



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 66/2023 z dnia 19 czerwca 2023 roku
w sprawie oceny leku Lynparza (olaparib) w ramach programu
lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031318,*
- *Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031325,*

w ramach programu B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, w odniesieniu do subpopulacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi.

Rada Przejrzystości uważa, że w celu ograniczenia kosztów wprowadzenia we wnioskowanym wskazaniu refundacji leku Lynparza (olaparibum) konieczne wydaje się dodatkowe obniżenie ceny leku.

Jednocześnie Rada uważa za zasadne objęcie refundacją powyższych produktów leczniczych we wskazaniach:

- *zaawansowany/ przerzutowy rak hormonozależny,*
 - *zaawansowany/ przerzutowy rak potrójnie ujemny,*
- pod warunkiem dalszego obniżenia kosztów terapii do kosztów terapii talazoparybem.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym i stanowi najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworu u kobiet. Ocenia się, że około 5-10% raków piersi ma podłoże dziedziczne, przy czym zdecydowana większość (~90%) z tej grupy nowotworów związana jest z germinalnymi mutacjami specyficznych genów. Najlepiej opisane są geny BRCA1 i BRCA2, których głęboko penetrujące mutacje związane są z zespołem dziedziczonych w sposób autosomalnie dominujący nowotworów piersi i jajnika. Ryzyko rozwoju raka piersi u nosicielek wariantów BRCA1 i BRCA2 wynosi 65% i 45%, odpowiednio. Zapadalność wzrasta z wiekiem. Etiologia w rakach spontanicznych nie jest w pełni poznana, jako czynniki ryzyka wskazuje się m.in. promieniowanie

jonizujące, przebieg miesiączkowania, brak ciąży, łagodne choroby piersi, niewłaściwa dieta, otyłość.

Oceniany lek miałby znaleźć się w istniejącej grupie limitowej (1149.0, Olaparyb), zaproponowano dla niego RSS.

Produkt leczniczy Lynparza (olaparibum) w odniesieniu do raka piersi był przedmiotem oceny w AOTMiT w 2020 r. w ramach wniosku o ratunkowy dostęp do terapii lekowych, we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+.

Dowody naukowe

W ramach analizy włączono dwa badania RCT:

- *OlympiA* – porównujące olaparyb do placebo w populacji chorych z HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka z obecnością patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji BRCA 1/2, którzy ukończyli leczenie miejscowe i terapię (neo)adjuwantową lub adjuwantową.
- *OlympiAD* – porównujące olaparyb z chemioterapią jednolekową w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym z obecnością mutacji BRCA 1/2.

Celem przeprowadzenia porównania pośredniego, porównującego olaparyb z talazoparybem w leczeniu zaawansowanej postaci choroby, do analizy włączono badanie RCT EMBRACA, w którym talazoparyb porównano z jednolekową chemioterapią w populacji chorych z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi z mutacją BRCA 1/2.

Populacja z wczesnym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA - badanie *OlympiA*: olaparyb (OLA) vs. placebo (PLC) (porównanie bezpośrednie):

- *czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej* (ang. *Invasive Disease-free Survival, IDFS*): do czasu zakończenia zbierania danych nie uzyskano mediany czasu IDFS. Liczba zdarzeń w ciągu 48 m-cy obserwacji wyniosła 134 w grupie OLA i 207 w grupie kontrolnej, co stanowiło ok. 19% wszystkich pacjentów w badaniu. Odsetek chorych bez choroby inwazyjnej w 4-letnim okresie wyniósł 83% i 75% odpowiednio w ramieniu OLA i PLC. Oszacowane 4-letnie ryzyko względne wskazuje na 37% mniejsze ryzyko choroby inwazyjnej lub zgonu wynikające ze stosowania OLA względem PLC – uzyskany wynik był istotny statystycznie.
- *czas przeżycia wolny od choroby odległej* (ang. *Distant Disease-free Survival, DDFS*): do czasu zakończenia zbierania danych nie uzyskano mediany czasu DDFS. Odsetek badanych bez choroby odległej wyniósł 86,5% i 79,1%, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej w 48-m-cznym okresie obserwacji. W zakresie oceny DDFS wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka

wystąpienia choroby odległej związane ze stosowaniem OLA w porównaniu do PLC, zarówno w 3-letnim jak i 4-letnim okresie obserwacji.

- *przeżycie całkowite (ang. Overall Survival, OS): do czasu zakończenia zbierania danych nie uzyskano mediany czasu OS. Odsetek pacjentów żyjących po 4 latach od randomizacji wyniósł 89,8% w grupie badanej oraz 86,4% w grupie kontrolnej. Wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej – ryzyko zgonu po zastosowaniu OLA stanowiło 68% wyjściowego ryzyka zgonu.*
- *ocena jakości życia (ang, Quality of Life, QoL): ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Uzyskane wyniki wykazały, że ogólna jakość życia (Global Health Status and Quality of Life) nie pogorszyła się w ciągu 12 m-cy leczenia z zastosowaniem zarówno OLA jak i PLC. Nie odnotowano różnic istotnych klinicznie pomiędzy porównywanymi ramionami.*

Populacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA - Olaparyb (OLA) vs. Talazoparyb (TAL) (porównanie pośrednie):

- *Przeprowadzone na podstawie badań OlympiAD i EMBRACA porównanie pośrednie wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy OLA a TAL w zakresie analizowanych punktów końcowych: przeżycie bez progresji lub zgonu (PFS), przeżycie całkowite (OS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), czas do pogorszenia jakości życia.*

Populacja z wczesnym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA: w badaniu OlympiA wykazano, że stosowanie OLA w porównaniu do PLC wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych: i) ogółem, ii) co najmniej 3. Stopnia, iii) 4. Stopnia, iv) prowadzących do stałego przerwania leczenia, v) prowadzących do redukcji dawki. Odnotowano także, że wśród pacjentów stosujących OLA względem PLC wystąpiło istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia: i) zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, ii) nowego złośliwego nowotworu. Ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 92% pacjentów otrzymujących OLA oraz u ok. 84% w ramieniu PLC. Z kolei zdarzenia niepożądane skutkujące trwałym odstawieniem leczenia odnotowano u ok. 11% w grupie badanej i ok. 5% w grupie kontrolnej. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami prowadzącymi do przerwania terapii olaparybem były nudności (2,2%), niedokrwistość (1,8%), zmęczenie (1,6%) i zmniejszenie liczby neutrofilii (1,0%). Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia, które wystąpiły u powyżej 1% badanych wśród otrzymujących olaparyb to niedokrwistość (8,7%), neutropenia (4,9%), leukopenia (3,0%), zmęczenie (1,8%).

Populacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA:

wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, iż zastosowanie OLA wiąże się w porównaniu z TAL istotnym statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia: i) nudności dowolnego stopnia, ii) wymiotów dowolnego stopnia, a ponadto niższym ryzykiem wystąpienia: i) zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, ii) anemii dowolnego stopnia, iii) zdarzeń prowadzących do redukcji dawki. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia.

W przypadku wczesnego raka piersi potrójnieujemnego i hormonozależnego z mutacją BRCA 1 lub 2, po uprzednim leczeniu inwazyjnym i terapii (neo)adjuwantowej oraz z chorobą resztkową, zalecanym postępowaniem jest olaparyb w ramach terapii adjuwantowej (NCCN 2023, ASCO 2020/2023).

W przypadku zaawansowanego raka piersi HER2 ujemnego z obecnością mutacji BRCA 1 lub 2 preferowaną przez wytyczne opcją leczenia I do III linii są inhibitory PARP, tj. olaparyb, talazoparyb (NCCN 2023, ASCO 2020/2023, ESMO 2021, PTOK 2020). W zależności od linii leczenia przerzutowego raka piersi, jako alternatywę dla inhibitorów PARP wskazuje się także chemioterapię opartą na platynie i satycuzumab gowitekan - dotyczy postaci TNBC (ESMO 2021, NCCN 2023, ASCO 2020/2023) albo chemioterapię jednoskładnikową - dotyczy postaci hormonozależnej, odpornej na leczenie hormonalne (ESMO 2021, NCCN 2023, ASCO 2020/2023).

W odniesieniu do rekomendacji refundacyjnych w zakresie leczenia wczesnego raka piersi, funkcjonują trzy rekomendacje pozytywne (HAS 2023, NICE 2023, G-BA 2023) i jedna rekomendacja pozytywna warunkowa (CADTH 2023). W zakresie leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi funkcjonują dwie 2 pozytywne rekomendacje (HAS 2019, G-BA 2020).

Problem ekonomiczny

Stosowanie olaparybu w miejsce placebo z wczesnym rakiem piersi jest droższe i skuteczniejsze w wariancie z RSS, jak i bez uwzględniania RSS. Oszacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności dla wariantu z RSS i powyżej tego progu bez RSS.

Wg Wnioskodawcy stosowanie olaparybu w miejsce talazoparybu w populacji z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, w wariancie uwzględniającym RSS, jest tańsze [redacted]. W wariancie bez RSS stosowanie olaparybu w miejsce talazoparybu jest droższe [redacted].

Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi z perspektywy NFZ. Analizę wykonano w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wyniki analizy Wnioskodawcy z uwzględnieniem proponowanego RSS wskazują, że po objęciu refundacją leku Lynparza wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS wskazują na odpowiednio większy wzrost kosztów zarówno w pierwszym, jak i drugim roku refundacji: [REDACTED]

Wg Analityków Agencji, uwzględniając rzeczywisty koszt talazoparybu, objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje większy wzrost wydatków płatnika publicznego [REDACTED] w 1. i [REDACTED] w 2. roku refundacji w wariacie z RSS, odpowiednio [REDACTED] w stosunku do analizy Wnioskodawcy.

Główne argumenty decyzji

- *pozytywne rekomendacje kliniczne w leczeniu raka piersi.*

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 2023 r., poz. 2555 z poz. 826) 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.11.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.9.FM. »Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)«”; data ukończenia: 7 czerwca 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pfizer Polska Sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o. o.