

## Opinia nr 169/2020

z dnia 23 grudnia 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10:C50), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10:C50), w populacji pacjentów po zastosowaniu co najmniej 3 linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za **zasadne** finansowanie ze środków publicznych leku: Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10:C50), w populacji pacjentów po zastosowaniu co najmniej 3 linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Pod uwagę wzięto wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu ocenione na podstawie randomizowanego badania 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.

W badaniu OlympiAD wykazano, iż stosowanie olaparybu wiąże się z istotnie statystycznym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej o 2,8 mies (7,0 mies vs 4,2 mies). Różnica była istotna statystycznie również w podgrupach z mutacją BRCA1 oraz z trójjemnym rakiem piersi. W subpopulacji z potrójnie ujemnym rakiem piersi ryzyko progresji lub zgonu było niższe o 57%, a w subpopulacji z obecnością mutacji BRCA1 o 46%.

Końcowa analiza przeżycia całkowitego 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. 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), ani w podgrupie pacjentów z mutacją BRCA1.

Ponadto, zgodnie z aktualnymi wytycznymi inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP – ang. *poly (ADP-ribose) polymerase*), do których należy olaparyb, są preferowaną opcją u pacjentów z trójjemnym zaawansowanym rakiem piersi z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2.

Mając na uwadze powyższe przesłanki oraz charakterystykę wnioskowanej populacji (trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1, u których nastąpił nawrot po 3 liniach leczenia) w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lynparza, olaparyb, tabletki powlekane 150 mg, we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10: C50), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przekazanymi w zleceniu MZ populację docelową stanowią pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lewej z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych i podobojczykowych, u których zastosowano następujące schematy:

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

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

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.

## Alternatywne technologie medyczne

Mając na względzie wytyczne kliniczne i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że technologię alternatywną stanowi talazoparyb (Talzenna).

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza jest wskazana 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;
  - w 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;
  - 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;
  - 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;
  - w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii;
  - 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 skojarzeniu z bewacyzumabem:
  - 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.

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 rozsiałej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii, natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy trójujemnego raka piersi z mutacją BRCA1.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badania kliniczne – OlympiAD opisane w dwóch publikacjach:

- Robson 2017 (data odcięcia 09.12.2016): mediana follow-up 14,5 mies. w grupie badanej oraz 14,1 mies. w grupie kontrolnej
- 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.

Było to otwarte badanie, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w porównaniu z terapią standardową. 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 (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. 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). Do badania włączono 302 pacjentów:

- grupa badana: 205 pacjentów;
- grupa kontrolna: 97 (kapecytabina 42%, erybulina 17% lub winorelbina 35%) pacjentów.

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.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich.

W ramach powyższego badania klinicznego analizowano następujące punkty końcowe:

- PFS – ang. *Progression Free Survival*, przeżycie wolne od progresji
- OS – ang. *Overall Survival*, przeżycie całkowite (od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu).

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).

#### *Skuteczność kliniczna*

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

W badaniu OlympiAD dla porównania olaparyb vs terapia standardowa, wykazano istotnie statystycznie wydłużenie PFS:

- w populacji ogólnej o 2,8 mies – 7,0 mies vs 4,2 mies, HR=0,58 (95% CI: 0,43; 0,80);
- w populacji pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi nie podano median PFS – HR=0,43 (95% CI: 0,29; 0,63);
- w populacji pacjentów z mutacją BRCA1 nie podano median PFS – HR=0,54 (95% CI: 0,37; 0,79);

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. 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), ani w podgrupie pacjentów z mutacją BRCA1.

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.

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.

Początkowa średnia wartość ( $\pm$ SD) uzyskana w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 wyniosła 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 – MD=7,5 (95%CI: 2,5;12,4).

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 wyniósł odpowiednio 11,7% vs. 20,6%.

Odnotowano statystycznie istotne wydłużenie mediany czasu do istotnego klinicznie pogorszenia stanu zdrowia/jakości życia. W grupie badanej mediana nie została osiągnięta, zaś w ramieniu chemioterapii wyniosła 15,3 miesiąca – HR= 0,44 (95% CI: 0,25;0,77).

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  $\geq 3$  stopnia w ramieniu olaparybu była anemia (16,1%), zaś w ramieniu chemioterapii neutropenia (26,4%).

#### *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

Celem przeglądu Wang 2020 było porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji dwóch inhibitorów PARP: olaparybu i talazoparybu w leczeniu chorych z rakiem piersi HER2- z obecnością mutacji BRCA.

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.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji, PFS. Analiza PFS dla porównania olaparyb 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. Analiza drugorzędowych punktów końcowych, jakimi było przeżycie całkowite OS oraz odpowiedź na leczenie (ORR – ang. *objective response rate*), także nie wykazała istotnych statystycznie różnic dla porównania olaparyb vs. talazoparyb.

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.

Zgodnie z ChPL stosowanie produktu Lynparza związane było z występowaniem 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  $\geq 3$ . występujące u  $> 2\%$  pacjentów obejmowały niedokrwistość (16%), neutropenię (5%), uczucie zmęczenia/astenię (6%), leukopenię (3%), małopłytkowość (3%) i wymioty (2%).

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (16,2%), wymioty (6,8%), nudności (6,2%), neutropenia (6,2%) i uczucie zmęczenia/astenia (6,0%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,8%), uczucie zmęczenia/astenia (0,7%), nudności (0,7%) i małopłytkowość (0,7%).

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Zgodnie z ChPL produkt Lynparza jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z 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, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

Najważniejsze ograniczenia wpływające na wiarygodność wnioskowania związane są z następującymi aspektami:

- badanie OlympiAD było badaniem otwartym, natomiast analiza pierwszorzędowego punktu końcowego PFS przeprowadzona była przez niezależnym zaślepiony komitet 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.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Na podstawie wytycznych klinicznych za technologię alternatywną uznano talazoparyb. Skuteczność leku została porównana z olaparybem w przeglądzie Wang 2020.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

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

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.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w ramach oceny konkurencyjności cenowej.

#### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Uwzględniono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2018 (Polska);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020 (Europa);

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. U chorych na trójjemnego raka lub raka na podłożu mutacji BRCA1/2 w I linii leczenia należy rozważyć zastosowanie pochodnych platyny. W kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub

wielolekową metronomiczną CHT niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny.

Zgodnie z wytycznymi ESMO 2020 inhibitory PARP (olaparyb albo talazoparyb) są preferowaną opcją u pacjentów z trójjemnym zaawansowanym rakiem piersi z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.11.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3592.2020.1.AB) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10: C50), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398), Opinia Rady Przejrzystości nr 344/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10: C50) oraz raportu nr OT.422.157.2020 Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: Trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10:C50)