: (((Lynparza[Title/Abstract]) OR ("olaparib" [Supplementary Concept])) OR (olaparib[Title/Abstract])) OR (AZD2281[Title/Abstract])	1575
#6	Search: "Breast Neoplasms"[Mesh]	296,876
#7	Search: breast[Title/Abstract]	444,635
#8	Search: mammary[Title/Abstract]	73,205
#9	Search: (breast[Title/Abstract]) OR (mammary[Title/Abstract])	492,320
#10	Search: tumor*[Title/Abstract]	1,495,180
#11	Search: neoplasm*[Title/Abstract]	279,866
#12	Search: cancer*[Title/Abstract]	1,856,791
#13	Search: ((tumor*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])	2,876,404
#14	Search: ((breast[Title/Abstract]) OR (mammary[Title/Abstract])) AND (((tumor*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract]))	367,598
#15	Search: (((((Lynparza[Title/Abstract]) OR ("olaparib" [Supplementary Concept])) OR (olaparib[Title/Abstract])) OR (AZD2281[Title/Abstract])) AND (((breast[Title/Abstract]) OR (mammary[Title/Abstract])) AND (((tumor*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract]))))	456