



Rekomendacja nr 66/2023

z dnia 22 czerwca 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego B.9.FM.

„Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktuleczniczego Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, w ramach istniejącej grupy limitowej- „1149.0, Olaparyb” i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia poprzez [REDAKTOWANE] do poziomu refundowanego w leczeniu zaawansowanego raka piersi komparatora oraz wdrożenia RSS, który zabezpieczy całkowite wydatki płatnika.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest olaparyb stosowany w leczeniu adjuwantowego wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka oraz w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”. Wnioskowane wskazania zawierają się w zarejestrowanych wskazaniach dla produktu leczniczego Lynparza, [REDAKTOWANE]

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii została oparta o wyniki 3 randomizowanych badań klinicznych: OlympiA (porównującego 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 (porównującego olaparyb z chemioterapią jednolekową w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym z obecnością mutacji *BRCA 1/2*) oraz EMBRACA, w którym talazoparyb porównano z jednolekową chemioterapią w populacji chorych z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi z mutacją *BRCA 1/2* celem przeprowadzenia porównania pośredniego, porównującego olaparyb (OLA) z talazoparybem (TAL) w leczeniu zaawansowanej postaci choroby.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na wyższe względem PLC efekty zdrowotne w postaci: odsetka pacjentów żyjących po 4 latach od randomizacji wyniósł 89,8% w grupie badanej oraz 86,4% w grupie kontrolnej (wykazano IS niższe ryzyko zgonu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej – ryzyko zgonu po zastosowaniu OLA stanowiło 68% wyjściowego ryzyka

zgonu); odsetka chorych bez choroby inwazyjnej w 4-letnim okresie, które wyniosły 83% i 75% odpowiednio w ramieniu OLA i PLC (oszacowane 4-letnie ryzyko względne wskazuje na IS 37% mniejsze ryzyko choroby inwazyjnej lub zgonu wynikające ze stosowania OLA względem PLC); odsetka badanych bez choroby odległej, który wyniósł 86,5% i 79,1%, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej w 4-letnim okresie obserwacji. W zakresie oceny DDFS wykazano IS zmniejszenie ryzyka wystąpienia choroby odległej związane ze stosowaniem OLA w porównaniu do PLC, zarówno w 3-letnim jak i 4-letnim okresie obserwacji. Nie odnotowano różnic istotnych klinicznie pomiędzy porównywanymi ramionami.

W zakresie analizy bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie OLA w porównaniu do PLC wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, co najmniej 3. stopnia, 4. stopnia, prowadzących do stałego przerwania leczenia, prowadzących do redukcji dawki. Odnotowano także, że wśród pacjentów stosujących OLA względem PLC wystąpiło istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia: zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, nowego złośliwego nowotworu. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami prowadzącymi do przerwania terapii olaparybem były nudności (2,2%), niedokrwistość (1,8%), zmęczenie (1,6%) i zmniejszenie liczby neutrofilii (1,0%).

W populacji z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA* wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak IS 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, a zastosowanie OLA wiąże się w porównaniu z TAL z istotnym statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia nudności, wymiotów oraz niższym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, anemii dowolnego stopnia, zdarzeń prowadzących do redukcji dawki. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia.

Należy jednak zaznaczyć, iż przedstawiona analiza kliniczna charakteryzuje się szeregiem ograniczeń, do których przede wszystkim należy niedojrzałość wyników przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, niedostateczna reprezentacja pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi (17,7%) w stosunku do pacjentów z rakiem potrójnie ujemnym, TNBC (82,3%). Do ograniczeń analizy należy także przechodzenie pacjentów z grupy placebo do grupy interwencji (*cross-over*), które w badaniu OlympiAD było zabronione. Część pacjentów korzystała z inhibitorów PARP, w ramach kolejnej linii leczenia, poza badaniem. Istotnym dla oceny zastrzeżeniem jest wybór obserwacji jako komparatora w leczeniu wczesnego raka piersi, który uznano za niezasadny. Prawdopodobnie nie wyczerpuje to możliwych opcji terapeutycznych w tym wskazaniu.

Nowotwór złośliwy piersi jest najczęściej występującym nowotworem w populacji kobiet w Polsce, nieleczony prowadzi do zgonu. Zgodnie z danymi KRN, w 2019 roku, rak piersi stanowił 22,9% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet. W tym samym roku, rak piersi przyczynił się również do 6 951 zgonów wśród kobiet. Wg danych KRN w Polsce rak piersi najczęściej występuje u osób w wieku 65-69 lat.

W większości przypadków nawrót choroby występuje w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia. Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu odsetki pięcioletnich przeżyć osiągają 95% dla stopnia I, 50% dla stopnia II, 25% dla III stopnia i maleją do <5% dla IV stopnia zaawansowania, uśredniony odsetek pięcioletnich przeżyć dla Polski wynosi 74%.

W zależności od typu zaawansowanego raka piersi, mediana czasu przeżycia od momentu rozsiewu wynosi od 1 do 4 lat.

W przypadku raka:

- hormonozależnego (HER2-ujemny/ER/PgR-dodatni)- u pacjentów zwykle przez kilka lat udaje się utrzymać dobrą kontrolę choroby nowotworowej przy użyciu hormonoterapii,
- HER2-dodatniego (bez względu na ekspresję ER/PgR)- od czasu wprowadzenia nowoczesnych metod terapii anty-HER2 rokowanie znacznie się poprawiło, a mediana czasu przeżycia sięga 4 lat,
- potrójnie receptorowo ujemnego (HER2-ujemny/ER-ujemny/gR-ujemny)- rokowanie pacjentów jest najgorsze, a mediana czasu przeżycia wynosi około 1 roku.

Obecność mutacji *BRCA* ma wpływ na przeżycie pacjentów z rakiem piersi. W badaniu przeprowadzonym w Polsce, wskaźnik 10-letniego przeżycia całkowitego wyniósł 65,9% dla nosicieli mutacji *BRCA1* i 81,1% dla osób niebędących nosicielami wymienionej mutacji.

Alternatywna technologia medyczna

Wczesny rak piersi HER2-ujemny, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA*

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla olaparybu, w wymienionym wyżej wskazaniu, wskazał obserwację.

Wybór został uznany za niezasadny.

Według wytycznych ESMO 2020, a także wg ekspertów klinicznych, u pacjentów z wyżej wymienionym wskazaniem można rozważyć zastosowanie kapecytabiny, która jest obecnie refundowana w leczeniu raka piersi. Natomiast w podgrupie chorych z wczesnym hormonozależnym rakiem piersi wytyczne ESMO 2020, jak i eksperci kliniczni wskazują jako standard leczenia hormonoterapię.

Zaawansowany lub przerzutowy rak piersi HER2-ujemny, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA*

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla olaparybu, w wymienionym wyżej wskazaniu, wskazał talazoparyb.

Wybór został uznany za częściowo zasadny.

Oprócz talazoparybu, którego wybór jako komparatora uznaje się za poprawny, należy także wskazać, refundowany i wymieniany przez wytyczne kliniczne w grupie z zaawansowanym trójjemnym rakiem piersi, sacytuzumab gowitekan.

Opis wnioskowanego świadczenia

Olaparyb jest inhibitorem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. *poly-ADP-ribose polymerase*, PARP), hamującym wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach in vitro oraz wzrost guzów in vivo.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), lek Lynparza wskazany jest do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową, a także w monoterapii 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 powinni być poddani wcześniejszej terapii hormonalnej, chyba, że nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej.

Wnioskowane wskazania zawierają się w zarejestrowanych wskazaniach dla produktu Lynparza.



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 uwzględniono następujące badania kliniczne:

- OlympiA- randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy porównujące olaparyb z 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. Typ hipotezy: superiority. Interwencja: olaparyb (OLA)- tabletki 300 mg, 2 razy dziennie, placebo (PLC)- tabletki, 2 razy dziennie Okres leczenia: 52 tygodnie. Liczba pacjentów OLA: n=921, PLC: n=915.
- OlympiAD- randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy porównujące olaparyb z chemioterapią jednolekową w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym z obecnością mutacji *BRCA 1/2*. Typ hipotezy: superiority. Interwencja: olaparyb (OLA)- tabletki 300 mg 2 razy dziennie, chemioterapia (CHT)

jednoskładnikowa- jeden z następujących schematów: kapecytabina podawana doustnie w dawce 2500 mg/m² powierzchni ciała dziennie (podzielona na dwie dawki) przez 14 dni, powtarzana co 21 dni lub mesylan erybuliny podawany dożylnie w dawce 1,4 mg/m² w 1. i 8. dniu, powtarzany co 21 dni lub winorelbina podawana dożylnie w dawce 30 /m² w 1. i 8. dobie, powtarzana co 21 dni. Okres leczenia: do progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, przechodzenie do grupy olaparybu (*cross-over*) było zabronione. Liczba pacjentów OLA: n=205 CHT: n=97.

- EMBRACA- randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy porównujące talazoparyb z jednolekową chemioterapią w populacji chorych z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi z mutacją *BRCA 1/2*. Typ hipotezy: superiority. Interwencja: talazoparyb (TAL)- tabletki 1 mg 1 raz dziennie, chemioterapia (CHT) jednoskładnikowa- jeden z następujących schematów: kapecytabina, eribulina, gemcytabina lub winorelbina podawane w 21 ciągłych cyklach. Czas leczenia: do progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, rezygnacji z leczenia lub decyzji lekarza o zakończeniu badania, przechodzenie do grupy talazoparybu (*cross-over*) było zabronione. Liczba pacjentów TAL: n=287 CHT: n=144.

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań klinicznych za pomocą narzędzia Cochrane Risk of Bias w wersji 2 (ROB2). Badanie OlympiA wiązało się z niskim ryzykiem błędu systematycznego. W badaniach OlympiAD i EMBRACA ryzyko w większości domen oceniono jako niskie. Jedynie ryzyko związane z zaślepieniem badaczy i uczestników oceniono jako wysokie (ze względu na brak zaślepienia w badaniu), a ryzyko związane z zaślepieniem oceny efektów leczenia oceniono jako niejasne (w badaniach OlympiAD i EMBRACA tylko ocena pierwszorzędowego punktu końcowego oceniana była przez niezależną komisję).

W opinii Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena wiarygodności badań została przeprowadzona w sposób prawidłowy. Ocena Agencji i Wnioskodawcy różni się w zakresie związanej z zaślepieniem wyników – Wnioskodawca ocenił ryzyko odrębnie dla pierwszorzędowego punktu końcowego jako niskie oraz wysokie dla drugorzędowych punktów końcowych, Agencja oceniła oba ryzyka łącznie w badaniu OlympiAD i EMBRACA i określiła je jako niejasne.

Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach

Pierwszorzędowe punkty końcowe

- Czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (*ang. Invasive Disease-free Survival, IDFS*)- czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: inwazyjny guz piersi po tej samej stronie, lokoregionalna choroba inwazyjna, wznowa odległa, inwazyjny rak w drugiej piersi, drugi pierwotny inwazyjny rak piersi lub zgon.

Drugorzędowe punkty końcowe

- Czas przeżycia wolny od choroby odległej (*ang. Distant Disease-free Survival, DDFS*)- okres do udokumentowanego pierwszego odległego nawrotu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,
- Przeżycie całkowite (*ang. Overall Survival, OS*)- czas od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny,
- Punkty końcowe związane z jakością życia oceniane za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (*ang. 30-item European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) oraz FACIT-zmęczenie (*ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*).

Skuteczność

olaparyb vs placebo- populacja z wczesnym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA

Czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (IDFS)

Do czasu zakończenia zbierania danych nie uzyskano mediany czasu IDFS. Liczba zdarzeń w ciągu 48 miesięcy obserwacji wyniosła 134 w grupie OLA i 207 w grupie PLC.. 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 % mniejsze ryzyko choroby inwazyjnej lub zgonu wynikające ze stosowania OLA względem PLC (HR=0,63 [95%CI: 0,50; 0,78], p<0,05)

Czas przeżycia wolny od choroby odległej (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-miesięcznym okresie obserwacji. Wykazano IS różnice w 4-letnim okresie obserwacji. Oszacowane ryzyko względne dla 4-letniego okresu wyniosło HR=0,61 [95%CI: 0,48; 0,77], p<0,001.

Przeżycie całkowite (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 istotne statystycznie niższe ryzyko zgonu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej – ryzyko zgonu po zastosowaniu OLA stanowiło 68% wyjściowego ryzyka zgonu (HR=0,68 [98,5%CI: 0,47; 0,97], p= 0,009).

Ocena jakości życia (QoL)

Ocena jakości życia przeprowadzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wykazała, że ogólna jakość życia nie pogorszyła się w ciągu 12 miesięcy leczenia z zastosowaniem zarówno OLA jak i PLC. Nie odnotowano różnic istotnych klinicznie i statystycznie pomiędzy porównywanymi ramionami.

Olaparyb vs talazoparyb (porównanie pośrednie)- populacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA

Przeprowadzone pośrednie wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy OLA a TAL w zakresie analizowanych punktów końcowych:

- przeżycie bez progresji lub zgonu (PFS): HR=1,07 [0,71; 1,63],
- przeżycie całkowite (OS): HR=1,06 [0,72; 1,57],
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR): RR=1,13 [0,65; 1,96],
- czas do pogorszenia jakości życia: HR=1,14 [0,58; 2,25].

Bezpieczeństwo

Olaparyb vs placebo- populacja z wczesnym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie OLA w porównaniu do PLC wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych:

- ogółem: RR=1,09 [95%CI: 1,06; 1,13],
- co najmniej 3. stopnia: RR=2,17 [95%CI: 1,75; 2,69],
- 4. stopnia: RR=4,22 [95%CI: 1,50; 11,92],
- prowadzących do stałego przerwania leczenia: RR=2,32 [95%CI: 1,64; 3,28],
- prowadzących do redukcji dawki: RR=4,81 [95%CI: 3,57; 6,50].

Odnotowano istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania: RR=0,60 [95%CI: 0,39; 0,93],
- nowego złośliwego nowotworu: RR=0,58 [95%CI: 0,34; 0,98].

Olaparyb vs talazoparyb (porównanie pośrednie)- populacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami BRCA

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, iż zastosowanie olaparybu wiąże się w porównaniu z talazoparybem z istotnym statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia:

- nudności: RR=1,59 [95%CI: 1,09; 2,31],
- wymiotów: RR=1,94 [95%CI: 1,02; 3,69],

niższym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia: RR=0,71 [95%CI: 0,52; 0,97],
- anemii: RR=0,52 [95%CI: 0,30; 0,90],
- zdarzeń prowadzących do redukcji dawki: RR=0,56 [95%CI: 0,35; 0,89].

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

ChPL Lynparza

Najczęściej obserwowanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: nudności, uczucie zmęczenia/astenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, neutropenia, zaburzenia smaku, kaszel, leukopenia, zawroty głowy, duszność i niestrawność. Działania niepożądane stopnia ≥ 3 występujące u $> 2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (15%), neutropenię (5%), uczucie zmęczenia/astenię (4%), leukopenię (3%) i małopłytkowość (2%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (16%), nudności (7%), uczucie zmęczenia/astenia (6%), neutropenia (6%) i wymioty (6%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,7%), nudności (0,9%), uczucie zmęczenia/astenia (0,8%), małopłytkowość (0,7%), neutropenia (0,6%) i wymioty (0,5%).

Ograniczenia analizy

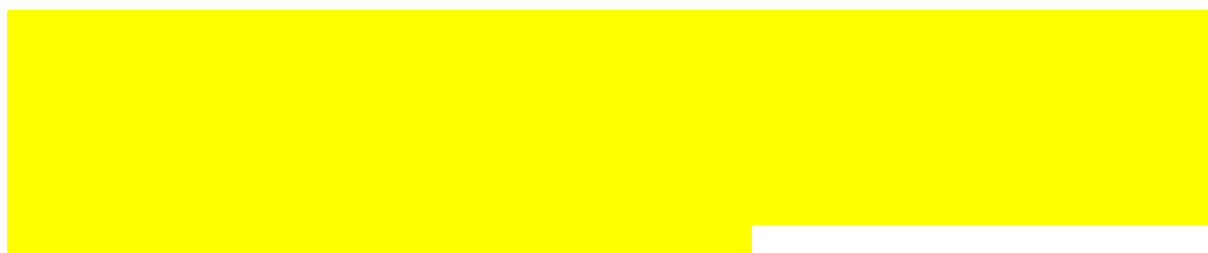
Przedstawioną przez Wnioskodawcę analizę kliniczną charakteryzuje szereg ważnych, następujących ograniczeń:

- badania OlympiAD oraz EMBRACA były badaniami otwartymijest, więc wyniki dotyczące subiektywnie ocenianych punktów końcowych, takich jak jakość życia, zdarzenia niepożądane uznane za niezwiązane z leczeniem należy traktować z ostrożnością,
- dostępne wyniki z badania OlympiA w zakresie IDFS, DDFS i OS są niedojrzałe, wobec czego długoterminowy wpływ olaparybu na analizowane punkty końcowe w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi pozostaje niepewny,
- pacjenci z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi nie byli dostatecznie reprezentowani w badaniu OlympiA (17,7% pacjentów z rakiem HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi w porównaniu do 82,3% pacjentów z rakiem potrójnie ujemnym, TNBC, ang. *triple-negative breast cancer*),
- pacjentom z rakiem piersi HR+/HER2- włączonym do badania OlympiA pozwolono na równoczesne stosowanie terapii hormonalnej, wobec czego przeważająca część chorych z rakiem

hormonozależnym otrzymywała jednocześnie hormonoterapię, zarówno w ramieniu olaparybu jak i placebo (odpowiednio 86,9% i 92,4%). Zatem należy zaznaczyć, że właściwie w tej subpopulacji badanymi interwencjami były: olaparyb + hormonoterapia oraz placebo + terapia hormonalna,

- w badaniu OlympiA populację badaną stanowili chorzy po poprzedniej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej złożonej z antracyklin i/lub taksanów (jeśli nie było przeciwwskazań do takiego leczenia), natomiast populacja wskazana we wnioskowanym programie lekowym jest szersza i obejmuje pacjentów ogólnie po przebytej chemioterapii – bez precyzowania jej rodzaju,
- w badaniu OlympiAD przechodzenie z grupy placebo do badanej interwencji (cross-over) nie było dozwolone, niemniej jednak część pacjentów mogła skorzystać z inhibitorów PARP poza badaniem. Z danych zawartych w raporcie EMA EPAR 2019 wynika, że odsetek badanych, którzy w ramach kolejnej linii leczenia zastosowali wyniósł 0,5% w grupie badanej oraz 8,0% w ramieniu kontrolnym. Z kolei terapię kolejnej linii opartą na platynie otrzymało odpowiednio 29% i 42% pacjentów.

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.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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.

Subpopulacja z wczesnym rakiem piersi

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Analizę przeprowadzono w 57-letnim (dożywotnym) horyzoncie czasowym.

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Subpopulacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi

Przeprowadzono analizę minimalizacji (CMA).

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Wyniki analizy podstawowej dla subpopulacji z wczesnym rakiem piersi

[Redacted content]

Wyniki analizy podstawowej dla subpopulacji z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi

[Redacted content]

Wyniki analizy progowej dla subpopulacji z wczesnym rakiem piersi

[Redacted content]

Wyniki analizy progowej dla subpopulacji z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi

[Redacted content]

Podsumowując, oszacowane ceny zbytu netto leku Lynparza [Redacted content]

[Redacted content]

Wyniki analizy wrażliwości dla subpopulacji z wczesnym rakiem piersi

[Redacted content]

Wyniki analizy wrażliwości dla subpopulacji z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi

[Redacted content]

Ograniczenia analizy

Wnioskodawca, do podstawowych ograniczeń analizy ekonomicznej, zaliczył m.in. brak dostępności długoterminowych badań klinicznych, które jednoznacznie potwierdziłyby dotychczasowe wyniki

dostępnych badań klinicznych, oparcie danych wejściowych modelu na założeniach, pochodzących z badań lub publikacji, brak wcześniejszych modeli ekonomicznych dla wczesnego HER2-ujemnego, BRCA-dodatniego raka piersi, na podstawie których możliwe byłoby oparcie analiz dla wnioskowanej technologii, brak informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji w Polsce.

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

Obliczenia własne Agencji

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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 2022 r., poz. 2555 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.

Subpopulacja z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi

W związku z nie przedstawieniem przez Wnioskodawcę randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższość olaparybu nad talazoparybem w ww. subpopulacji w opinii analityków Agencji **zachodzą** okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

[Redacted]

Subpopulacja z wczesnym rakiem piersi

Dla przyjętego założenia o braku refundowanego komparatora w subpopulacji z wczesnym rakiem piersi w opinii analityków Agencji **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.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), w 2 letnim horyzoncie czasowym.

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze, istniejący i nowy.

W scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji. W ramach tego scenariusza uwzględniono obserwację (tj. placebo/brak aktywnego leczenia) w subpopulacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi oraz stosowanie talazoparybu w subpopulacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi. W scenariuszu tym uwzględnione zostały koszty diagnostyki, monitorowania oraz chemioterapii paliatywnej.

W scenariuszu nowym założono stosowanie olaparybu w miejsce obserwacji wśród wszystkich pacjentów z subpopulacji wczesnego raka, spełniających kryteria proponowanego programu lekowego, w tym pacjentów, u których wykazano obecność mutacji BRCA.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano 103 alternatywne scenariusze. Przedstawiono wyniki wyłącznie dla wariantu prawdopodobnego. Ponadto wykonano analizę wariantów skrajnych oszacowania wielkości populacji docelowej.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości oraz analiza wariantów skrajnych wykazała, że:

[Redacted text block]

- najniższe wydatki inkrementalne spowodowane były [Redacted text]

Największy wpływ na wyniki [Redacted text] analizy podstawowej).

Maksymalne wydatki z budżetu płatnika publicznego obserwowane w analizie wrażliwości nie były wyższe od wyników wariantu maksymalnego liczebności populacji docelowej.

Ograniczenia analizy

W opinii Wnioskodawcy do ograniczeń analizy wpływu na budżet należy głównie charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów. Z powodu braku szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących raka

persi w Polsce, które mogłyby być wykorzystane w niniejszej analizie, konieczne było uwzględnienie danych z innych krajów.

Obliczenia własne Agencji



Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego



Szczegółowe uwagi do zapisów programu lekowego znajdują się w AWA.

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 w ocenianych wskazaniach.


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

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) Wnioskodawca zaproponował 2 rozwiązania, pozwalające uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego, związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej, polegające na:

- 1) redukcji kosztu wybranych leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej

Na podstawie wysokości wydatków z budżetu płatnika publicznego na leki stosowane w programach lekowych w latach 2017 – 2021 oraz momentu wygaśnięcia obecnie trwającego okresu refundacyjnego, zidentyfikowano leki spełniające następujące kryteria:

- wysokie wydatki z budżetu przeznaczone na ich refundację w ostatnich latach,
- brak możliwości wprowadzenia pierwszego odpowiednika w latach 2022 – 2024,
- zakończenie aktualnego okresu refundacji w latach 2022 – 2024.

Ustalono, że ww. kryteria spełniają leki zawierające 

2) objęciu refundacją wybranych produktów biopodobnych lub leków generycznych z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie redukcji ceny pierwszego odpowiednika w grupie limitowej i minimalnej redukcji kosztu leków szpitalnych obserwowanej w ostatnich latach po wprowadzeniu nowego produktu leczniczego do grupy limitowej.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, realizacja proponowanych rozwiązań pozwoli uzyskać oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości: [redacted] w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wytyczne kliniczne

W ramach wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono zalecenia pięciu organizacji:

- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020),
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2019, ESMO 2021),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2023),
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023),
- American Society of Clinical Oncology (szereg publikacji z lat 2020 – 2023).

Należy zaznaczyć, że rekomendacje ESMO 2019 i NICE 2023 dotyczące postępowania w chorobie we wczesnym stadium nie odnoszą się do leczenia adjuwantowego, a obejmują tylko zalecenia dla terapii (neo)adjuwantowej i chirurgicznej.

W przypadku wczesnego raka piersi po uprzednim leczeniu inwazyjnym i terapii (neo)adjuwantowej, a z chorobą resztkową, zalecanym postępowaniem jest olaparyb w terapii adjuwantowej w przypadku obecności *BRCA 1* lub *BRCA 2*, zarówno w leczeniu raka potrójnieujemnego, jak i hormonozależnego (NCCN 2023, ASCO 2020/2023). Opcją leczenia w grupie chorych z rakiem trójjowym jest także kapecytabina (NCCN 2023, ASCO 2020/2023, PTOK 2020) lub pembrolizumab (NCCN 2023).

W przypadku zaawansowanego raka piersi HER2-ujemnego z obecnością mutacji *BRCA 1* lub *BRCA2* 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).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych. Wszystkie były pozytywne, w tym jedna, CADTH 2023 (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), pozytywna warunkowo.

Rekomendacje dot. wczesnego raka piersi:

- NICE 2023 w leczeniu uzupełniających HER2-ujemnego wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka, u pacjentów dorosłych z germinalnymi mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2*, leczonych chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową. Rekomendowane jest stosowanie olaparybu w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną. Rekomendację oparto na dowodach z badań, które wskazują, że w porównaniu z placebo, olaparyb po chemioterapii neoadjuwantowej lub chemioterapii adjuwantowej zmniejsza ryzyko nawrotu lub nasilenia się raka i wydłuża czas życia pacjentów. Oszacowania efektywności kosztowej olaparybu

mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS (ang. *National Health Service*).

- HAS 2023 (fr. *Haute Autorité de Santé*) w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium, HER2-ujemnym, wysokiego ryzyka, z mutacją germinálną *BRCA1/2*, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową. W rekomendacji wskazano umiarkowaną kliniczną wartość dodaną ze stosowania w porównaniu do placebo na podstawie wyników badania OlympiA.
- G-Ba 2023 (niem. *Gemeinsame Bundesausschuss*) w leczeniu dorosłych pacjentów z germinálnymi mutacjami *BRCA*, którzy mają HER2-ujemnego wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka leczonych uprzednio chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową. Rekomendowane jest stosowanie olaparybu w terapii adjuwantowej. Wskazano na niewielką dodatkową korzyść płynącą ze stosowania olaparybu w miejsce obserwacji.
- CADTH 2023 w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka z mutacją genu *BRCA* (gBRCAm), HER-2 ujemnym, we wczesnym stadium, którzy byli leczeni chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową. Rekomendacja pozytywna warunkowo, której główne argumenty rekomendacji oparto na dowodach z badania III fazy które wskazały na skuteczność w zakresie przeżycia całkowitego i wolnego od choroby odległej. Refundacja pod warunkiem obniżenia ceny.

Rekomendacje dot. zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi:

- HAS 2019 w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z mutacjami germinálnymi *BRCA1/2* leczonych uprzednio chemioterapią neoadjuwantową. Rekomendowane jest stosowanie olaparybu w monoterapii. Wskazano istotną wartość kliniczną, jednak brak klinicznej wartości dodanej w stosunku do monochemioterapii (kapecytabina, winorelbina lub eribulina).
- G-Ba 2020 w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z mutacjami germinálnymi *BRCA1/2*; po wcześniejszej terapii antracykliną i taksanem w leczeniu (neo)adiuwantowym lub przerzutowym lub niekwalifikujących się do tych terapii. Rekomendowane jest stosowanie olaparybu w monoterapii. Wskazano na niewielką dodatkową korzyść płynącą ze stosowania olaparybu w miejsce: kapecytabiny, winorelbiny lub eribuliny.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 4.04.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.21.2023.17.AJA, PLR.4500.22.2023.17.AJA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031318, Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., GTIN: 05000456031325 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 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 66/2023 z dnia 19 czerwca 2023 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2023 z dnia 19 czerwca 2023 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”,
2. Raport 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)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 7.06.2023r.