



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 07613421024826,
- Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., kod GTIN:07613421024840,
- Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 50 mg + 200 mg, 56, tabl., kod GTIN: 07613421024833,

w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”.

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Stanowi około 23% wszystkich zachorowań z powodu nowotworów złośliwych u kobiet i około 14% zgonów z tego powodu. Spośród nowych przypadków raka piersi diagnozowanych na świecie około 60-65% jest HR-dodatnich, 20-25% HER2-dodatnich, a 15-18% jest potrójnie ujemnych. Mutacje PIK3CA odnotowuje się w 36% wszystkich raków piersi i do 45% w nowotworach HR-dodatnich HER2-ujemnych. W Polsce w 2018 roku wykryto 19 023 nowych przypadków raka piersi (kobiety – 18 869, mężczyźni – 154) oraz stwierdzono 6 970 zgonów z tego powodu (kobiety – 6895, mężczyźni – 75).

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, HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2 ujemnym, HER2-) oraz z mutacją PIK3CA, w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii. Produkt leczniczy Piqray należy podawać jednocześnie z fulwestrantem. Leczenie należy kontynuować, dopóki widoczne są korzyści



*kliniczne lub dopóki nie wystąpią nieakceptowane objawy toksyczności. Może być konieczna modyfikacja dawki w celu poprawy tolerancji.*

### Dowody naukowe

#### *Skuteczność kliniczna i praktyczna*

*Analiza skuteczności została oparta na wynikach 3 badań pierwotnych:*

- *kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją SOLAR-1,*
- *badanie kliniczne bez grupy kontrolnej BYLieve,*
- *badanie Turner 2021, w którym porównano wyniki z badania BYLieve z danymi RWD.*

*W badaniu SOLAR-1 wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami ALP+FLV i FLV w zakresie:*

- *przeżycia wolnego od progresji - mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 11.0 miesięcy w grupie alpelisybu, w porównaniu do 5.7 miesięcy w grupie placebo;*
- *w zaślepionej ocenie niezależnej komisji mediana PFS wyniosła 11.1 miesięcy w grupie alpelisybu w porównaniu do 3.7 miesięcy w grupie placebo;*
- *uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie - odpowiedź stwierdzono u 26.6% pacjentów z grupy alpelisybu, w porównaniu do 12.8% pacjentów z grupy placebo;*
- *uzyskania korzyści klinicznej (definiowanej jako CR, PR lub SD trwająca co najmniej 24 tyg.) - korzyść kliniczną u stwierdzono u 61.5% pacjentów w grupie alpelisybu oraz u 45.3% pacjentów w grupie placebo;*
- *nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie przeżycia całkowitego.*

*W badaniu BYLieve w kohorcie pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem CDK4/6 skojarzonym z inhibitorem aromatazy wykazano:*

- *medianę PFS wynoszącą 7,3 mies.,*
- *medianę OS wynoszącą 17,3 mies.,*
- *odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie wynoszący 17%.*

*W badaniu Turner 2021 wykazano istotnie statystycznie wyższą medianę PFS w populacji z badania BYLieve, w porównaniu do populacji z rejestru CGDB.*

*W badaniu SOLAR-1, stosowanie alpelesibu skojarzonego z fulwestrantem wiązało się z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia (zgodnie z EORTC QLQ-C30) względem wartości początkowej, w zakresie funkcjonowania społecznego oraz objawów – utrata apetytu oraz biegunka w porównaniu do grupy fulwestrantu.*

## *Analiza bezpieczeństwa*

*Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia były sześciokrotnie częstsze w ramieniu alpelesibu skojarzonego z fulwestrantem (ALP+FUL), w porównaniu do placebo + FUL (66,9% vs 11,8%).*

*AE dowolnego stopnia, zgłaszane u ponad 25% pacjentów w ramieniu ALP+FUL, to: zmniejszenie masy ciała (27,8% vs. 2,4%), hiperglikemia (64,8% vs 9,4%), wysypka (36,3% vs 7%), biegunka (59,5% vs 16,4%), zmniejszenie apetytu (35,9% vs 10,5%), wymioty (28,5% vs 10,1%), nudności (46,8% vs 22,6%).*

*Ciężkie zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia występowały dwukrotnie częściej w grupie otrzymującej ALP+FUL (36,6%) w porównaniu z grupą PLC+FUL (18,8%). Wśród ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia alpelisybem najczęściej występowała hiperglikemia (9,9% - SAE dowolnego stopnia), a na kolejnych miejscach znajdowały się m.in.: wymioty, martwica kości, szczęki, ból burza o znacznym spadku występowania – poniżej 3%.*

*Do zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu należały: toksyczne objawy ze strony przewodu pokarmowego, hiperglikemia, wysypka, martwica kości szczęki. Hiperglikemia jest głównym zagadnieniem dotyczącym bezpieczeństwa, które należy wziąć pod uwagę. U pacjentów leczonych produktem Piqray zgłaszano przypadki ciężkiej hiperglikemii, w tym kwasicy ketonowej. W badaniu progi FPG i HbA1c nie tylko nie zostały włączone do kryteriów włączenia, ale zostały dwukrotnie zmodyfikowane w ramach kolejnych poprawek do protokołu. EMA podkreśla, że nie przeprowadzono osobnego badania z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2. Należy jednak zaznaczyć, że pacjenci z rozpoznaną cukrzycą typu I lub niekontrolowaną cukrzycą typu II zostali wykluczeni z badania i dodatkowo w ChPL zawarto zapis, że bezpieczeństwo stosowania ALP+FUL u tych pacjentów nie zostało ustalone. Zgodnie z wymaganiami EMA, podmiot odpowiedzialny musi zapewnić w szczególności materiały edukacyjne dla pracowników służby zdrowia przepisujących lek Piqray, zawierające instrukcje postępowania w przypadku ciężkiej hiperglikemii, w tym kwasicy ketonowej, która może wystąpić podczas stosowania alpelisybu.*

*W odnalezionych wytycznych klinicznych międzynarodowych (ESMO2020, NCCN2021) alpelisyb znajduje się w grupie leków rekomendowanych do stosowania w II linii leczenia w skojarzeniu z fulwestrantem w raku piersi, podkreślając, że alpelisyb ma swoje zastosowanie tylko w guzach z mutacją PIK3CA. 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.*

### *Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej*

*Odnaleziono jedną rekomendację (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. Nie wykazano dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania w populacji mężczyzn 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.*

### *Problem ekonomiczny*

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

*Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z*

### *Główne argumenty decyzji*

*Negatywna decyzja Rady wynika głównie z wysokiego kosztu ocenianej terapii w stosunku do uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Należy również podkreślić brak wyników badań naukowych potwierdzających wpływ leku na przedłużenie przeżycia całkowitego pacjentów.*

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych

ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.44.2021 „Wniosek objęcie refundacją leku Piqray (alpelisyb) we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.9. »Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)«”. Data ukończenia: 19.11.2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novartis Poland Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland Sp. z o.o.