



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Kisqali (rybocyklib)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem  
(ICD-10 C50)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.37.2018

Data ukończenia: 08.11.2018

**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 2018 r., poz.1330 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>Bd</b>	brak danych
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CDK 4/6</b>	inhibitory kinaz zależnych od cyklin 4 i 6 (ang. cyclin dependent kinase 4/6)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CTH</b>	chemioterapia (ang. chemotherapy)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EORTC</b>	Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
<b>ER</b>	receptor estrogenowy
<b>ER+/-</b>	obecność/brak receptorów estrogenowych
<b>EWE</b>	ewerolimus
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FLW</b>	fulwestrant
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HER2</b>	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. Human Epidermal Growth Factor Type 2)
<b>HER2-</b>	Brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HR+</b>	Obecność receptorów hormonalnych (ang. Hormone receptor positive)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>HTH</b>	hormonoterapia (hormonotherapy)
<b>IA</b>	Inhibitory aromatazy

<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ITT</b>	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat Analysis)
<b>IUAC</b>	Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (International Union Against Cancer)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2018 poz. 1375)
<b>LTR</b>	letrozol
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>LYG</b>	zyskane lata życia (ang. life years gained)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>mITT</b>	zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Modified Intention to Treat Analysis)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba pacjentek, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	liczebność grupy
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>ns-IA, NSAI</b>	niesteroidowe inhibitory aromatazy
<b>ORR</b>	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej (wartość p)
<b>PALB</b>	pałbocyklib
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PR</b>	Receptor progesteronowy
<b>PR+/-</b>	obecność/brak receptorów progesteronowych
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RBC</b>	rybocyklib
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)

<b>RECIST</b>	kryteria odpowiedzi oceny na leczenie antynowotworowe (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TMX</b>	tamoksyfen
<b>TTP</b>	czas do progresji choroby (ang. time to progression)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. <a href="http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf">http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf</a> [dostęp: 30.10.2018 r.]

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>24</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy .....	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	45
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	45

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	48
4.3.	Komentarz Agencji .....	50
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>52</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	52
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy .....	52
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	53
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	58
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	58
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	59
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	62
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	65
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	66
5.4.	Komentarz Agencji .....	66
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>68</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	68
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	68
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	70
6.1.3.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	72
6.2.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	74
6.2.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy .....	76
6.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	76
6.2.3.	Obliczenia własne Agencji .....	83
6.3.	Komentarz Agencji .....	84
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....</b>	<b>85</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>90</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>91</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>93</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>94</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>99</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>100</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>101</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>104</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 27.08.2018  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1715.2017.2.KWA

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane 200 mg, 63 tabl., kod EAN 5909991336769
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 
-   

- 

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny  
Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

---

Wnioskodawca  
Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

---





### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane 200 mg, 63 tabl., kod EAN 5909991336769
<b>Kod ATC</b>	L01XE42
<b>Substancja czynna</b>	rybocyklib
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Produkt Kisqali należy stosować w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg lub innym inhibitorem aromatazy. Inhibitor aromatazy należy przyjmować doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez cały 28-dniowy cykl. Więcej informacji o inhibitorze aromatazy, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Produkt Kisqali można przyjmować z pokarmem lub bez. Należy zachęcać pacjentów do przyjmowania dawki produktu o mniej więcej tej samej porze każdego dnia, najlepiej rano. Jeżeli pacjent zwymiotuje po przyjęciu produktu lub nie przyjmie dawki produktu, nie należy przyjmować dodatkowej dawki produktu tego dnia. Należy przyjąć kolejną przewidzianą dawkę produktu o zwykłej porze.
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Rybocyklib jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (ang. cyclin-dependent kinase, CDK) 4 i 6, powodując, że wartość ich 50% zahamowania (IC50) wynosi odpowiednio 0,01 (4,3 ng/ml) i 0,039 µM (16,9 ng/ml) w badaniach biochemicznych. Wymienione kinazy są aktywowane po związaniu z D-cyklinami i odgrywają kluczową rolę w szlakach sygnałowych prowadzących do progresji cyklu komórkowego i proliferacji komórek. Kompleks cyklina D-CDK4/6 reguluje postęp cyklu komórkowego poprzez fosforylację białka retinoblastomy (ang. retinoblastoma protein, pRb). W warunkach in vitro rybocyklib zmniejszał fosforylację białka pRb prowadząc do zatrzymania fazy G1 cyklu komórkowego i zmniejszając proliferację linii komórkowych raka piersi. W warunkach in vivo monoterapia rybocyklibem prowadziła do regresji guza, co korelowało z zahamowaniem fosforylacji białka pRb. Badania in vivo wykorzystujące model heteroprzeszczepu raka piersi z receptorami estrogenowymi pochodzącego od pacjentów, z leczeniem skojarzonym rybocyklibem i lekami antyestrogenowymi (tj. letrozolem) prowadziły do większego zahamowania wzrostu guza z podtrzymaniem regresji guza i opóźnieniem jego ponownego wzrostu po zaprzestaniu podawania leków w porównaniu ze stosowaniem każdej z tych substancji osobno. W przypadku badań panelu linii komórkowych raka piersi o znanym statusie receptorów estrogenowych, rybocyklib okazał się bardziej skuteczny w liniach komórek raka piersi z receptorami estrogenowymi niż w liniach bez receptorów estrogenowych.

Źródło: ChPL Kisqali

Do obrotu dopuszczone są także opakowania po 21, 42, 126 oraz 189 tabletek powlekanych. [https://www.ema.europa.eu/documents/all-authorised-presentations/kisqali-epar-all-authorised-presentations\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/all-authorised-presentations/kisqali-epar-all-authorised-presentations_en.pdf) [dostęp: 30.10.2018 r.]

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	22.08.2017 r., EMA*
Zarejestrowane wskazania do stosowania <sup>^</sup>	Produkt Kisqali w skojarzeniu z inh bitorem aromatazy jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. hormone receptor positive, HR), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2) jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek Kisqali oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, wskazującym konieczność dodatkowego monitorowania.

Zródło: ChPL Kisqali

\*EMA: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kisqali> [dostęp: 12.10.2018 r.]

<sup>^</sup>17 lipca 2018 r. FDA rozszerzył zakres wskazań dla preparatu Kisqali (rybocyklib):

- o w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy u kobiet przed menopauzą i w wieku okołomenopauzalnym, chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR+), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2-), jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu;
- o w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR+), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2-) jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu lub drugiego, po progresji terapii endokrynną.

<https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm613803.htm> [dostęp: 22.10.2018 r.]

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Kisqali nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT. W tabeli poniżej przedstawiono stanowisko Prezesa AOTMiT i opinię Rady przejrzystości (RP) z 2017 roku (Zlecenie 106/2017 w BIP AOTMiT) nt. stosowania leku Ibrance (palbocyklib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” we wskazaniu tożsamym z omawianym w niniejszej AWA tj.: w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące leku Ibrance (palbocyklib)

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 74/2017 z 15 listopada 2017 r.	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibrance (palbocyklib), 125 mg, 21 kaps. twardych w blistrze, EAN 5907636977094,</li> <li>• Ibrance (palbocyklib), 100 mg, 21 kaps. twardych w blistrze, EAN 5907636977087,</li> <li>• Ibrance (palbocyklib), 75 mg, 21 kaps. twardych w blistrze, EAN 5907636977070.</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, jakoś dostępnych dowodów naukowych oraz wiarygodność porównań i wyników przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za niezasadne.</p> <p>Analiza kliniczna wykazała korzystny wpływ terapii skojarzonej pa bocyklib+letrozol w porównaniu z letrozolem na przeżycie wolne od progresji choroby. Mediana przeżycia wolnego od progresji była wyższa o ok. 10 miesięcy. Jednakże w ramach większego badania PALOMA-2 (wzięło w nim udział 666 pacjentów natomiast w badaniu PALOMA-1 165), dane dla oceny przeżycia całkowitego były niewystarczające do przeprowadzenia analizy. Dlatego też nie jest wiadomo, czy zysk w przeżyciu wolnym od progresji przełoży się na wydłużenie przeżycia całkowitego.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa wykazała, że w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 30% pacjentów, stosowanie wnioskowanej interwencji w porównaniu z monoterapią wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i 4, neutropenii, neutropenii stopnia 3 i 4, leukopenii, zmęczenia, niedokrwistości, nudności, łysienia. Należy mieć na uwadze, że ryzyko wystąpienia zdarzeń hematologicznych było kilkunasto- lub kilkudziesięciokrotnie wyższe.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Jednocześnie finansowanie wnioskowanej terapii wiąże się ze znaczącym obciążeniem budżetu, sięgającym rzędu kilkudziesięciu-kilkuset milionów złotych rocznie, zaś zgodnie z wynkami analizy ekonomicznej oceniana technologia medyczna nie jest użyteczna kosztowo przy aktualnym progu opłacalności, niezależnie od uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka. Warto w tym miejscu wskazać, że niewieki odsetek symulacji dokonanych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wskazuje na wyższe koszty przy gorszych wynikach zdrowotnych dla ocenianej terapii. W tej sytuacji zasadne wydaje się pogłębienie proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka poprzez uwzględnienie skuteczności terapii. Docelowo, z pomocą instrumentu powinna zostać również zapewniona użyteczność kosztowa.</p> <p>Powyższe wnioskowanie potwierdzają odnalezione rekomendacje refundacyjne, gdzie większość z nich była negatywna wskazując na brak efektywności kosztowej.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 135/2017, 136/2017 i 137/2017 z 13 listopada 2017 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib), 75 mg, 100 mg, 125 mg, 21 kaps. twarde w blistrze, w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z letrozolem.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Palbocyklib jest selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6. Poprzez hamowanie aktywności CDK4/6 zmniejsza on proliferację komórek, blokując przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S. Wykazuje aktywność wobec luminalnych nowotworów piersi, a zwłaszcza nowotworów ER dodatnich.</p> <p>Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ibrance jest wskazany w leczeniu HR dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub (u kobiet po uprzedniej hormonoterapii) w skojarzeniu z fulwestranterem. U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą LHRH.</p> <p>Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w pierwszej linii zaawansowanego raka piersi, to jest we wskazaniach zgodnych z proponowanym programem lekowym, oceniano w badaniach z randomizacją PALOMA-1 i PALOMA-2. W obydwu badaniach obserwowano wydłużenie czasu do progresji choroby (PFS) w grupie palbocyklib+letrozol o 10 miesięcy wobec letrozolu (PALOMA-1: mediana 20,2 vs 10,2 miesięcy, PALOMA-2: mediana 24,8 vs 14,5 miesięcy). Jednocześnie, w obu badaniach nie wykazano znamiennej statystycznie wydłużenia przeżyć całkowitych (OS) w grupie palbocyklib+letrozol w porównaniu z letrozolem. Może to wynikać ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji chorych, świadczyć o tym, że zysk w zakresie PFS nie przekłada się na zysk w zakresie OS, lub świadczyć o tym, że potencjalny efekt terapeutyczny ze skojarzenia palbocyklib+letrozol jest niwelowany poprzez zastosowanie kolejnych linii leczenia. W odniesieniu do jakości życia, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic wg EQ-5D dla zmian dla porównania palbocyklib+letrozol vs. letrozol. W badaniu PALOMA-2 w grupie palbocyklib+letrozol odnotowano istotnie więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych niż w grupie letrozol: 19,6% vs 12,6%.</p> <p>Oszacowany ICUR dla porównania palbocyklib+letrozol vs. letrozol znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, również po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktów Ibrance ze środków publicznych, prognozowane dodatkowe wydatki stanowiłyby istotne obciążenie dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.</p> <p>Odnaleziono 3 negatywne rekomendacje refundacyjne dla finansowania skojarzenia palbocyklib+letrozol (HAS, NCPE, PBAC), agencja NICE w aktualnym dokumencie Appraisal consultation document również wydała wstępnie opinię negatywną. Odnaleziono zarazem jedną rekomendację pozytywną (HAS) dla populacji kobiet, u których wystąpiła menopauza oraz jedną rekomendację pozytywną warunkowo (CADTH).</p> <p>Ibrance jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA, na 31 wskazanych, w tym żadnym z krajów o zbliżonym do Polski PKB per capita.</p> <p>Podsumowując, brak udokumentowanego zysku w zakresie OS i brak poprawy jakości życia dla porównania palbocyklib+letrozol vs. letrozol, niezadowolająca efektywność kosztowa leczenia i związane z tym wysokie prognozowane dodatkowe wydatki płatnika stanowią główne przesłanki negatywnego stanowiska Rady dla finansowania palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w ramach proponowanego programu lekowego. Konieczna jest aktualizacja wyników badań pozwalających oszacować potencjalny zysk w zakresie przeżyć całkowitych ze skojarzenia palbocyklib+letrozol po dłuższym niż obecnie okresie obserwacji.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane 200 mg, 63 tabl., <span style="background-color: yellow;">                    </span>
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie

<b>Grupa limitowa</b>	Nowa - odrębna grupa limitowa

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	W terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi.
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj. <ol style="list-style-type: none"> <li>a) rak piersi uogólniony lub</li> <li>b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania;</li> </ol> </li> <li>2) kobiety po menopauzie (wiek <math>\geq 55</math> lat i co najmniej rok od ostatniej miesiączki lub wiek <math>&lt; 55</math> lat i stężenie estradiolu <math>&lt; 20</math> pg/ml lub stan po obustronnym usunięciu jajników);</li> <li>3) udokumentowana obecność receptorów estrogenowych (ER+) i/lub progesteronowych (PR+);</li> <li>4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));</li> <li>5) obecność zmian chorobowych możliwych do oceny wg kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1</li> <li>6) brak wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi;</li> <li>7) stan sprawności 0-1 wg WHO;</li> <li>8) prawidłowe wskaźniki czynności szp ku: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) liczba granulocytów <math>&gt; 1,5 \times 10^9/l</math>,</li> <li>b) HGB <math>\geq 90</math> g/l,</li> <li>c) PLT <math>&gt; 100 \times 10^9/l</math>;</li> </ol> </li> <li>9) Brak znaczącego upośledzenia czynności nerek i wątroby: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Stężenie kreatyniny <math>\leq 1,5 \times</math> GGN lub GFR <math>\geq 60</math> ml/min,</li> <li>b) Stężenie bilirubiny <math>\leq 1,5 \times</math> GGN (<math>\leq 3,0 \times</math> GGN w zespole Gilberta),</li> <li>c) aktywność AST i ALT <math>\leq 3,0 \times</math> GGN (<math>\leq 5,0 \times</math> GGN w zespole Gilberta);</li> </ol> </li> <li>10) powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.</li> </ol>
<b>Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) przeciwwskazania do stosowania rybocyklibu wynikające z nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze zawarte w leku;</li> <li>2) obecność przerzutów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego za wyjątkiem pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) od zakończenia leczenia miejscowego (radioterapia lub chirurgia) minęło więcej niż 4 tygodnie oraz</li> <li>b) stabilizacja przerzutów do OUN (rozumiana, jako stabilny klinicznie stan na dobowej dawce maksymalnie 10 mg prednizonu lub równoważnego glikokortykosteroidu przez co najmniej 2 tygodnie);</li> </ol> </li> <li>3) współwystępowanie innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym</li> <li>4) dysfunkcja mięśnia sercowego (NYHA 3 i 4) lub ciężka choroba serca, która w ocenie lekarza uniemożliwia włączenie leczenia;</li> <li>5) choroba przewodu pokarmowego upośledzająca wchłanianie leków;</li> </ol>

	6) stan sprawności 2-4 wg WHO; 7) ciąża i karmienie piersią; 8) obecność zapalnego raka piersi; 9) wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem inhibitorów CDK4/6; 10) przebyte leczenie (neo)adjuwantowe z wykorzystaniem niesteroidowych inhibitorów aromatazy, jeżeli okres od zakończenia terapii do nawrotu raka piersi był krótszy niż 12 miesięcy.
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie skojarzone rybocyklilbem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym w ocenie lekarza.
<b>Wyłączenie z programu</b>	1) progresja choroby w trakcie stosowania leku; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek podawany w programie; 3) wystąpienie lub ujawnienie któregośkolwiek z czynników opisanych w pkt. 2. 4) rezygnacja pacjenta.
<b>Schemat dawkowania leków w programie</b>	Dawkowanie rybocyklilbu zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Rybocyklilb należy stosować w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg lub innym inhibitorem aromatazy.
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b>	1) badanie immunohistochemiczne i/lub metodą hybrydyzacji in situ receptorowego białka HER2 oraz obecności receptorów ER/PR; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie aktywności ALAT; 5) oznaczenie aktywności AspAT; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie stężenia estradiolu u kobiet w wieku <55 lat; 8) RTG lub KT lub MR klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; 9) USG lub KT lub MR jamy brzusznej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; 10) scyntygrafia kośćca w zależności od oceny sytuacji klinicznej; 11) EKG z oceną odstępu QT; 12) KT lub MR mózgu (tyko gdy są wskazania kliniczne).
<b>Monitorowanie leczenia</b>	1) Badania wykonywane co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, na początku każdego z 4 kolejnych cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych: <ol style="list-style-type: none"> <li>morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>poziom stężenia kreatyniny;</li> <li>poziom aktywności ALAT;</li> <li>poziom aktywności AspAT;</li> <li>stężenie bilirubiny.</li> </ol> 2) EKG należy wykonać w około 14. dniu pierwszego cyklu i na początku drugiego cyklu, a następnie wykonywać je w zależności od wskazań klinicznych. W przypadku wydłużenia odstępu QTcF w okresie leczenia zaleca się częstsze wykonywanie badania EKG. 3) Badania wykonywane nie rzadziej, niż co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> <li>RTG lub KT lub MR klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian);</li> <li>USG lub KT lub MR jamy brzusznej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian);</li> <li>lub inne badanie obrazowe w zależności od oceny sytuacji klinicznej;</li> </ol> Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.
<b>Monitorowanie programu</b>	1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków zawarto w rozdz. 8. niniejszej AWA: „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Nowotwór złośliwy piersi (**ICD-10: C50**). Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

### Epidemiologia

W 2013 r. zarejestrowano w Polsce 17 286 nowych zachorowań (w tym 144 u mężczyzn; współczynnik zachorowalności 44,9/ 100 000) i 5 881 zgony z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 15,3/ 100 000).

Polska należy do krajów Europy Środkowo-Wschodniej o średniej zapadalności na raka piersi, ale od początku lat 80-tych XX wieku obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań we wszystkich grupach wiekowych kobiet. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce.

W roku 2014 standaryzowany współczynnik zapadalności na raka piersi wyniósł w Polsce 51,6, co stanowiło 22% wszystkich zarejestrowanych nowotworów u kobiet.

Wraz ze wzrostem zapadalności odnotowuje się równocześnie spadek współczynnika śmiertelności w grupie wiekowej kobiet 20-49 oraz jego stabilizację w kolejnym przedziale wiekowym (50-69 lat). U kobiet w starszym wieku (> 70 lat) nadal obserwuje się wysoką umieralność z powodu raka piersi. Niższa śmiertelność związana jest ze zmianą struktury zaawansowania wykrywanych i rejestrowanych nowotworów piersi - częściej wykrywane są nowotwory we wczesnym stadium.

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest starszy wiek, a w dalszej kolejności: pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zachowawcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszy wieku oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2). Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować na podstawie różnych metod statystycznych, spośród których najbardziej znana jest skala ryzyka Gaila (ang. Gail model). Uwzględnia ona następujące czynniki: wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczba wcześniej wykonanych biopsji piersi, obecność atopowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek. Głównym zastosowaniem tej metody jest kwalifikacja kobiet do działań zapobiegawczych.

### Obraz kliniczny

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe:

- guz piersi wyczuwalny palpacyjnie;
- zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka;
- wciągnięcie skóry lub brodawki;
- zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;
- wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty);
- zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczy”);
- poszerzenie żył skóry sutka;
- owrzodzenie skóry sutka;
- powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

### Rokowanie

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania: I-95%, II-50%, III- 25%, IV-<5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

Ocena zaawansowania oraz czynników rokowniczych i predykcyjnych (PUO 2014)

U chorych leczonych pierwotnie z założeniem radykalnym (stadium wczesnego zaawansowania lub zaawansowania miejscowego) obowiązuje ocena zaawansowania klinicznego według anatomicznej klasyfikacji TNM z 2009 roku. Charakterystyka TNM, łącznie z oceną innych czynników klinicznych, umożliwia określenie rokowania. Do najważniejszych czynników klinicznych o znaczeniu rokowniczym (określenie ryzyka nawrotu lub zgonu) należą:

- wielkość guza;
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka;
- liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy;
- stan ER i PgR;
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych;
- stan HER2;
- stopień proliferacji na podstawie wskaźnika Ki-67.

U chorych poddanych leczeniu oszczędzającemu czynnikami określającymi ryzyko nawrotu miejscowego są dodatkowo stan marginesu chirurgicznego i obecność komponentu wewnątrzprzewodowego (EIC, extensive intraductal component).

Najważniejszym czynnikiem predykcyjnym (określenie przewidywanej odpowiedzi na leczenie) u chorych na raka piersi jest stan receptorów steroidowych (ER i PgR). Chore bez ekspresji ER i PgR są niepodatne na leczenie hormonalne (HTH), natomiast ich ekspresja wiąże się z mniejszą wrażliwością na CTH i lepszym rokowaniem.

Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy oraz warunkują celowość zastosowania terapii anti-HER2.

Naciekanie przez nowotwór okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych stanowi niezależny niekorzystny czynnik rokowniczy, bez względu na obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych.

W ostatnich latach wykazano rokownicze znaczenie wielu molekularnych czynników – najbardziej obiecująca jest wartość rokownicza i predykcyjna tak zwanych profili molekularnych, oznaczanych przy zastosowaniu różnych technologii. Metody te mogą dostarczyć istotnych informacji uzupełniających wynik badania patomorfologicznego (szczególnie dotyczących celowości zastosowania CTH oprócz HTH u chorych na hormonozależne raki).

Źródło: AWA Ibrance Zlecenie 106/2017 w BIP AOTMiT (PUO 2014, KRN 2017, Szczeklik 2016, Szewczyk 2011, Smaga 2014)

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C50 (określonym u pacjentów jako rozpoznanie główne bądź współistniejące) w latach 2014 – 2018 r., według danych NFZ otrzymanych pismem z dnia 19.10.2018 r. znak: DGL.4450.239.2018.56515.PD przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: C50 z rozszerzeniami (główne bądź współistniejące) w latach 2014 – 2018\***

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2014	178 352
2015	187 509
2016	194 621
2017	201 068
2018*	166 440

\*Dane za rok 2018 obejmują miesiące: styczeń - czerwiec.



## Eksperci kliniczni

**Tabela 7. Liczba dorosłych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu: Leczenie zaawansowanego raka piersi wg opinii eksperta**

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Obecnie około 200 tys. nowych zachorowań.	Rocznie 18 tys. Nowych zachorowań.	Ok. 2000, w tym, pacjentki pierwotnie rozsiane i po leczeniu uzupełniającym.	Informacje własne, KRN/

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC);
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE);
- National Guideline Clearinghouse (NGC);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
- Trip DataBase;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- American Society of Clinical Oncology;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Wyszukiwanie przeprowadzono 09.10.2018 r. Dokonano aktualizacji wytycznych klinicznych odnalezionych przez Agencję podczas opracowania analizy weryfikacyjnej dla leku lbrance (palbocyklib) - zlecenie AOTMiT nr 106/2017 oraz nr 107/2017. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO 2018* (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanego raka piersi (ABC, ang. advanced breast cancer). Estrogen receptor+ (ER+)/HER2- (luminalny) zaawansowany rak piersi [LoE/ GoR, Konsensus, MCBS<sup>A#</sup>].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia endokrynną (ET) jest zalecana opcją w leczeniu choroby HR+, także w przypadku obecności przerzutów w narządach trzewnych, jeżeli brak jest masywnego rozsiewu skutkującego niewydolnością narządów trzewnych (ang. visceral crisis) lub podejrzenia/potwierdzenia oporności na leczenie hormonalne [II/A, 93%];</li> <li>• Wiele badań dotyczących ER+ ABC nie obejmowało kobiet przed menopauzą. Pomimo tego, zaleca się, aby młode kobiety z ER+ ABC miały odpowiednio przeprowadzoną supresję/ablację czynności jajników (OFS/OFA), a następnie były poddane leczeniu w taki sam sposób jak kobiety po menopauzie, terapiami endokrynnymi oraz z terapiami celowanymi lub bez nich [Opinia ekspercka/A, 95%];</li> <li>• Preferowana terapia endokrynną stosowaną w I linii zależy od rodzaju i czasu trwania adjuwantowej ET, jak również od czasu, jaki upłynął od jej zakończenia; może to być: IA, tamoksyfen lub fulwestrant, dla kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, mężczyzn (najlepiej za pomocą agonisty LHRH) i kobiet po menopauzie [II/A, 84%];</li> <li>• <b>Dodanie inhibitora CDK 4/6 do IA</b> (w wytycznych wymieniono palbocyklib, rybocyklib oraz abemacykl b), u pacjentów poddanych uprzednio lub niepoddanych uprzednio ET, doprowadziło do znaczącej poprawy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (10 miesięcy), przy akceptowalnym profilu toksyczności, tym samym jest preferowaną opcją terapeutyczną dla kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, mężczyzn (najlepiej za pomocą agonisty LHRH) i kobiet po menopauzie.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Pacjenci, u których doszło do nawrotu &lt;12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej IA, nie zostali włączeni do opublikowanych badań i kombinacja ta może nie być dla nich odpowiednia. Wyniki w zakresie OS są nadal oczekiwane. Mierzona jakość życia była porównywalna do tej u pacjentów stosujących samą ET [I/A, 90%, MCBS: 3];</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoksyfen lub fulwestrant mogą być także kojarzone z ewerolimusem [II/B, 80%];</li> <li>• Konieczne jest odpowiednie zapobieganie, ściśle monitorowanie i proaktywne leczenie zdarzeń niepożądanych, szczególnie u starszych pacjentów leczonych ewerolimusem ze względu na zwiększoną częstość występowania zgonów toksycznych zgłoszonych w badaniu BOLERO-2 [I/B, 97%];</li> <li>• Optymalna sekwencja terapii hormonalnej jest niepewna. Zależy ona od tego, które substancje były wcześniej stosowane [w terapii (neo)adjuwantowej lub w leczeniu zaawansowanej choroby], obciążenia chorobą, preferencji pacjenta, kosztów i dostępności leczenia. Dostępne opcje dla kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, mężczyzn (najlepiej za pomocą agonisty LHRH) i kobiet po menopauzie obejmują: IA, tamoksyfen, fulwestrant, IA/fulwestrant + inh bitor CDK 4/6, IA/tamoksyfen/fulwestrant + ewerolimus. W późniejszych liniach leczenia można również stosować octan megestrolu i estradiol, a także powtórzenie wcześniej stosowanych schematów [I/A 95%];</li> <li>• Nie jest obecnie wiadomo, w jakim stopniu porównywalne są ze sobą oraz z chemioterapią różne połączenia ET + terapii celowanych. Trwają badania;</li> <li>• Obecnie nie ma zatwierdzonych biomarkerów prognostycznych, innych niż status HR, aby identyfikować pacjentów, którzy nie/skorzystają z dodania do ET środka celowanego (tj. inh bitora CDK 4/6, inhibitora mTOR) i żaden z badanych biomarkerów nie jest gotowy do stosowania w praktyce klinicznej. Prace badawcze muszą być kontynuowane. [I/E, 95%];</li> <li>• Połączenie niesteroidowego IA i fulwestrantu jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów po menopauzie spowodowało znaczącą poprawę zarówno PFS, jak i OS w porównaniu z samym IA w jednym badaniu III fazy i wykazało brak korzyści w drugiej próbie klinicznej o podobnej konstrukcji. Analiza podgrup sugeruje, że korzyść była ograniczona do pacjentów bez uprzedniej ekspozycji na adjuwantową ET (tamoksyfen). Na podstawie tych danych połączenie ET może być oferowane niektórym pacjentkom z ABC bez uprzedniej ekspozycji na adjuwantową ET [II/C, tak: 33%, nie: 53%, wtrzymanie od głosu: 14%];</li> <li>• Połączenie chemioterapii i ET nie wykazało wpływu na przeżycie całkowite i powinno być przeprowadzane wyłącznie w ramach badania klinicznego [II/D 100%];</li> <li>• Terapia endokrynną po chemioterapii (podtrzymująca ET), stosowana w celu utrzymania korzyści jest uzasadnioną opcją, choć nie została oceniona w randomizowanych badaniach klinicznych. [III/B, 88%].</li> </ul> <p><sup>^</sup>LoE - poziom dowodów (ang. available level of evidence); GoR - stopień rekomendacji (ang. grade of recommendation); Konsensus – odsetek członków panelu eksperckiego zgadzających się ze stwierdzeniem.</p> <p><sup>#</sup>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), narzędzie mogące pomóc onkologom dokonywać najbardziej efektywnego doboru leczenia przeciwnowotworowego w stosunku do potrzeb chorych. Wynik A i B (dla terapii, które skutkują wyleczeniem) oraz 5 i 4 (dla terapii, które nie skutkują wyleczeniem) stanowią stopień oceny świadczący o znaczącej poprawie.</p>
NCCN 2018 (USA)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka piersi.</p> <p>Terapia systemowa ER+ i/lub PR + nawrotowej choroby lub w stadium IV.</p> <p><u>U pacjentek HER2- oraz po menopauzie preferowanym leczeniem jest:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niesteroidowe inh bitory aromatazy (anastrozol, letrozol);</li> <li>• selektywny modulator receptora estrogenowego (fulwestrant, kategoria 1)<sup>1</sup></li> <li>• tamoksyfen lub toremifen;</li> <li>• steroidowy inaktywator aromatazy (eksemestan);</li> <li>• CDK 4/6 inhibitor (abemacyklib, palbocyklib lub <b>rybocyklib</b>) + inhibitor aromatazy (kategoria 1)<sup>2,3</sup>;</li> <li>• CDK 4/6 inhibitor (abemacyklib, palbocyklib lub <b>rybocyklib</b>) + fulwestrant (kategoria 1)<sup>2,3</sup>;</li> <li>• eksemestan + ewerolimus<sup>2,4</sup>;</li> <li>• fulwestrant + ewerolimus;</li> <li>• tamoksyfen + ewerolimus.</li> </ul> <p><sup>1</sup>Jedno badanie (S0226) u kobiet z HR+ rakiem piersi oraz bez uprzedniej: chemioterapii, terapii preparatami biologicznymi lub hormonoterapii choroby przerzutowej wykazało, że dodanie fulwestrantu do anastrozolu wiązało się z wydłużeniem czasu do progresji choroby. Analiza podgrup sugeruje, iż pacjentki bez uprzedniej terapii adjuwantowej tamoksyfenem oraz z czasem od diagnozy wynoszącym więcej niż 10 lat doświadczyły największych korzyści. Dwa badania o podobnym projekcie (FACT i SOFEA) nie wykazały poprawy w czasie do progresji choroby w przypadku dodania fulwestrantu do anastrozolu.</p> <p><sup>2</sup>Jeżeli progresja choroby występuje podczas terapii inhibitorem CDK 4/6, brak jest dowodów naukowych, które uzasadniałyby stosowanie kolejnego inhibitora CDK 4/6. Podobnie, gdy do progresji choroby dojdzie podczas stosowania schematu zawierającego ewerolimus, brak jest dowodów naukowych, które uzasadniałyby stosowanie kolejnego schematu z ewerolimusem.</p> <p><sup>3</sup>Połączenie inhibitora CDK 4/6 z inhibitorem aromatazy (anastrozol, letrozol lub eksemestan) lub z fulwestrantem może być rozważone jako opcja terapeutyczna I linii dla kobiet po menopauzie lub przed menopauzą (poddanych supresji czynności jajników lub ich ablacji za pomocą agonisty LHRH) z HR+, HER2- rakiem piersi. Tyko jedno badanie dotyczy połączenia fulwestrantu z inhibitorem CDK 4/6 (rybocyklib) w I linii terapii.</p> <p><sup>4</sup>Połączenie eksemestanu z ewerolimusem może być rozważane u pacjentek spełniających kryteria włączenia</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>do badania BOLERO-2 (progresja w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub podczas terapii niesteroidowym inhibitorem aromatazy).</p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p><b>Kategoria dowodów: 1:</b> W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; <b>2A:</b> W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; <b>2B</b> W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; <b>3</b> W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>
<p><b>ASCO 2016 (USA)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą zastosowania hormonoterapii w leczeniu HR+ przerzutowego raka piersi (MBC, ang. metastatic breast cancer).</p> <p><u>Kluczowe rekomendacje ASCO dotyczące leczenia HR+ przerzutowego raka piersi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonoterapia powinna być oferowana wszystkim pacjentkom, których nowotwór wykazuje jakiegokolwiek poziom ekspresji receptorów estrogenowych lub progesteronowych;</li> <li>• Zalecenia dotyczące leczenia powinny być oparte na podstawie rodzaju leczenia adiuwantowego, odstępu wolnego od choroby i nasilenia choroby w momencie nawrotu. Specyficzny czynnik hormonalny może być użyty ponownie, jeśli nawrót wystąpi 12 miesięcy od ostatniego leczenia;</li> <li>• Należy zalecić leczenie hormonalne, jako leczenie początkowe, u pacjentek z HR+ przerzutowym rakiem piersi, z wyjątkiem pacjentek z chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu lub u których wystąpił szybki nawrót trzewny podczas adjuwantowego leczenia endokrynnego;</li> <li>• Leczenie należy podawać do czasu uzyskania jednoznacznych dowodów progresji choroby, udokumentowanych w badaniu obrazowym, badaniu przedmiotowym lub do czasu wystąpienia objawów związanych z chorobą;</li> <li>• Nie zaleca się stosowania połączenia hormonoterapii z chemioterapią;</li> <li>• Pacjentów należy zachęcać do rozważenia udziału w badaniach klinicznych, w tym pacjentów otrzymujących leczenie w pierwszej linii.</li> </ul> <p><u>Terapia I linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety po menopauzie z HR+ przerzutowym rakiem piersi powinno się zaproponować leczenie inhibitorem aromatazy (IA) jako część hormonoterapii I linii;</li> <li>• Skojarzona terapia hormonalna z niesteroidowym IA i 500 mg fulwestrantu i z planem podawania (ang. loading schedule) mogą być oferowane pacjentkom z przerzutowym rakiem piersi bez uprzedniej ekspozycji na adjuwantową hormonoterapię;</li> <li>• Kobiety w okresie przedmenopauzalnym z HR+ przerzutowym rakiem piersi należy zaproponować supresję lub ablację jajników i terapię hormonalną, ponieważ współczesne środki hormonalne badano jedynie u kobiet po menopauzie.</li> </ul> <p><u>Terapia celowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niesteroidowe IA i palbocycylib mogą być oferowane kobietom po menopauzie z nieleczonym HR+ MBC, ponieważ wykazano wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS), lecz nie w zakresie przeżycia całkowitego, w porównaniu z letrozolem stosowanym w monoterapii;</li> <li>• Eksemestan + ewerolimus mogą być oferowane kobietom po menopauzie z HR+ MBC, które podczas uprzedniego leczenia niesteroidowym IA, poddane lub niepoddane były jednemu schematowi chemioterapii, przed lub po terapii fulwestrantem, ponieważ wykazano wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS), lecz nie w zakresie przeżycia całkowitego, w porównaniu z eksemestaniem stosowanym w monoterapii;</li> <li>• Fulwestrant i palbocycylib mogą być oferowane pacjentkom, u których progresja nastąpiła podczas terapii IA, gdy był lub nie był stosowany wcześniej schemat chemioterapii, ponieważ wykazano wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS), lecz nie w zakresie przeżycia całkowitego, w porównaniu z fulwestrantem stosowanym w monoterapii. Terapia powinna być ograniczona do pacjentów bez uprzedniej ekspozycji na inhibitory CDK 4/6;</li> <li>• Obecnie nie należy stosować profilowania genomowego, ani profilowania ekspresji genów, aby wybrać leczenie pacjentek z HR+ MBC.</li> </ul>
<p><b>PTOK 2014 (Polska)</b></p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka piersi.</p> <p>Zaawansowana choroba obejmuje zarówno uogólnienie procesu nowotworowego (IV stadium zaawansowania klinicznego), jak i nieoperacyjne zaawansowanie miejscowe (stadium IIIB-IIIC).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli w guzie stwierdza się ekspresję receptorów steroidowych, bez cechy HER2+, uzupełniającym leczeniem z wyboru jest HTH, a wskazania do dodatkowego zastosowania CTH określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych;</li> <li>• Badania biochemiczne krwi należy wykonywać co 4–8 tygodni. Odpowiedź należy oceniać co 2–3 miesiące w trakcie HTH i co 2–3 cykle CTH.</li> </ul> <p><u>Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień T3N0 i III)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeśli pod wpływem pierwszorazowej CTH nie uzyskano regresji nowotworu, można podjąć próbę zastosowania schematu II linii, ale szansa uzyskania całkowitej remisji patologicznej jest wówczas bardzo mała;</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych z ekspresją ER/PgR należy zastosować uzupełniającą HTH według ogólnie przyjętych zasad.</li> </ul> <p><u>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynniki, które decydują o wyborze leczenia chorych w stopniu IV, są m.in.: liczba, objętość i umiejscowienie zmian nowotworowych; obecność i nasilenie dolegliwości związanych z nowotworem; ekspresja ER/PgR i stan HER2 w ognisku pierwotnym i przerzutowym; czas wolny od nawrotu po pierwotnym leczeniu; dynamika rozwoju zmian nowotworowych; rodzaj pierwotnego leczenia raka piersi i odpowiedź na nie (o ile jest znana); oraz wiek i stan menopauzalny. Leczenie w stadium uogólnienia nowotworu ma charakter paliatywny, a jego głównymi celami są wydłużenie i poprawa jakości życia.</li> <li>• U chorych z cechą ER/PgR+ należy zawsze w pierwszej kolejności rozważyć zastosowanie HTH. Chemioterapię należy zastosować u chorych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ z szybką progresją nowotworu i z masywnym zajęciem narządów mięszzowych lub obecnością objawów wymagających uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego, zwłaszcza zajęciem OUN i lymphangitis carcinomatosa (zapalenie naczyń chłonnych);</li> <li>○ bez ekspresji ER lub/i PgR;</li> <li>○ w przypadku nieuzyskania odpowiedzi na uprzednią HTH;</li> <li>○ Nie należy również stosować jednocześnie CTH i HTH.</li> </ul> </li> <li>• Hormonoterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rodzaj HTH zależy przede wszystkim od stanu menopauzalnego chorej. W wielu przypadkach chore odnoszą korzyści z sekwencyjnego leczenia. Zastosowanie HTH II i III linii jest jednak uzasadnione wyłącznie u chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź lub długotrwałą stabilizację pod wpływem I linii leczenia. Łączenie ki ku metod HTH jest niecelowe, z wyjątkiem skojarzenia tamoksifenu i kastracji (chirurgicznej lub farmakologicznej), które u chorych przed menopauzą jest skuteczniejsze niż monoterapia.</li> <li>○ U chorych po menopauzie w leczeniu I linii stosuje się tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy.</li> <li>○ W leczeniu II linii, w zależności od leczenia I linii, podaje się niesteroidowe (anastrozol lub letrozol) lub steroidowe (eksemestan) inhibitory aromatazy, tamoksyfen lub fulwestrant. W kolejnych liniach leczenia, w zależności od poprzednio zastosowanej HTH, można podać eksemestan, fulwestrant, octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu.</li> </ul> </li> </ul> <p>Nie ma jednoznacznych danych na temat optymalnego leczenia chorych z progresją po wcześniejszym leczeniu (uzupełniającym lub w okresie rozsiewu) niesteroidowym inhibitorem aromatazy. W takich sytuacjach można jednak rozważyć podanie tamoksifenu lub eksemestanu. Połączenie eksemestanu z ewerolimusem (inhibitor kinazy serynowo-treoninowej mTOR) wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji nowotworu w porównaniu z wyłączną hormonoterapią (bez znamienego wpływu na całkowity czas przeżycia). Leczenie to może być rozważane u chorych z nawrotem w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu uzupełniającego leczenia niesteroidowym inhibitorem aromatazy oraz u chorych z progresją podczas i po paliatywnej hormonoterapii tą grupą leków (należy upewnić się co do aktualnych zasad refundacji leku).</p>

**ASCO** – American Society of Clinical Oncology, **ESMO** – European Society for Medical Oncology, **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network, **PTOK** - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

\*Poziomy dowód: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronności (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi.

Dwie najnowsze wytyczne (ESMO 2018 oraz NCCN 2018) wymieniają rybocyklib, jako jedną z opcji leczenia, we wnioskowanej populacji. W rekomendacjach wydanych wcześniej (ASCO 2016 oraz PTOK 2014) nie odniesiono się do terapii rybocyklibem. Należy zaznaczyć, iż Kisqali (rybocyklib) został zarejestrowany przez EMA 22.08.2017 r.

Wytyczne ESMO 2018 zalecają dodanie inhibitora CDK 4/6 do IA (w wytycznych wymieniono palbocyklib, rybocyklib oraz abemacyklib), u pacjentów poddanych uprzednio lub niepoddanych uprzednio ET – doprowadziło to do znaczącej poprawy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (10 miesięcy), przy akceptowalnym profilu toksyczności, tym samym jest to preferowana opcja terapeutyczna dla kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, mężczyzn (najlepiej za pomocą agonisty LHRH) i kobiet po menopauzie.

W rekomendacjach NCCN 2017 wskazano, iż CDK 4/6 inhibitor (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib) + inhibitor aromatazy jest jedną z opcji terapii systemowej ER+ i/lub PR+ nawrotowej choroby lub w stadium IV.

Wszystkie wytyczne zalecają terapię inhibitorem aromatazy oraz tamoksyfenem jako jedną z opcji leczenia, we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo, w wytyczne ESMO 2018 oraz NCCN 2018 wskazują na możliwość stosowania fulwestrantu w monoterapii.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych i jednego przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów. Otrzymało 2 odpowiedzi od ekspertów klinicznych. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
<b>Dr n. med. Joanna Streb</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej					
Chemioterapia	50-60%	-	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Obecnie	KRN oraz informacje własne.
Hormonoterapia	30-40%	-	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Prof. Dr hab. Piotr Wysocki</b> Kierownik Katedry Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum. Prezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej					
Inhibitory aromatazy	50%	5%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
Fulwestrant	50%	0%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-

**Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii**

Pytanie z formularza	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. Dr hab. Piotr Wysocki Kierownik Katedry Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum Prezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Przy hormonoterapii ew. działania niepożądane. Przy leczeniu chemicznym – działania niepożądane zwłaszcza nasilone – kończące się hospitalizacją.	W przypadku stosowania samodzielnej hormonoterapii – relatywnie krótki czas skuteczności, szczególnie w przypadku raków luminalnych B.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Refundacja leczenia inh bitorem CDK4/6.	Wsparcie badań akademickich np. w ramach Polskiego Tow. Onkologii Klinicznej nad strategiami hormonoterapii w skojarzeniu z chemioterapią metronomiczną. Wstępne dane z USA pokazują porównywalny efekt takich terapii do CDK 4/6.
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Jeżeli będzie to objęte programem NFZ, zgodnie z kwalifikacją do programu, który będzie miał ścisłe kryteria – nie widzę potencjalnych problemów. Jedynie dostępność do leczenia,	-niewiele kie z punktu widzenia bezpieczeństwa chorych - poważny wpływ na budżet
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Nie, jeżeli weźmiemy pod uwagę kwalifikację zgodnie z kryteriami pkt 1.2.	-kwalifikacja chorych w gorszym stanie sprawności -kwalifikacja chorych wcześniej leczonych hormonoterapią z powodu zaawansowanego raka
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Brak.	Potencjalnie chorzy z bardziej zaawansowanym nowotworem np. z przerzutami narządowymi.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej	Te pacjentki, które nie spełnią kryteriów włączenia.	Nie można takich wskazać

Pytanie z formularza	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. Dr hab. Piotr Wysocki Kierownik Katedry Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum Prezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej
charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?		
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia:  a) powinna być finansowana ze środków publicznych	Lek obecnie dostępny w UE. Ma rejestrację EMEA i FDA.	-wydłużenie skuteczności hormonoterapii -wyraźne opóźnienie momentu progresji
b)nie powinna być finansowana ze środków publicznych	brak	-brak udowodnionego wpływu na przeżycie całkowite -potencjalny brak przewagi nad strategiami skojarzonymi – hormonoterapia + chemioterapia metronomiczna -koszty
Inne uwagi.	Brak uwag - obecnie wytyczne PTOK uwzględniają leczenie inhibitorami CDK 4/6.	

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.10.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 105), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”, Załącznik B.9., substancje dostępne bezpłatnie dla pacjentów: trastuzumab, pertuzumab oraz lapatynib (wszystkie do stosowania u pacjentek z HER2+);
- w ramach chemioterapii dostępnych dla pacjenta bezpłatnie: capecytabinum, carboplatinum, cisplatinum, cyclophosphamidum, cytarabinum, docetaxelum, doxorubicinum, doxorubicinum liposomanum, doxorubicinum liposomanum pegylatum, epirubicinum, etoposidum, fluorouracilum, fulvestrantum, gemcitabinum, ifosfamidum, methotrexatum, mitomycinum, paclitaxelum, tamoxifenum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum;
- w ramach wykazu leków dostępnych na receptę (odpłatność dla pacjenta w zależności od leku) refundowane są (zakres wskazań objętych refundacją): anastrozol, letrozol (nowotwory złośliwe – rak piersi w II rzucie hormonoterapii, wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii), eksemestan (nowotwory złośliwe; rak piersi w II rzucie hormonoterapii); goserelina, leuprorelina, medroksyprogesteron (nowotwory złośliwe - rak piersi), metotreksat (nowotwory złośliwe).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>Tamoksyfen</b>  <b>Inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemestan)</b>  Stosowane zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania	„Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez RBC skojarzony z IA (RBC + IA). Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. [150]  Zgodnie z polskimi i europejskimi wytycznymi praktyki klinicznej w populacji docelowej należy zastosować hormonoterapię z wykorzystaniem tamoksyfenu lub jednego z preparatów z grupy IA.	Wybór tamoksyfenu oraz inhibitorów aromatazy, jako komparatorów, uznano za zasadny.  Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych.  Tamoksyfen jest technologią medyczną, która jest obecnie

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>Wszystkie preparaty zostały dopuszczone do stosowania w Polsce w I linii leczenia hormonowrażliwego raka w piersi w stadium zaawansowanym lub uogólnionym, przy czym refundacją w Polsce objęty jest wyłącznie TMX, podczas gdy IA mogą być leczone pacjentki w zaawansowanym stadium choroby dopiero po nieskuteczności TMX. Z drugiej jednak strony w badaniach klinicznych z randomizacją wykazano, że IA są lekami skuteczniejszymi niż TMX. Wobec powyższego nie można wykluczyć, że pomimo ograniczeń refundacyjnych część pacjentek stosuje preparaty z grupy jako terapię I linii, finansując leczenie z własnych środków lub omijając ograniczenia refundacyjne.</p> <p>Dane NFZ dotyczące całkowitego zużycia leków (tj. niezależnie od stadium choroby i linii leczenia) wskazują, że TMX stanowił 50% wszystkich preparatów antyestrogenowych, natomiast pozostałe 50% przypadło na IA, spośród których najczęściej wybierany był LETR. [redacted]</p> <p>Wobec powyższego komparatorami w analizach HTA powinny być IA oraz TMX.</p> <p>Pozostałe terapie wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej do zastosowania w omawianym wskazaniu nie spełniają kryteriów komparatora. Palbocyklib oraz ewerolimus nie są refundowane u pacjentek z rakiem piersi. Chemioterapia, zgodnie z wytycznymi, zalecana jest jedynie w wyjątkowych przypadkach (masywne/objawowe przerzuty do narządów trzewnych), natomiast chemioterapia w skojarzeniu z HTH nie jest w ogóle zalecana. Z kolei fulwestrant zarejestrowany został dopiero niedawno do stosowania w ramach I linii terapii antyestrogenowej, przez co nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej, a ponadto ze względu na uwarunkowania refundacyjne, wysoki koszt terapii oraz zalecenia wytycznych praktyki klinicznej, nie będzie zastępowany przez RBC + IA."</p>	<p>w Polsce refundowana. Inhibitory aromatazy nie są refundowane w leczeniu I linii w leczeniu zaawansowanego raka piersi, lecz jedynie w II linii.</p> <p>Wg opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. Piotra Wysockiego u 50% pacjentów we wnioskowanym wskazaniu stosuje się inhibitory aromatazy. (dane przedstawione rozdziale 3.4.2. "Opinie ekspertów klinicznych").</p> <p>Komparatory przyjęte dla AKL, AE i BIA są spójne.</p>

Ponadto, wg analityków Agencji, zasadnym byłoby dokonanie porównania rybocyklibu z fulwestrantem.

Fulwestrant jest zarejestrowany w monoterapii do leczenia raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u kobiet po menopauzie wcześniej nieleczonych terapią hormonalną. Jest to substancja refundowana w ramach katalogu C\*\*; zalecana przez wytyczne kliniczne. Wg opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. Piotra Wysockiego fulwestrant jest aktualnie stosowany w ocenianym wskazaniu u 50% pacjentów. Jednakże należy mieć na uwadze, iż jest to opinia uzyskana wyłącznie jednego eksperta klinicznego. Według dr n. med. Joanna Streb konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, u 50-60% pacjentów z populacji docelowej stosowana jest chemioterapia, a u 30-40% pacjentów hormonoterapia, ekspert nie wskazał udziałów procentowych dla poszczególnych substancji czynnych.

\*\*Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Według wytycznych AOTMiT z 2016 roku "(...) zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)." Przykładowo w badaniu FALCON (NCT01602380) wykazano przewagę fulwestrantu nad anastrozolem w zakresie przeżycia bez progresji choroby w populacji zgodnej z wnioskowaną. Brak porównania rybocyklibu z potencjalnie najskuteczniejszą dostępną refundowaną technologią lekową wydaje się być podejściem niekonserwatywnym.

Na podstawie danych NFZ nie jest możliwe określenie stosunku terapii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, ponieważ są to dane dla ilości zrefundowanych opakowań poszczególnych leków niezależnie od stadium choroby i linii leczenia.

[redacted] tym samym nie daje obrazu obecnie stosowanych w Polsce schematów terapeutycznych. Fulwestrant w omawianym wskazaniu został zarejestrowany 25 lipca 2017 r. (decyzja Komisji)<sup>^</sup>

<sup>^</sup>[https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/faslodex-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/faslodex-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf) [dostęp: 30.10.2018 r.]

Istnieje niepewność w stosunku do istniejącej (aktualnej) praktyki medycznej w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną Wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

##### Cel analizy klinicznej wg Wnioskodawcy

„Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Kisqali® (rybocyklib, RBC) stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) w terapii I linii u kobiet:

- po menopauzie,
- z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania,
- z obecnością receptorów estrogenowych (ER) lub progesteronowych (PR), tj. z hormonowrażliwym rakiem piersi (HR+),
- z brakiem nadekspresji receptora HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*),
- z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.”

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety po menopauzie,</li> <li>• HER2-ujemny (HER2-) rak piersi</li> <li>• miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi</li> <li>• hormonowrażliwy (HR+) rak piersi</li> <li>• brak uprzedniego leczenia systemowego z powodu zaawansowanej/przerzutowej choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mężczyźni</li> <li>• kobiety przed menopauzą</li> <li>• wczesne stadium choroby</li> </ul>	Populacja zgodna z uzgodnionym programem lekowym (UPL).
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RBC + IA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa</li> <li>• 2. i kolejne linie leczenia systemowego</li> </ul>	Zgodnie z UPL oraz ChPL Kisqali
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania RCT: monoterapia IA,</li> <li>• badania obserwacyjne, przeglądy systematyczne: brak ograniczeń</li> </ul>		Komentarz dot. doboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• toksyczność terapii</li> </ul>	-	Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne</li> <li>• badania obserwacyjne</li> <li>• przeglądy systematyczne</li> </ul>	-	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>• badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne do badań opublikowanych w postaci pełnych tekstów</li> </ul>	-	Brak uwag.



Dodatkowo Wnioskodawca dokonał przeglądu dla porównania pośredniego RBC vs TMX, ze względu na nieodszukanie prac bezpośrednio porównujących rybocyklib z tamoksyfenem. Wyszukiwano randomizowanych badań klinicznych porównujących TMX w monoterapii z letrozolem (LTR) w monoterapii, pozostałe kryteria selekcji badań pozostały tożsame z wymienionymi w tabelce powyżej.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną (American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society for Medical Oncology (ESMO), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)), Polska Unia Onkologii (PUO),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Jako datę wyszukiwania podano 17 sierpnia 2017 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 25 października 2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez Wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli jedno badanie wtórne - Kassem 2018, które zostało opublikowane po dacie przeprowadzonego przez Wnioskodawcę wyszukiwania, lecz przed datą złożenia wniosku refundacyjnego. Wyniki badania Kassem 2018 (praca dot. hematologicznych działań niepożądanych obserwowanych podczas terapii inhibitorami CDK4/6) zostały przedstawione w uzupełnieniu do raportu HTA dla Kisqali (rybocyklib) zgodnie z uwagami AOTMiT ws. wymagań minimalnych.

W wyniku wyszukiwania aktualizującego analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe prace, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy. Wyniki przeglądu aktualizującego przedstawiono w rozdz. 4.2.2.1 „Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa”.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania z randomizacją: badanie MONALEESA-2 (wyniki opisane w 15 dokumentach źródłowych, główna praca - Hortobagyi 2016), porównujące RBC (rybocyklib) w skojarzeniu z LTR (letrozol) z monoterpią LTR oraz badanie wykorzystane na potrzeby porównania pośredniego - PO25 (wyniki opisane w 11 dokumentach źródłowych, główna praca - Mouridsen 2001), porównujące TMX (tamoksyfen) z LTR.

Dodatkowo włączono dwa przeglądy systematyczne opisane w pracach Costa 2017 i Polk 2017.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>MONALEESA-2</b> Hortobagyi 2016 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rodzaj badania: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych, prowadzone w 223 ośrodkach w 29 państwach (badanie nie było prowadzone w Polsce);</li> <li>Opis metody randomizacji: TAK, randomizacja 1:1 ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do wątroby lub do płuc (obecne vs brak); przy pomocy zwalidowanego systemu IRT (ang. <i>Interactive Response Technology</i>);</li> <li>Zaślepienie: Tak, zaślepienie podwójne;</li> <li>Analiza: skuteczność – ITT, bezpieczeństwo - mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia oraz u których dokonano co najmniej 1 pomiaru oceny bezpieczeństwa);</li> <li>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i>;</li> <li>Okres obserwacji: dane do 1. analizy pośredniej mediana okresu obserwacji wyniosła 15,3 mies., dane do 2. analizy pośredniej mediana okresu obserwacji wyniosła 26,4 mies. (badanie w toku);</li> <li>Grupa rybocyklib (RBC) + letrozol (LTR): Doustnie RBC w dawce 600 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); dopuszczalna redukcja dawki (z 600 mg do 400 mg lub do 200 mg), która związana była z występowaniem AEs związanych z leczeniem; Doustnie LTR stosowany w dawce 2,5 mg przez 28 dni; redukcja dawki LTR była niedozwolona;</li> <li>Grupa placebo (PLC) + LTR, doustnie PLC stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); redukcja dawki LTR była niedozwolona;</li> <li>Pacjenci, którzy zaprzestali stosowania RBC lub PLC mogli kontynuować leczenie LTR;</li> <li>Cross-over z PLC na RBC nie był dozwolony.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kobiety w okresie pomenopauzalnym;</li> <li>Potwierdzony histologicznie i/lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, hormonowrażliwy (HR+, z obecnością receptora estrogenowego ER+ i/lub progesteronowego PR+) z ujemnym statusem genu HER2 (HER2-, negatywny status potwierdzony hybrydyzacją in situ lub wynik 0, 1+ lub 2+ w badaniu IHC, przeprowadzonym przez lokalne laboratorium);</li> <li>Brak wcześniej przyjmowanego leczenia systemowego zaawansowanej choroby;</li> <li>Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność co najmniej jednej, głównie litycznej zmiany w kościach;</li> <li>Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG;</li> <li>Prawidłowy stan szp ku kostnego i narządów wewnętrznych</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6, CTH systemowej lub hormonoterapii systemowej w leczeniu zaawansowanej choroby;</li> <li>Wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe z zastosowaniem ns-IA, chyba, że czas wolny od choroby wynosił ponad 12 mies.</li> <li>Zapalny rak piersi;</li> <li>Przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym;</li> <li>Choroby lub dysfunkcje serca w wywiadzie (w tym odstęp QT skorygowany o tętno według wzoru Fridericia [QTcF]&gt;450 msek podczas badania przesiewowego);</li> <li>Nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu pokarmowego, które mogłyby zakłócać wchłanianie leku.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa RBC + LTR: 334 Grupa PLC + LTR: 334</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu);</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu);</li> <li>odpowiedź na leczenie (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji);</li> <li>jakość życia;</li> <li>toksyczność terapii.</li> </ul>
<p><b>PO25</b> Mouridsen 2001 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rodzaj badania: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy w układzie grup równoległych oraz w układzie krzyżowym (cross-over, dla części pacjentek</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kobiety w okresie pomenopauzalnym;</li> <li>Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany (stadium III wg kryterium American Joint Committee on Cancer)</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czas do progresji (TTP, czas od randomizacji do najwcześniejszego momentu progresji choroby);</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>po progresji w wyniku wcześniejszego leczenia);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja komputerowa z zastosowaniem list wykorzystujących permutowane bloki o stałym rozmiarze, brak stratyfikacji;</li> <li>Zaślepienie: tak, prawidłowe (ten sam sposób podania leków, zastosowano metodę podwójnego pozorowania (ang. double-dummy))</li> <li>Analiza: skuteczność mITT (włączono pacjentki z udokumentowanym zaawansowanym rakiem piersi, które były leczeni w ośrodkach przestrzegających zasad Dobrej Praktyki Klinicznej), bezpieczeństwo: mITT (wykluczono pacjentki, które nie otrzymały badanego leku oraz pacjentki z ośrodków nieprzestrzegających zasad Dobrej Praktyki Klinicznej);</li> <li>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i></li> <li>Okres obserwacji: pierwotna analiza mediana: około 18 mies., aktualizacja wyników mediana: 32 mies.;</li> <li>Grupa LTR + PLC: LTR w dawce 2,5 mg p.o. podawane codziennie do momentu wystąpienia progresji lub innych okoliczności zmuszających do zaprzestania leczenia + PLC odpowiadające tamoksyfenowi (TMX);</li> <li>Grupa TMX + PLC: TMX w dawce 20 mg p.o. podawane codziennie do momentu wystąpienia progresji lub innych okoliczności zmuszających do zaprzestania leczenia + PLC odpowiadające LTR;</li> <li>Możliwy <i>cross-over</i> (z zachowaniem podwójnego zaślepienia) pacjentek do przeciwnego leczenia, o ile po wystąpieniu progresji lub zaprzestaniu terapii z powodu AEs pacjentka nadal kwalifikował się do hormonoterapii</li> </ul>	<p>niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub radiologicznego, lub przerzutowy;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba mierzalna, z wyjątkiem przypadków choroby blastycznej kości (zmiany niemierzalne), zmiany w kościach określane jako możliwe do zmierzenia, jeżeli mają co najmniej 50% zmian litycznych (zmiany poniżej 50% były poddawane tylko ocenie progresji choroby, bez oceny odpowiedzi na leczenie);</li> <li>4) Obecność receptorów ER+ i/lub PR+ (do badania włączano także pacjentki o nieznanym statusie ER i PR w przypadku, gdy nie jest znane żadne badanie, które wykazało pozytywny lub negatywny wynik dotyczący statusu ER i PR);</li> <li>Dozwolone stosowanie uprzednio jednego schematu CTH, pod warunkiem wystąpienia progresji choroby w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>Stan sprawności co najmniej 50 wg skali Karnofsky'ego (0–2 wg skali WHO);</li> <li>Dozwolone leczenie przerzutów do kości bisfosfonianami w czasie randomizacji lub na początku <i>cross-over</i>, gdy udokumentowano progresję choroby w kościach;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym;</li> <li>Obustronne, rozproszone zapalenie naczyń chłonnych w płucach zajmujące ponad 50% powierzchni płuc;</li> <li>Przerzuty zajmujące ponad 1/3 wątroby (ocenione za pomocą tomografii komputerowej i/lub sonogramu);</li> <li>Zapalny rak piersi;</li> <li>Współistniejący lub występujący w przeszłości inny nowotwór złośliwy (z wyjątkiem przeciwnego raka piersi, raka in situ szyjki macicy lezonego biopsją stożkową lub odpowiednio lezonego raka podstawnego lub płaskonabłonkowego skóry) lub niekontrolowane stany chorobowe, takie jak choroba serca lub cukrzyca;</li> <li>Nawrót choroby lub oporność podczas adjuwantowej terapii antyestrogenowej lub w ciągu 12 mies. od zakończenia takiego leczenia;</li> <li>Leczenie adjuwantowe za pomocą innych leków niż antyestrogenowych;</li> <li>Wcześniejsze, systemowe leczenie endokrynne zaawansowanej choroby;</li> <li>Stosowanie systemowych leków będących w fazie badań klinicznych w ciągu minionych 30 dni;</li> <li>Stosowanie miejscowych, leków będących w fazie badań klinicznych w ciągu minionych 7 dni;</li> <li>Jednoczesne leczenie przeciwnowotworowe, przedłużone ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami (z wyjątkiem miejscowych zastosowań, aerozoli wziewnych, kropli do oczu lub miejscowych zastrzyków);</li> <li>Przewlekła jednoczesna terapia</li> </ul>	<p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas do odpowiedzi na leczenie (TTR, pacjenci z odpowiedzią czas od randomizacji do najwcześniejszego momentu odpowiedzi na leczenie);</li> <li>czas do niepowodzenia leczenia (TTF, czas od randomizacji do najwcześniejszego momentu progresji choroby, rezygnacji leczenia z jakiegokolwiek powodu, wycofania zgody na leczenie, utraty w FU lub zgonu z jakiegokolwiek powodu);</li> <li>przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu);</li> <li>toksyczność terapii.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		bisfosfonianowa hiperkalcemii i leczenie bisfosfonianami w zapobieganiu przerzutom do kości; <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapia lub zabieg chirurgiczny na pojedynczej zmianie nowotworowej (dopuszczalna radioterapia lub operacja w ograniczonym obszarze innym niż jedno miejsce choroby; napromieniowane lub wyciszone zmiany były następnie traktowane jako niemożliwe do oceny i monitorowane tylko do oceny progresji choroby)</li> </ul> Liczba pacjentów <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa LTR + PLC: 453</li> <li>• Grupa TMX + PLC: 454</li> </ul>	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale Aneksie C. AKL Wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7. „Wyniki opracowań wtórnych” AKL Wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

**Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanego badania klinicznego MONALEESA-2 oraz PO25 przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration wg Wnioskodawcy**

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie
<b>MONALEESA-2</b>		
Proces randomizacji	niskie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja za pomocą list randomizacyjnych generowanych za pomocą interaktywnego systemu komputerowego, randomizacja ze stratyfikacją.
Ukrycie kodu alokacji	niskie*	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentek do grup: zwalidowany system IRT.
Zaślepienie pacjentek i personelu medycznego	niskie	Zaślepieno uczestników badania oraz personel (badacze jak i pacjenci nie mieli świadomości przynależności do grup, w protokole badania podkreślono informację o identycznej formulacji interwencji i PLC).
Zaślepienie oceny wyników	niskie	Punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem oceniane przez zaślepioną niezależną, centralną komisję.
Kompletność danych	niskie	Podano pełną informację o utracie pacjentek z badania oraz informację o metodzie imputacji brakujących danych.
Selektywne raportowanie wyników	niskie	Dostępny protokół do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób.
Inne	niskie	Badanie wolne od innych błędów systematycznych.
<b>PO25</b>		
Proces randomizacji	niskie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja za pomocą list generowanych komputerowo z zastosowaniem permutowanych bloków o stałej wielkości, brak stratyfikacji
Ukrycie kodu alokacji	niejasne	Podano informację o metodzie alokacji (komputerowa). Nie jest jednak jasne czy dotrzymano ukrycia kodu alokacji
Zaślepienie pacjentek i personelu medycznego	niskie	Zastosowano podwójne zaślepienie przeprowadzone w sposób poprawny. Ponadto zastosowane metodę podwójnego pozorowania (ang. double dummy).
Zaślepienie oceny wyników	niskie	Zastosowano zaślepienie osób oceniających punkty końcowe związane ze skutecznością.

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie
Kompletność danych	niskie	Podano pełną informację o utracie pacjentek z badania.
Selektywne raportowanie wyników	niskie	Wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały zaraportowane w poprawny sposób.
Inne	niskie	Badanie wolne od innych błędów systematycznych.

#### \*Komentarz analityka

W rekomendacji NICE 2017 przedstawiono uwagę, iż grupa ERG (ang. Evidence Review Group) wyraziła obawę, że większa częstość występowania neutropenii wywołanej przez rybocyklib może spowodować, że niektórzy pacjenci i badacze będą świadomi, do której grupy pacjent został przypisany, dlatego też ocena dokonana przez niezależną komisję jest cechuje większą wiarygodność.

Zgodnie z wynikami dokonanej oceny Wnioskodawcy, w zakresie większości domen metodyka badań MONALEESA-2 i PO25 charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych.

#### Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- „Wnioskowanie o przewadze terapii skojarzonej nad monoterapią przeprowadzono w oparciu o analizę odnośnie zastępczych punktów końcowych, wykazując jednak dużą różnicę w efekcie zdrowotnym na korzyść terapii skojarzonej. Dotychczas w badaniu rejestracyjnym MONALEESA-2 nie wykazano przewagi odnośnie przeżycia całkowitego, co jednak może być związane ze zbyt krótkim okresem obserwacji, niewystarczającym do wykazania różnic pomiędzy interwencjami w zakresie przeżycia całkowitego. Tym niemniej badanie MONALEESA-2 jest nadal kontynuowane i spodziewane są kolejne analizy wyników obejmujące dłuższy horyzont czasowy.”

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Zgodnie z ograniczeniem wskazanym powyżej przez Wnioskodawcę, nie wykazano wpływu stosowania rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem na zmniejszenie śmiertelności w porównaniu z monoterapią letrozolem [HR =0,746 (0,517; 1,078), dla mediany okresu obserwacji równej 26,4 mies.], a także nie obserwowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla: ogólnej oceny jakości życia, czasu do całkowitego pogorszenia ogólnej jakości życia o co najmniej 10%, oceny jakości życia związanej z występowaniem nudności, wymiotów, biegunki oraz zmęczenia.

Należy jednak mieć na uwadze, że badanie MONALEESA-2 zostało zaprojektowane, w celu wykazania różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie bez progresji choroby, dla którego wykazano istotną statystycznie różnicę [HR=0,564 (0,415; 0,767), ocena niezależnej komisji, mediana okresu obserwacji równa 26,4 mies.].

Według wytycznych AOTMiT, punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby oraz odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia można uznać za istotnie kliniczne punkty końcowe.

W wytycznych EUnetHTA 2015, dotyczących stosowania surogatowych (zastępczych) punktów końcowych w ocenie względnej efektywności technologii wskazano, że w leczeniu onkologicznym, w terapii adjuwantowej przeżycie bez progresji choroby (PFS) wydaje się akceptowalne jako punkt końcowy, natomiast w chorobie z przerzutami sam PFS jest niewystarczający, parametr ten można rozważyć, jeżeli połączy się go z danymi dotyczącymi jakości życia oraz przeżycia całkowitego, których dojrzałość (ang. data maturity) powinna być rozważana indywidualnie dla każdego przypadku.

- Różnica między czasem do wystąpienia progresji choroby oraz ogólnym przeżyciem pacjentów w badaniu MONALEESA-2 sugeruje, iż pacjenci po niepowodzeniu terapii byli poddani leczeniu kolejnymi schematami terapeutycznymi. Wnioskodawca nie przedstawił danych na temat rodzajów przyjmowanych po niepowodzeniu terapii schematach leczenia i długości ich trwania. Schematy te mogły mieć wpływ na całkowite przeżycie pacjentów.

W raporcie EPAR Kisqali przedstawiono dane na temat pierwszego i kolejnego rodzaju terapii stosowanej po wystąpieniu progresji choroby podczas terapii skojarzonej rybocyklib plus letrozol lub monoterapii letrozolem. Szczegółowe wyniki umieszczono w rozdziale 4.2.2.1. „Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa”. Różnice w rodzajach stosowanych po progresji choroby terapiach wydają się być niewielkie.

- W rekomendacji NICE 2017 przedstawiono uwagę, iż grupa ERG (ang. Evidence Review Group) wyraziła obawę, że większa częstość występowania neutropenii wywołanej przez rybocyklib może spowodować, że niektórzy pacjenci i badacze będą świadomi, do której grupy pacjent został przypisany, dlatego ocena dokonana przez niezależną komisję cechuje się większą wiarygodnością, niż ocena dokonana przez badacza. Należy jednak zauważyć, iż wyniki dla punktów końcowych dokonanych przez badacza oraz niezależną komisję są zbieżne.
- Wyniki badania PO25, w którym porównano efektywność kliniczną letrozolu do tamoksyfenu, mogą być nieaktualne (publikacja wyników w 2001 r.) biorąc pod uwagę postęp w zakresie opieki nad pacjentami onkologicznymi.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- „Brak porównania bezpośredniego dla RBC + LTR vs TMX, co powodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera.”
- „Odnotowano różnice pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego RBC + LTR vs TMX w zakresie metodyki, charakterystyki populacji oraz raportowanych punktów końcowych.”
- „Pomimo, że w badaniach klinicznych wykazano przewagę IA nad TMX zarówno odnośnie przeżycia wolnego od progresji, jak również przeżycia całkowitego, ze względu na uwarunkowania refundacyjne w Polsce w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi stosowany jest także TMX. Wobec powyższego przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną, w którym wykazano, że schemat RBC + LTR w porównaniu z TMX zwiększa szansę uzyskania ORR oraz wydłuża przeżycie wolne od progresji. Uzyskane wyniki obarczone są jednak niepewnością i ograniczoną wiarygodnością związaną nie tylko z charakterem porównania, ale również z heterogenicznością badań włączonych do porównania pośredniego w zakresie metodyki, charakterystyki pacjentek oraz definicji punktów końcowych. Podstawowe wnioskowanie oparto zatem o porównanie z LTR o wysokiej wiarygodności, co stanowi podejście konserwatywne ze względu na fakt, że LTR w porównaniu z TMX jest opcją znacznie skuteczniejszą.”
- „W badaniu MONALEESA-2 pacjentki leczone LTR w przypadku progresji choroby nie mogły przejść na leczenie skojarzone z RBC, podczas gdy w badaniu PO25 dozwolona była zamiana terapii grupami TMX i LTR. W konsekwencji około połowa pacjentek w każdej z grup zmieniła terapię po wystąpieniu progresji choroby. Założenie to nie miało wpływu na wyniki odnośnie ORR i TTP, natomiast faworyzowało grupę komparatora (TMX) w analizie dla przeżycia całkowitego, o czym świadczy fakt, że mediana przeżycia w ramieniu TMX (populacja ITT) wyniosła 30 mies., a mediana przeżycia całkowitego w podgrupie pacjentek, które po progresji choroby nie przeszły na LTR wyniosła już tylko 20 mies.”
- „Pomiędzy badaniami zidentyfikowano także różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentek. W badaniu MONALEESA-2 wszystkie pacjentki miały hormonowrażliwego raka piersi bez nadekspresji HER2, ponadto żadna z nich nie przeszła wcześniej terapii systemowej. W starszym o 15 lat badaniu PO25 dopuszczano pacjentki z niejasnym statusem hormonowrażliwości terapii (34% chorych), a obecność nadekspresji HER2 nie stanowiła w ogóle kryterium włączenia. Ponadto 10% pacjentek z badania PO25 przebyło wcześniej jedną chemioterapię systemową. Wydaje się jednak, że poniższe różnice nie miały istotnego wpływu na uzyskane wyniki porównania pośredniego, gdyż wartości średnie HR dla czasu wolnego od progresji (TTP) i odpowiedzi na leczenie (ORR) dla podgrup odpowiadających omawianej populacji docelowej (tj. HR+ oraz HER2-) są bardzo zbliżone do wartości uzyskanych w populacji ogólnej, co świadczy o spójności wyników.”
- „Heterogeniczność pomiędzy badaniami PO25 oraz MONALEESA-2 dotyczyła również innych obszarów, w tym metodyki oraz definicji punktów końcowych. Badanie MONALEESA-2 cechuje się wysoką wiarygodnością z niewielkim ryzykiem wystąpienia błędów systematycznych, natomiast wyniki badania PO25 obarczone są niejasnym błędem selekcji (brak informacji odnośnie do utajnienia alokacji). Ponadto w badaniu MONALEESA-2 analiza skuteczności została przeprowadzona zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast w badaniu PO25 analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) tj. włączono pacjentki z udokumentowanym zaawansowanym rakiem piersi, które były leczone w ośrodkach przestrzegających zasad Dobrej Praktyki Klinicznej. Różnice pomiędzy badaniami dotyczyły również narzędzi wykorzystywanych do oceny odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby (kryteria RECIST w badaniu MONALEESA-2 oraz kryteria IUAC w badaniu PO25). Tym niemniej, niezależnie od powyższych rozbieżności pomiędzy badaniami uzyskane w porównaniu pośrednim wyniki co do kierunku można uznać za wiarygodne i obarczone niewielkim

ryzykiem, natomiast niepewność ma charakter ilościowy i dotyczy różnic w wielkości efektu zdrowotnego pomiędzy RBC + LTR a TMX, gdyż w badaniu PO25 wykazano przewagę LTR nad TMX, a w badaniu MONALEESA-2 przewagę schematu RBC + LTR nad LTR, co oznacza automatycznie, że RBC skojarzony z LTR jest skuteczniejszy od monoterapii TMX.”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Ocenę efektywności klinicznej rybocyklibu oparto na jednym badaniu RCT. Zgodnie z wynikami dokonanej oceny Wnioskodawcy, wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook, w zakresie większości domen metodyka badanie MONALEESA-2 charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych.
- Brak badań pragmatycznych oraz długoterminowych wyników dot. bezpieczeństwa dla ocenianej interwencji, które mogłyby potwierdzić efektywność leczenia rybocyklibem w warunkach praktyki klinicznej (wynika to z faktu, iż produkt leczniczy Kisqali uzyskał rejestrację w sierpniu 2017 r. przez EMA) Należy wskazać, że badania MONALEESA-2 jest kontynuowane, a także w Kanadzie prowadzone jest badanie open-label COMPLEMENT-1, którego szacowana liczba uczestników wynosi 3775, a pierwszorzędnym punktem końcowym jest ocena bezpieczeństwa terapii rybocyklibem.
- W badaniu MONALEESA-2 oceniana była skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej rybocyklib i letrozolem w porównaniu do przedstawiciela inhibitora aromatazy (IA), jakim był letrozol. Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego rybocyklib „należy stosować w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg lub innym inhibitorem aromatazy”. Brak jest danych dotyczących porównania rybocyklibu z innymi inhibitorami aromatazy. Zapisy programu lekowego są jednak zgodne z ChPL Kisqali oraz wytycznymi klinicznymi, które traktują leki z grupy inhibitorów aromatazy jako równorzędne terapeutycznie. Dodatkowo Wnioskodawca w APD zaprezentował dane wskazujące, że w przypadku leków z grupy IA zachodzi tzw. „efekt klasy”.
- Według analityków Agencji, zasadnym byłoby dokonanie dodatkowego porównania rybocyklibu z fulwestrantem. Lek ten jest zarejestrowany w monoterapii do leczenia raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u kobiet po menopauzie wcześniej nieleczonych terapią hormonalną. Jest to substancja refundowana w ramach katalogu C; zalecana przez wytyczne kliniczne. Wg opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. Piotra Wysockiego fulwestrant jest aktualnie stosowany w ocenianym wskazaniu u 50% pacjentów.

Według wytycznych AOTMiT z 2016 roku „jeżeli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych).”

Przykładowo w badaniu FALCON (NCT01602380) wykazano przewagę fulwestrantu nad anastrozolem w zakresie przeżycia bez progresji choroby w populacji zgodnej z wnioskowaną. Brak porównania rybocyklibu z potencjalnie najskuteczniejszą dostępną refundowaną technologią lekową wydaje się być podejściem niekonserwatywnym.

- Zgodnie z wymienionymi powyżej uwagami Wnioskodawcy istnieją różnice pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego RBC + LTR vs TMX w zakresie metodyki, charakterystyki populacji oraz raportowanych punktów końcowych. Dodatkowo w badaniu PO25 nie raportowano wyników na temat wystąpienia wszystkich działań niepożądanych, które obserwowano podczas terapii rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem podczas badania MONALEESA-2 (patrz Tabela 28. „Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii RBC + LTR vs PLC + LTR - Poszczególne zdarzenia niepożądane. Okres obserwacji: mediana 15,3 mies.”), tym samym porównanie profilu bezpieczeństwa RBC + LTR vs TMX nie obejmuje wszystkich zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas terapii rybocyklibem.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach Wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

Analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa rybocyklibu (RBC) stosowanego w skojarzeniu z letrozolem (LTR) przeprowadzono w porównaniu do następujących opcji terapeutycznych:

- porównanie bezpośrednie: PLC +LTR – badanie MONALEESA-2;
- porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera: tamoksyfen – badanie PO25.

Ze względu na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów aromatazy (IA) Wnioskodawca, zgodnie z ChPL Kisqali, założył iż, porównanie z LTR jest reprezentatywne dla porównania ze wszystkimi IA.

Wyniki porównań w tabelach, dla których Wnioskodawca wskazał IS różnicę pomiędzy grupami, zapisano pogrubioną czcionką.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **Porównanie bezpośrednie RBC +LTR vs PLC+LTR**

###### **Przeżycie całkowite (OS)**

W badaniu MONALEESA-2 zastosowanie rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem nie wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu do leczenia letrozolem w monoterapii [HR=0,746 (0,517; 1,078)], dla mediany okresy obserwacji wynoszącej 26,4 miesiący. Szczegóły przedstawiają tabele poniżej.

**Tabela 15. Wyniki oceny przeżycia całkowitego (OS) – RBC + LTR vs PLC + LTR**

Mediana okresu obserwacji [mies.]	RBC + LTR		PLC + LTR		RBC + LTR vs PLC + LTR	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
15,3	334	NE [NE; NE]	334	NE [NE; NE]	1,128 [0,619; 2,055]	0,653
26,4	334	NR [NR; NR]	334	33,0 mies. [33,0; NR]	0,746 [0,517; 1,078]	0,059

NE – nieoznaczalne (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

**Tabela 16. Odsetki pacjentek z przeżyciem całkowitym RBC + LTR vs PLC + LTR**

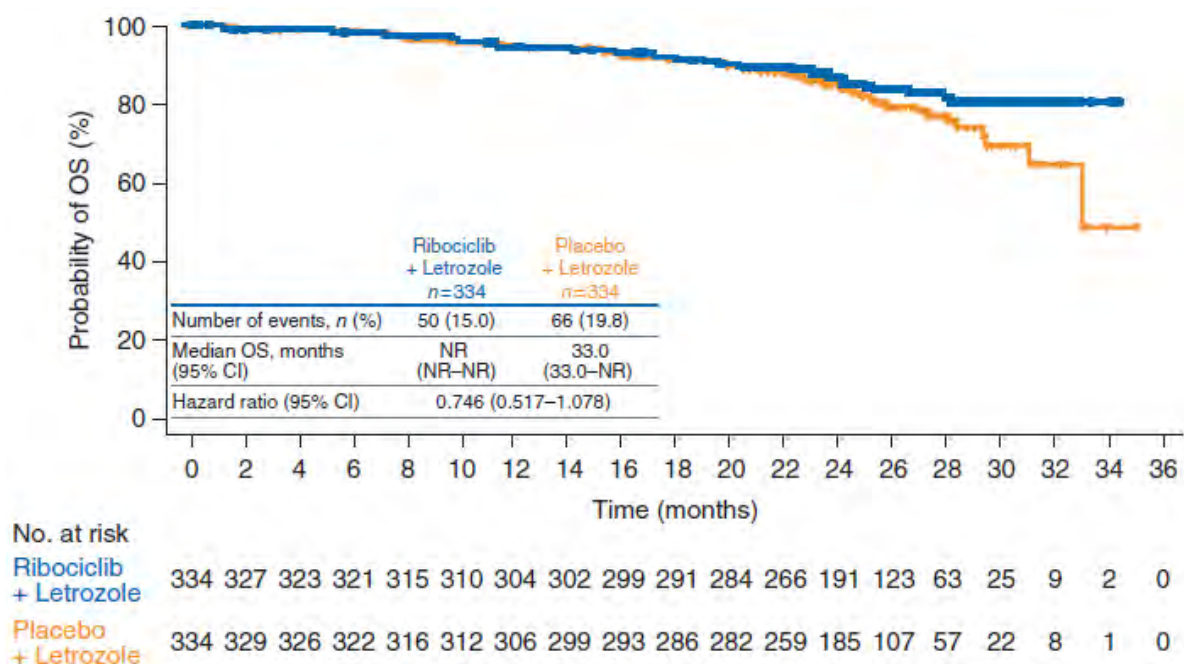
Czas od randomizacji [mies.]	RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95% CI]
24	290/334 (87%)	283/334 (85%)	1,02 [0,96; 1,09]	0,02 [-0,03; 0,07]

###### **Komentarz analityka**

W pracy Hortobagyi 2018, w której raportowano wyniki badania MONALEESA-2 dla daty odcięcia danych – 02.01.2017 (mediana okresu obserwacji równa 26,4 miesiący), wskazano, iż podczas oceny przeżycia całkowitego 50 pacjentów z grupy RBC + LTR zmarło, tj. żyło 284/334 (85%) oraz zmarło 66 pacjentów z grupy PLC + LTR tj. żyło 268/334 (80%).



Na rysunku poniżej przedstawiono krzywą K-M dla OS z badania MONALEESA-2 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 miesiące przedstawionej w pracy Hortobagyi 2018.



Rysunek 1. Krzywa Kaplan'a-Meier'a dla parametru OS - MONALEESA-2 (mediana obserwacji min. 26,4 mies.) [Hortobagyi 2018]

### Jakość życia

W ocenie jakości życia podczas terapii rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem i monoterapii letrozolem w badaniu MONALEESA-2 zastosowano kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 (ang. The European Organization for Research and Treatment-QOL) oraz specyficzny dla raka piersi kwestionariusz EORTC QLQ-BR23.

Nie obserwowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla: ogólnej oceny jakości życia (szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej), czasu do całkowitego pogorszenia ogólnej jakości życia o co najmniej 10%, oceny jakości życia związanej z występowaniem nudności, wymiotów, biegunki oraz zmęczenia.

Wskazano, że Schemat leczenia RBC + LTR istotnie klinicznie (zmiana w stosunku do wartości początkowej o >5 pkt) przyczyniał się do zmniejszenia odczuwania bólu przez pacjentki do 15. cyklu trwania terapii. W pracy Verma 2018, w której przedstawiono wyniki oceny jakości życia badania MONALEESA-2, wskazano, iż dla ramienia LTR zmiana odczuwania bólu przez pacjentki w stosunku do wartości początkowej o > 5 pkt była obserwowano w 7 i 15 cyklu terapii.

Wyniki oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ BR23 nie wskazują na różnice istotne klinicznie między RBC LTR i LTR w zakresie analizowanych domen: obawy przed dalszym pogorszeniem zdrowia, efekty uboczne terapii, martwienie się z powodu utraty włosów.

Tabela 17. Wyniki oceny, jakości życia RBC + LTR vs PLC + LTR - Średnia zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ C30 w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej

Zmiana względem wartości początkowej	Parametr	RBC + LTR N = 334	PLC + LTR N = 334	RBC + LTR vs PLC + LTR, MD [95%CI]**
Od cyklu 3, dzień 1 do cyklu 27, dzień 1	Liczba obserwacji*	2276	2005	-2,10 [-5,25; 1,05]
	Średnia (SD)	4,6 (21,4)	6,7 (20,1)	
	Mediana (zakres)	0 (-0,83-100)	0 (-67-67)	
Zakończenie leczenia	Liczba obserwacji*	148	201	0,70 [-2,87; 4,27]
	Średnia (SD)	-0,5 (22,6)	-1,2 (24,5)	
	Mediana (zakres)	0 (-58-67)	0 (-100-50)	

Punkt odcięcia danych: 4 stycznia 2017 roku. Analiza obejmuje tylko ocenę do 1. dnia 27 go cyklu, gdy w każdej z grup pozostawało, co najmniej 50 pacjentek. Zmiana wynosząca 5-10 pkt uznawana za klinicznie istotną.

\*Pacjentka mogła być poddana więcej niż jednej obserwacji. \*\*Obliczenia własne Wnioskodawcy.

**Tabela 18. Wyniki oceny, jakości życia RBC + LTR vs PLC + LTR - Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ C30 w skali ogólnej jakości – ocena bezpośrednio przed zakończeniem leczenia i po zakończeniu leczenia**

Parametr	RBC + LTR N = 135	PLC + LTR N = 174	RBC + LTR vs PLC + LTR MD [95%CI]*
<b>Wizyta na krótko przed zakończeniem leczenia (A)</b>			
Średnia (SD)	2,3 (21,4)	3,3 (20,8)	-1,00 [-5,75; 3,75]
Mediana (zakres)	0 (-58–50)	0 (-67–50)	
<b>Zakończenie leczenia (B)</b>			
Średnia (SD)	-0,6 (22,4)	-1,5 (24,9)	0,90 [-4,39; 6,19]
Mediana (zakres)	0 (-58–50)	0 (-100–50)	
<b>Różnica (A-B)</b>			
Średnia [95% CI]	2,9 [-0,1; 5,9]	4,7 [1,9; 7,6]	-1,80 [-5,94; 2,34]
Wartość p	0,059	0,001	

Zmiana wynosząca 5–10 pkt uznawana za klinicznie istotną. \*Obliczenia własne Wnioskodawcy.

### Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu) było pierwszorzędnym punktem końcowym badania MONALEESA-2. Oceny parametru PFS została dokonana przez badacza oraz przez niezależną komisję.

Stosowanie schematu RBC + LTR wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby w porównaniu z grupą stosującą LTR. Mediana czasu do progresji choroby dla okresu obserwacji równej 26,4 mies. dokonana przez badacza wyniosła 25,3 mies. [23,0; 30,3] w grupie stosującej RBC + LTR oraz 16,0 mies. [13,4; 18,2] w grupie stosującej LTR (różnica ok. 9,3 mies., HR [95%CI] = 0,568 [0,457; 0,704]).

Wyniki uzyskane poprzez ocenę badacza i niezależnej komisji są spójne. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 19. Ocena przeżycia bez progresji (PFS) – RBC + LTR vs PLC + LTR**

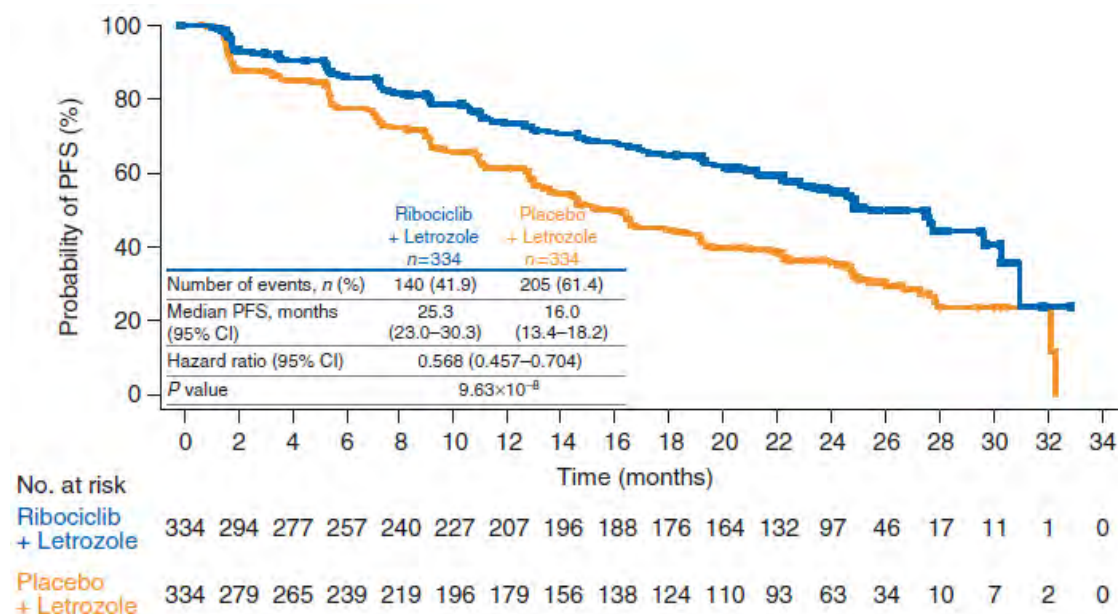
Mediana okresu obserwacji [mies.]	RBC + LTR		PLC + LTR		RBC + LTR vs PLC + LTR	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
<b>Ocena badacza</b>						
15,3	334	NR [19,3; NR]	334	14,7 mies. [13,0; 16,5]	<b>0,556 [0,429; 0,72]</b>	3,29 x 10 <sup>-6</sup>
20,1	334	22,4 mies. [20,8; NE]	334	15,3 mies. [13,4; 16,7]	<b>0,559 [0,443; 0,706]</b>	3,73 x 10 <sup>-7</sup>
26,4	334	25,3 mies. [23,0; 30,3]	334	16,0 mies. [13,4; 18,2]	<b>0,568 [0,457; 0,704]</b>	9,63 x 10 <sup>-8</sup>
<b>Ocena niezależnej komisji</b>						
15,3	334	22,9 [NE; NE]	334	NE [NE; NE]	<b>0,592 [0,412; 0,852]</b>	0,002
26,4	334	bd	334	bd	<b>0,564 [0,415; 0,767]</b>	1,07 x 10 <sup>-4</sup>

NE – nieoznaczalne (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

**Tabela 20. Ocena przeżycia bez progresji (PFS) – RBC + LTR vs PLC + LTR - odsetki pacjentek**

Czas od randomizacji	RBC + LTR	LTR	RR [95%CI]	NNT [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
12 mies.	243/334 (73%)	203/334 (61%)	<b>1,20 [1,07; 1,33]</b>	<b>9 [6; 21]</b>
18 mies.	210/334 (63%)	141/334 (42%)	<b>1,49 [1,28; 1,73]</b>	<b>5 [4; 8]</b>
24 mies.	183/334 (55%)	120/334 (36%)	<b>1,53 [1,28; 1,81]</b>	<b>6 [4; 9]</b>

Na rysunku poniżej przedstawiono krzywą K-M dla PFS z badania MONALEESA-2 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 miesiące przedstawionej w pracy Hortobagyi 2018.



Rysunek 2. Krzywa Kaplan'a-Meier'a dla parametru PFS – populacja ITT - MONALEESA-2 (mediana okresu obserwacji min. 26,4 mies.) [Hortobagyi 2018]

### Odpowiedź na leczenie

W badaniu MONALEESA-2 stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść schematu RBC + LTR w odsetku pacjentów osiągających częściową odpowiedź na leczenie (PR), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), korzyść kliniczną oraz różnice w odsetku pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w porównaniu do monoterapii LTR. Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,3 mies. były zbieżne z wynikami dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki odpowiedzi na leczenie RBC + LTR vs PLC + LTR

Punkt końcowy	RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>Okres obserwacji: mediana 15,3 mies.</b>				
Całkowita odpowiedź (CR)	9/334 (3%)	7/334 (2%)	1,29 [0,48; 3,41]	0,01 [-0,02; 0,03]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	127/334 (38%)	85/334 (25%)	<b>1,49 [1,19; 1,88]</b>	<b>NNT = 8 [6; 18]</b>
Stabilna choroba <sup>a</sup>	95/334 (28%)	111/334 (33%)	0,86 [0,68; 1,08]	-0,05 [-0,12; 0,02]
Niekompletna odpowiedź/brak progresji choroby <sup>b</sup>	66/334 (20%)	75/334 (22%)	0,88 [0,66; 1,18]	-0,03 [-0,09; 0,03]
Progresja choroby	19/334 (6%)	40/334 (12%)	<b>0,48 [0,28; 0,80]</b>	<b>NNT = 16 [10; 50]</b>
Nieznana odpowiedź	18/334 (5%)	16/334 (5%)	1,13 [0,58; 2,17]	0,01 [-0,03; 0,04]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	136/334 (41%)	92/334 (28%)	<b>1,48 [1,19; 1,84]</b>	<b>NNT = 8 [5; 17]</b>
Korzyść kliniczna <sup>c</sup>	266/334 (80%)	243/334 (73%)	<b>1,09 [1,01; 1,19]</b>	<b>NNT = 15 [8; 224]</b>
<b>Okres obserwacji: mediana 26,4 mies.</b>				
Całkowita odpowiedź (CR)	13/334 (4%)	8/334 (2%)	1,63 [0,68; 3,87]	0,01 [-0,01; 0,04]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	129/334 (39%)	88/334 (26%)	<b>1,47 [1,17; 1,83]</b>	<b>NNT = 9 [6; 20]</b>
Stabilna choroba <sup>a</sup>	90/334 (27%)	107/334 (32%)	0,84 [0,66; 1,06]	-0,05 [-0,12; 0,02]
Niekompletna odpowiedź/brak progresji choroby <sup>b</sup>	66/334 (20%)	75/334 (22%)	0,88 [0,66; 1,18]	-0,03 [-0,09; 0,03]
Progresja choroby	20/334 (6%)	40/334 (12%)	<b>0,50 [0,30; 0,84]</b>	<b>NNT = 17 [10; 60]</b>
Nieznana odpowiedź	16/334 (5%)	16/334 (5%)	1,00 [0,51; 1,97]	0,00 [-0,03; 0,03]

Punkt końcowy	RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>	142/334 (43%)	96/334 (29%)	<b>1,48 [1,20; 1,82]</b>	<b>NNT = 8 [5; 16]</b>
<b>Korzyść kliniczna<sup>c</sup></b>	267/334 (80%)	244/334 (73%)	<b>1,09 [1,01; 1,19]</b>	<b>NNT = 15 [8; 210]</b>

<sup>a</sup>Traktowano jako negatywny punkt końcowy; <sup>b</sup>Brak zarówno całkowitej odpowiedzi, jak i progresji choroby trwających co najmniej 24 tyg. (ang. neither complete response nor progressive disease); <sup>c</sup>Definiowano jako całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, stabilną chorobę trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak zarówno całkowitej odpowiedzi, jak i progresji choroby trwających co najmniej 24 tyg.

### **Porównanie pośrednie RBC +LTR vs Tamoksyfen (TMX)**

Szczegółowe wyniki dla porównania TMX vs LTR badania PO25 są dostępne w ANEKS E." SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADAN" w analizach Wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

#### **Przeżycie całkowite (OS)**

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RBC + LTR i TMX odnośnie przeżycia całkowitego pacjentek. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Wyniki oceny przeżycia całkowitego (OS) – RBC + LTR vs TMX – porównanie pośrednie**

Mediana okresu obserwacji [mies.]		OS, HR [95%CI]		
RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs TMX
15,3	bd	1,128 [0,619; 2,055]	1,04 [0,92; 1,19] <sup>a</sup>	1,08 [0,59; 2,00]
26,4		0,746 [0,517; 1,078]		0,72 [0,49; 1,06]
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego RR [95%CI]				
24		RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR <sup>b</sup>	RBC + LTR vs TMX
		1,02 [0,96; 1,09]	0,92 [0,83; 1,02]	1,12 [0,99; 1,26]
Mediany przeżycia całkowitego; OS, mediana [95% CI]				
Okres obserwacji: mediana		RBC + LTR	TMX	
26,4	32	NR [NR; NR]	30 mies. [bd] 20 mies. [16; 26] <sup>c</sup>	

NE – nieoznaczalne (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

<sup>a</sup>Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji Riemsma 2010 wynosiła 0,96 [0,84; 1,09], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR; <sup>b</sup>Dotyczy wszystkich pacjentek przypisanych do danych grup w ramach randomizacji (bez uwzględnienia cross-over); <sup>c</sup>Wynik wyłącznie dla podgrupy chorych, którzy w momencie progresji nie przeszli cross-over.

#### **Jakość życia**

Nie przeprowadzono porównania pośredniego dla punktów końcowych związanych z oceną jakością życia, w badaniu PO25 nie oceniano jakości życia pacjentek.

#### **Przeżycie wolne od progresji choroby**

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść RBC + LTR w porównaniu do TMX odnośnie przeżycia wolnego od progresji choroby. Spójne wyniki uzyskano także z uwzględnieniem danych dla podgrup z badania PO25 zbliżonych do populacji docelowej (tj. podgrupa pacjentek z HR+ oraz podgrupa pacjentek z HER2-). Wyniki porównania pośredniego z uwzględnieniem oceny badacza lub niezależnej komisji były zbieżne. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 23. Wyniki oceny przeżycia wolnego od progresji (PFS) – RBC + LTR vs TMX – porównanie pośrednie

Mediana okresu obserwacji [mies.]		PFS, HR [95%CI]	TTP, HR [95%CI]	PFS/TTP, HR [95%CI]
RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs TMX
15,3	18	Badacz 0,556 [0,429; 0,72]	1,43 [1,22; 1,67] <sup>a</sup>	<b>0,39 [0,29; 0,53]</b>
		Komisja 0,592 [0,412; 0,852]		<b>0,41 [0,28; 0,61]</b>
20,1	18	Badacz 0,559 [0,443; 0,706]	1,43 [1,22; 1,67] <sup>a</sup>	<b>0,39 [0,30; 0,52]</b>
26,4	32	Badacz 0,568 [0,457; 0,704]	1,39 [1,20; 1,61] <sup>b</sup>	<b>0,41 [0,31; 0,53]</b>
		Komisja 0,564 [0,415; 0,767]		<b>0,41 [0,29; 0,57]</b>

TTP - czas do progresji choroby (ang. time to progression).

<sup>a</sup>Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,70 [0,60; 0,82], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR; <sup>b</sup>Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,72 [0,62; 0,83], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

Tabela 24. Wyniki oceny przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla podgrup HR+ oraz HER2/neu w normie z badania PO25 – RBC + LTR vs TMX – porównanie pośrednie

Mediana okresu obserwacji [mies.]		PFS, HR [95%CI]	TTP, HR [95%CI]	PFS/TTP, HR [95%CI]
RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs TMX
<b>HR+</b>				
15,3	18	Badacz 0,556 [0,429; 0,72]	1,43 [1,19; 1,72] <sup>a</sup>	<b>0,39 [0,28; 0,53]</b>
		Komisja 0,592 [0,412; 0,852]		<b>0,41 [0,28; 0,62]</b>
20,1	18	Badacz 0,559 [0,443; 0,706]	1,43 [1,19; 1,72] <sup>a</sup>	<b>0,39 [0,29; 0,53]</b>
26,4	32	Badacz 0,568 [0,457; 0,704]	1,45 [1,20; 1,72] <sup>b</sup>	<b>0,39 [0,30; 0,52]</b>
		Komisja 0,564 [0,415; 0,767]		<b>0,39 [0,27; 0,56]</b>
<b>HER2/neu w normie</b>				
26,4	32	Badacz 0,568 [0,457; 0,704]	1,43 [1,14; 1,79] <sup>c</sup>	<b>0,40 [0,29; 0,54]</b>
		Komisja 0,564 [0,415; 0,767]		<b>0,39 [0,27; 0,58]</b>

<sup>a</sup>Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,70 [0,58; 0,84], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR; <sup>b</sup>Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,69 [0,58; 0,83], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR; <sup>c</sup>Wartość HR dla porównania LTR vs TMX raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,70 [0,56; 0,88], obliczenia własne dla porównania TMX vs LTR.

### Odpowiedź na leczenie

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść schematu RBC + LTR w porównaniu do monoterapii TMX dla parametru: obiektywna odpowiedź na leczenie, korzyść kliniczna, całkowita odpowiedź i częściowa odpowiedź na leczenie. Spójne wyniki uzyskano także z uwzględnieniem danych dla podgrup z badania PO25 zbliżonych do populacji docelowej (tj. podgrupa pacjentek z HR+ oraz podgrupa pacjentek z HER2-). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki odpowiedzi na leczenie – RBC + LTR vs PLC + TMX – porównanie pośrednie

Mediana okresu obserwacji [mies.]		RR [95%CI]		
RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs TMX
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>				
15,3	18	1,48 [1,19; 1,84]	0,67 [0,53; 0,84]	<b>2,21 [1,61; 3,03]</b>
26,4	32	1,48 [1,20; 1,82]	0,65 [0,52; 0,82]	<b>2,26 [1,67; 3,07]</b>
<b>Korzyść kliniczna<sup>a</sup></b>				
15,3	18	1,09 [1,01; 1,19]	0,78 [0,67; 0,91]	<b>1,40 [1,18; 1,67]</b>
26,4	32	1,09 [1,01; 1,19]	0,76 [0,66; 0,88]	<b>1,44 [1,21; 1,71]</b>
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>				
15,3	18	1,29 [0,48; 3,41]	0,38 [0,20; 0,71]	<b>3,37 [1,06; 10,74]</b>
26,4	32	1,63 [0,68; 3,87]	0,36 [0,20; 0,63]	<b>4,56 [1,61; 12,91]</b>
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</b>				
15,3	18	1,49 [1,19; 1,88]	0,77 [0,59; 0,995]	<b>1,95 [1,38; 2,77]</b>
26,4	32	1,47 [1,17; 1,83]	0,77 [0,60; 1,01]	<b>1,89 [1,34; 2,67]</b>

Mediana okresu obserwacji [mies.]		RR [95%CI]		
RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs TMX
<b>Stabilna choroba<sup>b</sup></b>				
15,3	18	0,86 [0,68; 1,08]	Bd	ND
26,4	32	0,84 [0,66; 1,06]	0,96 [0,72; 1,27]	0,88 [0,61; 1,26]
<b>HR+, Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>				
15,3	18	1,48 [1,19; 1,84]	0,66 [0,50; 0,87]	<b>2,24 [1,57; 3,19]</b>
26,4	32	1,48 [1,20; 1,82]	0,67 [0,51; 0,87]	<b>2,22 [1,58; 3,12]</b>
<b>HER2/neu w normie, Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>				
26,4	32	1,48 [1,20; 1,82]	0,68 [0,51; 0,90]	<b>2,19 [1,53; 3,13]</b>
<b>Korzyść kliniczna<sup>a</sup></b>				
26,4	32	1,09 [1,01; 1,19]	0,79 [0,65; 0,96]	<b>1,39 [1,12; 1,72]</b>

ND - nie dotyczy; Bd – brak danych.

<sup>a</sup>Definiowano jako całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, stabilną chorobę trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak zarówno całkowitej odpowiedzi, jak i progresji choroby trwających co najmniej 24 tyg.; <sup>b</sup>Traktowano jako negatywny punkt końcowy.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Porównanie bezpośrednie RBC +LTR vs PLC+LTR

###### Zdarzenia niepożądane ogółem

Do analizy bezpieczeństwa w badaniu MONALEESA-2 włączano pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia oraz u których dokonano co najmniej 1 pomiaru oceny bezpieczeństwa.

Wyniki analiz bezpieczeństwa wskazują istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- AE 3. stopnia,
- AE 4. stopnia,
- AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem,
- AE prowadzące do zaprzestania terapii (w tym dla AE 3. stopnia oraz AE 4. stopnia),
- AE prowadzące do tymczasowego przerwania terapii lub dostosowania dawki leku (w tym dla AE 3. stopnia oraz AE 4. stopnia),
- SAE ogółem (w tym dla AE 4. stopnia),
- SAE uznane za związane z leczeniem,

między grupą stosującą RBC + LTR a grupą przyjmującą PLC + LTR.

Dla pozostałych ocenianych punktów końcowych, tj.: AE ogółem, SAE 3. stopnia, zgonu w trakcie leczenia, zgonu w trakcie leczenia oraz >30 dni po zakończeniu terapii nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia. Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,3 mies. Były spójne z wynikami dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii RBC + LTR vs PLC + LTR - Zdarzenia niepożądane ogółem**

Punkt końcowy	RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Okres obserwacji: mediana 15,3 mies.</b>				
<b>AE ogółem</b>	329/334 (99%)	320/330 (97%)	1,02 [0,99; 1,04]	0,02 [-0,01; 0,04]
<b>AE 3. stopnia</b>	221/334 (66%)	105/330 (32%)	<b>2,08 [1,74; 2,48]</b>	<b>NNH = 2 [2; 3]</b>
<b>AE 4. stopnia</b>	50/334 (15%)	3/330 (1%)	<b>16,47 [5,19; 52,27]</b>	<b>NNH = 7 [5; 9]</b>
<b>AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem*</b>	319/334 (96%)	249/330 (75%)	<b>1,27 [1,19; 1,35]</b>	<b>NNH = 4 [3; 6]</b>
<b>AE prowadzące do zaprzestania terapii**</b>	50/334 (15%)	10/330 (3%)	<b>4,94 [2,55; 9,57]</b>	<b>NNH = 8 [6; 13]</b>
<b>AE 3. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii**</b>	27/334 (8%)	6/330 (2%)	<b>4,45 [1,86; 10,63]</b>	<b>NNH = 15 [10; 33]</b>
<b>AE 4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii**</b>	11/334 (3%)	0/330 (0%)	<b>22,73 [1,34; 384,07]</b>	<b>NNH = 30 [18; 76]</b>
<b>AE prowadzące do tymczasowego przerwania terapii lub dostosowania dawki leku*</b>	244/334 (73%)	52/330 (16%)	<b>4,64 [3,58; 6,00]</b>	<b>NNH = 1 [1; 1]</b>
<b>AE 3. stopnia prowadzące do tymczasowego przerwania terapii lub dostosowania dawki leku*</b>	182/334 (54%)	20/330 (6%)	<b>8,99 [5,81; 13,90]</b>	<b>NNH = 2 [1; 2]</b>
<b>AE 4. stopnia prowadzące do tymczasowego przerwania terapii lub dostosowania dawki leku*</b>	32/334 (10%)	0/330 (0%)	<b>64,22 [3,95; 1044,50]</b>	<b>NNH = 10 [7; 15]</b>

Punkt końcowy	RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>SAE ogółem</b>	71/334 (21%)	39/330 (12%)	<b>1,80 [1,26; 2,58]</b>	<b>NNH = 10 [6; 26]</b>
<b>SAE 3. stopnia*</b>	42/334 (13%)	27/330 (8%)	1,40 [0,88; 2,21]	0,04 [-0,01; 0,08]
<b>SAE 4. stopnia*</b>	16/334 (5%)	2/330 (1%)	<b>7,90 [1,83; 34,11]</b>	<b>NNH = 23 [15; 57]</b>
<b>SAE uznane za związane z leczeniem</b>	25/334 (7%)	5/330 (2%)	<b>4,94 [1,91; 12,75]</b>	<b>NNH = 16 [11; 35]</b>
<b>Zgon w trakcie leczenia</b>	3/334 (1%) <sup>b</sup>	1/330 (<1%) <sup>c</sup>	3,00 [0,31; 28,69]	0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Zgon w trakcie leczenia oraz &gt;30 dni po zakończeniu terapii*</b>	23/334 (7%)	19/330 (6%)	1,20 [0,66; 2,15]	0,01 [-0,03; 0,05]
<b>Okres obserwacji: mediana 26,4 mies.</b>				
<b>AE ogółem</b>	331/334 (99%)	322/330 (98%)	1,02 [0,996; 1,04]	0,02 [-0,004; 0,03]
<b>AE ogółem 3. stopnia</b>	232/334 (69%)	117/330 (35%)	<b>1,96 [1,67; 2,30]</b>	<b>NNH = 2 [2; 3]</b>
<b>AE ogółem 4. stopnia</b>	56/334 (17%)	6/330 (2%)	<b>9,22 [4,03; 21,11]</b>	<b>NNH = 6 [5; 9]</b>
<b>SAE uznane za związane z leczeniem</b>	bd	bd	ND	ND
<b>Zgon</b>	7/334 <sup>d</sup> (2%)	3/330 <sup>e</sup> (1%)	2,31 [0,60; 8,84]	0,01 [-0,01; 0,03]

\*Dane pochodzące z raportu EMA oceniającego lek Kisqali; <sup>a</sup>Definiowane jako zaprzestanie terapii RBC/PLC lub RBC, PLC i LTR; <sup>b</sup>Zgon spowodowany progresją choroby (1 pacjent); nagły przypadek zgonu uznany za związany ze stosowanym leczeniem na skutek hipokaliemii 3. stopnia oraz wydłużenia odstępu QTcF 2. stopnia (1 pacjent); zgon z nieznaną przyczyną uznany za niezwiązany ze stosowanym leczeniem (1 pacjent); <sup>c</sup>Zgon spowodowany progresją choroby; <sup>d</sup>Zgon spowodowany progresją choroby (2 pacjentki); ostra niewydolność oddechowa (2 pacjentki); zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (1 pacjent); nagły przypadek zgonu (1 pacjent); zgon z nieznaną przyczyną (1 pacjentka); <sup>e</sup>Zgon spowodowany progresją choroby (2 pacjentki); krwawk podtwardówkowy (1 pacjentka).

### Przerwanie leczenia

W badaniu MONALEESA-2 obserwowano istotnie statystycznie niższe ryzyko przerwania terapii ogółem oraz przerwania terapii z powodu progresji choroby oraz istotnie statystycznie wyższe ryzyko przerwania terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo w skojarzeniu z letrozolem.

Dla pozostałych przyczyn przerwania leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia. Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,3 mies. były spójne z wynikami dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii RBC + LTR vs PLC + LTR - Przerwanie leczenia

Przyczyna przerwania terapii	RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC+ LTR	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
<b>Okres obserwacji: mediana 15,3 mies.</b>				
<b>Ogółem</b>	139/334 (42%)	180/330 (55%)	<b>0,76 [0,65; 0,90]</b>	<b>NNT = 8 [5; 19]</b>
<b>Progresja choroby</b>	87/334 (26%)	146/330 (44%)	<b>0,59 [0,47; 0,73]</b>	<b>NNT = 6 [4; 10]</b>
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	25/334 (7%)	7/330 (2%)	<b>3,53 [1,55; 8,05]</b>	<b>NNH = 18 [11; 46]</b>
<b>Zgon</b>	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]
<b>Decyzja lekarza</b>	10/334 (3%)	13/330 (4%)	0,76 [0,34; 1,71]	-0,01 [-0,04; 0,02]
<b>Decyzja pacjenta</b>	12/334 (4%)	13/330 (4%)	0,91 [0,42; 1,97]	-0,003 [-0,03; 0,03]
<b>Naruszenie protokołu badania</b>	3/334 (1%)	1/330 (<1%)	2,96 [0,31; 28,35]	0,01 [-0,01; 0,02]
<b>Okres obserwacji: mediana 26,4 mies.</b>				
<b>Ogółem</b>	203/334 (61%)	246/330 (75%)	<b>0,82 [0,73; 0,91]</b>	<b>NNT = 8 [5; 15]</b>
<b>Progresja choroby</b>	133/334 (40%)	203/330 (62%)	<b>0,65 [0,55; 0,76]</b>	<b>NNT = 5 [4; 8]</b>
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	27/334 (8%)	8/330 (2%)	<b>3,33 [1,54; 7,23]</b>	<b>NNH = 17 [11; 43]</b>
<b>Zgon</b>	4/334 (1%)	1/330 (<1%)	3,95 [0,44; 35,17]	0,01 [-0,004; 0,02]
<b>Decyzja lekarza</b>	16/334 (5%)	16/330 (5%)	0,99 [0,50; 1,94]	-0,001 [-0,03; 0,03]
<b>Decyzja pacjenta/opiekuna</b>	20/334 (6%)	17/330 (5%)	1,16 [0,62; 2,18]	0,01 [-0,03; 0,04]
<b>Naruszenie protokołu badania</b>	3/334 (1%)	1/330 (<1%)	2,96 [0,31; 28,35]	0,01 [-0,01; 0,02]

### Poszczególne zdarzenia niepożądane

Wyniki analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazują na istotnie statystycznie większe ryzyko:

- dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,3 mies. wystąpienia zdarzeń niepożądanych III stopnia, tj.: neutropenii, leukopenii, wymiotów, wystąpienia bólu pleców (dla parametru NNH ang. numer needed to harm), zwiększenia stężenia ALT oraz zwiększenia stężenia AST; a także zdarzeń niepożądanych IV stopnia, tj.: neutropenii i zwiększenia stężenia ALT (dla NNH).

- dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. wystąpienia zdarzeń niepożądanych III stopnia, tj.: neutropenii, wymiotów, bólu pleców, zmniejszenia liczby neutrofilii; a także zdarzeń niepożądanych IV stopnia, tj.: neutropenii.

W zakresie poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) nie odnotowano różnic istotnych pomiędzy badanymi grupami, z wyjątkiem bólu brzucha, dla którego odnotowano istotnie statystycznie różnice na niekorzyść schematu rybocyklib + letrozol (dla NNH).

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych III i IV stopnia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia. Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,3 mies. były spójne z wynikami dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.



Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii RBC + LTR vs PLC + LTR - Poszczególne zdarzenia niepożądane. Okres obserwacji: mediana 15,3 mies.

Punkt końcowy	Ogółem				Zdarzenia 3. stopnia				Zdarzenia 4. stopnia			
	RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR		RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR		RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Neutropenia<sup>a</sup></b>	248/334 (74%)	17/330 (5%)	<b>14,41 [9,03; 23,00]</b>	<b>NNH = 1 [1; 1]</b>	166/334 (50%)	3/330 (1%)	<b>54,67 [17,63; 169,51]</b>	<b>NNH = 2 [1; 2]</b>	32/334 (10%)	0/330 (0%)	<b>64,22 [3,95; 1044,50]</b>	<b>NNH = 10 [7; 15]</b>
<b>Nudności</b>	172/334 (51%)	94/330 (28%)	<b>1,81 [1,48; 2,21]</b>	<b>NNH = 4 [3; 6]</b>	8/334 (2%)	2/330 (1%)	3,95 [0,85; 18,47]	0,02 [-0,001; 0,04]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Zakażenia</b>	168/334 (50%)	140/330 (42%)	<b>1,19 [1,01; 1,40]</b>	<b>NNH = 12 [6; 319]</b>	12/334 (4%)	7/330 (2%)	1,69 [0,68; 4,25]	0,01 [-0,01; 0,04]	2/334 (1%)	1/330 (<1%)	1,98 [0,18; 21,69]	0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Zmęczenie</b>	122/334 (37%)	99/330 (30%)	1,22 [0,98; 1,51]	0,07 [-0,01; 0,14]	7/334 (2%)	3/330 (1%)	2,31 [0,60; 8,84]	0,01 [-0,01; 0,03]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Biegunka</b>	117/334 (35%)	73/330 (22%)	<b>1,58 [1,23; 2,03]</b>	<b>NNH = 7 [5; 16]</b>	4/334 (1%)	3/330 (1%)	1,32 [0,30; 5,84]	0,003 [-0,01; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Łysienie</b>	111/334 (33%)	51/330 (15%)	<b>2,15 [1,60; 2,89]</b>	<b>NNH = 5 [4; 8]</b>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Leukopenia</b>	110/334 (33%)	13/330 (4%)	<b>8,36 [4,80; 14,55]</b>	<b>NNH = 3 [2; 4]</b>	66/334 (20%)	2/330 (1%)	<b>32,60 [8,05; 132,02]</b>	<b>NNH = 5 [4; 6]</b>	4/334 (1%)	0/330 (0%)	8,89 [0,48; 164,52]	0,01 [-0,001; 0,03]
<b>Wymioty</b>	98/334 (29%)	51/330 (15%)	<b>1,90 [1,40; 2,57]</b>	<b>NNH = 7 [4; 13]</b>	12/334 (4%)	3/330 (1%)	<b>3,95 [1,13; 13,88]</b>	<b>NNH = 37 [20; 227]</b>	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Ból stawów</b>	91/334 (27%)	95/330 (29%)	0,95 [0,74; 1,21]	-0,02 [-0,08; 0,05]	2/334 (1%)	3/330 (1%)	0,66 [0,11; 3,92]	-0,003 [-0,02; 0,01]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Zaparcia</b>	83/334 (25%)	63/330 (19%)	1,30 [0,97; 1,74]	0,06 [-0,01; 0,12]	4/334 (1%)	0/330 (0%)	8,89 [0,48; 164,52]	0,01 [-0,001; 0,03]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Ból głowy</b>	74/334 (22%)	63/330 (19%)	1,16 [0,86; 1,57]	0,03 [-0,03; 0,09]	1/334 (<1%)	1/330 (<1%)	0,99 [0,06; 15,73]	-0,0004 [-0,01; 0,01]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Uderzenia gorąca</b>	70/334 (21%)	78/330 (24%)	0,89 [0,67; 1,18]	-0,03 [-0,09; 0,04]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Ból pleców</b>	66/334 (20%)	58/330 (18%)	1,12 [0,82; 1,55]	0,02 [-0,04; 0,08]	7/334 (2%)	1/330 (<1%)	6,92 [0,86; 55,90]	<b>NNH = 55 [29; 684]</b>	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Kaszel</b>	65/334 (19%)	59/330 (18%)	1,09 [0,79; 1,50]	0,02 [-0,04; 0,08]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Anemia<sup>b</sup></b>	62/334 (19%)	15/330 (5%)	<b>4,08 [2,37; 7,03]</b>	<b>NNH = 7 [5; 10]</b>	3/334 (1%)	4/330 (1%)	0,74 [0,17; 3,29]	-0,003 [-0,02; 0,01]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Zmniejszenie apetytu</b>	62/334 (19%)	50/330 (15%)	1,23 [0,87; 1,72]	0,03 [-0,02; 0,09]	5/334 (1%)	1/330 (<1%)	4,94 [0,58; 42,06]	0,01 [-0,02; 0,03]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Wysypka</b>	57/334 (17%)	26/330 (8%)	<b>2,17 [1,40; 3,36]</b>	<b>NNH = 10 [7; 23]</b>	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Zwiększenie stężenia ALT</b>	52/334 (16%)	13/330 (4%)	<b>3,95 [2,19; 7,12]</b>	<b>NNH = 8 [6; 13]</b>	25/334 (7%)	4/330 (1%)	<b>6,18 [2,17; 17,55]</b>	<b>NNH = 15 [10; 31]</b>	6/334 (2%)	0/330 (0%)	12,84 [0,73; 227,09]	<b>NNH = 55 [30; 382]</b>
<b>Zwiększenie stężenia AST</b>	50/334 (15%)	12/330 (4%)	<b>4,12 [2,23; 7,59]</b>	<b>NNH = 8 [6; 14]</b>	16/334 (5%)	4/330 (1%)	<b>3,95 [1,34; 11,70]</b>	<b>NNH = 27 [16; 99]</b>	3/334 (1%)	0/330 (0%)	6,92 [0,36; 133,38]	0,01 [-0,003; 0,02]
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	5/334 (1%)	0/330 (0%)	10,87 [0,60; 195,77]	<b>NNH = 66 [34; 1363]</b>	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
<b>Zakażenia dróg</b>	36/334	27/330 (8%)	1,32 [0,82; 2,12]	0,03	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				Zdarzenia 3. stopnia				Zdarzenia 4. stopnia			
	RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR		RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR		RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>moczowych<sup>c</sup></b>	(11%)			[-0,02; 0,07]								
<b>Zakażenia górnych dróg oddechowych<sup>c</sup></b>	35/334 (10%)	35/330 (11%)	0,99 [0,63; 1,54]	-0,001 [-0,05; 0,05]	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
<b>Wydłużenie odcinka QTcF o ponad 60 msec</b>	9/334 (3%)	0/330 (0%)	<b>18,77 [1,10; 321,24]</b>	<b>NNH = 38 [23; 116]</b>	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
<b>wydłużenie odcinka QTcF*</b>	11/334 (3%) <sup>d</sup>	1/330 (<1%)	<b>10,87 [1,41; 83,71]</b>	<b>NNH = 33 [20; 101]</b>	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
<b>Nadciśnienie tętnicze<sup>e</sup></b>	33/334 (10%)	36/330 (11%)	0,91 [0,58; 1,42]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND
<b>Limfopenia<sup>e</sup></b>	23/334 (7%)	3/330 (1%)	<b>7,57 [2,30; 24,99]</b>	<b>NNH = 16 [11; 32]</b>	bd	bd	ND	ND	bd	bd	ND	ND

QTcF – odstępek QT skorygowany według wzoru Fridericia;

Z wyjątkiem gorączki neutropenicznej, zakażenia dróg moczowych oraz oddechowych, wydłużenia odcinka QTcF, nadciśnienia tętniczego oraz limfopenii (raportowane u <15% populacji, wyniki przedstawione w publikacji głównej do badania);

\*Co najmniej jedno o ponad 480 msec

<sup>a</sup>Włączając zmniejszony poziom neutrofilii oraz granulocytopenię;

<sup>b</sup>Włączając anemię oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny;

<sup>c</sup>W większości raportowano przypadki 1. lub 2. stopnia.

<sup>d</sup>W tym 1 pacjentka charakteryzująca się zaburzeniami kardiologicznymi w momencie rozpoczęcia badania (baseline) oraz 6 pacjentek z wydłużeniem odcinka QTcF o ponad 60 msec.

Większość z tych pacjentek mogła kontynuować leczenie z zastosowaniem 600 mg RBC.

<sup>e</sup>AE 3–4. stopnia.

**Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii RBC + LTR vs PLC + LTR - Poszczególne zdarzenia niepożądane. Okres obserwacji: mediana 26,4 mies.**

Punkt końcowy	Ogółem				Zdarzenia 3. stopnia				Zdarzenia 4. stopnia			
	RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR		RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR		RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Neutropenia</b>	214/334 (64%)	16/330 (5%)	<b>13,21 [8,14; 21,46]</b>	<b>NNH = 1 [1; 1]</b>	139/334 (42%)	3/330 (1%)	<b>45,78 [14,74; 142,22]</b>	<b>NNH = 2 [2; 2]</b>	29/334 (9%)	0/330 (0%)	<b>58,30 [3,58; 950,13]</b>	<b>NNH = 11 [8; 17]</b>
<b>Nudności</b>	178/334 (53%)	101/330 (31%)	<b>1,74 [1,44; 2,11]</b>	<b>NNH = 4 [3; 6]</b>	8/334 (2%)	2/330 (1%)	3,95 [0,85; 18,47]	0,02 [-0,001; 0,04]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Zmęczenie</b>	138/334 (41%)	107/330 (32%)	<b>1,27 [1,04; 1,56]</b>	<b>NNH = 11 [6; 63]</b>	9/334 (3%)	3/330 (1%)	2,96 [0,81; 10,85]	0,02 [-0,002; 0,04]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Biegunka</b>	128/334 (38%)	81/330 (25%)	<b>1,56 [1,24; 1,97]</b>	<b>NNH = 7 [4; 14]</b>	8/334 (2%)	3/330 (1%)	2,63 [0,71; 9,84]	0,01 [-0,004; 0,03]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Łysienie</b>	115/334 (34%)	53/330 (16%)	<b>2,14 [1,61; 2,86]</b>	<b>NNH = 5 [4; 8]</b>	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Wymioty</b>	112/334 (34%)	55/330 (17%)	<b>2,01 [1,51; 2,67]</b>	<b>NNH = 5 [4; 9]</b>	12/334 (4%)	3/330 (1%)	<b>3,95 [1,13; 13,88]</b>	<b>NNH = 37 [20; 227]</b>	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	Ogółem				Zdarzenia 3. stopnia				Zdarzenia 4. stopnia			
	RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR		RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR		RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
<b>Ból stawów</b>	111/334 (33%)	108/330 (33%)	1,02 [0,82; 1,26]	0,01 [-0,07; 0,08]	2/334 (1%)	4/330 (1%)	0,49 [0,09; 2,68]	-0,01 [-0,02; 0,01]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]
<b>Zaparcia</b>	93/334 (28%)	71/330 (22%)	1,29 [0,99; 1,69]	0,06 [-0,002; 0,13]	4/334 (1%)	0/330 (0%)	8,89 [0,48; 164,52]	0,01 [-0,001; 0,03]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Ból głowy</b>	90/334 (27%)	69/330 (21%)	1,29 [0,98; 1,70]	0,06 [-0,004; 0,13]	1/334 (<1%)	2/330 (1%)	0,49 [0,05; 5,42]	-0,003 [-0,01; 0,01]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Uderzenia gorąca</b>	82/334 (25%)	84/330 (25%)	0,96 [0,74; 1,26]	-0,01 [-0,07; 0,06]	1/334 (<1%)	0/330 (0%)	2,96 [0,12; 72,50]	0,003 [-0,01; 0,01]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Ból pleców</b>	81/334 (24%)	67/330 (20%)	1,19 [0,90; 1,59]	0,04 [-0,02; 0,10]	10/334 (3%)	1/330 (<1%)	<b>9,88 [1,27; 76,75]</b>	<b>NNH = 37 [21; 129]</b>	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Kaszel</b>	77/334 (23%)	70/330 (21%)	1,09 [0,82; 1,45]	0,02 [-0,04; 0,08]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND
<b>Zmniejszenie liczby neutrofilii</b>	72/334 (22%)	4/330 (1%)	<b>17,78 [6,57; 48,12]</b>	<b>NNH = 4 [4; 6]</b>	53/334 (16%)	1/330 (<1%)	<b>52,37 [7,28; 376,44]</b>	<b>NNH = 6 [5; 8]</b>	3/334 (1%)	0/330 (0%)	6,92 [0,36; 133,38]	0,01 [-0,003; 0,02]
<b>Anemia</b>	69/334 (21%)	19/330 (6%)	<b>3,59 [2,21; 5,82]</b>	<b>NNH = 6 [5; 10]</b>	6/334 (2%)	4/330 (1%)	1,48 [0,42; 5,20]	0,01 [-0,01; 0,02]	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]
<b>Zmniejszenie apetytu</b>	69/334 (21%)	52/330 (16%)	1,31 [0,95; 1,82]	0,05 [-0,01; 0,11]	5/334 (1%)	1/330 (<1%)	4,94 [0,58; 42,06]	0,01 [-0,002; 0,03]	0/334 (0%)	0/330 (0%)	ND	ND

#### Komentarz analityka

W raporcie EPAR Kisqali przedstawiono informację, iż 113 pacjentów uczestniczących w badaniu MONALEESA-2 było poddanych hospitalizacji, 64/334 (19.2%) z ramienia przyjmującego RBC + LTR oraz 49/334 (14.7%) z ramienia przyjmującego PLC + LTR [RR=1,31 (95% CI: 0.93; 1.83), p=0.123, różnica nieistotna statystycznie. Obliczenia własne Agencji]. Większość hospitalizacji było związanych z wykorzystaniem oddziału intensywnej opieki medycznej (odpowiednio 19.2% vs 14.4%). Mediana czasu hospitalizacji wyniosła 6 dni w obu porównywanych grupach.

Dodatkowo wskazano, że czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (GCS-F, ang. granulocyte colony-stimulating factor), głównie filgrastym (u ok. 5 % pacjentów), podano 27/334 (8%) pacjentom z ramienia przyjmującego RBC + LTR oraz 1/334 (0.3%) pacjentom z ramienia przyjmującego PLC + LTR [RR=27 (95% CI: 3.69; 197.55), p=0.001 różnica istotna statystycznie. Obliczenia własne Agencji]. W dokumencie EPAR Kisqali nie zaprezentowano danych odnośnie średnie liczby dawek oraz długości trwania leczenia GCS-F.

## Porównanie pośrednie RBC +LTR vs Tamoksyfen (TMX)

### Zdarzenia niepożądane ogółem

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla zdarzeń niepożądanych ogółem wskazują na brak różnic istotnych statystycznie dla porównania rybocyklib + letrozol względem monoterapii tamoksyfenem. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii RBC + LTR vs TMX - Zdarzenia niepożądane ogółem

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs TMX
Mediana okresu obserwacji: 15,3 dla RBC + LTR vs LTR oraz 18 mies. dla TMX vs LTR			
AE ogółem	1,02 [0,99; 1,04]	0,97 [0,92; 1,01]	1,05 [0,998; 1,11]
Mediana okresu obserwacji: 26,4 dla RBC + LTR vs LTR oraz 32 mies. dla TMX vs LTR			
AE ogółem	1,02 [0,996; 1,04]	Bd	ND

### Przerwanie leczenia

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko przerwania leczenia podczas terapii rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem niż podczas monoterapii tamoksyfenem. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii RBC + LTR vs TMX - Przerwanie leczenia

Okres obserwacji: mediana		Zaprzestanie terapii ogółem, RR [95%CI]		
RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs TMX
15,3 mies.	18 mies.	0,76 [0,65; 0,90]	Bd	ND
26,4 mies.	32 mies.	0,82 [0,73; 0,91]	1,06 [1,02; 1,11]	<b>0,77 [0,69; 0,87]</b>

### Poszczególne zdarzenia niepożądane

Dla analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych odnotowano istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia nudności w grupie stosującej rybocyklib + letrozol względem monoterapii tamoksyfenem. Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia. Wyniki dla obydwu analizowanych okresów obserwacji były spójne. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii RBC + LTR vs TMX - Poszczególne zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	RBC + LTR vs LTR	TMX vs LTR	RBC + LTR vs TMX
Mediana okresu obserwacji: 15,3 dla RBC + LTR vs LTR oraz 18 mies. dla TMX vs LTR			
AE ogółem	1,02 [0,99; 1,04]	0,97 [0,92; 1,01]	1,05 [0,998; 1,11]
Nudności	1,81 [1,48; 2,21]	1,09 [0,80; 1,48]	<b>1,66 [1,15; 2,39]</b>
Zmęczenie	1,22 [0,98; 1,51]	1,06 [0,73; 1,54]	1,15 [0,74; 1,76]
Ból stawów	0,95 [0,74; 1,21]	0,92 [0,66; 1,28]	1,03 [0,68; 1,55]
Uderzenia gorąca	0,89 [0,67; 1,18]	0,86 [0,65; 1,16]	1,03 [0,68; 1,54]
Ból pleców	1,12 [0,82; 1,55]	1,03 [0,77; 1,37]	1,10 [0,71; 1,68]
Kaszel	1,09 [0,79; 1,50]	0,96 [0,66; 1,40]	1,13 [0,69; 1,86]
Mediana okresu obserwacji: 26,4 dla RBC + LTR vs LTR oraz 32 mies. dla TMX vs LTR			
AE ogółem	1,02 [0,996; 1,04]	Bd	ND
Nudności	1,74 [1,44; 2,11]	0,99 [0,74; 1,32]	<b>1,76 [1,25; 2,49]</b>
Zmęczenie	1,27 [1,04; 1,56]	1,02 [0,73; 1,43]	1,25 [0,84; 1,86]
Ból stawów	1,02 [0,82; 1,26]	0,94 [0,69; 1,28]	1,08 [0,74; 1,57]
Zaparcia	1,29 [0,99; 1,69]	1,07 [0,73; 1,57]	1,21 [0,76; 1,94]
Uderzenia gorąca	0,96 [0,74; 1,26]	0,88 [0,66; 1,17]	1,09 [0,74; 1,61]
Ból pleców	1,19 [0,90; 1,59]	1,05 [0,80; 1,38]	1,14 [0,77; 1,69]
Kaszel	1,09 [0,82; 1,45]	0,97 [0,69; 1,35]	1,12 [0,72; 1,74]

## Komentarz analityka Agencji

W badaniu PO25 nie raportowano wyników na temat wystąpienia wszystkich działań niepożądanych, które obserwowano podczas terapii rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem podczas badania MONALEESA-2 (patrz Tabela 28. „Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii RBC + LTR vs PLC + LTR - Poszczególne zdarzenia niepożądane. Okres obserwacji: mediana 15,3 mies.”), tym samym porównanie profilu bezpieczeństwa RBC + LTR vs TMX nie obejmuje wszystkich zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas terapii rybocyklibem.

### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

#### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przez analityków Agencji wyszukiwania weryfikacyjnego w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz typu badania (przeszukiwanie zostało przeprowadzone 25 października 2018 r.) odnaleziono dwie prace opublikowane po złożeniu przez Wnioskodawcę wniosku refundacyjnego (27.11.2017 r.), przedstawiające wyniki badania pierwotnego - MONALEESA-2.

Publikację Hortobagyi 2018, w której zaprezentowano wyniki badania MONALEESA-2: z mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 miesiący oraz pracę Verma 2018, w której przedstawiono wyniki dotyczące oceny jakości życia z badania MONALEESA-2. Wyniki ww. prac zostały przedłożone Agencji w analizie klinicznej Wnioskodawcy.

Ponadto w wyniku przeprowadzonego przez analityków Agencji wyszukiwania weryfikacyjnego odnaleziono sześć przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu Wnioskodawcy. Do przeglądów tych nie włączono nowych wyników badań dotyczących efektywności klinicznej rybocyklibu stosowanego w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do monoterapii letrozolem, które nie zostałyby przedstawione Agencji przez Wnioskodawcę w ramach analizy klinicznej. Krótką charakterystykę odszukanych prac wtórnych zamieszczono w tabeli poniżej.

Dodatkowo przedstawiono wybrane informacje zawarte w raporcie EPAR Kisqali.

**Tabela 33. Krótka charakterystyka prac wtórnych odnalezionych w ramach wyszukiwania Agencji**

Badanie	Temat	Metodyka	Wyniki / Wnioski
<b>Ayyagari 2018</b> <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals Corporation.	PFS w pierwszej linii leczenia terapią opartą na leczeniu endokrynnym wśród pacjentek po menopauzie z HR+ HER2-, przerzutowym rakiem piersi – metaanaliza sieciowa.	W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego zidentyfikowano badania RCT dot. pierwszej linii leczenia terapią opartą na leczeniu endokrynnym. Porównane parami ryzyka względne (HR, hazard ratio) i 95% przedziały ufności zostały otrzymane poprzez metaanalizę sieciową przy użyciu metody bayesowskiej. Wykonano analizę dla podgrup pacjentów z progresją choroby $\geq 12$ miesięcy od zakończenia terapii (neo)adjuwantowej anastrozolem lub letrozolem oraz podgrupy pacjentów zdiagnozowanych de novo, u których pierwotną diagnozą był przerzutowy rak piersi.	Do analizy włączono pięć badań klinicznych i pięć schematów terapeutycznych: RBC+IA, palbocyklib (PALB)+IA, FLW 250 (fulwestrant, dawka 250 mg)+IA, FLW 500 (dawka 500 mg) oraz IA. RBC+IA, PALB+IA, FLW 250, FLW 500 wykazały istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do terapii IA. Terapie RBC+IA wykazywała 30% i 29%, a terapie PALB+IA wykazywała 31% i 30% zmniejszenie ryzyka w zakresie PFS odpowiednio w stosunku do FLW 250+IA i FLW 500. Prawdopodobieństwo bycia najbardziej skuteczną terapią wyniosło 46% dla RBC+IA oraz 54% dla PALB+IA. W analizie podgrup dla pacjentów, u których progresja nastąpiła późno, RBC+IA zmniejszał ryzyko progresji o 4% w stosunku do PALB+IA, różnica ta nie była istotna statystycznie. U pacjentów zdiagnozowanych de novo PALB+IA i RBC+IA zmniejszały ryzyko w zakresie PFS o odpowiednio 29% i 40%, różnice te nie były istotne statystycznie. W obu analizach dla podgrup wszystkie terapie wykazywały istotne statystycznie zwiększenie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z IA.
<b>Hecht 2018</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak. Nie otrzymano	Przegląd inhibitorów CDK 4/6 w terapii HR+, HER2- zaawansowanego raka piersi.	Wykonano przegląd systematyczny z wykorzystaniem bazy PubMed, wyszukiwano prac opublikowanych od 2014 r. do czerwca 2018 r. Do przeglądu włączono	Palbocyklib, abemacyklib i rybocyklib wykazały znaczącą korzyść w skojarzeniu z IA, uzyskana poprawa (od 42% do 51% w medianie przeżycia wolnego od progresji) była podobna dla ocenianych terapii. W połączeniu z fulwestrantem inhibitor bitoru CDK 4/6 stosowane w leczeniu HR+ zaawansowanego raka piersi prowadziły do poprawy mediany PFS o 43% do 58% w porównaniu do samego

środków finansowych.		prace oceniające kliniczną efektywność inhibitorów CDK 4/6 w leczeniu zaawansowanego, hormonozależnego raka piersi.	fulwestrantu. Inhibitory CDK są stosunkowo dobrze tolerowane; jednak przerwanie leczenia w wyniku działań niepożądanych było największe w przypadku abemacyklbu. Inhibitory CDK powinny być stosowane w połączeniu z terapiami endokrynnymi w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Skuteczność trzech uwzględnionych leków jest podobna. Selekcja w obrębie klasy powinna uwzględniać działania niepożądane i interakcje lekowe.
<b>Messina 2018</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak. Nie otrzymano środków finansowych.	Inhibitory CDK4/6 w leczeniu HR+/HER2- zaawansowanego raka piersi, przegląd systematyczny i metaanaliza badań RCT.	Wykonano przegląd systematyczny z wykorzystaniem bazy Pubmed, Embase oraz Cochrane L brary z datą odcięcia – 30 czerwiec 2018 r. Dla każdego z włączonych badań oszacowano ryzyko względne (HR) i 95% przedział ufności dla PFS, a także iloraz szans (OR) dla parametru: ORR, działania niepożądane $\geq 3$ -4 stopnia i wystąpienie neutropenii 3-4 stopnia. Następnie wykonano metaanalizę z użyciem modelu efektów losowych.	Do badania włączono 8 badań RCT, w których uczestniczyło łącznie 4578 pacjentów z rakiem piersi. Dodanie inhibitora CDK 4/6 do terapii endokrynnych u pacjentów hormonowrażliwych (ang. endocrinesensitive) (HR=0.55, 95% CI 0.50–0.62) lub u pacjentów opornych na leczenie endokrynnie (HR=0.51, 95% CI 0.43–0.61) znacząco poprawiało przeżycie w zakresie PFS pacjentów z przerzutowym, HR+, HER2- rakiem piersi niezależnie od stanu menopauzalnego i miejsca lokalizacji przerzutów. Ponadto, inhibitory CDK 4/6 w połączeniu z terapią endokrynną znacząco poprawiały wyniki w zakresie ORR u pacjentów hormonowrażliwych (OR=0.62, 95% CI 0.52–0.73) lub u pacjentów opornych na leczenie endokrynnie (OR=0.33, 95% CI 0.24–0.47). Użycie leków z omawianej grupy było związane z istotnym zwiększeniem ryzyka działań niepożądanych 3-4 stopnia (OR=10.88, 95% CI 6.53–18.14). Nowe dane wskazują na nowy standard w leczeniu zaawansowanego raka piersi HR+/ HER2-, niezależnie od statusu menopauzalnego, wcześniejszego leczenia endokrynnego/chemioterapii, lokalizacji przerzutów. Jednak korzyści powinny być równoważone dłuższym czasem trwania leczenia, toksycznością i kosztami.
<b>Ramos-Esquivel 2018</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak. Nie otrzymano środków finansowych.	Inhibitory CDK 4/6 jako pierwsza linia leczenia HR+, przerzutowego raka piersi u kobiet po menopauzie: przegląd systematyczny i metaanaliza badań RCT III fazy.	Zidentyfikowano badania RCT III fazy w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego elektronicznych baz danych. Użyto modelu efektów losowych, aby dokonać metaanalizy wyników dla PFS w zakresie parametru HR przy użyciu metody odwrotności wariancji. Metoda Mantela-Haenszela została użyta do wyznaczenia wyniku metaanalizy dla OR dla parametru OR (overall response), CBR (clinical benefit rate) i działań niepożądanych związanych z zastosowaną terapią. Heterogeniczność oceniono za pomocą statystyki $Tau^2$ i $I^2$ .	W wyniku przeglądu do pracy włączono trzy badania RCT III fazy (n = 1827). Zastosowanie inhibitorów CDK 4/6 (abemacyklib, palbocyklib, rybocyklib) w połączeniu z IA było związane z istotnym wydłużeniem PFS w porównaniu do letrozolu lub anastrozolu w monoterapii (HR=0.57; 95% CI 0.50–0.65; p < 0.00001), przy braku znaczącej heterogeniczności między badaniami. Uzyskano także większy odsetek pacjentów w zakresie OR i CBR u pacjentów stosujących terapię skojarzoną w porównaniu do pacjentów stosujących IA w monoterapii. Działania niepożądane 3 lub wyższego stopnia związane z zastosowaną terapią częściej raportowano u pacjentów otrzymujących inhibitory CDK 4/6 (OR=7.51; 95% CI 6.01–9.38; p < 0.00001). Obserwowano głównie neutropenię, leukopenię oraz anemię.
<b>Rassy 2018</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak. Nie otrzymano środków finansowych.	Różne inhibitory posiadające ten sam punkt uchwytu w przerzutowym raku piersi, czy są jakieś różnice?	Wykonano metaanalizę sieciową przy użyciu metody statystyki częstościowej (ang. frequentist approach) i ogólnego porównania parami.	Połączenia inhibitora aromatazy z rybocyklibem, palbocyklibem lub abemacyklbem wykazywały zbliżoną efektywność. Terapie oparte na palbocyklibie były związane ze znacząco niższym ryzykiem przerwania leczenia w porównaniu z innymi lekami zarejestrowanymi w omawianym wskazaniu. W świetle braku dowodów pochodzących z bezpośrednich porównań, wyniki przedstawionej metaanalizy sieciowej reprezentują najlepsze dostępne dowody możliwe do wykorzystania przy wyborze I linii terapii przerzutowego luminalnego raka piersi.
<b>Zhang 2018</b> <u>Źródło finansowania:</u> Otrzymano wsparcie finansowe z grantu z Narodowej Fundacji Nauk	Efekty terapii endokrynnych stosowanych w pierwszej linii terapii pacjentów z hormonowrażliwym zaawansowanym rakiem piersi – metaanaliza sieciowa.	Przeszukano bazy: PubMed, EMBASE i Cochrane Library z datą odcięcia do 21 listopada 2017 roku. Do pracy włączano badania RCT, które oceniały skuteczność: TMX, ANS, LTR, EXE, FLW, PALB i RBC w monoterapii lub w skojarzeniu,	Odnaleziono 16 prac (opisujących wyniki 14 badań RCT) obejmujących 6 602 pacjentów leczonych 10 różnymi terapiami endokrynnymi stosowanymi w pierwszej linii terapii, spełniających kryteria włączenia. PALB+LTR wykazał przewagę nad ANS, LTR, EXE, FLW 500 mg i ANS+FLW 250 mg (HR=0,44, 95% CI: 0,33-0,58; HR=0,56, 95% CI: 0,45-0,68; HR=0,45, 95% CI: 0,32-0,61; HR=0,58, 95% CI: 0,42-0,81; HR=0,50; 95% CI: 0,37-0,68 odpowiednio). Jednakże brak jest znaczącej przewagi PALB+LTR nad RBC+LTR (HR=1,00, 95% CI: 0,72-1,39).

Przyrodniczych Chin		jako leczenie pierwszego rzutu. Wyniki metaanalizy przedstawiono w postaci OR lub HR i 95% przedziału ufności. Podstawowe parametry uwzględnione w analizie to ORR i PFS/TTP (czas do progresji, ang. time to progression).	Pod względem ORR, RBC+LTR jest bardziej skuteczny niż PALB+LTR (OR=1,30, 95% CI: 0,83-2,02). PALB+LTR oraz RBC+LTR mogą być optymalnym wyborem w I rzucie leczenia endokrynnego HR+/HER2-zaawansowanego raka piersi ze względu na wykazanie przewagi w zakresie PFS/TTP i ORR.
---------------------	--	---	--

W pracy Ayyagari 2018 i Zhang 2018 przedstawiono wyniki porównania pośredniego rybocyklidu stosowanego w skojarzeniu z letrozolem i monoterapii fulwestranem (w dawce zgodnej z zarejestrowaną w omawianym wskazaniu) w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Przedstawione wyniki wskazują, że zastosowanie RBC+LTR było związane z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby, w pracy Ayyagari 2018 HR= 0.71(0.52,0.98), natomiast w pracy Zhang 2018 HR= 0.58 (0.40–0.84).

### EPAR Kisqali

W raporcie EPAR Kisqali przedstawiono dane na temat czasu do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG pacjentek biorących udział w badaniu MONALEESA-2, czas ten był zbliżony pomiędzy ocenianymi grupami [HR = 0.917 (95% CI: 0.640, 1.314) p=0.319, test jednostronny].

Dodatkowo w EPAR Kisqali zaprezentowano dane na temat pierwszego i kolejnego rodzaju terapii stosowanej po wystąpieniu progresji choroby podczas terapii skojarzonej rybocyklid plus letrozol lub monoterapii letrozolem. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 34. Pierwsza linia leczenia przeciwnowotworowego po przerwaniu leczenia w badaniu MONALEESA-2**

Parametr	RBC + LTR	PLC +LTR
	n/N (%)	n/N (%)
Liczba pacjentów przerywających leczenie ogółem	203	246
Jakakolwiek terapia przeciwnowotworowa	172/203 (84,7%)	212/246 (86,2 %)
Chemioterapia	32/203 (15,8 %)	55/246 (22,4 %)
Chemioterapia + inne*	7/203 (3,4 %)	8/246 (3,3 %)
Wyłącznie hormonoterapia	90/203 (44,3 %)	87/246 (35,4 %)
Hormonoterapia + terapia celowana + inne <sup>^</sup>	37/203 (18,2)	58/246 (23,6 %)
Wyłącznie terapia celowana	6/203 (3,0 %)	2/246 (0,8 %)
Inne	0	2/246 (0,8 %)

\*zawiera pacjentów otrzymujących chemioterapię + hormonoterapię

<sup>^</sup> zawiera pacjentów otrzymujących hormonoterapię + terapię celowaną + inne

**Tabela 35. Druga linia leczenia przeciwnowotworowego po przerwaniu leczenia w badaniu MONALEESA-2**

Parametr	RBC + LTR	PLC +LTR
	n/N (%)	n/N (%)
Liczba pacjentów przerywających leczenie ogółem	203	246
Jakakolwiek terapia przeciwnowotworowa	45/203 (22,2 %)	68/246 (27,6 %)
Chemioterapia	20/203 (9,9 %)	36/246 (14,6 %)
Chemioterapia + inne*	4/203 (2,0 %)	7/246 (2,8 %)
Wyłącznie hormonoterapia	6/203 (3,0 %)	11/246 (4,5 %)
Hormonoterapia + terapia celowana <sup>^</sup>	12/203 (5,9 %)	11/246 (4,5 %)
Wyłącznie terapia celowana	2/203 (1,0 %)	2/246 (0,8 %)
Inne	1/203 (0,5 %)	1/246 (0,4 %)

\*zawiera pacjentów otrzymujących chemioterapię + hormonoterapię

<sup>^</sup> zawiera pacjentów otrzymujących hormonoterapię + terapię celowaną + inne

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

###### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólną ocenę profilu bezpieczeństwa produktu Kisqali oparto na danych uzyskanych od 898 pacjentów; 568 z tych pacjentów poddano ekspozycji na rybocyklib w zalecanej dawce 600 mg, wykorzystując zaproponowany schemat leczenia rybocyklibem w dawce 600 mg (dni 1-21 w 28-dniowym cyklu), a 381 pacjentów przyjmowało rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg podawanej raz na dobę.

Podane niżej informacje o bezpieczeństwie stosowania oparto na danych z badania klinicznego III fazy, w którym mediana czasu trwania ekspozycji na rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem wyniosła 13 miesięcy (u 58,1% pacjentów ekspozycja trwała  $\geq 12$  miesięcy).

Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych, bez względu na ich przyczynę, wystąpiło u 44,6% pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w skojarzeniu z letrozolem oraz trwale przerwanie leczenia zgłoszono u 7,5% pacjentów.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi i najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3/4 (zgłaszanymi z częstością odpowiednio  $\geq 20\%$  i  $\geq 2\%$ ), dla których częstość była wyższa w grupie Kisqali w skojarzeniu z letrozolem niż w grupie placebo w skojarzeniu z letrozolem, były odpowiednio neutropenia, leukopenia, ból głowy, ból pleców, nudności, uczucie zmęczenia, biegunka, wymioty, zaparcie, łysienie i wysypka oraz neutropenia, leukopenia, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, limfopenia, hipofosfatemia, wymioty, nudności, uczucie zmęczenia i ból pleców.

###### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące w badaniu klinicznym III fazy (Tabela 6) wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej klasie układów i narządów działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, poczynając od najczęstszych. W każdej grupie częstości działań niepożądanych wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości. Ponadto, poszczególne kategorie częstości podano według następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 36. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas terapii rybocyklibem wg ChPL Kisqali**

Działanie niepożądane	Częstość występowania
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Zakażenia układu moczowego	Bardzo często
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, limfopenia	Bardzo często
Małopłytkowość, gorączka neutropeniczna	Często
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Zmniejszony apetyt	Bardzo często
Hipokalcemia, hipokaliemia, hipofosfatemia	Często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Ból głowy, bezsenność	Bardzo często
<b>Zaburzenia oka</b>	
Nasilone łzawienie, suchość oka	Często
<b>Zaburzenia serca</b>	
Omdlenie	Często
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Duszność	Bardzo często
Krwawienie z nosa	Często
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha	Bardzo często
Zaburzenia smaku, niestrawność	Często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Hepatotoksyczność <sup>1</sup>	Często
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	



Łysienie, wysypka <sup>2</sup> , świąd	Bardzo często
Rumień	Często
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Ból pleców	Bardzo często
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, osłabienie, gorączka	Bardzo często
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby <sup>3</sup>	Bardzo często
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zmniejszenie masy ciała, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym	Często

<sup>1</sup>Hepatotoksyczność: uszkodzenie komórek wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby, hepatotoksyczność, niewydolność wątroby (jeden przypadek, który nie spowodował zgonu), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (jeden przypadek); <sup>2</sup>Wysypka: wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa; <sup>3</sup>Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby: zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Neutropenia

Neutropenia była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym (74,3%), natomiast spadek liczby neutrofilów stopnia 3 lub 4 (na podstawie wyników badań laboratoryjnych) zgłoszono u 59,6% pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w skojarzeniu z letrozolem w badaniu III fazy.

Wśród pacjentów, u których wystąpiła neutropenia w stopniu 2, 3 lub 4, mediana czasu do początku zdarzenia wyniosła 16 dni. Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia stopnia 3 lub wyższego (powrót do normy lub do stopnia <3) wyniosła 15 dni w grupie pacjentów przyjmujących rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem po wstrzymaniu leczenia i (lub) zmniejszeniu dawki i (lub) zakończeniu leczenia. Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u około 1,5% pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w badaniu III fazy. Należy poinformować pacjentów o konieczności niezwłocznego zgłaszania każdego przypadku gorączki.

W zależności od nasilenia, postępowanie z neutropenią obejmowało kontrolowanie wyników badań laboratoryjnych, wstrzymanie podawania leku i (lub) modyfikację dawki. Częstość przypadków zakończenia leczenia z powodu neutropenii była niska (0,9%).

#### Toksyczność dla wątroby i dróg żółciowych

W badaniu klinicznym III fazy zdarzenia toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe występowały u większego odsetka pacjentów przyjmujących rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo w skojarzeniu z letrozolem (odpowiednio, 24,0% i 13,6%), przy czym więcej przypadków zdarzeń stopnia 3 lub 4 zgłoszono w grupie pacjentów leczonych rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem (odpowiednio, 11,4% i 3,6%). Obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz. Zwiększenie aktywności AlAT stopnia 3 lub 4 (10,2% w porównaniu z 1,2%) i AspAT stopnia 3 lub 4 (6,9% w porównaniu z 1,5%) zgłoszono w grupie przyjmującej odpowiednio rybocyklib i placebo. Równoczesne zwiększenie aktywności AlAT i AspAT przekraczające trzykrotność górnej granicy normy oraz stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające dwukrotność górnej granicy normy, przy zachowanej prawidłowej aktywności fosfatazy zasadowej i przy braku zastoju żółci, wystąpiło u 4 (1,2%) pacjentów. W ciągu 154 dni od przerwania leczenia produktem Kisqali wartości te powróciły do normy u wszystkich pacjentów.

Zdarzenia wymagające wstrzymania leczenia i (lub) dostosowania dawki z powodu toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe zgłoszono u 8,4% pacjentów z grupy przyjmującej rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem, przede wszystkim z powodu zwiększonej aktywności AlAT (5,7%) i (lub) AspAT (4,5%). Leczenie produktem Kisqali w skojarzeniu z letrozolem z powodu nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby lub toksycznego działania na wątrobę zakończono odpowiednio u 3,0% i 0,6% pacjentów.

W badaniu klinicznym III fazy i w badaniu fazy Ib z rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem, odnotowano 83,8% (31/37) przypadków zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3 lub 4 w pierwszych 6 miesiącach leczenia. Wśród pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3 lub 4, mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 57 dni w grupie pacjentów leczonych rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem. Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia (do normalizacji lub osiągnięcia stopnia ≤ 2) wyniosła 24 dni w grupie pacjentów leczonych rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem.

#### Wydłużenie odstępu QT

W badaniu klinicznym III fazy przynajmniej jedno zdarzenie wydłużenia odstępu QT (w tym wydłużenie odstępu QT potwierdzone w EKG i omdlenie) wystąpiło u 7,5% pacjentów z grupy leczonej rybocyklibem w skojarzeniu

z letrozolem oraz u 2,4% pacjentów z grupy leczonej placebo w skojarzeniu z letrozolem. Przegląd danych z zapisów EKG (wynik w postaci średniej z trzech pomiarów) wykazał, że u 1 pacjenta (0,3%) wartość QTcF była większa niż 500 ms w stosunku do wyniku wyjściowego, a u 9 pacjentów (2,7%) odstępy QTcF były dłuższe od wyjściowych o ponad 60 ms. Nie zgłoszono przypadków częstoskurczu typu *torsade de pointes*. Wstrzymanie leczenia/dostosowanie dawki zgłoszono u 0,9% pacjentów z grupy leczonej rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem z powodu wydłużenia odstępu QT potwierdzonego w EKG i omdlenia.

Analiza centralna danych uzyskanych w badaniu EKG (wynik w postaci średniej z trzech pomiarów) ujawniła 11 pacjentów (3,3%) i 1 pacjenta (0,3%) z przynajmniej jednym odstępem QTcF >480 ms w porównaniu z wartością początkową odpowiednio w grupie leczonej rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem i w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z letrozolem. Wśród pacjentów z wydłużeniem QTcF >480 ms mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 15 dni, a zmiany te były odwracalne po wstrzymaniu leczenia i (lub) zmniejszeniu dawki.

### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA**

Nie odnaleziono komunikatów oraz ocen postmarketingowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania rybocyklibu na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków oraz Agencja Żywności i Leków (USA).

## **4.3. Komentarz Agencji**

W wyniku przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa rybocyklibu w I rzucie HR+, HER2-, zaawansowanego raka piersi Wnioskodawca przedstawił wyniki trzech prac: Kassem 2018, Costa 2017 oraz Polk 2017. Dla przeglądu systematycznego opracowań wtórnych przyjęto brak ograniczeń w stosunku do wyboru komparatora.

Badania wtórne zostały ocenione wg skali AMSTAR. Prace Costa 2017 oraz Kassem 2018 uzyskały 6/11 punktów i charakteryzowały się umiarkowaną jakością, natomiast praca Polk 2017 uzyskała 3/11 punktów i charakteryzowała się niską jakością. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki przedstawionych analiz wtórnych są spójne z wynikami przedstawionymi w AKL Wnioskodawcy.

**Tabela 37. Charakterystyka opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa rybocyklibu w zaawansowanym raka piersi włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy**

<b>Cel</b>	<b>Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy</b>	<b>Oceniane interwencje</b>	<b>Liczba badań (liczba pacjentek)</b>	<b>Główne wnioski</b>
<b>Kassem 2018</b>				
Ocena profilu toksyczności (zdarzenia hematologiczne) inhibitorów CDK 4/6 (PALB, RBC, abemacyklib) w leczeniu pacjentek z rakiem piersi.	PubMed, materiały konferencyjne ASCO i ESMO, San Antonio Breast Cancer Symposium (01.2010 – 06.2017), Google Scholar/ Przegląd systematyczny, Metaanaliza	PALB+LTR vs LTR, FLW + PALB vs FLW +PLC, PALB+LTR vs PLC+LTR, RBC+LTR vs PLC+LTR, FLW+abemacyklib vs FLW+PLC, abemacykl b+NSAI vs PLC+NSAI	6 RCT (3 178), w tym 2 RCT dotyczyło przerzutowego lub nawrotowego raka piersi (1 185), 4 RCT dotyczyło zaawansowanego raka piersi (1 993), w tym 1 RCT dotyczyło I linii terapii RBC+LTR vs PLC+LTR przerzutowego lub nawrotowego raka piersi.	Leczenie inhibitorami CDK 4/6 (PALB, RBC, abemacyklib) zwiększa ryzyko wystąpienia leukopenii, neutropenii, trombocytopenii i anemii ogółem oraz 3-4. stopnia. Analiza w podgrupach wykazała, że ty ko terapia PALB i abemacykl b zawiązana była ze zwiększonym ryzykiem anemii oraz trombocytopenii 3-4. stopnia, w przeciwieństwie do terapii RBC.
<b>Polk 2017</b>				
Ocena skuteczności oraz toksyczności specyficznych inhibitorów CDK4/6 (PALB, RBC, abemacyklib) w leczeniu pacjentek	PubMed (1966–2016), EMBASE (1980–2016), materiały konferencyjne ASCO (2013–2016) i San Antonio Breast Cancer Symposium	Różne terapie z użyciem PALB, RBC i abemacykl bu, w tym: RBC + LTR vs alpelis b + LTR vs RBC + LTR + alpelisib w terapii zaawansowanego stadium z przerzutami, RBC + LTR vs LTR	43 badania (14 113), w tym 11 RCT (1 845) dotyczyło przerzutowego raka piersi, 18 badań w toku dotyczyło zaawansowanego raka piersi (5 096), w tym 1 RCT (w toku) dotyczyło I linii terapii	Specyficzne CDK4/6 (PALB, RBC, abemacyklib) hamują progresję cyklu komórkowego. Obecnie trwają badania III fazy oceniające wszystkie trzy inhibitory. Hamowanie progresji choroby może stanowić korzyść dla wybranych populacji pacjentek, z tego względu istnieje pilna potrzeba prospektywnych badań z użyciem biomarkerów w celu identyfikacji populacji pacjentek, w których terapię inhibitorami CDK4/6 są/będą korzystne.

Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Oceniane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentek)	Główne wnioski
z rakiem piersi (terapia neo- i adjuwantowa, terapia zaawansowanego stadium)	(2013–2016), ClinicalTrials.gov oraz EU Clinical Trial Register (czerwiec 2016)/ Przegląd systematyczny	w terapii neo- i adjuwantowej wczesnego stadium (badanie w toku), RBC + LTR oraz BC + LTR vs LTR w terapii zaawansowanego stadium (badanie w toku)	RBC + LTR vs LTR przerzutowego raka piersi (650)	Ogólnie profil toksyczności inhibitorów CDK4/6 jest korzystny. Toksyczność wszystkich trzech inhibitorów CDK4/6 (PALB, RBC, abemacyklib) dotyczyła zdarzeń hematologicznych, w tym neutropenii będącej wynikiem mechanizmu działania tej grupy leków i uznanej za docelową, antyproliferacyjną odpowiedź. Obecne dane są jednak zbyt ograniczone by móc różnicować profil toksyczności tych związków. W przypadku RBC odnotowano względnie wysoki wskaźnik hiperglikemii 3 stopnia.
<b>Costa 2017</b>				
Ocena profilu toksyczności inhibitorów CDK4/6 (PALB, RBC) u pacjentek z guzami litymi	MEDLINE/PubMed (1946–03.2017), EMBASE (1947–03.2017), Cochrane Library (03.2017) /Przegląd systematyczny, Metaanaliza	PALB + LTR vs LTR, PALB + FLW vs FLW, PALB, RBC + LTR vs LTR	7 RCT (1 332), w tym 5 RCT dotyczyło przerzutowego raka piersi (1 244*), w tym 1 RCT dotyczyło I linii terapii RBC + LTR vs LTR przerzutowego raka piersi (334)	Leczenie inhibitorami CDK 4/6 (PALB, RBC) w monoterapii lub terapii skojarzonej z IA jest dobrze tolerowane. Terapia zwiększa ryzyko wystąpienia neutropenii 3–4. stopnia. Odnotowano rzadkie przypadki występowania gorączki neutropenicznej, zakażeń, nudności 3–4. stopnia, wymiotów oraz wysypki.

\*Do analizy włączono 1 206 spośród 1 244 pacjentek z przerzutowym rakiem piersi. Pozostałych 88 pacjentek stanowiło populację z zaawansowanym stadium mięsaka tkanek miękkich (59 pacjentek) oraz z nowotworami komórek rozrodczych (29 pacjentek).

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

„Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności rybocyklibu (Kisqali®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii I linii u kobiet:

- po menopauzie,
- z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania,
- z obecnością receptorów estrogenowych (ER) lub progesteronowych (PR), tj. z hormonowrażliwym rakiem piersi (HR+),
- z brakiem nadekspresji receptora HER2 (human epidermal growth factor receptor 2),
- z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

#### Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji Kisqali (rybocyklib) jest monoterapia tamoksyfenem (TMX) stosowana w zarejestrowanym schemacie i dawkowaniu oraz monoterapia inhibitorem aromatazy (IA) stosowana w zarejestrowanym schemacie i dawkowaniu (przy czym jako przedstawiciela IA wybrano LTR).

W ramach niniejszej analizy utożsamiono efektywność schematu RBC + IA z efektywnością RBC + LTR, wskazując, że nie ma różnic w skuteczności leków z grupy IA (LTR, ANS, EXE) w rozważanym wskazaniu.

#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy.

#### Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów efektywności (CEA).

W ramach porównania bezpośredniego RBC + LTR vs LTR wykazano istotną statystycznie przewagę RBC + LTR nad LTR w odniesieniu do: wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie przeprowadzonej przez badacza, jak również w ocenie niezależnej komisji oraz ogólnej odpowiedzi na leczenie. Wnioskodawca uznał, że profil bezpieczeństwa dla obu terapii był zbliżony. W związku z powyższym, tj. wykazaniem wyższej skuteczności RBC + LTR w porównaniu z LTR, analizę dla tego porównania przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost-utility analysis).

W ramach porównania pośredniego RBC + LTR vs TMX wykazano istotną statystycznie przewagę RBC + LTR nad TMX w odniesieniu do: wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (czasu do progresji choroby) zarówno w ocenie badacza, jak również w ocenie niezależnej komisji oraz ogólnej odpowiedzi na leczenie. W konsekwencji dla porównania RBC + IA (utożsamionej z RBC + LTR) vs TMX przeprowadzono również w formie analizy CUA.

W ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości RBC + LTR nad TMX w ramach porównania bezpośredniego. W związku z tym, w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. Cost-Utility Ratio).

#### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (40 lat).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przyjęto wariant alternatywny horyzontu odpowiadający medianie OS dla interwencji ocenianej, tj. 6 lat.

### Model

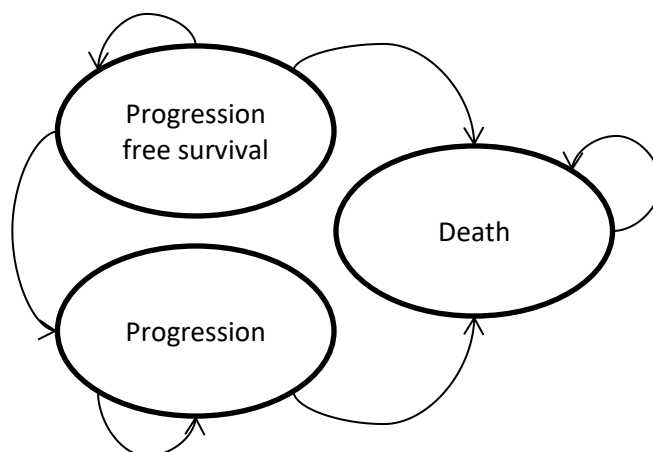
Model ekonomiczny został zaprojektowany jako model typu partitioned survival model. Składa się on z trzech stanów:

- bez progresji,
- progresja,
- zgon.

W ramach stanu „bez progresji” wyodrębniono dodatkowo podstany odpowiadające odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) i chorobie stabilnej. Podstany te zostały wyszczególnione w celu odzwierciedlenia różnic w jakości życia pacjentów bez progresji.

Pacjent w momencie rozpoczęcia modelowania przypisany jest do stanu „bez progresji”, z którego może następnie przejść do podstanu „odpowiedzi”, podstanu „choroby stabilnej”, stanu „progresji” lub stanu „zgonu”. Przejście do stanu „progresji” wiąże się z obniżeniem jakości życia. W ramach stanu „progresji” uwzględniono wyniki kliniczne osiągnięte przez pacjentów podczas drugiej i kolejnej linii leczenia. Pacjenci znajdujący się w stanie „progresji” mają możliwość przejścia do stanu „zgonu” lub pozostania w tym samym stanie. Stan „zgonu” jest stanem pochłaniającym, co oznacza, że pacjenci wchodzący do tego stanu pozostają w nim do końca horyzontu analizy.

Całkowite koszty i efekty zdrowotne zostały oszacowane na podstawie odsetków pacjentów w poszczególnych stanach w kolejnych cyklach oraz kosztów i użyteczności przypisanych do tych stanów. W modelu przyjęto cykl długości 1 miesiąca (12 cykli w roku) ze względu na okresowość terapii RBC w ramach pierwszej linii leczenia raka piersi, która obejmuje 21 dni podania leku i 7 dni przerwy w terapii.



Rysunek 3. Struktura modelu Wnioskodawcy

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

##### Charakterystyka pacjentów

W niniejszej analizie uwzględniono populację pacjentów spełniającą kryteria kwalifikacji do leczenia rybocyklibem w ramach wnioskowanego programu lekowego: kobiety po menopauzie z uogólnionym rakiem piersi, lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych (ER+/PR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

##### Dawkowanie ocenianych technologii medycznych

Zgodnie z ChPL dla leku Kisqali dawka rybocyklibu wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni.

Zgodnie z projektem programu lekowego początkowa dawka Kisqali wynosi 600 mg dziennie, a następnie może być zredukowana do 400 mg lub 200 mg dziennie. Odsetki pacjentów stosujące poszczególne dawki leku w kolejnych cyklach określono na podstawie danych z badania MONALEESA 2.

Zgodnie z ChPL dla leku Letrozol zalecana dawka letrozolu u dorosłych to 2,5 mg raz na dobę. Nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentek w podeszłym wieku.

Źródło: ChPL Letrozol <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kisqali> (dostęp 05.11.2018)

Zgodnie z ChPL dla leku Tamoksyfen zalecana dawka dobową tamoksyfenu wynosi 20–40 mg. Dawka 20 mg jest zazwyczaj wystarczająca.

Źródło: ChPL Tamoksyfen [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Tamoxifen\\_Sandoz\\_tab\\_pow.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Tamoxifen_Sandoz_tab_pow.pdf) (dostęp 05.11.2018)

#### Wyniki analizy efektywności klinicznej porównywanych interwencji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 2 badania z randomizacją, w tym:

- 1 badanie RCT dla porównania RBC + LTR vs LTR (MONALEESA-2),
- 1 badanie RCT dla porównania LTR vs TMX (PO25) umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem dla RBC vs TMX poprzez wspólną grupę referencyjną LTR.

W ramach porównania bezpośredniego RBC + LTR vs LTR wykazano istotną statystycznie przewagę RBC + LTR nad LTR w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie przeprowadzonej przez niezależną komisję, (HR = 0,564 [0,415; 0,767]), jak również w ocenie badacza (HR = 0,568 [0,457; 0,704]),
- obiektywna odpowiedź na leczenie (RR = 1,48 [1,20; 1,82]; NNT = 8 [5; 16]).

W ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości RBC + LTR nad TMX w ramach porównania bezpośredniego.

W ramach porównania pośredniego RBC + LTR vs TMX wykazano istotną statystycznie przewagę RBC + LTR nad TMX w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (czasu do progresji choroby) zarówno w ocenie badacza (HR = 0,41 [0,31; 0,53]), jak również w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,41 [0,29; 0,57]),
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie (RR = 2,26 [1,67; 3,07]).

W konsekwencji dla porównania RBC + IA (utożsamionej z RBC + LTR) vs TMX przeprowadzono również CUA.

#### Przeżycie wolne od progresji

##### RBC + IA vs LTR

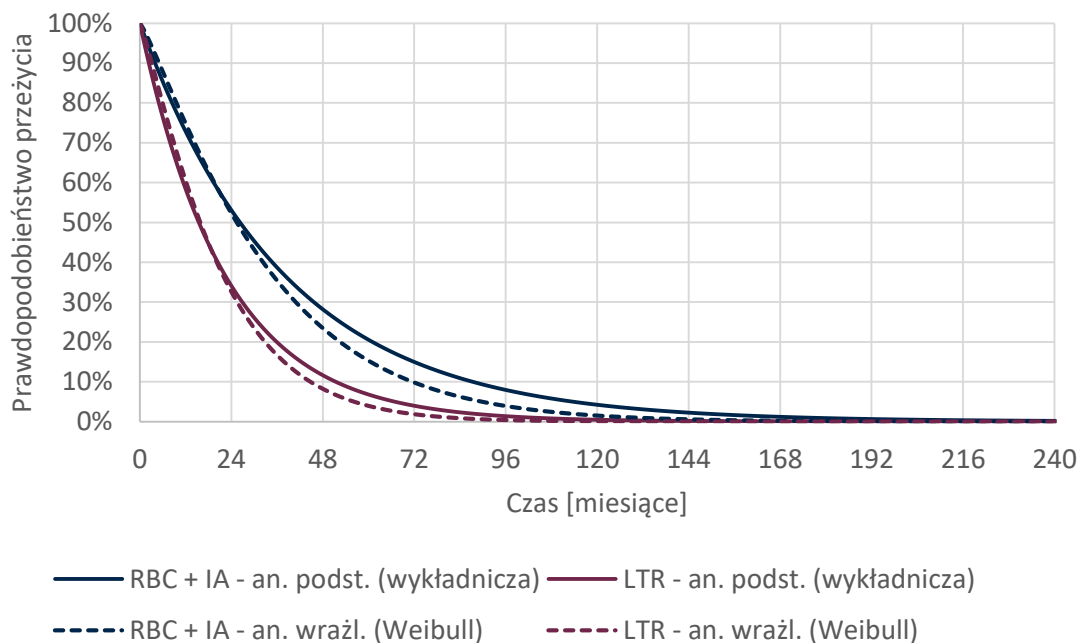
Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji dla porównania RBC + IA vs LTR zaczerpnięto z badania MONALEESA-2.

Autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili walidację ekstrapolacji PFS przeprowadzonej dla wcześniejszego punktu odcięcia (tj. punktu odcięcia w styczniu 2016 roku) wśród ekspertów klinicznych. Zdaniem ekspertów kształt krzywej PFS ogólnie najlepiej odzwierciedlają krzywe log normalna i log-logistyczna, dla których tempo progresji rośnie do poziomu maksymalnego, a następnie maleje w czasie. Uzasadnieniem takiego zachowania krzywej jest obecność szybko rosnących nowotworów, w przypadku których następuje szybka progresja podczas leczenia, natomiast pozostałe, wolniej rosnące nowotwory przekładają się na długoterminowe przeżycie bez progresji. Zdaniem ekspertów 5-letnie przeżycie wolne od progresji powinno wynosić ok. 8-10%, natomiast 10 letnie – ok. 1-2% w przypadku terapii LTR. Zastosowanie dodatkowo inhibitora CDK4/6 powinno podwoić odsetki PFS, skutkując poziomem 16-20% po 5 latach i 2-4% po 10 latach.

Według Wnioskodawcy porównując dopasowane krzywe z opinią ekspertów, można stwierdzić, że krzywe log-logistyczna, uogólniona gamma i log-normalna nie pozwalają na wiarygodną ekstrapolację PFS (prognozowany odsetek pacjentów bez progresji po 10 latach dla tych krzywych jest wynosić ponad 4%). Modelami najlepiej odzwierciedlającymi opinie ekspertów są modele z użyciem funkcji sklepanych oraz krzywe wykładnicze i Weibulla, przy czym najbliższe oszacowania uzyskano z zastosowaniem krzywej wykładniczej. Ponadto, również w analizie dla palbocyklibu (innego leku z grupy inhibitorów CDK4/6) ocenianej przez NICE, ERG (evidence review group) uznała, że analizowanym wskazaniu krzywa wykładnicza jest bardziej właściwą niż krzywa Weibulla do modelowania PFS.

W konsekwencji, w ramach analizy podstawowej Wnioskodawca uwzględnił krzywą wykładniczą, natomiast w ramach analizy wrażliwości krzywą Weibulla.

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe PFS uwzględnione w analizie Wnioskodawcy.



**Rysunek 4. Przeżycie wolne od progresji – krzywe uwzględnione w analizie Wnioskodawcy**

#### RBC + IA vs TMX

Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio RBC + IA i TMX. W ramach analizy przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie badań MONALEEESA-2 (dla porównania RBC + IA vs LTR) oraz badania PO25 (dla porównania LTR vs TMX).

W ramach analizy podstawowej przyjęto dane dla PFS z badania Paridaens 2008 przyjmując, że względna efektywność TMX vs EXE jest taka jak TMX vs LTR. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane dla TTP z badania PO25.

Ze względu na konstrukcję oryginalnego modelu, krzywą PFS dla TMX zaimplementowano uwzględniając HR dla porównania TMX vs LTR, aplikując go do krzywej PFS dla LTR z badania MONALEEESA-2.

Podsumowując porównanie RBC + IA vs TMX Wnioskodawca przeprowadził w oparciu o:

- ekstrapolację krzywej PFS dla RBC + IA z badania MONALEEESA-2,
- krzywą PFS dla TMX wyznaczoną na podstawie ekstrapolacji krzywej PFS dla LTR z badania MONALEEESA-2 i przekształconej z zastosowaniem HR dla porównania TMX vs LTR na podstawie badania Paridaens 2008 (lub PO25 w analizie wrażliwości).

#### Przeżycie całkowite

##### RBC + IA vs LTR

Dane dotyczące przeżycia całkowitego dla porównania RBC + IA vs LTR zaczerpnięto z badania MONALEEESA-2.

Podobnie jak w przypadku PFS, autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili walidację dopasowanych krzywych OS wśród ekspertów klinicznych. Podobnie jak w przypadku PFS eksperci wskazali na krzywą log-normalną i log-logistyczną jako potencjalnie najlepiej odzwierciedlające rzeczywiste przeżycie. Zdaniem ekspertów odsetki 5-letniego przeżycia wynoszą ok. 20-30%, natomiast 10 letniego – kilka procent, w przypadku terapii LTR.

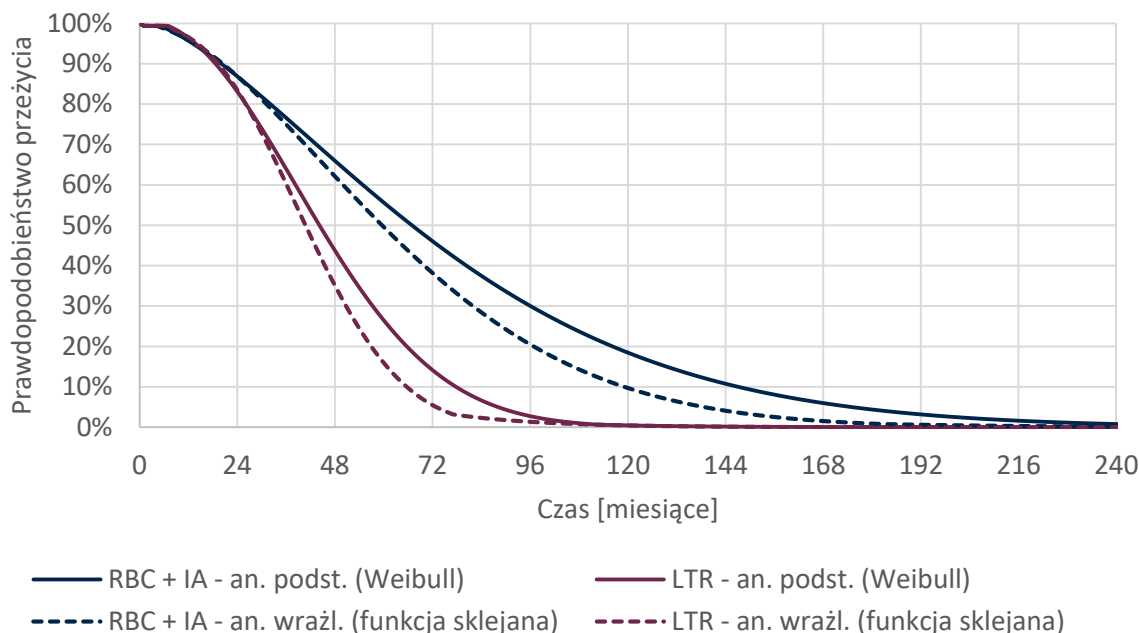
W ramieniu LTR długoterminowe odsetki OS prognozowane przez krzywe wykładniczą, log-normalną oraz log-logistyczną są znacznie wyższe niż opinia ekspertów i dane literaturowe. Spośród pozostałych krzywych, najbardziej wiarygodne dopasowanie dla LTR uzyskano z zastosowaniem krzywych Weibulla, Gompertza oraz modelu z użyciem funkcji sklepanej o 1 węźle.

Modelowanie z zastosowaniem krzywej Gompertza prowadzi do niedoszacowania OS – 5-letni odsetek OS wynosi wówczas 3,8% dla terapii LTR, podczas gdy dane literaturowe wskazują, że odsetek ten wynosi

16,3-44%. Ponadto ekstrapolacja z zastosowaniem krzywych Gompertza prowadzi do nielogicznej zależności między PFS i OS – krzywa OS jest niżej niż krzywa PFS.

Ostatecznie, w świetle powyższych argumentów, uwzględniając przy tym kryterium przeprowadzania ekstrapolacji w oparciu o standardowe rozkłady (o ile prowadzą do wiarygodnych wyników) w ramach analizy podstawowej uwzględniono krzywe Weibulla. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono ekstrapolację w oparciu o model z użyciem funkcji sklejaney o 1 węźle.

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe OS uwzględnione w niniejszej analizie.



**Rysunek 5. Przeżycie całkowite – krzywe uwzględnione w analizie**

#### RBC + IA vs TMX

Podobnie jak w przypadku PFS, ze względu na konstrukcję oryginalnego modelu krzywą OS dla TMX zaimplementowano uwzględniając HR dla porównania TMX vs LTR, aplikując go do krzywej OS dla LTR z badania MONALEESA-2.

Porównanie RBC + IA vs TMX przeprowadzono w oparciu o:

- ekstrapolację krzywej OS dla RBC + IA z badania MONALEESA-2,
- krzywą OS dla TMX wyznaczoną na podstawie ekstrapolacji krzywej OS dla LTR z badania MONALEESA-2 i przekształconej z zastosowaniem HR dla porównania TMX vs LTR na podstawie badania PO25.

#### Czas trwania terapii

W ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawcy wykorzystano krzywą czasu trwania terapii (TTD, time to treatment discontinuation) dla RBC z badania MONALEESA-2 (dane niepublikowane, zaimplementowane w oryginalnym modelu). Według Wnioskodawcy takie podejście zapewnia właściwe odzwierciedlenie wpływu działań niepożądanych na czas trwania terapii i innych czynników wpływających na czas leczenia.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono ten sam typ krzywej jak przy ekstrapolacji PFS, tj. krzywą wykładniczą. W ramach analizy wrażliwości przyjęto, że pacjenci leczenie są do progresji choroby, tj. utożsamiano krzywą TTD z krzywą PFS.

#### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów. W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,



- koszty monitorowania terapii,
- koszty kolejnych linii,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

#### Koszty leków

##### Kisqali (rybocyklib)

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib) (63 tabletki w dawce 200 mg) w ramach uzgodnionego programu lekowego z ceną zbytu netto na poziomie [redacted] za opakowanie preparatu Kisqali zawierające 63 tabletki w dawce 200 mg.

Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
Kisqali®, 63 x 200 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Preparat	Opakowanie	[redacted]	[redacted]
Kisqali®	[redacted]	[redacted]	[redacted]

#### Koszty pozostałych leków

W poniższej tabeli zestawiono miesięczne koszty terapii uwzględnionymi komparatorami.

**Tabela 40. Miesięczne koszty terapii komparatorami – analiza podstawowa**

Substancja	Dzienna dawka	Bez RSS				Z RSS			
		Koszt za mg [PLN]		Koszt za miesiąc [PLN]		Koszt za mg [PLN]		Koszt za miesiąc [PLN]	
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Tamoksyfen	20 mg	0,02	0,02	14,23	14,72	0,02	0,02	14,23	14,72
Letrozol	2,5 mg	0,00	0,87	0,00	65,98	0,00	0,87	0,00	65,98
Anastrozol	1 mg	0,00	2,38	0,00	72,54	0,00	2,38	0,00	72,54
Eksemestan	25 mg	0,00	0,11	0,00	80,58	0,00	0,11	0,00	80,58
IA – średnia	-	-	-	0,00	69,11	-	-	0,00	69,11

#### Użyteczność stanów zdrowia

W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące dane:

- Dla stanu „bez progresji” uwzględniono dane z badania MONALEESA-2. Dane te odzwierciedlają jakość życia pacjentów z populacji docelowej stosujących uwzględnione w analizie interwencje.
- Dla stanu „progresja” uwzględniono dane z badania Lloyd 2006. W badaniu MONALEESA-2 określono użyteczność stanu zdrowia pacjentów w momencie progresji, zatem uzyskane dane nie odzwierciedlają bardziej zaawansowanego stanu chorób. Świadczy o tym również niewielka różnica w jakości życia między stanem „bez progresji”, a stanem „progresji” ([redacted] w badaniu MONALEESA-2, w porównaniu z 0,185 z badania Lloyd 2006). Podobne podejście zastosowano również w analizach ekonomicznych dla palbocyklibu oraz ewerolimusu stosowanych w raku piersi ocenianych przez NICE.

- Nie uwzględniono spadków użyteczności związanych z wystąpieniem AE – założono, że wpływ AE na jakość życia jest uwzględniony w ramach użyteczności stanu „bez progresji”.

W ramach analizy wrażliwości rozważano następujące scenariusze:

- Scenariusz 3a: uwzględniono dane dla stanu „bez progresji” na podstawie wyników badania MONALEESA-2 z zastosowaniem polskich norm użyteczności,
- Scenariusz 3b: uwzględniono dane dla stanu „progresja” na podstawie wyników badania MONALEESA-2,
- Scenariusz 3c: uwzględniono dane dla stanu „bez progresji” i „progresja” na podstawie badania Hudgens 2016,
- Scenariusz 3d: uwzględniono spadki użyteczności związane z AE.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności przyjęte w analizie.

**Tabela 41. Użyteczność stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie**

Stan	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości, scenariusz 3a	Analiza wrażliwości, scenariusz 3b	Analiza wrażliwości, scenariusz 3b
Bez progresji, CR + PR				
Bez progresji, SD				
Progresja				

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Szczegółowe dane wejściowe do modelu przedstawiono w analizie Wnioskodawcy – rozdz. 3. „DANE ŹRÓDŁOWE”.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej


**Tabela 42. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania RBC + IA vs LTR i RBC + IA vs TMX**



Zgodnie z analizą Wnioskodawcy, ze względu na małe różnice w wynikach dla uwzględnionych perspektyw, w AWA przedstawiono wyniki analizy podstawowej wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent znajdują się w rozdz. 4.2.2. „Perspektywa NFZ + pacjent” analizy Wnioskodawcy.

Oszacowane dla populacji docelowej średnie koszty leczenia jednego pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ wynoszą:



### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Zgodnie z analizą Wnioskodawcy, ze względu na małe różnice w wynikach dla uwzględnionych perspektyw, w AWA przedstawiono wyniki analizy wrażliwości wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

#### Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- kosztów leków,
- użyteczności,
- przeżycia wolnego od progresji,
- przeżycia całkowitego,
- czasu trwania terapii RBC + IA,
- kosztów leczenia działań niepożądanych,
- horyzontu czasowego.

Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 46. Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości Wnioskodawcy**

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych
2	Koszty LTR, ANS i EXE (nierefundowane przez NFZ w pierwszej linii terapii)	Refundowane przez NFZ w pierwszej linii terapii
3a	Użyteczności (MONALEESA-2, Lloyd 2006, bez uwzględnienia spadków użyteczności dla AE)	Dane dla stanu „bez progresji” z badania MONALEESA-2 z uwzgl. polskich norm
3b		Dane dla stanu „progresja” z badania MONALEESA-2
3c		Alternatywny zestaw danych – Hudgens 2016
3d		Z uwzględnieniem spadków użyteczności dla AE z Hudgens 2014
4	Krzywa PFS (krzywa wykładnicza)	Krzywa Weibulla
5a	Krzywa OS (krzywa Weibulla)	Model z użyciem funkcji sklejaną o 1 węźle
5b	Krzywa OS (różne krzywe dla interwencji i komparatorów)	Jednakowa krzywa dla interwencji i wszystkich komparatorów
6	Krzywa TTD dla RBC + IA (krzywa wykładnicza dopasowana do danych z badania MONALEESA-2)	Krzywa TTD utożsamiona z krzywą PFS
7	HR dla PFS dla porównania TMX vs LTR (1,15)	1,39
8	Koszty AE (bez uwzględnienia neutropenii)	Z uwzględnieniem neutropenii
9	Horyzont czasowy (dożywni)	6 lat

**Tabela 47. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – scenariusze, dla których wartości zmian współczynników ICUR były największe [PLN/QALY]**

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Wyniki analizy probabilistycznej

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim krytycznym, wg autorów modelu, parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach AE dotyczącym skuteczności, kosztów oraz użyteczności. W toku przeprowadzania probabilistycznej analizy wrażliwości Wnioskodawca wykonał 1 000 symulacji.

#### RBC + IA vs LTR



Poniżej przedstawiono wykres scatter plot probabilistycznej analizy wrażliwości dla scenariusza [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego.



#### RBC + IA vs TMX



Poniżej przedstawiono wykres scatter plot probabilistycznej analizy wrażliwości dla scenariusza [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego.



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 48. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populację docelową dla RBC + IA stanowią kobiety po menopauzie z uogólnionym rakiem piersi, lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych (ER+/PR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Kisqali (rybocyklib) są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Biorąc pod uwagę argumenty przytoczone w rozdz. 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”, tj. w części dotyczącej analizy klinicznej, w ramach analizy kosztów-użyteczności zasadnym byłoby dodatkowo wykonywać porównanie preparatu Kisqali (rybocykl b) z fulwestrantem w leczeniu I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi, co odzwierciedlałoby w pełni aktualne wytyczne praktyki klinicznej. Dodatkowo w jednej z opinii ekspertów wskazano, że fulwestrant jest aktualnie stosowany przez 50% pacjentów z populacji docelowej.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W ramach porównania bezpośredniego RBC + LTR vs LTR wykazano istotną statystycznie przewagę RBC + LTR nad LTR w odniesieniu do: wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie przeprowadzonej przez badacza, jak również w ocenie niezależnej komisji oraz ogólnej odpowiedzi na leczenie. W związku z powyższym, tj. wykazaniem wyższej skuteczności RBC + IA w porównaniu z LTR, analizę dla tego porównania przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. W ramach porównania pośredniego RBC + LTR vs TMX wykazano istotną statystycznie przewagę RBC + LTR nad TMX w odniesieniu do: wydłużenia przeżycia wolnego od progresji

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		choroby (czasu do progresji choroby) zarówno w ocenie badacza, jak również w ocenie niezależnej komisji oraz ogólnej odpowiedzi na leczenie. W konsekwencji dla porównania RBC + IA vs TMX przeprowadzono również CUA. Dodatkowo patrz komentarz w rozdz. 5.3.1. AWA „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy. Wnioskodawca przyjął, że LTR, ANS i EXE nie są finansowane przez NFZ w populacji docelowej niniejszej analizy. W konsekwencji w ramach analizy podstawowej przyjęto, że koszty terapii ww. lekami są ponoszone jedynie przez pacjenta.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano RCT MONALEESA-2 umożliwiające bezpośrednie porównanie RBC + LTR vs LTR. Natomiast nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości RBC + LTR nad TMX w ramach porównania bezpośredniego. Odnaleziono RCT PO25 dla porównania LTR vs TMX umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego RBC vs TMX poprzez wspólną grupę LTR. Ograniczenia porównania pośredniego przedstawiono w AKL Wnioskodawcy oraz rozdziale 4.1.4. AWA „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	W analizie ekonomicznej przyjęto 40 letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywnotniemu. Mediana wieku pacjentów włączonych do modelu wynosi 62,0 lata. Dane na temat przeżycia w modelu Wnioskodawcy wskazują, że po ok. 20 latach zmarło 100% pacjentów w grupie stosującej rybocykl b w skojarzeniu z letrozolem.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony poprawnie. W celu oszacowania ilorazu kosztów i efektów w ramach analizy podstawowej wykorzystano dane z badania MONALEESA-2 (dla stanu „bez progresji”) oraz wartości użyteczności przedstawione w publikacji Lloyd 2006 (dla stanu „progresja”). Jednocześnie nie uwzględniono spadków użyteczności związanych z wystąpieniem AE.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

#### **Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:**

- „Parametry dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji dla porównywanych interwencji określono na podstawie danych z badań klinicznych. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywnotnim konieczna była ich ekstrapolacja.
- Dla przeżycia całkowitego stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy między terapią RBC + IA i LTR. Wynika to jednak najprawdopodobniej z niedojrzałości danych. Opublikowane badania wskazują na korelację między PFS i OS w zaawansowanym raku piersi. W konsekwencji uprawnione jest modelowanie przy założeniu zróżnicowanych danych dla OS zgodnie z wynikami badania MONALEESA-2.

- Przeżycie wolne od progresji dla TMX określono na podstawie HR pochodzącego z badania porównującego TMX i EXE (ze względu na brak danych dot. PFS w badaniu PO25 porównującym TMX i LTR). Zgodnie z wnioskami z analizy problemu decyzyjnego skuteczność wszystkich leków z grupy inhibitorów aromatazy (LTR, ANS i EXE) jest jednakowa, zatem przyjęte założenie nie wpływa na wiarygodność wyników.
- W analizie podstawowej zastosowano użyteczności z badania MONALEESA-2 wyznaczone z zastosowaniem algorytmu brytyjskiego, pomimo dostępności danych pozwalających na wyznaczenie użyteczności adaptowanych do preferencji społeczeństwa polskiego, co jest rekomendowane w wytycznych AOTMiT. Zastosowane podejście ma jednak charakter konserwatywny. W celu określenia terapii stosowanych w drugiej linii wykorzystano dane z analizy dla ewerolimusu przełożonej AOTMiT. Populacja docelowa tej analizy nie jest całkowicie zgodna z populacją docelową niniejszej analizy. Jednak w świetle braku alternatywnych danych dot. terapii stosowanych w drugiej linii terapii zaawansowanego raka piersi w Polsce wykorzystane dane cechują się maksymalnym możliwym poziomem wiarygodności.
- Nie odnaleziono danych dotyczących stosowania terapii w trzeciej linii terapii w Polsce. W konsekwencji uwzględniono dane przyjęte w oryginalnym modelu.”

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest porównanie kosztów zastosowania rybocyklibu w stosunku do monoterapii tamoksyfenu (TMX) oraz monoterapii inhibitorem aromatazy (IA) (jako przedstawiciela IA wybrano LTR) w terapii I linii u kobiet: po menopauzie, z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z obecnością receptorów estrogenowych (ER) lub progesteronowych (PR), tj. z hormonowrażliwym rakiem piersi (HR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 (human epidermal growth factor receptor 2), z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

#### Ocena wyboru techniki analitycznej

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami analizy efektywności klinicznej:

- w ramach porównania bezpośredniego RBC + LTR vs LTR wykazano istotną statystycznie przewagę RBC + LTR nad LTR w odniesieniu do: wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie przeprowadzonej przez badacza, jak również w ocenie niezależnej komisji oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie;
- w ramach porównania pośredniego RBC + LTR vs TMX wykazano istotną statystycznie przewagę RBC + LTR nad TMX w odniesieniu do: wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (czasu do progresji choroby) zarówno w ocenie badacza, jak również w ocenie niezależnej komisji oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Jednocześnie przeprowadzona przez Wnioskodawcę analiza kliniczna dla porównania RBC + LTR z LTR oraz RBC + LTR z TMX wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do przeżycia całkowitego.

Ponadto w badaniu MONALEESA-2 nie stwierdzono istotnych statystycznie ani klinicznie różnic pomiędzy RBC + LTR i LTR odnośnie do ogólnej oceny jakości życia.

W badaniu PO25 nie oceniano jakości życia pacjentek przez co niemożliwe było dokonanie porównania RBC + LTR z TMX.

Ze względu na brak różnic istotnych statystycznie odnośnie OS i jakości życia dla porównania RBC + LTR z LTR oraz RBC + LTR z TMX oraz niepewność związaną z modelowaniem wyników poza horyzont badania istnieją wątpliwości odnośnie wnioskowania z CUA.

#### Wybór komparatorów

Wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny, jako komparator wybrano monoterapię tamoksyfenem (TMX) oraz monoterapię inhibitorem aromatazy (IA) (jako przedstawiciela IA wybrano LTR).

Wszystkie ww. preparaty zostały dopuszczone do stosowania w Polsce w I linii leczenia hormonowrażliwego raka piersi w stadium zaawansowanym lub uogólnionym, przy czym refundacją w Polsce objęty jest wyłącznie TMX.

Biorąc pod uwagę argumenty przytoczone w rozdz. 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”, tj. w części dotyczącej analizy klinicznej, Wnioskodawca w ramach analizy kosztów-



użyteczności powinien dodatkowo wykonywać porównanie preparatu Kisqali (rybocyklib) z fulwestrantem, co odzwierciedlałoby w pełni aktualne wytyczne praktyki klinicznej. Fulwestrant jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C – załącznik C.27. i zgodnie z ChPL Faslodex wskazany jest w monoterapii do leczenia raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u kobiet po menopauzie wcześniej nieleczonych terapią hormonalną. Dodatkowo w opinii jednego z ekspertów wskazano, że fulwestrant jest aktualnie stosowany przez 50% pacjentów z populacji docelowej.

#### Horyzont czasowy

W analizie ekonomicznej przyjęto 40 letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywności. Mediana wieku pacjentów włączonych do modelu wynosi 62,0 lata. Dane na temat przeżycia w modelu wnioskodawcy wskazują, że po ok. 20 latach zmarło 100% pacjentów w grupie stosującej rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem. Dla porównania w grupie pacjentów stosujących IA po ok. 10 latach zmarło 100% pacjentów.

#### Struktura modelu

Wnioskodawca przedstawił model typu partitioned survival model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel. Składa się on z trzech stanów: bez progresji, progresja, zgon. Wnioskodawca analizował bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów, tj. koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty kolejnych linii, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty opieki terminalnej.

#### Wartości użyteczności

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony poprawnie. W celu oszacowania ilorazu kosztów i efektów w ramach analizy podstawowej wykorzystano dane z badania MONALEESA-2 (dla stanu „bez progresji”) oraz wartości użyteczności przedstawione w publikacji Lloyd 2006 (dla stanu „progresja”).

### **5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu**

#### Skuteczność kliniczna

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano RCT MONALEESA-2 umożliwiające bezpośrednie porównanie RBC + LTR vs LTR.

Natomiast nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości RBC + LTR nad TMX w ramach porównania bezpośredniego.

Odnaleziono RCT PO25 dla porównania LTR vs TMX umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego RBC vs TMX poprzez wspólną grupę LTR.

Ograniczenia jakości badań przedstawiono w AKL Wnioskodawcy oraz rozdziałach AWA 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy i 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.

#### Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty kolejnych linii, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty opieki terminalnej.

### **5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach walidacji wewnętrznej przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów.

W ramach walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych. W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 analizy ekonomiczne dla rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem oraz 5 dodatkowych analiz ekonomicznych dla palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem stosowanego u kobiet w okresie pomenopauzalnym z uprzednio nieleczonym HR+, HER2- zaawansowanym rakiem piersi.

W przypadku większości odnalezionych publikacji brak szczegółowych danych dotyczących metodyki uniemożliwił możliwość określenia przyczyn uzyskanych różnic w wynikach w porównaniu z wymiankami analizy Wnioskodawcy.

Z kolei przyjęcie odmiennego sposobu modelowania w innych odnalezionych publikacjach mogło się przyczynić do różnic w uzyskanych wynikach.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014-2016 opublikowane w dniu 31 października 2018 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2018 r., poz. 1054), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014-2016 w Polsce określona została na kwotę 46 651 PLN, wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 139 953 PLN (3 x 46 651 PLN).

W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia własne w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem nowego prognozy opłacalności. Pozostałe założenia Wnioskodawcy pozostały bez zmian.

W toku przeprowadzania probabilistycznej analizy wrażliwości wykonano 1 000 symulacji. Obliczenia wykonano w modelu ekonomicznym przekazanym przez Wnioskodawcę.

#### Wyniki analizy probabilistycznej

##### RBC + IA vs LTR



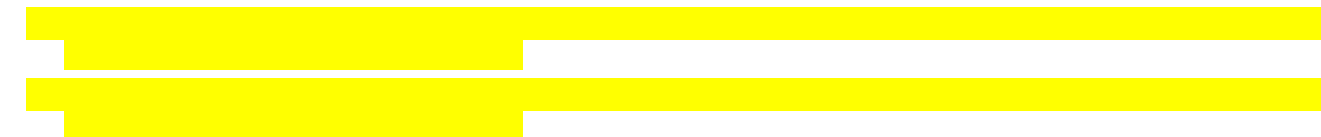
##### RBC + IA vs TMX



## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest porównanie kosztów zastosowania rybocyklibu w stosunku do monoterapii tamoksyfenu (TMX) oraz monoterapii inhibitorem aromatazy (IA) (jako przedstawiciela IA wybrano LTR) w terapii I linii u kobiet: po menopauzie, z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z obecnością receptorów estrogenowych (ER) lub progesteronowych (PR), tj. z hormonowrażliwym rakiem piersi (HR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 (human epidermal growth factor receptor 2), z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie RBC + IA w miejsce LTR i TMX jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR perspektywy NFZ dla porównania RBC + IA vs LTR i TMX wynosi odpowiednio:



#### Wybrane ograniczenia analizy ekonomicznej Wnioskodawcy:

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami analizy efektywności klinicznej. Jednocześnie przeprowadzona przez Wnioskodawcę analiza dla porównania RBC + LTR z LTR oraz RBC + LTR z TMX wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do przeżycia całkowitego. Ponadto w badaniu MONALEESA-2 nie stwierdzono istotnych statystycznie ani klinicznie różnic pomiędzy RBC + LTR i LTR odnośnie do ogólnej oceny jakości życia. W badaniu PO25 nie oceniano jakości życia

pacjentek przez co niemożliwe było dokonanie porównania RBC + LTR z TMX. Ze względu na brak różnic istotnych statystycznie odnośnie OS i jakości życia dla porównania RBC + LTR z LTR oraz RBC + LTR z TMX, istnieje niepewność odnośnie wnioskowania z CUA.

Wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny, jako komparator wybrano monoterapię tamoksyfenem (TMX) oraz monoterapię inhibitorem aromatazy (IA) (jako przedstawiciela IA wybrano LTR).

Wszystkie ww. preparaty zostały dopuszczone do stosowania w Polsce w I linii leczenia hormonowrażliwego raka piersi w stadium zaawansowanym lub uogólnionym, przy czym refundacją w Polsce objęty jest wyłącznie TMX.

Biorąc pod uwagę argumenty przytoczone w rozdz. 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”, tj. w części dotyczącej analizy klinicznej, Wnioskodawca w ramach analizy kosztów-użyteczności powinien dodatkowo wykonywać porównanie preparatu Kisqali (rybocyklib) z fulwestrantem, co odzwierciedlałoby w pełni aktualne wytyczne praktyki klinicznej. Fulwestrant jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C – załącznik C.27. i zgodnie z ChPL Faslodex wskazany jest w monoterapii do leczenia raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u kobiet po menopauzie wcześniej nieleczonych terapią hormonalną. Dodatkowo w opinii jednego z ekspertów wskazano, że fulwestrant jest aktualnie stosowany przez 50% pacjentów z populacji docelowej.

Ze względu na brak różnic istotnych statystycznie odnośnie OS i jakości życia dla porównania RBC + LTR z LTR oraz RBC + LTR z TMX oraz niepewność związaną z modelowaniem wyników poza horyzont badania istnieją wątpliwości odnośnie wnioskowania z CUA.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Kisqali® (rybocyklib, RBC) stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) w terapii I linii u kobiet:

- po menopauzie,
- z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania,
- z obecnością receptorów estrogenowych (ER) lub progesteronowych (PR), tj. z hormonowrażliwym rakiem piersi (HR+),
- z brakiem nadekspresji receptora HER2 (human epidermal growth factor receptor 2),
- z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.”

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki).

##### Horyzont czasowy

Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2019 roku. W analizie założono, że w przypadku wprowadzenia refundacji RBC w analizowanym wskazaniu będzie on finansowany w ramach nowego programu lekowego.

##### Scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusz „istniejący”, zakładający brak refundacji RBC ze środków publicznych w populacji docelowej w latach 2019 – 2021;
- scenariusz „nowy”, w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu RBC ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu w ramach nowego programu lekowego.

Wnioskodawca przyjął, że obecnie w ramach leczenia populacji docelowej stosowane są tamoksyfen (TMX) lub inhibitory aromatazy (IA): letrozol (LTR), anastrozol (ANS) i eksemestan (EXE). W przeprowadzonym oszacowaniu wydatków płatnika publicznego w ocenianej populacji nie uwzględniono wydatków na chemioterapię, z uwagi na ich nieróżnicujący wpływ na wyniki analizy.

Rozpowszechnienie leków z grupy IA oraz TMX określono na podstawie danych sprzedażowych za okres od sierpnia 2016 roku do lipca 2017 roku. Całkowite rozpowszechnienie RBC w kolejnych latach analizy w scenariuszu nowym przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego. Zgodnie z zapisami ChPL dla Kisqali oraz projektowanego programu lekowego RBC jest stosowany w skojarzeniu z lekiem z grupy IA. Założono, że terapia skojarzona RBC i danego leku z grupy IA przejmie udziały tego leku stosowanego w monoterapii oraz część (proporcjonalną do udziału tego leku w rynku leków IA) udziałów TMX proporcjonalnie do udziałów tego leku w scenariuszu istniejącym.

Tabela 49. Rozpowszechnienie leków w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym

Substancje	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021
<b>Wariant podstawowy</b>						
<b>RBC + IA</b>	0%	0%	0%	24%	39%	58%
<b>IA</b>	50%	50%	50%	38%	30%	21%
<b>TMX</b>	50%	50%	50%	38%	31%	21%

### Warianty analizy

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Testowano zmianę parametrów dla następujących obszarów:

- wielkość populacji docelowej (wariant A1, B1, B2 i B3),
- rozpowszechnienie rybocyklibu w populacji docelowej (uwzględniono odpowiednio minimalne i maksymalne wartości tego parametru podane w ramach badania ankietowego, (wariant C1 i C2);
- wariant, w którym wszystkie pacjentki w scenariuszu istniejącym przyjmują lek refundowany w rozważanym wskazaniu, tj. TMX (wariant D1);
- wariant, w którym wszystkie pacjentki leczone IA otrzymują lek, którego koszt miesięcznej terapii z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów jest najniższy, tj. letrozol (wariant E1);
- alternatywne krzywe dla efektywności zgodnie z wariantem maksymalnym/minimalnym z analizy ekonomicznej. Przyjęto jednakową krzywą OS dla interwencji i komparatorów, jest to krzywa OS dla LTR (wariant F1). Natomiast wariantem analizy ekonomicznej, przy którym uzyskano maksymalną różnicę w wydatkach całkowitych między porównywanymi schematami terapeutycznymi, był wariant, w którym czas trwania terapii RBC w ramach proponowanego programu lekowego określono na podstawie krzywej PFS (w analizie podstawowej jest to krzywa TTD) dla tej terapii (wariant F2),
- koszty IA stosowanych w populacji docelowej są rozliczane w taki sam sposób jak w II linii leczenia hormonoterapii, tj. dochodzi do współpłacenia płatnika i pacjentów (wariant G1),
- koszty leczenia działań niepożądanych, wariant, w którym testowano wpływ na wyniki analizy uwzględnienia kosztów leczenia neutropenii (wariant H1).

Tabela 50. Liczebność populacji docelowej w latach 2019-2021 – analiza wrażliwości

Parametr	2019	2020	2021

Tabela 51. Rozpowszechnienie RBC w populacji docelowej – wartości uwzględnione w analizie wrażliwości

Wariant analizy	Odsetek pacjentek leczonych RBC w populacji docelowej w scenariuszu nowym		
	2019	2020	2021
Wariant C1			
Wariant C2			

Tabela 52. Rozpowszechnienie leków w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym – analiza wrażliwości

Substancje	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021
<b>Wariant D1</b>						
<b>RBC + IA</b>	0%	0%	0%	24%	39%	58%
<b>IA</b>	0%	0%	0%	0%	0%	0%
<b>TMX</b>	100%	100%	100%	76%	61%	43%

**Tabela 53. Rozpowszechnienie substancji w grupie IA – analiza wrażliwości**

Substancje	Wariant E1
LTR	100%
ANS	0%
EXE	0%

**Tabela 54. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości (wariant F1, F2, G1 i H1)**

Parametr	Wariant	Wartość parametru
Uwzględnione dane z analizy ekonomicznej	F1	Wariant analizy ekonomicznej, w której uzyskano minimalną różnicę w wydatkach całkowitych wyznaczonych w tej analizie
	F2	Wariant analizy ekonomicznej, w której uzyskano maksymalną różnicę w wydatkach całkowitych wyznaczonych w tej analizie
Koszt IA	G1	Jak w II linii hormonoterapii
Koszty leczenia działań niepożądanych	H1	Z uwzględnieniem kosztów neutropenii

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy przyjęto w oparciu o kryteria proponowanego programu lekowego. Kryteria kwalifikacji do programu obejmują:

- histologicznie potwierdzony:
  - uogólniony rak piersi lub,
  - miejscowo zaawansowany rak piersi jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania,
- kobiety po menopauzie (wiek  $\geq 55$  lat i co najmniej rok od ostatniej miesiączki lub wiek  $< 55$  lat i stężenie estradiolu  $< 20$  pg/ml lub stan po obustronnym usunięciu jajników),
- udokumentowana obecność receptorów estrogenowych (ER+) i/lub progesteronowych (PR+),
- udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik -/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH))
- brak wcześniejszego leczenia ogólnego z powodu zaawansowanego raka piersi,
- stan sprawności 0-1 wg WHO.

W celu określenia liczebności populacji docelowej oszacowano liczebność dwóch populacji:

- Populacja A – pacjentki zdiagnozowane w latach 2019-2021 z uogólnionym rakiem piersi lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania;
- Populacja B – pacjentki zdiagnozowane w niższych stadiach zaawansowania choroby, u których w latach 2019-2021 nastąpiła progresja do stadium zaawansowanego (niezależnie od momentu diagnozy).

Liczebność populacji A Wnioskodawca wyznaczył, kompilując dane pochodzące z map potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych dla Polski i raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczące zapadalności na raka piersi w latach 1999–2014 w Polsce oraz wyniki pracy Więckowska 2015.

Liczebność populacji B wyznaczono, kompilując dane pochodzące z map potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych dla Polski, raportów KRN oraz dane z publikacji Więckowska 2015 i Nowikiewicz 2015.

Suma liczebności ww. populacji stanowi oszacowanie liczby pacjentek w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi w Polsce w latach 2019-2021.

Na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego przez Wnioskodawcę wyznaczono:

- odsetek pacjentek po menopauzie z HR+ oraz HER2-,
- odsetek pacjentek w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi poddanych hormonoterapii oraz
- odsetek pacjentek z brakiem przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów CDK4/6 (takich jak: przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), ciężka choroba lub dysfunkcja mięśnia sercowego,

choroba układu pokarmowego upośledzająca wchłanianie leków, stopień sprawności WHO 2–4, obecność zapalnego raka piersi, przebyte nie wcześniej niż 12 miesięcy przed nawrotem raka piersi leczenie neoadjuwantowe z wykorzystaniem niesteroidowych inhibitorów aromatazy).

Następnie wartości tych odsetków skompilowano z wyznaczoną liczbą pacjentek w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi w Polsce w latach 2019-2021.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczebności populacji docelowej uwzględnione w analizie podstawowej.

**Tabela 55. Liczebność populacji docelowej w latach 2019-2021 – analiza podstawowa**

Parametr	Wartość	Źródło	Prognoza		
			2019	2020	2021
Liczba nowych przypadków raka piersi	-	Mapy onkologiczne, KRN	20 940	21 139	21 338
Liczba pacjentek zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym raka piersi (populacja A)	-	Więckowska 2015	3 514	3 547	3 580
Liczba pacjentek, u których nastąpiła progresja do zaawansowanego raka piersi z niższych stadiów (populacja B)	-	Więckowska 2015, Now kiewicz 2015	4 728	4 879	5 019
Liczba pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi HR+, HER2-	■	Badanie ankietowe	■	■	■
Liczba pacjentek poddanych hormonoterapii w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi z poprzedniego kroku kalkulacji	■	Badanie ankietowe	■	■	■
Liczba pacjentek z brakiem przeciwwskazań do włączenia do proponowanego programu lekowego z poprzedniego kroku kalkulacji	■	Badanie ankietowe	■	■	■

**Tabela 56. Liczebność populacji docelowej w latach 2019-2021**

Parametr	2019	2020	2021
Analiza podstawowa	■	■	■

### Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty po progresji choroby,
- koszty opieki terminalnej.

Wnioskodawca założył, że koszty związane z leczeniem pacjentek, które zostaną poddane chemioterapii, będą jednakowe w obu analizowanych scenariuszach, a zatem stanowią koszt nieróżnicujący wyniki analizy. W związku z tym w dalszych oszacowaniach ograniczono się do liczby pacjentów i wydatków płatnika ponoszonych na leczenie w podgrupie pacjentek z populacji docelowej, u których w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi zastosowana zostanie hormonoterapia.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. LTR, ANS i EXE refundowane są w II linii hormonoterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Ponadto LTR i ANS finansowane są w I linii hormonoterapii we wczesnym raku piersi. W konsekwencji płatnik publiczny nie ponosi kosztów terapii wymienionymi lekami u pacjentek z populacji docelowej w I linii hormonoterapii. W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto, że koszty leczenia tymi lekami ponosi jedynie pacjent. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym koszty IA stosowanych w populacji docelowej są rozliczane w taki sam sposób jak w II linii leczenia hormonoterapii, tj. dochodzi do współpłacenia płatnika i pacjentów. W analizie przyjęto, że realne koszty NFZ za 1 mg wyżej wymienionych substancji są równe kosztom wyznaczonym na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z perspektywy płatnika. Ceny przyjęte w analizie są spójne z aktualnym Obwieszczeniem z dnia 1.11.2018.

Koszt 1 mg poszczególnych substancji (w wariantach z i bez uwzględnienia RSS) w analizie Wnioskodawca wyznaczył na podstawie limitów finansowania i cen detalicznych preparatów zawierających analizowane substancje oraz danych sprzedażowych NFZ za okres od sierpnia 2016 roku do lipca 2017 roku dla tych preparatów.

**Tabela 57. Cena za 1 mg – IA [PLN]**

Substancja	Perspektywa NFZ				Perspektywa NFZ + pacjent			
	bez RSS		z RSS		bez RSS		z RSS	
	Koszt 1 mg	Koszt miesięczny	Koszt 1 mg	Koszt miesięczny	Koszt 1 mg	Koszt miesięczny	Koszt 1 mg	Koszt miesięczny
<b>Analiza podstawowa</b>								
<b>Letrozol</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,87	65,98	0,87	65,98
<b>Anastrozol</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	2,38	72,54	2,38	72,54
<b>Eksemestan</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,11	80,58	0,11	80,58

Wnioskodawca na podstawie informacji z NFZ (otrzymanych w odpowiedzi na zapytanie Wnioskodawcy o sposób rozliczenia kosztów terapii skojarzonej) założył, że jeśli drugi lek nie jest podawany w trakcie pobytu pacjenta w szpitalu, jego koszty rozliczane są zgodnie z wyceną z wykazu leków dostępnych w aptece na receptę. Oba leki stosowane w terapii skojarzonej RBC + IA są podawane doustnie, wobec czego założono, że ich podanie nie wymaga hospitalizacji pacjenta. W związku z tym koszty IA związane z zastosowaniem terapii RBC + IA przyjęto w analizie jako równe kosztom ponoszonym w przypadku, gdy IA podawane są w ramach monoterapii.

W wariantach z RSS Wnioskodawca przyjął koszty tamoksyfenu na podstawie obwieszczenia MZ. Koszt z perspektywy pacjenta oszacowano w obu wariantach analizy na podstawie wykazu leków dostępnych w aptece na receptę.

### 6.1.3. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

**Tabela 58. Podsumowanie wyników analizy – liczebność populacji docelowej**

<b>Analiza podstawowa</b>			
<b>Analiza wariantowa</b>			

**Tabela 59. Podsumowanie wyników analizy Wnioskodawcy**

<b>Analiza podstawowa</b>			





## 6.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 60. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	<p>Wnioskodawca przyjął, iż prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym [redacted]</p> <p>W celu oszacowania liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, Wnioskodawca wykorzystał liczne założenia i źródła przytoczone w opracowaniu własnym – szczegółowe informacje zawarto w rozdz. 2.5. analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy. Ponadto Wnioskodawca przedstawił kilka scenariuszy analizy wrażliwości, w których testowano zmiany liczebności i rozkładu uwzględnionych parametrów na wydatki płatnika.</p> <p>Założono, że wprowadzenie refundacji RBC nie wpłynie na zmianę decyzji o wyborze między hormonoterapią a chemioterapią w leczeniu pacjentek z populacji docelowej.</p> <p>Według dr n. med. Joanny Streb - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją wynosi ok. 2000 osób.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy (lata 2019-2021).
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	<p>Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zacierpniętych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. i Zarządzeń Prezesa NFZ. Były one aktualne na dzień złożenia wniosku i są spójne z Obwieszczeniem MZ na dzień 01.11.2018 r.</p> <p>Dodatkowo patrz rozdz. 6.2.1. AWA „Ocena modelu Wnioskodawcy”.</p>
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	<p>Wnioskodawca dokonał założenia, iż w scenariuszu podstawowym w pierwszym roku analizy [redacted]</p> <p>[redacted] Wnioskowany lek będzie proporcjonalnie przejmował udziały IA i TMX obecnie stosowanych w ramach katalogu otwartego we wskazaniu rak piersi (ICD 10 C50) oraz ujętego w katalogu chemioterapii.</p> <p>Całkowite rozpowszechnienie RBC w kolejnych latach analizy w scenariuszu nowym przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego. Założono, że terapia skojarzona RBC i danego leku z grupy IA przejmie udziały tego leku stosowanego w monoterapii oraz część (proporcjonalną do udziału tego leku w rynku leków IA) udziałów TMX proporcjonalnie do udziałów tego leku w scenariuszu istniejącym.</p> <p>Według opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. Piotra Wysockiego w przypadku pozytywnego rozpatrzenia</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		wniosku o refundację rybocyklibu ze środków publicznych odsetek osób z populacji docelowej stosujących hormonoterapię spadnie z 50% do 5% oraz stosujących fulwestrant spadnie z 50% do 0%.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zarówno w analizie klinicznej jak i ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet Wnioskodawca za technologie alternatywną przyjął leki obecnie stosowane stosowanych w ramach katalogu otwartego we wskazaniu rak piersi (ICD 10 C50) oraz ujętego w katalogu chemioterapii: IA i TMX.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Agencja pismem nr OT.4351.37.2018.MR.11 z dnia 04.10.2018, zwróciła się z prośbą do NFZ o wskazanie liczebności populacji docelowej. Jednakże na podstawie otrzymanych danych nie jest możliwe potwierdzenie założeń Wnioskodawcy dotyczących aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założono refundację preparatu Kisqali (rybocyklib) w leczeniu zaawansowanego raka piersi w ramach programu lekowego, w odrębnej grupie limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

#### **Ograniczenia wg Wnioskodawcy:**

- „Oszacowanie liczebności populacji pacjentek w zaawansowanym stadium raka piersi w Polsce w kolejnych latach analizy oparto na danych z raportów KRN, danych NFZ i odnalezionych badań obserwacyjnych. Uwzględnione dane posiadają pewne ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wyniki analizy. Także dane w zakresie odsetka pacjentów z progresją choroby do zaawansowanego raka piersi uwzględnione w analizie nie odpowiadały w sposób dokładny definicji populacji docelowej niniejszej analizy.
- Parametry służące do oszacowania wielkości populacji docelowej i rozpowszechnienia preparatu Kisqali® w ocenianej populacji w znacznej mierze zostały określone na podstawie wyników badania ankietowego, co obniża pewność przeprowadzonego oszacowania.
- Ze względu na brak aktualnych danych o rozpowszechnieniu terapii stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi, udziały poszczególnych leków określono na podstawie danych sprzedażowych odnoszących się do populacji szerszej niż określona w niniejszej analizie.
- Ze względu na brak wpływu na wyniki inkrementalne analizy wydatków ponoszonych na chemioterapię stosowaną w populacji docelowej (koszty nieróżnicujące) w przeprowadzonych oszacowaniach ograniczono się do liczby pacjentów i wydatków płatnika ponoszonych na leczenie w podgrupie pacjentek z populacji docelowej, u których w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi zastosowana zostanie hormonoterapia.
- Wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej – w związku z wykorzystaniem danych zaczerpniętych z tej analizy oraz przyjęciem wspólnej metodyki w zakresie analizy kosztów rozważanych schematów leczenia - są również ograniczeniami tej analizy.
- U pacjentów stosujących terapię rybocyklibem możliwe jest zmniejszenie dawki w trakcie leczenia. Decyzja podejmowana jest indywidualnie w zależności od stanu zdrowia pacjenta. W obliczeniach uwzględniono dane z badania klinicznego dotyczące odsetków pacjentów otrzymujących poszczególne dawki w kolejnych cyklach leczenia. Rzeczywiste zużycie w populacji docelowej może być odmienne od uwzględnionego w analizie.”

### 6.2.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią kobiety po menopauzie z uogólnionym rakiem piersi lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych (ER+/PR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 (ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego. Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany.

#### Struktura i liczebność populacji

W celu oszacowania liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, Wnioskodawca wykorzystał liczne założenia i źródła przytoczone w opracowaniu własnym – szczegółowe informacje zawarto w rozdz. 2.5. analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy. Ponadto Wnioskodawca przedstawił kilka scenariuszy analizy wrażliwości.

Założono, że wprowadzenie refundacji RBC nie wpłynie na zmianę decyzji o wyborze między hormonoterapią a chemioterapią w leczeniu pacjentek z populacji docelowej względem stanu aktualnego, dlatego oszacowanie liczby pacjentów i wydatków ponoszonych na leczenie w ocenianej populacji zawężono do chorych, które w ramach I linii leczenia zaawansowanego raka piersi otrzymają hormonoterapię.

Część wyników na podstawie których oszacowano populację docelową np.: odsetek pacjentek po menopauzie z HR+ oraz HER2 oparto na wynikach badania ankietowego z tego względu oszacowania populacji mogą być nieprecyzyjne.

#### Koszty komparatorów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty po progresji choroby, koszty opieki terminalnej.

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 i Zarządzeń Prezesa NFZ. Były one aktualne na dzień złożenia wniosku i są spójne z Obwieszczeniem MZ na dzień 01.11.2018 r.

Koszt poszczególnych substancji IA (w wariancie z i bez uwzględnienia RSS) w analizie wyznaczono na podstawie limitów finansowania i cen detalicznych preparatów zawierających analizowane substancje oraz danych sprzedażowych NFZ za okres od sierpnia 2016 roku do lipca 2017 roku dla tych preparatów. Koszty TMX przyjęto na podstawie obwieszczenia MZ, koszt z perspektywy pacjenta oszacowano w obu wariantach analizy na podstawie wykazu leków dostępnych w aptece na receptę.

### 6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 6.2.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

### 6.3. Komentarz Agencji

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią kobiety po menopauzie z uogólnionym rakiem piersi lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych (ER+/PR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 (ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego. Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany.

Część wyników na podstawie których oszacowano populację docelową np.: odsetek pacjentek po menopauzie z HR+ oraz HER2 oparto na wynikach badania ankietowego z tego względu oszacowania populacji mogą być nieprecyzyjne.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

Wnioskodawca zaproponował obniżenie limitu finansowania w następujących grupach limitowych jako rozwiązanie racjonalizacyjne:

- 1050.1 blokery TNF - adalimumab (część B wykazu leków refundowanych),
- 1073.0 Palivizumab (część B wykazu leków refundowanych),
- 1043.1 czynniki stymulujące erytropoezę – darbepoetyna (część B i C wykazu leków refundowanych),
- 1126.0 Plerixafor (część C wykazu leków refundowanych),
- 1087.0 Gefitynibum (część B wykazu leków refundowanych),

Prognozowane oszczędności będą wynikały z wprowadzenia do refundacji odpowiedników generycznych/biopodobnych po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych, w ramach tych samych grup limitowych — w poniższej tabeli zestawiono rozpatrywane leki.

Substancja czynna	Preparat oryginalny	Grupa limitowa
Darbepoetinum alfa	Aranesp	1043.1
Adalimumabum	Humira	1050.1
Palivizumabum	Synagis	1073.0
Plerixaforum	Mozobil	1126.0
Gefitynibum	Iressa	1087.0

Ceny zbytu netto wszystkich produktów ze wskazanych grup limitowych przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r. zaczerpnięte z serwisu IKAR pro. W celu oszacowania oszczędności NFZ wynikających z wprowadzenia pierwszych odpowiedników do refundacji w ramach wskazanych grup limitowych, w pierwszym kroku przeprowadzono prognozę sprzedaży opakowań produktów refundowanych w tych grupach za okres styczeń 2019 – grudzień 2021. Przeprowadzone prognozy oparto o dane sprzedażowe NFZ uzyskane z serwisu IKAR pro, wybierając model regresji najlepiej dopasowany do szeregów.

W analizie racjonalizacyjnej porównano dwa scenariusze:

- istniejący – brak refundacji analizowanych pierwszych odpowiedników w grupach limitowych wskazanych na początku tego rozdziału,
- nowy – podjęcie decyzji o refundacji pierwszych odpowiedników w grupach limitowych wskazanych na początku tego rozdziału począwszy od 1 stycznia 2019.

W przypadku leków refundowanych stosowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii na podstawie danych o liczbie zrefundowanych opakowań oraz kwocie refundacji można oszacować realne koszty, jakie ponosi NFZ za opakowanie. Wiąże się to z faktem, iż instrument podziału ryzyka dla tych preparatów często polega na zapewnieniu przez producenta dostaw leku po niższych cenach niż ceny z obwieszczenia. W analizie Wnioskodawca założył, że w przypadkach gdy jest to możliwe, koszt jaki ponosi NFZ, to cena realna (oszacowana na podstawie danych sprzedażowych), w przeciwnym wypadku jest to limit finansowania.

Zgodnie z ustawą refundacyjną urzędowa cena zbytu za LDD pierwszego odpowiednika nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu za LDD jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dodatkowo, wprowadzenie do refundacji pierwszego odpowiednika skutkuje wyznaczeniem podstawy limitu przez ten lek, a tym samym prowadzi do obniżenia limitu finansowania dla wszystkich preparatów w danej grupie limitowej. W związku z tym, że leki w programach lekowych oraz chemioterapii są w całości refundowane

przez płatnika publicznego, wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje spadek jednostkowego limitu finansowania wszystkich leków w grupie limitowej o co najmniej 25% (w analizie założono, że obniżka ta będzie wynosić dokładnie 25%).

Na podstawie powyższych założeń oraz cen zgodnych z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r. obliczono nowe ceny NFZ za opakowanie dla każdego typu odpłatności tych produktów w scenariuszu nowym.

Wnioskodawca oszacował oszczędności związane z wprowadzeniem pierwszych odpowiedników do analizowanych grup limitowych (jako różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym a istniejącym). Podsumowanie wyników przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 70. Oszczędności wynikające z wprowadzenia pierwszych odpowiedników dla analizowanych leków – części B lub C wykazu leków refundowanych**

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Oszczędności po wprowadzeniu pierwszych odpowiedników [PLN]		
			2019	2020	2021
Aranesp	20 mcg/0,5 ml	1 amp.-strz. (z zab.igły(blist.)) 0,5 ml	244 637	255 969	264 428
Aranesp	30 mcg/0,3ml	1 amp.-strz. (z zab.igły(blist.)) 0,3 ml	48 796	50 885	50 885
Aranesp	40 mcg/0,4ml	1 amp.-strz. (z zab.igły(blist.)) 0,4 ml	248 975	269 870	269 870
Aranesp	50 mcg/0,5 ml	1 amp.-strz. (z zab.igły(blist.)) 0,5 ml	3 078	3 078	3 078
Aranesp	60 mcg/0,3ml	1 amp.-strz. (z zab.igły(blist.)) 0,3 ml	7 230	7 230	7 230
Aranesp	500 mcg/ml	1 wstrz. 1 ml	6 767 412	6 939 512	6 939 512
Aranesp	500 mcg/ml	1 amp.-strz. a 1 ml	7 451 227	7 810 092	7 810 092
Humira	40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	2 148 739	2 216 248	2 216 248
Humira	40 mg	2 fiol.+ 2 strz.	43 859	48 151	48 151
Synagis	100 mg/ml	1 ml	3 792 436	3 715 886	3 715 886
Synagis	100 mg/ml	0,5 ml	1 112 152	1 044 507	1 044 507
Mozobil	20 mg/ml	1 fiol.a 1,2 ml	-	1 072 625	1 076 495
Iressa	250 mg	30 tabl.	-	264 683	273 159
<b>Łącznie oszczędności</b>			<b>21 868 542</b>	<b>23 698 736</b>	<b>23 719 541</b>

Drugim proponowanym rozwiązaniem racjonalizacyjnym jest nieprzedłużenie decyzji o dalszym finansowaniu ze środków publicznych obowiązujących do 31 grudnia 2018 części obecnie refundowanych leków z wykazu otwartego, niedostępnych w ramach programu 75+, których cena detaliczna za opakowanie jest niższa niż 20 PLN.

W obliczeniach potencjalnych oszczędności Wnioskodawca wykorzystał historyczne dane sprzedażowe DGL dotyczące liczby zrefundowanych opakowań w okresie od lipca 2017 do czerwca 2018 raportowanych w portalu IKARpro oraz ceny i odpłatności NFZ zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r. W przypadku gdy uwzględniony w analizie racjonalizacyjnej produkt dostępny jest dla pacjentów w co najmniej 2 różnych typach odpłatności, w obliczeniach przyjmowano konserwatywnie ten dla którego odpłatność NFZ jest niższa. Zaproponowana cena graniczna została wydana się być ustawiona na poziomie pozwalającym pacjentom na swobodny dostęp do terapii w przypadku zakupu leku na rynku prywatnym, gdyż potencjalny średni wzrost dopłaty świadczeniobiorców wynosiłaby ok. 6,09 PLN za opakowanie.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wykonanych obliczeń dla wybranych leków z wykazu otwartego, którym kończyła się decyzja refundacyjna 31 grudnia 2018 roku.



Substancja czynna	Preparat oryginalny	Grupa limitowa
Adalimumab	Humira	1050.1
Anagrelidum	Thromboreductin	1053.0
Cetuximabum	Erbitux	1057.0
Darbepoetinum alfa	Aranesp	1043.1
Erlotinibum	Tarceva	1085.0
Fulvestrantum	Faslodex	1019.0
Natalizumabum	Tysabri	1116.0
Palivizumabum	Synagis	1073.0
Trastuzumabum	Herceptin	1082.0

Ceny zbytu netto wszystkich produktów ze wskazanych grup limitowych przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 r. zaczerpnięte z serwisu IKAR pro.

W celu oszacowania oszczędności NFZ wynikających z wprowadzenia pierwszych odpowiedników do refundacji w ramach wskazanych grup limitowych, w pierwszym kroku przeprowadzono prognozę sprzedaży opakowań produktów refundowanych w tych grupach na okres styczeń 2019 – grudzień 2021. Przeprowadzone prognozy oparto o dane sprzedażowe NFZ uzyskane z serwisu IKAR pro, wybierając model regresji najlepiej dopasowany do szeregow.

W analizie racjonalizacyjnej porównano dwa scenariusze:

- istniejący – brak refundacji analizowanych pierwszych odpowiedników w grupach limitowych wskazanych na początku tego rozdziału,
- nowy – podjęcie decyzji o refundacji pierwszych odpowiedników w grupach limitowych wskazanych na początku tego rozdziału począwszy od 1 stycznia 2019.

W przypadku leków refundowanych stosowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii na podstawie danych o liczbie zrefundowanych opakowań oraz kwocie refundacji można oszacować realne koszty, jakie ponosi NFZ za opakowanie. Wiąże się to z faktem, iż instrument podziału ryzyka dla tych preparatów często polega na zapewnieniu przez producenta dostaw leku po niższych cenach niż ceny z obwieszczenia. W analizie założono, że w przypadkach gdy jest to możliwe, koszt jaki ponosi NFZ to cena realna (oszacowana na podstawie danych sprzedażowych), w przeciwnym wypadku jest to limit finansowania.

Zgodnie z ustawą refundacyjną urzędowa cena zbytu za LDD pierwszego odpowiednika nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu za LDD jedyne odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dodatkowo, wprowadzenie do refundacji pierwszego odpowiednika skutkuje wyznaczeniem podstawy limitu przez ten lek, a tym samym prowadzi do obniżenia limitu finansowania dla wszystkich preparatów w danej grupie limitowej. W związku z tym, że leki w programach lekowych oraz chemioterapii są w całości refundowane przez płatnika publicznego, wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje spadek jednostkowego limitu finansowania wszystkich leków w grupie limitowej o co najmniej 25% (w analizie założono, że obniżka ta będzie wynosić dokładnie 25%).

Na podstawie powyższych założeń oraz cen zgodnych z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 r. obliczono nowe ceny NFZ za opakowanie dla każdego typu odpłatności tych produktów w scenariuszu nowym.

Na podstawie cen NFZ w scenariuszu istniejącym i nowym oraz przeprowadzonej prognozy sprzedaży analizowanych produktów oszacowano oszczędności związane z wprowadzeniem pierwszych odpowiedników do analizowanych grup limitowych (jako różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym a istniejącym).





## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W ChPL Kisqali wskazano, iż: „Właściwa kontrola stężenia elektrolitów w surowicy (m.in. potasu, wapnia, fosforu i magnezu) powinno mieć miejsce przed rozpoczęciem leczenia, na początku każdego z pierwszych 6 cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Wszelkie nieprawidłowości należy skorygować przed rozpoczęciem leczenia produktem Kisqali”. Wyżej wymienione ostrzeżenie dotyczące stosowania rybocyklibu nie zostało zawarte w ramach badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu.

Dodatkowo w ChPL Kisqali wskazano, że nie należy przyjmować leku Kisqali, jeśli pacjent ma uczulenie na orzechy ziemne lub soję.

**Tabela 76. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami protokołu badania MONALEESA-2**

Zapisy programu	Zapisy protokołu badania MONALEESA-2	Uwagi
Kryteria kwalifikacji: 2) kobiety po menopauzie (wiek $\geq 55$ lat i co najmniej rok od ostatniej miesiączki lub wiek $< 55$ lat i stężenie estradiolu $< 20$ pg/ml lub stan po obustronnym usunięciu jajników);	Kryteria włączenia do badania: Stan pomenopauzalny zdefiniowany, jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Upřednia obustronna owariektomia;</li> <li>• Wiek <math>\geq 60</math> lat;</li> <li>• Wiek <math>&lt; 60</math> lat oraz brak miesiączki przez ostatnie 12 lub więcej miesięcy (w przypadku braku leczenia chemioterapią, tamoksyfenem, toremifenem lub supresji czynności jajników) i poziom FSH oraz estradiolu w zakresie standardowym dla kobiet po menopauzie wg lokalnych kryteriów.</li> </ul> Napromieniowanie lub terapia za pomocą LH-RHa (octan gosereliny lub octan leuporeliny) nie była dozwolona, jako terapia supresji czynności jajników.	Istnieją różnice pomiędzy zapisami programu lekowego a kryteriami włączenia do badania MONALEESA-2 przedstawionymi w protokole badania, w zakresie definiowania stanu pomenopauzalnego oraz oceny czynności wątroby.
Kryteria kwalifikacji: 9) Brak znaczącego upośledzenia czynności nerek i wątroby: b) stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ x GGN ( $\leq 3,0$ x GGN w zespole Gilberta), c) aktywność AST i ALT $\leq 3,0$ x GGN ( $\leq 5,0$ x GGN w zespole Gilberta);	Kryteria włączenia do badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku braku przerzutów do wątroby: ALT i AST <math>&lt; 2,5</math> x GGN;</li> <li>• W przypadku przerzutów do wątroby: ALT i AST <math>&lt; 5,0</math> x GGN</li> <li>• Całkowite stężenie bilirubiny <math>&lt; 1,0</math> x GGN lub całkowite stężenie bilirubiny <math>&lt; 3,0</math> x GGN z wolną bilirubiną (ang. direct bilirubin) w prawidłowym zakresie u pacjentów z dobrze udokumentowanym zespołem Gilberta.</li> </ul>	

Z uwagi na fakt, że zgodnie z zapisami uzgodnionego z Wnioskodawcą programu lekowego – „Rybocyklib należy stosować w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg lub innym inhibitorem aromatazy”, zasadne wydaje się rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla inhibitorów aromatazy, do leczenia nowotworów złośliwych - raka piersi w I rzucie hormonoterapii, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.

**Tabela 77. Uwagi do zapisów projektu programu lekowego według ekspertów klinicznych**

Część programu	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. Dr hab. Piotr Wysocki Kierownik Katedry Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego - Collegium Medicum Prezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej
Kryteria kwalifikacji	Nie.	Ekspresja receptora progesteronowego (tylko) nie może być kryterium włączenia. Musi być <b>ER</b>
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	Nieprecyzyjne określenie wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem inhibitorów.	-
Określenie czasu leczenia w programie	CDK 4/6 pkt 2.9, gdyż obecnie są pacjentki w trakcie leczenia inhibitorami CDK 4/6, które jest skuteczne i powinny być objęte programem.	-
Wyłączenie z programu	Nie.	-
Schemat dawkowania leków w programie	Zgodnie z ChPL leku.	-
Badania przy kwalifikacji do leczenia	Zgodnie z badaniami rejestracyjnymi.	-
Monitorowanie leczenia	Bez uwag.	-

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: terapia I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono 02.10.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego ribociclib oraz Kisqali. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje siedmiu agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, 4 pozytywne oraz 2 negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wpływ rybocyklibu na przeżycie bez progresji choroby. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysoki i niepewny współczynnik efektywności kosztowej (NCPE 2018) oraz na potencjalną mniejszą korzyść z zastosowania rybocyklibu w porównaniu do komparatora (IQWIG 2017). W rekomendacji CADTH 2018 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 78. Rekomendacje refundacyjne dla Kisqali (rybocyklib)**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>AWMSG 2018</b>	Produkt spełnił kryteria wykluczenia ze względu na oceną prowadzoną przez NICE.
<b>CADTH 2018</b>	Komitet ekspertów pERC (ang. Expert Review Committee) pCODR warunkowo rekomenduje finansowanie preparatu Kisqali (rybocyklib) w połączeniu z letrozolem w terapii kobiet po menopauzie chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2, jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu, jeśli spełnione zostaną następujące warunki: <ul style="list-style-type: none"> <li>o użyteczność kosztowa zostanie poprawiona do akceptowalnego poziomu;</li> <li>o odniesienie się do studium wykonalności (wpływu na budżet).</li> </ul> Jeżeli powyżej wymienione warunki nie mogą zostać spełnione pERC nie rekomenduje refundowania rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem. Terapia powinna być prowadzona do progresji choroby lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Pacjenci powinni być w dobrym stanie sprawności, nie powinna być u nich wystąpić oporność na niesteroidowe inhibitory aromatazy w leczeniu (neo) adjuwantowym oraz nie powinny u nich występować aktywne przerzuty w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.
<b>HAS 2018</b>	Wykazano istotną korzyść kliniczną, lecz nie wykazano korzyści klinicznej dla strategii terapeutycznej zaawansowanego przerzutowego raka sutka, RH+ / HER2- u kobiet po menopauzie, przy braku zagrażającego życiu objawowego zaangażowania trzewnego przy niskim przewidywanym przeżyciu. Nie wykazano wystarczającej korzyści klinicznej uzasadniającej refundację rybocyklibu w połączeniu z anastrozolem lub eksemestanem i / lub objawową chorobą zagrażającą życiu przy niskim przewidywanym przeżyciu. Wyższość dodania rybocyklibu do letrozolu w porównaniu z letrozolem wykazano na podstawie poprawy okresu przeżycia bez progresji (pierwszorzędowy punkt końcowy). Nie wykazano różnic w przeżyciu całkowitym. Analiza eksploracyjna jakości życia sugeruje brak różnic między obiema porównywanymi grupami. Zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie leczonej letrozolem i rybocyklibem niż w grupie leczonej letrozolem. Istotne ryzyka zidentyfikowane w planie zarządzania ryzykiem (RMP ang. risk management plan) to: mielosupresja, toksyczność wątrobowo-żółciowa i toksyczność kardiologiczna z wydłużeniem odstępu QT. Rzeczywista korzyść preparatu Kisqali (rybocyklib) w jej wskazaniu jest: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w połączeniu z letrozolem: <ul style="list-style-type: none"> <li>o - istotna w przypadku braku objawowego, zagrażającego życiu, trzewnego zaangażowania, przy niskim przewidywanym przeżyciu;</li> <li>o - niewystarczające w przypadku wystąpienia objawowego, zagrażającego życiu, trzewnego zaangażowania przy niskim przewidywanym przeżyciu;</li> </ul> </li> <li>• w połączeniu z anastrozolem lub eksemestanem: niewystarczająca.</li> </ul>
<b>IQWIG</b>	<b>IQWIG 2018 addendum</b> Dane przekazane przez przedsiębiorstwo w procedurze komentowania nie zmieniły wniosku dotyczącego dodatkowej korzyści wynikającej z zastosowania rybocyklibu w ocenie dokumentacji A17-45 (patrz IQWIG 2017). Firma przedstawiła dodatkowe dane w swojej pisemnej opinii na temat analizy czasu zdarzenia w przypadku

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>poważnych zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacji układów i narządów.</p> <p><b>IQWIG2017</b> Ogólna analiza wykazała brak pozytywnego wpływu rybocyklibu. Przeciwnie, pojawiły się oznaki większej szkody w stopniu "istotnym" dla wyników: ciężkie zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz oznaki większej szkody w stopniu „znacznym” w zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych. Podsumowując, istnieje wskazówka mniejszej korzyści z zastosowania rybocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jako początkowej terapii hormonalnej w porównaniu z ACT (ang. appropriate comparator therapy - letrozol) dla pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi z przerzutami</p>
NCPE 2018	<p>NCPE po dokonaniu oceny wniosku złożonego przez firmę zaleca, aby rybocyklib (w połączeniu z inhibitorem aromatazy) w leczeniu kobiet po menopauzie z HR + / HER2-, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami rakiem piersi, jako terapia endokrynologiczna pierwszej linii, nie podlegał refundacji, chyba że efektywność kosztowa zostanie poprawiona w stosunku do istniejących metod leczenia.</p>
PBAC	<p><b>PBAC 2018</b> PBAC zalecił finansowanie rybocyklibu przez PBS w połączeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI, anastrozol lub letrozol) jako początkową terapię endokrynologiczną u pacjentek HR+, HER2-, w miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem piersi. PBAC był usatysfakcjonowany, że dla niektórych pacjentów rybocyklib zapewnia dodatkowe przeżycie wolne od progresji w porównaniu z samym NSAI, chociaż jego wpływ na przeżycie całkowite jest nieznan.</p> <p>PBAC uznał, że modelowa efektywność-kosztowa była wysoce niepewna, ale Komitet uznał, że współczynnik efektywności-kosztowej rybocyklibu może zostać obniżony do akceptowalnego poziomu przy obniżonej cenie efektywnej rybocyklibu. PBAC uznał, że poprawa niepewności związana ze współczynnikiem efektywności-kosztowej może nastąpić poprzez obniżenie ceny w połączeniu z limitami finansowymi.</p> <p><b>PBAC Listopad 2017</b> PBAC nie zalecił finansowania rybocyklibu przez PBS, w połączeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy, jako początkowej terapii hormonalnej pacjentkom z zaawansowanym rakiem piersi, nie-przedmenopauzalnym, HR+, HER2- na podstawie niekorzystnego i niepewnego współczynnika użyteczności kosztowej oraz niepewności co do inkrementalnych korzyści ze stosowania rybocyklibu.</p> <p><b>PBAC Lipiec 2017</b> PBAC nie zalecił finansowania rybocyklibu przez PBS, jako początkowej terapii hormonalnej pacjentkom z zaawansowanym rakiem piersi, nie-przedmenopauzalnym, HR+, HER2- na podstawie niekorzystnego i niepewnego współczynnika użyteczności kosztowej oraz niepewności, co do inkrementalnych korzyści ze stosowania rybocyklibu. PBAC uznał, że ICER jest nieakceptowalnie wysoki, zauważając, że w dużej mierze jest to spowodowane kosztem rybocyklibu. PBAC uznał, że chociaż leczenie rybocyklibem prowadziło do wolniejszego postępu choroby, nie było to związane z lepszą jakością życia lub udowodnioną poprawą w zakresie przeżycia całkowitego, a dodatek rybocyklibu spowodował znaczny wzrost toksyczności związanej z leczeniem. PBAC zauważył ponadto, że u wielu pacjentów istnieje silna korzyść kliniczna związana ze stosowaniem leków hormonalnych w monoterapii, jako leczenie pierwszego rzutu, a liczba skutecznych i dobrze tolerowanych terapii drugiego rzutu (w tym leczenia w postaci doustnej) jest obecnie dostępna dla pacjentów, u których wystąpiła progresja po pierwszej linii leczenia hormonalnego</p>
SMC 2018	<p>Rybocyklib (Kisqali) został zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland.</p> <p>Oceniane wskazanie: w połączeniu z inhibitorem aromatazy, w leczeniu kobiet po menopauzie, z obecnością receptorów hormonalnych, bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi, jako leczenie pierwszego rzutu.</p> <p>Podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie fazy III wykazało, że rybocyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy istotnie poprawił przeżycie wolne od progresji w porównaniu z monoterapią inhibitorem aromatazy u kobiet po menopauzie, z obecnością receptorów hormonalnych, bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi, które nie otrzymały uprzednio terapii systemowej.</p> <p>Rekomendacja SMC uwzględnia korzyści z dostępu pacjentów do PAS (ang. patient access scheme), który poprawia użyteczność kosztową rybocyklibu. Rekomendacja ta zależy od stałej dostępności PAS w NHS Scotland lub od dostępności ceny katalogowej równoważnej lub niższej.</p>
NICE 2017	<p>NICE rekomenduje finansowanie rybocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jako opcja terapeutyczna, u chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2, jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu u dorosłych, pod warunkiem utrzymania ceny rybocyklibu ustalonej w ramach PAS (ang. patient access scheme).</p> <p>Dowody z badań klinicznych wskazują, że rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem poprawia przeżycie bez progresji choroby w porównaniu z letrozolem stosowanym w monoterapii. Aczkolwiek nie wiadomo jeszcze, czy poprawa w zakresie PFS przekłada się na korzyści w zakresie przeżycia całkowitego, jednakże przy uwzględnieniu ceny rybocyklibu ustalonej w ramach PAS, terapia ta jest kosztowo użyteczna i może być rekomendowana.</p> <p>Komitet stwierdził, że istnieje niepewność w przeprowadzonym modelowaniu, jednakże najbardziej prawdopodobne współczynniki ICER dla rybocyklibu w porównaniu z letrozolem mieszczą się w zakresie zwykle uważanym za opłacalny przez NHS. Odnotowano innowacyjny charakter rybocyklibu i znaczenie przeżycia bez progresji u pacjentów z wnioskowanej populacji. Komitet zalecił stosowanie rybocyklibu, jako technologii kosztowo-użytecznej w ramach NHS we wnioskowanym wskazaniu.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 79. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo			
Austria			
Belgia			
Bulgaria			
<b>Chorwacja</b>			
Cypr			
Czechy			
Dania			
<b>Estonia</b>			
Finlandia			
Francja			
<b>Grecja</b>			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
<b>Litwa</b>			
Luksemburg			
<b>Łotwa</b>			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
<b>Portugalia</b>			
<b>Rumunia</b>			
<b>Słowacja</b>			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
<b>Węgry</b>			
Wielka Brytania			
Włochy			

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 27.08.2018, znak PLR.4600.1715.2017.2.KWA (data wpływu do AOTMiT 31.08.2018), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane 200 mg, 63 tabl., kod EAN 5909991336769

### Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy piersi (**ICD-10: C50**). Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

W 2013 r. zarejestrowano w Polsce 17 286 nowych zachorowań (w tym 144 u mężczyzn; współczynnik zachorowalności 44,9/ 100 000) i 5 881 zgony z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 15,3/ 100 000).

Polska należy do krajów Europy Środkowo-Wschodniej o średniej zapadalności na raka piersi, ale od początku lat 80-tych XX wieku obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań we wszystkich grupach wiekowych kobiet. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. W roku 2014 standaryzowany współczynnik zapadalności na raka piersi wyniósł w Polsce 51,6, co stanowiło 22% wszystkich zarejestrowanych nowotworów u kobiet.

Wraz ze wzrostem zapadalności odnotowuje się równocześnie spadek współczynnika śmiertelności w grupie wiekowej kobiet 20-49 oraz jego stabilizację w kolejnym przedziale wiekowym (50-69 lat). U kobiet w starszym wieku (> 70 lat) nadal obserwuje się wysoką umieralność z powodu raka piersi. Niższa śmiertelność związana jest ze zmianą struktury zaawansowania wykrywanych i rejestrowanych nowotworów piersi - częściej wykrywane są nowotwory we wczesnym stadium.

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania: I-95%, II-50%, III- 25%, IV-<5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wybrał tamoksyfen oraz inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemestan), jako technologie alternatywne do wnioskowanej.

Wybór tamoksyfenu oraz inhibitorów aromatazy, jako komparatorów, uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. Tamoksyfen jest technologią medyczną, która jest obecnie w Polsce refundowana. Inhibitory aromatazy nie są refundowane w leczeniu I linii w leczeniu zaawansowanego raka piersi, lecz jedynie w II linii. Wg opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. Piotra Wysockiego u 50% pacjentów we wnioskowanym wskazaniu stosuje się inhibitory aromatazy. (dane przedstawione rozdziale 3.4.2. "Opinie ekspertów klinicznych"). Komparatory przyjęte dla AKL, AE i BIA są spójne.

Ponadto, wg analityków Agencji, zasadnym byłoby dokonanie porównania rybocyklibu z fulwestrantem. Istnieje niepewność w stosunku do istniejącej (aktualnej) praktyki medycznej w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi.

Dwie najnowsze wytyczne (ESMO 2018 oraz NCCN 2018) wymieniają rybocyklib, jako jedną z opcji leczenia, we wnioskowanej populacji. W rekomendacjach wydanych wcześniej (ASCO 2016 oraz PTOK 2014) nie odniesiono się do terapii rybocyklibem. Należy zaznaczyć, iż Kisqali (rybocyklib) został zarejestrowany przez EMA 22.08.2017 r.

Wytyczne ESMO 2018 zalecają dodanie inhibitora CDK 4/6 do IA (w wytycznych wymieniono palbocyklib, rybocyklib oraz abemacyklib), u pacjentów poddanych uprzednio lub niepoddanych uprzednio ET – doprowadziło to do znaczącej poprawy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (10 miesięcy), przy akceptowalnym profilu toksyczności, tym samym jest to preferowana opcja terapeutyczna dla kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, mężczyzn (najlepiej za pomocą agonisty LHRH) i kobiet po menopauzie.

W rekomendacjach NCCN 2017 wskazano, iż CDK 4/6 inhibitor (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib) + inhibitor aromatazy jest jedną z opcji terapii systemowej ER+ i/lub PR+ nawrotowej choroby lub w stadium IV.

Wszystkie wytyczne zalecają terapię inhibitorem aromatazy oraz tamoksyfenem jako jedną z opcji leczenia, we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo, w wytyczne ESMO 2018 oraz NCCN 2018 wskazują na możliwość stosowania fulwestrantu w monoterapii.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania z randomizacją: badanie MONALEESA-2 (wyniki opisane w 15 dokumentach źródłowych, główna praca - Hortobagyi 2016), porównujące RBC (rybocyklib) w skojarzeniu z LTR (letrozol) z monoterapią LTR oraz badanie wykorzystane na potrzeby porównania pośredniego - PO25 (wyniki opisane w 11 dokumentach źródłowych, główna praca - Mouridsen 2001), porównujące TMX (tamoksyfen) z LTR. Dodatkowo włączono trzy przeglądy systematyczne opisane w pracach Costa 2017, Polk 2017 oraz Kassem 2018.

#### Porównanie bezpośrednie RBC +LTR vs PLC+LTR

W badaniu MONALEESA-2 zastosowanie rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem nie wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu do leczenia letrozolem w monoterapii [HR=0,746 (0,517; 1,078), dla mediany okresy obserwacji wynoszącej 26,4 miesięcy].

Nie obserwowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla: ogólnej oceny jakości życia (szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej), czasu do całkowitego pogorszenia ogólnej jakości życia o co najmniej 10%, oceny jakości życia związanej z występowaniem nudności, wymiotów, biegunki oraz zmęczenia. Wyniki oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ BR23 nie wskazują na różnice istotne klinicznie między RBC LTR i LTR w zakresie analizowanych domen: obawy przed dalszym pogorszeniem zdrowia, efekty uboczne terapii, martwienie się z powodu utraty włosów.

Stosowanie schematu RBC + LTR wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby w porównaniu z grupą stosującą LTR. Mediana czasu do progresji choroby dla okresu obserwacji równej 26,4 mies. dokonana przez badacza wyniosła 25,3 mies. [23,0; 30,3] w grupie stosującej RBC + LTR oraz 16,0 mies. [13,4; 18,2] w grupie stosującej LTR (różnica ok. 9,3 mies., HR [95%CI] = 0,568 [0,457; 0,704]).

W badaniu MONALEESA-2 stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść schematu RBC + LTR w odsetku pacjentów osiągających częściową odpowiedź na leczenie (PR), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), korzyść kliniczną oraz różnice w odsetku pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w porównaniu do monoterapii LTR. Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,3 mies. były zbieżne z wynikami dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies.

#### Porównanie pośrednie RBC +LTR vs Tamoksyfen (TMX)

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RBC + LTR i TMX odnośnie przeżycia całkowitego pacjentek.

Nie przeprowadzono porównania pośredniego dla punktów końcowych związanych z oceną jakością życia, w badaniu PO25 nie oceniano jakości życia pacjentek.

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść RBC + LTR w porównaniu do TMX odnośnie przeżycia wolnego od progresji choroby. Spójne wyniki uzyskano także z uwzględnieniem danych dla podgrup z badania PO25 zbliżonych do populacji docelowej (tj. podgrupa pacjentek z HR+ oraz podgrupa pacjentek z HER2-).

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść schematu RBC + LTR w porównaniu do monoterapii TMX dla parametru: obiektywna odpowiedź na leczenie, korzyść kliniczna, całkowita odpowiedź i częściowa odpowiedź na leczenie. Wyniki porównania pośredniego z uwzględnieniem oceny badacza lub niezależnej komisji były zbieżne.

## Analiza bezpieczeństwa

### Porównanie bezpośrednio RBC +LTR vs PLC+LTR

Wyniki analiz bezpieczeństwa wskazują istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- AE 3. stopnia,
- AE 4. stopnia,
- AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem,
- AE prowadzące do zaprzestania terapii (w tym dla AE 3. stopnia oraz AE 4. stopnia),
- AE prowadzące do tymczasowego przerwania terapii lub dostosowania dawki leku (w tym dla AE 3. stopnia oraz AE 4. stopnia),
- SAE ogółem (w tym dla AE 4. stopnia),
- SAE uznane za związane z leczeniem,

między grupą stosującą RBC + LTR a grupą przyjmującą PLC + LTR.

Dla pozostałych ocenianych punktów końcowych, tj.: AE ogółem, SAE 3. stopnia, zgonu w trakcie leczenia, zgonu w trakcie leczenia oraz >30 dni po zakończeniu terapii nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia.

W badaniu MONALEESA-2 obserwowano istotnie statystycznie niższe ryzyko przerwania terapii ogółem oraz przerwania terapii z powodu progresji choroby oraz istotnie statystycznie wyższe ryzyko przerwania terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo w skojarzeniu z letrozolem. Dla pozostałych przyczyn przerwania leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia.

Wyniki analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazują na istotnie statystycznie większe ryzyko:

- dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,3 mies. wystąpienia zdarzeń niepożądanych III stopnia, tj.: neutropenii, leukopenii, wymiotów, wystąpienia bólu pleców (dla parametru NNH ang. numer needed to harm), zwiększenia stężenia ALT oraz zwiększenia stężenia AST; a także zdarzeń niepożądanych IV stopnia, tj.: neutropenii i zwiększenia stężenia ALT (dla NNH).
- dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. wystąpienia zdarzeń niepożądanych III stopnia, tj.: neutropenii, wymiotów, bólu pleców, zmniejszenia liczby neutrofilii; a także zdarzeń niepożądanych IV stopnia, tj.: neutropenii.

W zakresie poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) nie odnotowano różnic istotnych pomiędzy badanymi grupami, z wyjątkiem bólu brzucha, dla którego odnotowano istotnie statystycznie różnice na niekorzyść schematu rybocyklib + letrozol (dla NNH). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych III i IV stopnia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia.

Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,3 mies. były spójne z wynikami dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies.

### Porównanie pośrednio RBC +LTR vs Tamoksyfen (TMX)

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla zdarzeń niepożądanych ogółem wskazują na brak różnic istotnych statystycznie dla porównania rybocyklib + letrozol względem monoterapii tamoksyfenem.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko przerwania leczenia podczas terapii rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem niż podczas monoterapii tamoksyfenem.

Dla analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia nudności w grupie stosującej rybocyklib + letrozol względem monoterapii tamoksyfenem. Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia. Wyniki dla obydwu analizowanych okresów obserwacji były spójne.

Ograniczenia analizy klinicznej Wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy” oraz w rozdziale 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest porównanie kosztów zastosowania rybocyklibu w stosunku do monoterapii tamoksyfenu (TMX) oraz monoterapii inhibitorem aromatazy (IA) (jako przedstawiciela IA wybrano LTR) w terapii I linii u kobiet: po menopauzie, z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym rakiem



piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z obecnością receptorów estrogenowych (ER) lub progesteronowych (PR), tj. z hormonowrażliwym rakiem piersi (HR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 (human epidermal growth factor receptor 2), z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie RBC + IA w miejsce LTR i TMX jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR perspektywy NFZ dla porównania RBC + IA vs LTR i TMX wynosi odpowiednio:

#### Wybrane ograniczenia analizy ekonomicznej Wnioskodawcy:

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami analizy efektywności klinicznej. Jednocześnie przeprowadzona przez Wnioskodawcę analiza dla porównania RBC + LTR z LTR oraz RBC + LTR z TMX wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do przeżycia całkowitego. Ponadto w badaniu MONALEESA-2 nie stwierdzono istotnych statystycznie ani klinicznie różnic pomiędzy RBC + LTR i LTR odnośnie do ogólnej oceny jakości życia. W badaniu PO25 nie oceniano jakości życia pacjentek przez co niemożliwe było dokonanie porównania RBC + LTR z TMX. Ze względu na brak różnic istotnych statystycznie odnośnie OS i jakości życia dla porównania RBC + LTR z LTR oraz RBC + LTR z TMX, istnieje niepewność odnośnie wnioskowania z CUA.

Wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny, jako komparator wybrano monoterapię tamoksyfenem (TMX) oraz monoterapię inhibitorem aromatazy (IA) (jako przedstawiciela IA wybrano LTR).

Wszystkie ww. preparaty zostały dopuszczone do stosowania w Polsce w I linii leczenia hormonowrażliwego raka piersi w stadium zaawansowanym lub uogólnionym, przy czym refundacją w Polsce objęty jest wyłącznie TMX.

Biorąc pod uwagę argumenty przytoczone w rozdz. 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”, tj. w części dotyczącej analizy klinicznej, Wnioskodawca w ramach analizy kosztów-użyteczności powinien dodatkowo wykonywać porównanie preparatu Kisqali (rybocyklib) z fulwestrantem, co odzwierciedlałoby w pełni aktualne wytyczne praktyki klinicznej. Fulwestrant jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C – załącznik C.27. i zgodnie z ChPL Faslodex wskazany jest w monoterapii do leczenia raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u kobiet po menopauzie wcześniej nieleczonych terapią hormonalną. Dodatkowo w opinii jednego z ekspertów wskazano, że fulwestrant jest aktualnie stosowany przez 50% pacjentów z populacji docelowej.

Ze względu na brak różnic istotnych statystycznie odnośnie OS i jakości życia dla porównania RBC + LTR z LTR oraz RBC + LTR z TMX oraz niepewność związaną z modelowaniem wyników poza horyzont badania istnieją wątpliwości odnośnie wnioskowania z CUA.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [redacted] – dla CUR.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią kobiety po menopauzie z uogólnionym rakiem piersi lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych (ER+/PR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 (ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi, spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego. Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany.

Część wyników na podstawie których oszacowano populację docelową np.: odsetek pacjentek po menopauzie z HR+ oraz HER2 oparto na wynikach badania ankietowego z tego względu oszacowania populacji mogą być nieprecyzyjne.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Patrz AWA rozdz. 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Wyszukiwanie przeprowadzono 02.10.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego rybocyklib oraz Kisqali. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje siedmiu agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, 4 pozytywne oraz 2 negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wpływ rybocyklibu na przeżycie bez progresji choroby. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysoki i niepewny współczynnik efektywności kosztowej (NCPE 2018) oraz na potencjalną mniejszą korzyść z zastosowania rybocyklibu w porównaniu do komparatora (IQWiG 2017). W rekomendacji CADTH 2018 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 80. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przeгляд systematyczny nie zawiera porównania z refundowanym komparatorem, mimo, że refundowany komparator istnieje (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej (ESMO, NCCN) jednym z zalecanych leków w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi jest fulwestrant. Fulwestrant jest objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C – załącznik C.27. i zgodnie z ChPL Faslodex wskazany jest w monoterapii do leczenia raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u kobiet po menopauzie wcześniej nieleczonych terapią hormonalną. Ponadto według wytycznych AOTMiT z 2016 roku "(...) zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)." Przykładowo w badaniu FALCON (NCT01602380) wykazano przewagę fulwestrantu nad anastrozolem w zakresie przeżycia bez progresji choroby w populacji zgodnej z wnioskowaną. Brak porównania rybocyklibu z możliwie najskuteczniejszą dostępną refundowaną technologią lekową wydaje się być podejściem niekonserwatywnym.</p>	NIE	Uwagi zawarto w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
<p>Biorąc pod uwagę argumenty przytoczone powyżej, tj. w części dotyczącej analizy klinicznej, Wnioskodawca w ramach analizy kosztów-żyteczności powinien dodatkowo wykonywać porównanie preparatu Kisqali (rybocyklib) z fulwestrantem w leczeniu I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi, co odzwierciedlałoby w pełni aktualne wytyczne praktyki klinicznej. W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy ekonomicznej w zakresie całości dla porównania preparatu Kisqali (rybocyklib) z fulwestrantem (§ 5 Rozporządzenia).</p>	NIE	Uwagi zawarto w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.
<p>Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia). Uwaga dotyczy nieprzedstawienia w analizie problemu decyzyjnego [redacted]; w analizie ekonomicznej danych osobowych ekspertów, których opinie wykorzystano przy modelowaniu efektywności uwzględnionych w analizie terapii oraz szacowaniu kosztów kolejnych linii leczenia zaawansowanego raka piersi; a także w analizie wpływu na budżet danych osobowych ekspertów, których opinie wykorzystano przy szacowaniu liczebności populacji docelowej.</p>	?	W ramach uzupełnienia do raportu HTA dla Kisqali (rybocyklib) zgodnie z uwagami AOTMiT ws. wymagań minimalnych zostały przedstawione wyłącznie dane osobowe ekspertów, których opinie wykorzystano przy szacowaniu liczebności populacji docelowej.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

### **Analiza problemu decyzyjnego**

Uwagi na temat wyboru komparatorów w świetle aktualnych wytycznych, standardów postępowania, praktyki klinicznej oraz przeprowadzenia dodatkowego porównania z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą zawarto w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

### **Analiza kliniczna**

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez Wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli jedno badanie wtórne - Kassem 2018, które zostało opublikowane po dacie przeprowadzonego przez Wnioskodawcę wyszukiwania, lecz przed datą złożenia wniosku refundacyjnego. Wyniki badania Kassem 2018 (praca dot. hematologicznych działań niepożądanych obserwowanych podczas terapii inhibitorami CDK4/6) zostały przedstawione w uzupełnieniu do raportu HTA dla Kisqali (rybocyklib) zgodnie z uwagami AOTMiT ws. wymagań minimalnych.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Ayyagari 2018** Ayyagari R, Tang D, Patterson-Lomba O, Zhou Z, Xie J, Chandiwana D, Dalal AA, Niravath PA. Progression-free Survival With First-line Endocrine-based Therapies Among Postmenopausal Women With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: A Network Meta-analysis. *Clin Ther.* 2018 Apr;40(4):628-639.
- COMPLEEMENT-1** Study to Assess the Safety and Efficacy of Ribociclib (LEE011) in Combination With Letrozole for the Treatment of Men and Pre/Postmenopausal Women With HR+ HER2- aBC. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02941926>. [dostęp: 26.10.2018 r.]
- Costa 2017** Costa R, Costa RB, Talamantes SM, Helenowski I, Peterson J, Kaplan J, Carneiro BA, Giles FJ, Gradishar WJ. (2017) Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors: Palbociclib and ribociclib. *The Breast* 35:1–7.
- FALCON** Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, Shparyk Y, Cardona-Huerta S, Cheung KL, Philco-Salas MJ, Ruiz-Borrego M, Shao Z, Noguchi S, Rowbottom J, Stuart M, Grinstead LM, Fazal M, Ellis MJ. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016
- Hecht 2018** Hecht KA, Selby C. Review of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for the Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Ann Pharmacother.* 2018 Aug 6:1060028018793656.
- Kassem 2018** Kassem L, Shohdy KS, Lasheen S, Abdel-Rahman O, Bachelot T. Hematological adverse effects in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer.* 2018 Jan;25(1):17-27.
- Messina 2018** Messina C, Cattrini C, Buzzatti G, Cerbone L, Zanardi E, Messina M, Boccardo F. CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Nov;172(1):9-21.
- MONALEESA-2** Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, et al. (2016) Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 375(18):1738–1748.
- Hortobagyi 2018 Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Petrakova K, Blackwell KL, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Mondal S, Su F, Miller M, Elmeligy M, Germa C, O'Shaughnessy J. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018 Jul 1;29(7):1541-1547.
- Protokół badania Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, Advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709. [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1609709/suppl\\_file/nejmoa1609709\\_protocol.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1609709/suppl_file/nejmoa1609709_protocol.pdf) [dostęp: 24.10.2018 r.].
- Verma 2018 Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, Campone M, Alba E, Chandiwana D, Dalal AA, Sutradhar S, Monaco M, Janni W. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Aug;170(3):535-545.
- PO25** Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrión R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Jänicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, et al. (2001) Superior Efficacy of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *JCO* 19(10):2596–2606.
- Mouridsen 2001**
- Polk 2017** Polk A, Kolmos IL, Kümler I, Nielsen DL. (2017) Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence. *ESMO Open* 1(6):e000093.
- Ramos-Esquivel 2018** Ramos-Esquivel A, Hernández-Steller H, Savard MF, Landaverde DU. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials. *Breast Cancer.* 2018 Jul;25(4):479-488.
- Rassy 2018** El Rassy E, Bakouny Z, Assi T, Kattan J. Different inhibitors for the same target in metastatic luminal breast cancer: is there any difference? *Future Oncol.* 2018 Apr;14(9):891-895.
- Riemsma 2010** Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, Lykopoulos K, Amonkar MM, Rea DW, Kleijnen J. (2010) Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 123(1):9–24.
- Zhang 2018** Zhang T, Feng F, Zhao W, Tian J, Yao Y, Zhou C, Dong S, Wang C, Zang C, Lv Q, Sun C. Effect of first-line endocrine therapy in patients with hormone-sensitive advanced breast cancer: a network meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2018 May 8;11:2647-2656.

**Rekomendacje kliniczne i finansowe**

- ASCO 2016** Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, Fallowfield L, Fowble B, Ingle JN, Jahanzeb M, Johnston SR, Korde LA, Khatcheressian JL, Mehta RS, Muss HB, Burstein HJ. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 1;34(25):3069-103. <http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2016.67.1487> [dostęp: 16.10.2018 r.]
- AWMSG 2018** All Wales Medicines Strategy Group. Reference No. 3412. Appraisal information. ribociclib (Kisqali®) 200 mg film-coated tablet. Excluded date: 13/07/2017.
- CADTH 2018** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ribociclib (Kisqali) Metastatic Breast Cancer – pERC Final Recommendation. Published: April 18, 2018. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_ribociclib\\_kisqali\\_mbc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ribociclib_kisqali_mbc_fn_rec.pdf) [dostęp 16.10.2018 r.]
- ESMO 2018** F Cardoso, E Senkus, A Costa, E Papadopoulos, M Aapro, F André, N Harbeck, B Aguilar Lopez, C H Barrios, J Bergh, L Biganzoli, C B Boers-Doets, M J Cardoso, L A Carey, J Cortés, G Curigliano, V Diéras, N S El Saghir, A Eniu, L Fallowfield, P A Francis, K Gelmon, S R D Johnston, B Kaufman, S Koppkar, I E Krop, M Mayer, G Nakigudde, B V Offersen, S Ohno, O Pagani, S Paluch-Shimon, F Penault-Llorca, A Prat, H S Rugo, G W Sledge, D Spence, C Thomssen, D A Vorobiof, B Xu, L Norton, E P Winer; 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)<sup>†</sup>, *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue 8, 1 August 2018, Pages 1634–1657.
- HAS 2018** Haute Autorité de santé. KISQALI (ribociclib), inhibiteur de protéine kinase (CDK 4/6). SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Janvier 2018. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/kisqali\\_synthese\\_ct16471.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/kisqali_synthese_ct16471.pdf) [dostęp 16.10.2018 r.]
- IQWiG 2017** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Reports – Commission No. A17-45. Ribociclib (breast cancer) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. Extract of dossier assessment A17-45. 13 December 2017.
- IQWiG 2018 addendum** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 595. Ribociclib (Mammakarzinom) – Addendum zum Auftrag A17-45. Addendum A18-07. 07.02.2018.
- NCCN 2018** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 2.2018 — October 5, 2018.
- NCPE 2018** National Centre for Pharmacoeconomics. Ribociclib (Kisqali®) in combination with an aromatase inhibitor (AI) is indicated for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative locally advanced or metastatic breast cancer as initial endocrine based therapy. NCPE assessment completed 13/08/2018. <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/09/Ribociclib-Kisqali-Summary-2018.pdf> [dostęp 16.10.2018 r.]
- NICE 2017** The National Institute for Health and Care Excellence. Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance. Published: 20 December 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta496/resources/ribociclib-with-an-aromatase-inhibitor-for-previously-untreated-hormone-receptor-positive-her2-negative-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-pdf-82605090314437> [dostęp 16.10.2018 r.]
- PBAC 2018** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Ribociclib: Tablet, 200 mg; Kisqali® - March 2018. Ribociclib: Tablet 200 mg; Kisqali®. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/ribociclib-psd-march-2018.pdf> [dostęp 16.10.2018 r.]
- PBAC 2017 july** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document - July 2017 PBAC meeting. Ribociclib: Tablet 200 mg; Kisqali®. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/ribociclib-psd-july-2017.pdf> [dostęp 16.10.2018 r.]
- PBAC 2017 november** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Ribociclib: Tablet 200 mg; Kisqali® - November 2017. Ribociclib: Tablet 200 mg; Kisqali®. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/ribociclib-psd-november-2017.pdf> [dostęp 16.10.2018 r.]
- PTOK 2014** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Krzakowski M, Jassem J. Rak piersi. Aktualizacja na dzień 03.12.2014. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_05\\_Rak%20piersi.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersi.pdf) [dostęp 16.10.2018 r.]
- SMC 2018** Scottish Medicine Consortium. Ribociclib 200mg film-coated tablets (Kisqali®). SMC No 1295/18. 9 February 2018. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3141/ribociclib-kisqali-final-feb-2018-for-website.pdf> [dostęp 16.10.2018 r.]

**Pozostałe publikacje**

- AWA Ibrance Zlecenie 106/2017 w BIP AOTMiT** Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 106/2017. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/106/AWA/106\\_OT.4351.34.2017\\_IBRANCE\\_\[palbocykl b\]+Ietrozol C50\\_2017.11.02\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/AWA/106_OT.4351.34.2017_IBRANCE_[palbocykl b]+Ietrozol C50_2017.11.02_BIP.pdf) [dostęp: 15.10.2018 r.]
- ChPL Kisqali** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kisqali. Aktualizacja 22.08.2017. [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kisqali-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 12.10.2018 r.]
- Cochrane Handbook** Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. <http://handbook-5-1.cochrane.org/> [dostęp: 31.10.2018 r.]

- EPAR Kisqali** European Medicines Agency. Eliquis, Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/004213/0000. 22 June 2017. Kisqali. International non-proprietary name: r bociclib. Procedure No. EMEA/H/C/004213/0000. [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kisqali-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kisqali-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 24.10.2018 r.]
- ERG 2017** Riemsma R, Büyükkaramikli N, De Groot S, Fayter D, Armstrong N, Wei C-Y, Portegijs P, Duffy S, Worthy G, Al M, Kleijnen J. R bociclib in combination with an aromatase inhibitor for previously untreated advanced or metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: a Single Technology Assessment. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2017.
- EUnetHTA 2015** European Network for Health Technology Assessment. Endpoints used in Relative Effectiveness Assessment: Surrogate Endpoints. NOV 2015. <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Endpoints-used-in-Relative-Effectiveness-Assessment-Surrogate-Endpoints-Amended-JA1-Guideline-Final-Nov-2015.pdf> [dostęp: 26.10.2018 r.]
- Hudgens 2016** Hudgens S, Taylor-Strokes G, De Courcy J, Kontoudis I, Tremblay G, Forsythe A, Lloyd A. Real-World Evidence on Health States Utilities in in Metastatic Breast Cancer Patients: Data from a Retrospective Patient Record Form Study and A Cross-Sectional Patient Survey. ISPOR 21st Annual International Meeting; 2016; Waszyngton, USA.
- Lloyd 2006** Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. (2006) Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer 95(6):683–690.
- Nowikiewicz 2015** Nowikiewicz T, Wiśniewska M, Wiśniewski M, Biedka M, Głowacka I, Kozak D, Laskowski R, Zegarski W. (2015) Overall survival and disease-free survival in breast cancer patients treated at the Oncology Centre in Bydgoszcz - analysis of more than six years of follow-up. Contemp Oncol (Pozn) 19(4):284–289.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.105)
- Rocca 2018** Rocca A, Maltoni R, Bravaccini S, Donati C, Andreis D. Clinical utility of fulvestrant in the treatment of breast cancer: a report on the emerging clinical evidence. Cancer Manag Res. 2018 Aug 30;10:3083-3099. doi: 10.2147/CMAR.S137772. eCollection 2018. Review. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6124791/pdf/cmar-10-3083.pdf> [dostęp: 26.10.2018 r.]
- Smaga 2014** Smaga A, Mikułowska M, Komorowska A, Fa kiewicz B, Gryglewicz J. Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja. Warszawa, październik 2014. [http://instytutylazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/Dokumenty/instytutylazarski/IZWOZ/Rak\\_piersi\\_raport.pdf](http://instytutylazarski.pl/fileadmin/user_upload/Dokumenty/instytutylazarski/IZWOZ/Rak_piersi_raport.pdf) [dostęp: 12.10.2018 r.]
- Stępień 2011** Stępień R, Wiraszka G. Znaczenie rodziny w adaptacji funkcjonalnej kobiet po radykalnym leczeniu chirurgicznym raka piersi. Problemy Pielęgniarstwa 2011;19(3):372-377.
- Więckowska 2015** Więckowska B. (2015) Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Tom I: Onkologia. Ministerstwo Zdrowia <http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2016/02/onkologia120150210.pdf> [dostęp: 05.11.2018 r.]

