



Rekomendacja nr 132/2021

z dnia 3 grudnia 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod GTIN
07613421024826 oraz 200 mg, 28 tabl., kod GTIN 07613421024840
oraz 50 mg + 200 mg, 56 tabl., kod GTIN 07613421024833,
we wskazaniu do stosowania w skojarzeniu z fulwestrantem
u pacjentów po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie
lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem
inhibitora aromatazy, w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie
chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod GTIN 07613421024826 oraz 200 mg, 28 tabl., kod GTIN 07613421024840 oraz 50 mg + 200 mg, 56 tabl., kod GTIN 07613421024833, we wskazaniu do stosowania w skojarzeniu z fulwestrantem u pacjentów po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy, w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, na warunkach zaproponowanych we wniosku.

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto przede wszystkim wyniki analizy klinicznej, w której przedstawiono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) SOLAR-1, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem (ALP+FLV) względem placebo w skojarzeniu z fulwestrantem (PLC+FLV). Według przedstawionych danych oceniana technologia nie skutkuje wydłużeniem przeżycia całkowitego. Technologia nie wpływa również na jakość życia.

Zaobserwowano wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie ALP+FLV względem PLC+FLV. W ocenie bezpieczeństwa w grupie ALP+FLV względem PLC+FLV odnotowano znaczący wzrost ryzyka występowania hiperglikemii 3. stopnia – iloraz ryzyka wyniósł RR 47,50 (95%CI: 11,82; 190,87), a wynik był istotny statystycznie. Hiperglikemia ogółem, tj. niezależnie od stopnia, wystąpiła u 184 z 284 (65%) w grupie ALP+FLV oraz 27/287



(9%) w grupie PLC+FLV (RR 6,89; 95%CI: 4,76; 9,96). Istotnie statystycznie częściej na niekorzyść ALP+FLV występowały także następujące zdarzenia niepożądane (AE): biegunka, nudności, wysypka, zmniejszenie masy ciała, w tym stopnia 3.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie schematu ALP+FLV w miejsce monoterapii FLV jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania ALP+FLV vs FLV wyniósł [redacted].

[redacted]. Analiza probabilistyczna wykazała, że prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii wynosi [redacted].

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Piqray spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego o około [redacted] w pierwszym oraz około [redacted] w drugim roku refundacji.

Rekomendacje kliniczne opisują możliwość stosowania alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem jako jedną z opcji leczenia u chorych z potwierdzoną mutacją PIK3CA, przy odpowiednim poziomie HbA1c. W rekomendacji refundacyjnej IQWiG 2021 wskazano na nieznaczną dodatkową korzyść w stosunku do komparatorów.

Lek Piqray został uwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. Zwracano wówczas uwagę m.in. na mechanizm działania (inna mutacja) oraz na zróżnicowany efekt kliniczny (różnica PFS, brak różnic OS), który wymagałby dalszego monitorowania w warunkach praktyki klinicznej zgodnie z wymaganiami zawartymi w ustawie o Funduszu Medycznym (w rejestrze medycznym, zgodnie z zakresem oceny przewidzianym w ustawie, z ograniczeniami czasowymi finansowania). Finansowanie technologii w trybie przewidzianym dla technologii o wysokim poziomie innowacyjności daje taką możliwość.

Mając na uwadze [redacted] któremu towarzyszy brak wpływu na przeżycie całkowite i jakość życia, objęcie refundacją produktu leczniczego Piqray (alpelisyb) na warunkach zaproponowanych we wniosku jest niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod GTIN: 07613421024826, proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 200 mg, 28 tabl., kod GTIN: 07613421024840, proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 50 mg + 200 mg, 56 tabl., kod GTIN: 07613421024833, proponowana cena zbytu netto [redacted];

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, produkt dostępny w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, finansowany w ramach nowej grupy limitowej. [redacted]

Problem zdrowotny

Rak piersi (sutka) (ICD-10 C50) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Chorobę dzieli się ze względu na kategorie (przedinwazyjny oraz naciekający) oraz stadia zaawansowania (wczesny, miejscowo zaawansowany, przerzutowy oraz zaawansowany).

Wzrost niektórych guzów jest stymulowany przez hormony: estrogeny i progesteron. Obecność receptora estrogenowego (ER), progesteronowego (PgR) lub HER2 wpływa na rozwój komórek nowotworowych. Guzy można sklasyfikować w podtypy na podstawie stanu receptora hormonalnego i HER2. Dominującą podgrupą raka piersi jest choroba HR-dodatnia i HER2-ujemna.

Spośród nowych przypadków raka piersi diagnozowanych na świecie około 60-65% jest HR-dodatnich, 20-25% HER2-dodatnich, a 15-18% potrójnie ujemnych. Mutacje PIK3CA odnotowuje się w 36% przypadków wszystkich raków piersi i w 45% przypadków nowotworów HR-dodatnich, HER2 ujemnych.

Zgodnie z danymi GLOBOCAN 2020, rak piersi jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych wśród kobiet w Polsce. W 2020 r. rak piersi stanowił ok. 24% (24 644 pacjentek) wszystkich nowych zachorowań na nowotwory złośliwe i ponad 16% (8 805 pacjentek) zgonów z powodu nowotworów złośliwych wśród płci żeńskiej bez ograniczeń wiekowych. Należy podkreślić, że rak piersi u mężczyzn jest schorzeniem bardzo rzadkim, a zgodnie z danymi GLOBOCAN 2020 zapadalność i śmiertelność mężczyzn na raka piersi jest na poziomie ok. 1%.

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Około 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5-ciu lat po leczeniu. Odsetki 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%.

Czynniki prognostyczne i predykcyjne raka piersi obejmują receptor hormonalny i ekspresję HER2. Pomimo, że guzy hormonowrażliwe mają lepsze rokowanie niż inne podtypy, nadal są odpowiedzialne za większość zgonów związanych z rakiem piersi ze względu na ich wysoką częstość występowania, gdyż stanowią 60-65% wszystkich przypadków raków piersi. Mediana OS (przeżycie całkowite) wynosi ok. 42 miesiące w tej populacji pacjentów. Obecność mutacji PIK3CA została uznana za niezależny negatywny czynnik prognostyczny w zbiorczej analizie prawie dwóch tysięcy pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskowane wskazanie obejmuje chorych z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- z obecną mutacją PIK3CA po progresji lub nawrocie w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy (IA).

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu Piqray stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem wskazuje fulwestrant w monoterapii (FLV). Wybór komparatora jest zasadny, ale niewystarczający.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESMO 2021 standardem postępowania w I linii zaawansowanego raka piersi HR+/HER2- są inhibitory CDK4/6 w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym i opcja ta jest aktualnie finansowana w Polsce ze środków publicznych. Obok FLV technologię opcjonalną stanowią zatem inhibitory CDK4/6 w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym, które także powinny zostać uwzględnione przez wnioskodawcę (np. palbocyklib, rybocyklib).

Opis wnioskowanego świadczenia

Alpelisyb jest swoistym α inhibitorem kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K α , ang. *phosphatidylinositol-3 kinase*) klasy I.

Produkt leczniczy Piqray jest wskazany w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatnim) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym) oraz mutacją PIK3CA, w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii.

Wskazanie wnioskowane (I lub II linia leczenia systemowego) zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W analizie klinicznej przedstawiono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) SOLAR-1, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo apelisylbu w skojarzeniu z fulwestrantem (ALP+FLV) w porównaniu z placebo stosowanym w skojarzeniu z fulwestrantem (PLC+FLV) u kobiet w stanie pomenopauzalnym i mężczyzn z hormonowrażliwym (HR+), HER2 ujemnym (HER2-), zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi i z obecną mutacją PIK3CA. W kohorcie z mutacją PIK3CA znalazło się 341 pacjentów, z czego 169 w ramieniu ALP+FLV, a 172 w ramieniu PLC+FLV. Wśród ocenianych punktów końcowych znalazły się: przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*), przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*), a także dotyczące jakości życia i bezpieczeństwa. Mediana okresu obserwacji wyniosła 42,4 miesiąca.

Skuteczność

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu SOLAR-1 do daty odcięcia stwierdzono 181 zgonów: 87 w grupie ALP+FLV oraz 94 w grupie PLC+FLV. Mediana *follow-up* dla OS (zdefiniowana jako czas od randomizacji do zgonu lub cenzorowania) wyniosła 30,1 miesiący (zakres: 0,4-53,4). W kohorcie pacjentów ze stwierdzoną mutacją PIK3CA mediana OS w grupie ALP+FLV wyniosła 39,9 miesiący (95%CI: 34,1; 44,9) w porównaniu do 31,4 miesiący (95%CI: 26,8; 41,3) w grupie PLC+FLV (HR 0,86; 95%CI: 0,64; 1,15), zaś różnica nie była istotna statystycznie.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu SOLAR-1 mediana czasu obserwacji od randomizacji do odcięcia danych dla analizy PFS w kohorcie ze stwierdzoną mutacją PIK3CA wyniosła 20,0 miesiący (zakres: 10,7; 33,3). W ocenie badacza, w kohorcie pacjentów ze stwierdzoną mutacją PIK3CA, mediana PFS wyniosła 11,0 miesiący (95%CI: 7,5; 14,5) w ramieniu ALP+FLV w porównaniu do 5,7 miesiący (95%CI: 3,7; 7,4) w ramieniu PLC+FLV (HR 0,65; 95%CI: 0,50; 0,85), stwierdzono istotność statystyczną różnicy pomiędzy ramionami. W zaślepionej ocenie niezależnej komisji, w kohorcie pacjentów ze stwierdzoną mutacją PIK3CA, mediana PFS wyniosła 11,1 miesiący (95%CI: 7,3; 16,8) wśród 85 pacjentów ramienia ALP+FLV w porównaniu do 3,7 miesiący (95%CI: 2,1; 5,6) wśród 88 pacjentów w ramieniu PLC+FLV (HR 0,48; 95%CI: 0,32; 0,71), różnica była istotna statystycznie.

Jakość życia w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30

W badaniu SOLAR-1 średnia zmiana wyników uzyskiwanych w kwestionariuszu względem wartości początkowej w ocenie ogólnej jakości życia w skali Global Health Status/QoL wyniosła w grupie ALP+FLV -3,50 (95% CI: -8,02; 1,02), zaś w grupie PLC+FLV 0,27 (95% CI: -4,48; 5,02), przy czym ujemna zmiana wskazuje na pogorszenie jakości życia. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Ocena nasilenia bólu (BPI-SF)

W badaniu SOLAR-1 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami ALP+FLV i PLC+FLV w zakresie zmiany wyników w skali BPI-SF, zarówno w zakresie najsilniejszego odczuwalnego bólu, jak i w zakresie wskaźnika ciężkości bólu.

Bezpieczeństwo

W badaniu SOLAR-1 zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*) ogółem odnotowano u 282 z 284 (99%) pacjentów przyjmujących ALP+FLV oraz 267 z 287 (93%) pacjentów przyjmujących PLC+FLV. Iloraz ryzyka wyniósł RR 1,07 (95%CI: 1,03; 1,10), a wynik był istotny statystycznie na niekorzyść ALP+FLV. Również istotnie statystyczne wyniki na niekorzyść ALP+FLV względem PLC+FLV odnotowano dla wystąpienia AE 3. stopnia (187/284, 66% vs 90/287, 31%; RR 2,10 95%CI: 1,74; 2,54), dla wystąpienia AE 4. stopnia (35/284, 12% vs 17/287, 6%; RR 2,08 95%CI 1,19; 3,63) oraz wystąpienia AE prowadzących do zaprzestania terapii (75/284, 26% vs 16/287, 6%; RR 4,74 95%CI 2,83; 7,92). Udział w badaniu z powodu AE spośród całej populacji badanej zakończyło 75 (26,4%) pacjentów przyjmujących ALP+FLV oraz 16 (5,6%) pacjentów przyjmujących PLC+FLV.

W badaniu SOLAR-1 najczęściej występującym AE w grupie ALP+FLV względem PLC+FLV było wystąpienie hiperglikemii. Hiperglikemia ogółem, tj. niezależnie od stopnia, wystąpiła u 184 z 284 osób (65%) w grupie ALP+FLV oraz 27 z 287 osób (9%) w grupie PLC+FLV (RR 6,89; 95%CI: 4,76; 9,96). Z kolei hiperglikemię 3. stopnia odnotowano u 94 z 284 (33%) osób w grupie ALP+FLV i u 2 z 287 (1%) osób w grupie PLC+FLV. Iloraz ryzyka wyniósł RR 47,50 (95%CI: 11,82; 190,87), a wynik był istotny statystycznie.

Pozostałe AE istotnie statystycznie częściej występujące w grupie ALP+FLV względem PLC+FLV to: biegunka (169/284, 60% vs 47/287, 16%; RR 3,63 95%CI: 2,75; 4,80), biegunka 3. stopnia (20/284, 7% vs 2/287, 1%; RR 10,11 95%CI: 2,38; 42,83), nudności (133/284, 47% vs 65/287, 23%; RR 2,07 95%CI: 1,62; 2,65), nudności 3. stopnia (8/284, 3% vs 1/287, <1%; RR 8,08 95%CI: 1,02; 64,22), wysypka (103/284, 36% vs 20/287, 7%; RR 5,20 95%CI: 3,32; 8,16), wysypka 3. stopnia (28/284, 10% vs 1/287, <1%; RR 28,30 95%CI: 3,88; 206,56), zmniejszenie masy ciała (79/284, 28% vs 7/287, 2%; RR 11,40 95%CI: 5,36; 24,27) oraz zmniejszenie masy ciała 3. stopnia (15/284, 5% vs 0/287, 0%; RR 31,33 95%CI: 1,88; 521,05). Wśród najczęstszych AE stopnia 4. w badaniu SOLAR-1 występowały hiperglikemia (11/284, 4% vs 1/287, <1%; RR 11,12 95%CI: 1,44; 85,54) oraz biegunka (153/284, 54% vs 26/287, 9%; RR 5,95 95%CI: 4,06; 8,71).

Dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa

Na stronie EMA odnaleziono dokument podsumowujący plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. *risk management plan*) dla produktu leczniczego Piqray. Jak wynika z dokumentu, do ważnych zidentyfikowanych ryzyk związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Piqray należą hiperglikemia, ogólne zapalenie płuc (ang. *pneumonitis*), ciężkie reakcje skórne oraz martwica kości szczęki.

W czerwcu 2021 roku Komitet ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) przedstawił informację o zwiększonym ryzyku występowania hiperglikemii i martwicy kości szczęki, które trzeba brać pod uwagę podczas stosowania alpelisybu.

Na stronie FDA zidentyfikowano informację o aktualizacji ulotki produktu leczniczego Piqray: w sekcji specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania leku dodano informację o zwiększonym ryzyku ciężkich reakcji skórnych (toksycznej nekrolizy naskórka oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi; zespół DRESS), jak również zwiększonym ryzyku wystąpienia zespołu hiperglikemiczno hiperosmolalnego nieketotycznego (HHNKS, ang. *hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome*). W aktualizacji ulotki produktu leczniczego Piqray dodano także zalecenia częstszego monitorowania stężenia glukozy na czczo przez pierwsze kilka tygodni leczenia u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia hiperglikemii, takimi jak otyłość, podwyższone FPG, HbA1c w górnej granicy normy lub powyżej, jednoczesne stosowanie kortykosteroidów lub wiek ≥ 75 lat.

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania alpelisybu na stronie URPL.

Ograniczenia

Ograniczeniem w ocenie efektywności terapii może być trudność zaślepienia przynależności pacjentów do ramienia badania ze względu na wpływ inhibitorów PI3K na poziom glukozy w surowicy oraz skórę.

W badaniu SOLAR-1 uczestniczył 1 mężczyzna (<1%), stąd uzyskiwane wyniki należy interpretować jako dotyczące kobiet.

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono porównania z inhibitorami CDK4/6 w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 × 55 586 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost-utility analysis*), w ramach której stosowanie produktu leczniczego Piqray (alpelisyb; ALP) stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem (ALP+FLV) odniesiono do stosowania fulwestrantu w monoterapii (FLV), w przedmiotowym wskazaniu. Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym, za który przyjęto 40 lat. Długość cyklu w modelu wynosi 28 dni i uwzględniono korektę połowy cyklu. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca). Uwzględniono koszty: badania mutacji PIK3CA, leków i ich podania, monitorowania terapii, kolejnych linii leczenia po wystąpieniu progresji, opieki terminalnej oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. Skuteczność kliniczną oraz częstość zdarzeń niepożądanych stosowania schematu ALP+FLV określono w oparciu o dane z badania SOLAR-1.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie schematu ALP+FLV w miejsce monoterapii FLV jest

Oszacowany ICUR dla porównania ALP+FLV vs FLV wyniósł [redacted] Oszacowane wartości ICUR [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (166 758 zł/QALY), [redacted]

Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości lub założenia dotyczące następujących parametrów: długości horyzontu czasowego, rozkładów dla krzywych PFS, OS i TTD, wartości użyteczności, wartości stóp dyskontowych oraz kosztów leczenia po progresji. Analiza [redacted] największą zmianę ICUR (tj. wartość maksymalną i minimalną) zaobserwowano po uwzględnieniu [redacted]

Ograniczenia

Ograniczenia analizy klinicznej stanowią również ograniczenia analizy ekonomicznej.

Pozostałe uwagi zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższość wnioskowanej technologii nad przyjętym komparatorem nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca). W ramach analizy rozważono dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym przyjęto, że [REDAKTOWANE]. W scenariuszu nowym założono, że [REDAKTOWANE], w ramach odrębnej grupy limitowej dla preparatu Piqray.

Liczebność populacji docelowej w 2021 r. wnioskodawca oszacował na [REDAKTOWANE]. W pierwszym roku analizy liczba pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku w scenariuszu nowym, czyli [REDAKTOWANE], została oszacowana na [REDAKTOWANE]. W drugim roku analizy liczbę pacjentów oszacowano na [REDAKTOWANE]. Liczba pacjentów, którzy rozpoczną wnioskowaną terapię w scenariuszu nowym, określono na [REDAKTOWANE] w pierwszym roku i [REDAKTOWANE] w drugim roku analizy.

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania alpelisybu (Piqray) ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej spowoduje [REDAKTOWANE]. Wyniki inkrementalne analizy, [REDAKTOWANE].

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że [REDAKTOWANE]

Z kolei największy spadek oszacowanych wydatków inkrementalnych, [REDAKTOWANE]

Obliczenia własne Agencji

W związku z niepewnością dotyczącą naliczania kosztu diagnostyki mutacji PIK3CA w modelu wnioskodawcy, Agencja przeprowadziła obliczenia uwzględniając koszt testu z analizy ekonomicznej wnioskodawcy i pozostawiając pozostałe parametry analizy podstawowej niezmienione. Uwzględnienie skorygowanego kosztu diagnostyki mutacji spowodowało [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest brak danych dotyczących skuteczności klinicznej części z uwzględnionych w niej schematów leczenia.

Istotnym ograniczeniem jest znaczna niepewność oszacowania liczebności populacji docelowej. Zostało ono oparte o kompilację danych pochodzących ze źródeł o różnorodnej charakterystyce.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Z uwagi na wykazany w badaniu SOLAR-1 znaczący wpływ na rozwój hiperglikemii, zasadnym byłoby uwzględnienie w kryteriach włączenia do programu lekowego oraz w monitorowaniu leczenia zapisów dotyczących monitorowania wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego.

Pozostałe uwagi do programu lekowego zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Propozycją wprowadzenia rozwiązań generujących oszczędności jest obniżenie realnych cen leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym o 10% przy wydawaniu kolejnych decyzji administracyjnych. Wnioskodawca wziął pod uwagę leki, którym do końca 2021 roku wygasa decyzja refundacyjna – tj. produkt leczniczy [REDAKTOWANE]. Oszczędności NFZ wynikające z obniżenia ceny realnej oszacowano jako 10% kwoty refundacji NFZ z ostatnich 12 miesięcy, dla których dostępne są dane sprzedażowe DGL, tj. od sierpnia 2020 roku do lipca 2021 roku. Dane sprzedażowe wnioskodawca zacerpnął z serwisu IKAR Pro.

Oszacowane przez wnioskodawcę oszczędności dla NFZ wyniosą [REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W odnalezionych wytycznych klinicznych ocenianą substancję czynną – alpelisyb rekomendują europejskie wytyczne ESO/ESMO 2020 w zaawansowanym hormonozależnym HER2-ujemnym raku piersi, podkreślając, że alpelisyb ma swoje zastosowanie tylko w guzach z mutacją PIK3CA. Alpelisyb znajduje się w grupie leków rekomendowanych do stosowania w II linii leczenia w skojarzeniu z fulwestrantem. Jest zalecany dla pacjentów uprzednio leczonych AI, do których należą m.in. eksemestan, anastrozol i letrozol, przy uwzględnieniu wcześniej występującej cukrzycy i wyjściowego poziomu HbA1c, a także toksyczności samego leku. Terapia alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem jest zalecana dla kobiet w okresie przed i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, mężczyzn i kobiet po menopauzie. W wytycznych ESO-ESMO podkreślono, iż na początku leczenia pacjenci powinni przyjmować leki przeciwhistaminowe niedziałające sedacyjnie, aby zapobiec wysypce, która może pojawić się głównie w pierwszych 2 tygodniach leczenia. Dostępne inne opcje dla I i II linii leczenia obejmują: AI/fulwestrant + inhibitor CDK4/6, AI/tamoksyfen/fulwestrant + ewerolimus, AI, tamoksyfen, fulwestrant. W wytycznych ESMO z 2021 podtrzymana jest rekomendacja dla stosowania alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem u pacjentów ze stwierdzoną mutacją PIK3CA, uprzednią ekspozycją na inhibitor aromatazy i odpowiednim poziomem HbA1c.

Wytyczne NCCN 2021 wśród terapii II linii u pacjentów z HR+ HER2- nawrotowym lub w stadium IV (tj. nowotwór zaawansowany, z obecnością przerzutów odległych) rakiem piersi z mutacją PIK3CA wskazują zatwierdzoną przez FDA terapię skojarzoną alpelisybu + fulwestrantu - uważa się za korzystne dodanie do fulwestrantu m.in. alpelisybu, jeśli guz ma mutację PIK3CA. Inne opcje dla II linii leczenia obejmują: fulwestrant + inhibitory CDK 4/6, ewerolimus z AI, monoterapia tamoksyfenem lub fulwestrantem, steroidowe (eksemestan) i niesteroidowe (anastrozol, letrozol) AI lub SERM. W populacji mężczyzn z zaawansowanym rakiem piersi również uznano na stosowne rekomendowanie inhibitorów PIK3CA (alpelisyb) ze względu na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo w obu populacjach.

Polskie wytyczne PTOK 2020 rekomendują stosowanie alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem u chorych z mutacją PIK3CA z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia inhibitorem aromatazy lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia. W wytycznych zostały wymienione substancje stosowane w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii. W przypadku progresji w trakcie leczenia tamoksyfenem rekomendowanymi środkami są fulwestrant w wysokiej dawce lub IA, natomiast w przypadku progresji w trakcie leczenia IA zaleca się stosowanie tamoksyfenu (również w terapii uzupełniającej u mężczyzn), fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 (m.in.: abemacyklib, palbocyklib i rybocyklib) lub eksemestan w połączeniu z ewerolimusem. W kolejnych liniach leczenia rekomendowane są steroidowe lub niesteroidowe IA (eksemestan, anastrozol, letrozol), tamoksyfen lub fulwestrant, a w wybranych przypadkach octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną – IQWiG 2021. W rekomendacji wskazano możliwą nieznaczną dodatkową korzyść wynikającą ze stosowania w populacji kobiet w stanie pomenopauzalnym z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA w stosunku do komparatorów (ribociclib w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy, ribociclib skojarzony z fulwestrantem, anastrozol, letrozol, fulwestrant lub tamoxifen gdy inhibitory aromatazy nie są odpowiednie). Nie wykazano dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania w populacji mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub

rozszanym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Piqray (alpelisyb) jest finansowany

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16 września 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.1463.2021.19.AJA, PLR.4500.1464.2021.19.AJA, PLR.4500.1465.2021.19.AJA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Piqray, Alpelisibum, Tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 07613421024826; Piqray, Alpelisibum, Tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., kod GTIN: 07613421024840; Piqray, Alpelisibum, Tabletki powlekane, 50 mg + 200 mg, 56, tabl., kod GTIN: 07613421024833, we wskazaniu do stosowania w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 132/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Piqray (alpelisyb) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Piqray (alpelisyb) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”.
2. Raport nr OT.4231.44.2021 pn. „Wniosek objęcie refundacją leku Piqray (alpelisyb) we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.9. »Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)« Analiza Weryfikacyjna” z 19 listopada 2021 r.