



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Verzenios (abemacyklib)
w skojarzeniu z fulwestrantem
we wskazaniu:
„Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.48.2019

Data ukończenia: 8 listopada 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Eli Lilly Polska 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: Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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: nie dotyczy.

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

ABC	Zaawansowany rak piersi
ABE	Abemacyklib
AE	Analiza ekonomiczna
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AKL	Analiza kliniczna
AIAT/AspAT	Aminotransferaza alanionowa/asparaginianowa
aLHRH	Agonista hormonu uwalniającego hormon luteinizujący
ANA	Anastrozol
AOTMiT/Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AR	Analiza Racjonalizacyjna
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CBR	Częstość uzyskiwania korzyści klinicznej
CDK4/6	Kinazy zależne od cyklin typu 4 i 6
CHB	Cena Hurtowa Brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności
CMA	Analiza minimalizacji kosztów
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie
CYP	Cytochrom P450
DCR	Odsetek kontroli choroby
DDD	Zdefiniowana dobowa dawka leku
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków
ER	Receptor estrogenowy
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESO	European School of Oncology
EXE	Eksemestan
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Hormon folikulotropowy
FUL	Fulwestrant
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hemoglobina
HER	Receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu
HR	Receptor hormonalny

ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IHC	Badanie histopatologiczne guza
ISH	Badanie oceniające ekspresję białka HER2
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499 z późn. zm.)
LET	Letrozol
LHRH	Hormonu uwalniającego hormon luteinizujący
MD	Różnica średnich
MR	Rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	Przeżycie całkowite
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PALBO	Palbocyklib
pCORD	Pan-Canada Oncology Drug Review
PD	Postępująca postać choroby
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby
PgR	Receptor progesteronowy
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program lekowy
PLA	Placebo
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life year)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RD	Różnica ryzyka
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. W sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. Z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RR	Ryzyko względne
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
SD	Stabilna postać choroby

SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	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
TK	Tomografia komputerowa
TNM	Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. O refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dz. U. Z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. O świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373 z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa organizacja zdrowia (world health organization)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
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	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	43
4.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	43

4.3.	Komentarz Agencji	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	49
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	52
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	53
5.4.	Komentarz Agencji	53
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	55
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	59
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	61
6.4.	Komentarz Agencji	63
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	64
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	65
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	66
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	68
11.	Kluczowe informacje i wnioski	71
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	74
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	76
14.	Źródła.....	77
15.	Załączniki.....	81

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.08.2019 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.710.2019
PLR.4600.713.2019
PLR.4600.715.2019

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 50 mg, 70 szt., kod EAN: 05014602500979;
 - Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 100 mg, 70 szt., kod EAN: 05014602500986;
 - Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 150 mg, 70 szt., kod EAN: 05014602500993;
 - Wnioskowane wskazanie: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”
-

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

- w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Verzenios 50 mg x 70 tabl. – ██████████;
 - Verzenios 100 mg x 70 tabl. – ██████████
 - Verzenios 150 mg x 70 tabl. – ██████████
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrrecht
Holandia

Wnioskodawca

Eli Lilly Polska sp. z o.o
ul. Żwirki i Wigury 18A
02-092 Warszawa
Polska

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 Verzenios

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 50 mg, 70 tabl., kod EAN: 05014602500979, Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 100 mg, 70 tabl., kod EAN: 05014602500986; Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 150 mg, 70 tabl., kod EAN: 05014602500993,
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XE50 Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych
Substancja czynna	abemacykl b
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z treścią wnioskowanego programu lekowego dla terapii abemacyklidem w skojarzeniu z fulwestrantem „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, obejmującego pacjentki z HR-dodatnim HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub lokalnie nawrotowym rakiem piersi lub przerzutowym rakiem piersi (IV stopień zaawansowania), po uprzednim leczeniu 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi lub niezależnie od stanu menopauzalnego.
Dawkowanie	<u>Verzenios stosowany w skojarzeniu z terapią hormonalną</u> Zalecana dawka abemacykl bu to 150 mg dwa razy na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z terapią hormonalną. Informacje dotyczące zalecanego dawkowania leku stosowanego w skojarzeniu w ramach terapii hormonalnej, podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku. Produkt leczniczy Verzenios powinien być przyjmowany nieprzerwanie, dopóki leczenie przynosi pacjentce korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. <u>Modyfikacja dawki</u> W przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych może być wymagane przerwanie podawania i (lub) zmniejszenie dawki produktu, zgodnie z zaleceniami podanymi w ChPL Verzenios.
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Abemacykl b jest silnym i wybiórczym inhibitorem zależnych od cyklin kinaz typu 4. i 6. (CDK4 i CDK6), a w analizach enzymatycznych najsilniej hamuje cyklinę D1/CDK4. Abemacykl b uniemożliwia fosforylację białka retinoblastomy (ang. retinoblastoma protein, Rb), blokując w cyklu komórkowym przejście od fazy G1 do fazy S podziałów komórkowych, co prowadzi do zahamowania rozrostu guza. W liniach komórkowych raka piersi z dodatnią ekspresją receptora estrogenowego długotrwałe zahamowanie przez abemacykl b miejsca docelowego uniemożliwiało ponowną aktywację procesu fosforylacji Rb, powodując starzenie się i apoptozę komórek. W warunkach in vitro linie komórek nowotworowych niewykazujących ekspresji Rb i pozbawionych Rb są na ogół mniej wrażliwe na abemacykl b. W modelach ksenograftu raka piersi abemacykl b podawany bez przerwy raz na dobę w stężeniach znaczących klinicznie sam lub łącznie z lekami przeciwestrogenowymi powodował zmniejszenie rozmiarów zmiany nowotworowej.

Źródło: ChPL Verzenios

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny produktu leczniczego Verzenios

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2018, EMA
---	---

Zapisy dotyczące kryteriów włączenia/wyłączenia do terapii ww. lekami w ramach programu lekowego B.9, a także dotyczące rodzaju badań i częstości ich wykonywania w ramach monitorowania leczenia są różne od tych wskazanych poniżej dla abemacyklibu, ze względu wskazania refundacyjne poszczególnych leków oraz zalecenia dotyczące ich monitorowania.

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[Redacted]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	[Redacted]
Dawkowanie	[Redacted]
Czas leczenia w programie	[Redacted]

	[REDACTED]
Badania przy kwalifikacji do leczenia	[REDACTED]
Monitorowanie leczenia	[REDACTED]
Kontynuacja wcześniejszego leczenia fulwestrantem w skojarzeniu z abemacyklibem	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu	[REDACTED]
Monitorowanie programu	[REDACTED]
[REDACTED]	

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne definiowane jest przez kryteria włączenia i kryteria uniemożliwiające włączenie do programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” dla terapii abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem, opisane w rozdziale powyżej. Wskazanie refundacyjne jest bardziej uszczegółowione od wskazania rejestracyjnego leku w zakresie wcześniejszego leczenia oraz stanu zdrowia pacjentek z rakiem piersi. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym lek stosuje się w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego lub u kobiet, które wcześniej stosowały terapię hormonalną. Natomiast zgodnie z wnioskowaną treścią programu abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem może być zastosowany:

- po przebytych leczeniu 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi lub

Cena, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca [redacted] leku Verzenios różniących się gramaturą tabletek.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Verzenios w leczeniu zaawansowanego raka piersi, produkt leczniczy będzie dostępny w ramach programu lekowego przy odpłatności określonej jako lek wydawany bezpłatnie. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Produkt leczniczy Verzenios nie jest obecnie refundowany w żadnym wskazaniu, zatem nie ma ustalonej urzędowej ceny zbytu.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest włączenie produktu leczniczego Verzenios do istniejącego programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” oraz utworzenie osobnej grupy limitowej. Jak wskazuje dotychczasowa praktyka Ministerstwa Zdrowia, produkty lecznicze stosowane w ramach programów lekowych kwalifikowane są do oddzielnych grup limitowych, pomimo zbliżonych mechanizmów działania i efektów klinicznych. Jako przykład można przywołać sposób refundacji palbocyklibu i rybocyklibu (grupy limitowe: 1194.0, Palbocyklib oraz 1195.0, Rybocyklib). Tym samym wnioskowanie o osobne grupę limitową dla abemacyklibu jest zasadne.

Instrument dzielenia ryzyka

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

Według PTOK 2018 rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Najnowsze dane KRN wskazują, że w Polsce w 2016 roku na nowotwór złośliwy sutka zachorowało 18 615 kobiet (23% ogółu zachorowań na nowotwory u kobiet) oraz 149 mężczyzn. Standaryzowany współczynnik zachorowalności (standaryzacja na świat) kobiet na raka piersi w 2016 roku wyniósł 54,04/100 000 i był wyższy od oszacowanego w 2014 r. (51,6/100 000 kobiet). Szczyt zachorowań przypada na 55-69 rok życia.

W 2016 r. odnotowano 6493 zgony kobiet z powodu raka piersi, co stanowiło drugą przyczynę zgonów wśród kobiet (14,5% wszystkich zgonów wśród kobiet, standaryzowany współczynnik umieralności 14,9/100 000 – zbliżony od odnotowanego w 2014 roku – 14,8/100 000).

Zgodnie z opinią dr Jagielskiej ankietowanej przez Agencję, *rak hormonozależny jest najczęstszą postacią raka piersi i dotyczy 70% chorych.*

Etiologia i patogeneza

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana. U blisko 75% kobiet nie występują żadne obecnie znane czynniki ryzyka. Do czynników większego ryzyka zachorowania należą:

1. wiek – wzrost zachorowalności > 35 r.ż., szczyt w grupie wiekowej 50-70 lat;
2. czynniki genetyczne:
 - a) występowanie raka piersi w rodzinie (dotyczy ok. 10% chorych), szczególnie u krewnych 1. stopnia. Ryzyko wzrasta jeszcze bardziej, jeśli zachorowania u krewnych wystąpiły przed 35. r.ż.
 - b) rak piersi uwarunkowany genetycznie – może współwystępować także inny nowotwór: rak jajnika, trzonu macicy, gruczołu krokowego lub jelita grubego. Za przyczynę uznaje się mutację genów *BRCA1*, *BRCA2* i *TP53*. U nosicierek tych mutacji ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia sięga 50-85%.
3. czynniki hormonalne:
 - a) endogenne – wczesna pierwsza miesiączka lub późna menopauza (>55 r.ż.), brak potomstwa lub późne macierzyństwo (>30 r.ż.);
 - b) egzogenne – doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny, długotrwała hormonalna terapia zastępcza;
4. otyłość (zwłaszcza u kobiet po menopauzie) i brak aktywności fizycznej;
5. choroby proliferacyjne;
6. wcześniejszy rak jednej piersi zwiększa istotnie ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi;
7. dieta (zwiększenie ryzyka u kobiet spożywających najwięcej tłuszczów zwierzęcych oraz pijących alkohol);
8. spożywanie alkoholu w nadmiernych ilościach.

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.

Rozpoznanie i diagnostyka

Podjęcie rozpoznania nowotworu wywołanego przez guzka w piersi lub zmiany skórnej, często przez samą chorą albo nieprawidłowej zmiany w mammografii wykonanej w ramach badań przesiewowych. Rozpoznanie potwierdza się badaniem histologicznym materiału pobranego metodą biopsji gruboigłowej; rzadziej stosuje się biopsję cienkoigłową lub ocenę cytologiczną.

Inne badania pomocnicze (laboratoryjne i obrazowe) mają na celu określenie stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej przed rozpoczęciem leczenia:

1. Mammografia – podstawowe badanie służące do rozpoznania raka piersi;
2. USG – zwykle stanowi uzupełnienie mammografii;
3. MR – badanie o największej (ok. 95%) czułości, nie ma ostatecznie ustalonego miejsca w standardowym postępowaniu diagnostycznym, z wyjątkiem kobiet należących do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka zachorowania na raka piersi (np. mutacja genów *BRCA1* lub *BRCA2*), a także u kobiet z podejrzeniem raka piersi poddanych w przeszłości zabiegom plastycznym dotyczącym piersi (np. implantacja protezy);
4. Badanie patomorfologiczne – klasyfikacja histologiczna raka piersi (raki przedinwazyjne ok. 20% oraz raki inwazyjne, naciekające ok. 80%);
5. Badania molekularne – pozwalają wyróżnić główne podtypy raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER2+ nieluminalny oraz bazalny („potrójnie ujemny”);
6. Badania laboratoryjne – markery surowicze (np. CA 15-3 lub CEA).

Leczenie

W terapii raka piersi stosuje się: leczenie operacyjne (mastektomia, operacja oszczędzająca, operacja paliatywna), radioterapię oraz leczenie systemowe. W skład leczenia systemowego wchodzi uzupełniające leczenie systemowe oraz leczenie systemowe chorych w stadium uogólnienia. Chemioterapia odgrywa obecnie mniejszą rolę w leczeniu pooperacyjnym raka piersi z powodu wprowadzenia leczenia hormonalnego. Uzupełniającą hormonoterapię można stosować u chorych z potwierdzoną ekspresją receptorów estrogenowych lub progestagenowych w komórkach raka.

U wielu chorych z przerzutami odległymi raka piersi, w dobrym stanie ogólnym, można skutecznie opanować proces nowotworowy za pomocą leczenia systemowego, które może prowadzić do remisji ognisk przerzutowych oraz wyraźnie przedłużyć życie. Leki takie jak docetaksel, winorelbina i kapecytabina umożliwiają uzyskanie większego odsetka odpowiedzi na leczenie, ale wiążą się z większym ryzykiem powikłań, zwłaszcza hematologicznych.

U wielu chorych w stadium uogólnionym można zastosować hormonoterapię, w tym tamoksyfen, fulwestrant (inny antagonist receptoru estrogenowego), inhibitory aromatazy, ablację jajników metodą chirurgiczną lub farmakologiczną oraz progestageny. U chorych bez nasilonej ekspresji receptora HER2 w przypadku progresji w trakcie terapii inhibitorem aromatazy można zastosować ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem lub jednym z inhibitorów kinaz cyklozależnych.

Rokowanie i przebieg naturalny

Wg VIII edycji klasyfikacji AJCC wyróżnia się dwa sposoby oceny stopnia zaawansowania klinicznego raka piersi. Pierwszy dotyczy określenia zaawansowania klinicznego według anatomicznej klasyfikacji TNM, drugi zaleca stosowanie rokowniczego stopnia zaawansowania klinicznego, zawierającego dodatkowo ocenę stopnia złośliwości, stanu receptorów ER, PgR i HER2, a także ewentualnie profilu molekularnego Oncotype DX.

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 receptora estrogenowego ER (ang. estrogen receptor) i progesteronowego PgR (ang. progesteron receptor);
- naciekanie okółoguzowych naczyń chłonnych i żylnych;
- stan receptora ludzkiego czynnika naskórkowego typu 2 (ang. human epidermal receptor-2);
- stopień proliferacji na podstawie wskaźnika Ki-67.

Ważnym 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 chemioterapię (CTH) i lepszym rokowaniem.

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

Źródło: OT.422.83.2019; OT.422.82.2019; OT.4320.19.2019, Szczeklik 2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W niniejszej analizie poglądowo przedstawiono dane NFZ za lata 2014-2018 pozyskane na potrzeby prac nad Analizą weryfikacyjną Agencji dla leku Kisqali (rybocyklib) – znak OT.4331.37.2018. Liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C50 (głównym lub współistniejącym) w latach 2014 – 2018 r., według danych NFZ przedstawiono w tabeli poniżej. Pozyskane dane nie prezentują liczebności populacji docelowej, gdyż wnioskowane wskazanie jest zawężone kryteriami włączenia i kryteriami uniemożliwiającymi włączenie do wnioskowanego programu dla abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem.

Tabela 5. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), 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

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dotyczących liczebności populacji wnioskowanej. Szczegóły odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
Dr Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	<i>Brak danych</i>	6120	600	<i>Szacunek własny</i>

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazę informacji naukowej Medline,
- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (<http://kce.fgov.be>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);

- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/en>);
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>).

Ponadto przeszukano strony organizacji oraz towarzystw naukowych mających w obszarze swoich zainteresowań leczenie pacjentów z rakiem piersi. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.10.2019 r. Do przeglądu włączono publikacje w języku polskim lub angielskim. Ponadto w związku z rejestracją abemacyklibu w leczeniu raka piersi w 2018 r. w opracowaniu uwzględniono wytyczne polskie, ogólnoeuropejskie i amerykańskie opublikowane w okresie ostatnich 3 lat, w których odniesiono się do możliwości stosowania abemacyklibu w raku piersi lub inhibitorów CDK 4/6 jako grupy leków. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych, dotyczące leczenia pacjentów z hormonozależnym rakiem piersi przedstawiono w tabeli poniżej.

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, w tym jedne polskie i 3 zagraniczne: NCCN (amerykańskie), NICE (brytyjskie) i ESO-ESMO 2018 (europejskie).

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTOK 2018 <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka piersi. Poniżej opisano zalecenia dotyczące leczenia raka hormonozależnego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień T3N0 i III) <p>Większość chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wymaga wstępnego leczenia systemowego, a następnie chirurgii, radioterapii (RT) lub obu tych metod (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji A).</p> <p>U chorych bez odpowiedzi na indukcyjną hormonoterapię (HT) uzasadnione jest zastosowanie pooperacyjnej chemioterapii (CHT) z użyciem standardowych schematów (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji C).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie miejscowych lub regionalnych nawrotów <p>U chorych z cechą ER/PgR+ w uzupełnieniu miejscowego leczenia należy zastosować HT (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV) <p><u>Zasady ogólne</u></p> <p>U chorych z cechą ER+ należy w pierwszej kolejności zastosować HT (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji A).</p> <p>Zaleca się stosowanie podobnej HT u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, przy czym u chorych przed menopauzą konieczne jest zapewnienie skutecznej supresji jajników (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B).</p> <p>U chorych z cechą ER+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów mięszsowych (tzw. visceral crisis) (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji B).</p> <p>Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji B).</p> <p>Chemioterapia jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą ER- oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą HT (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji A).</p> <p>Zaleca się sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów CHT zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (I, B). Wyjątkiem są chore, u których konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B).</p> <p>Jeśli u chorych z cechą ER+ leczenie rozpoczęto od CHT, po jej zakończeniu należy rozważyć zastosowanie podtrzymującej HT (jakość dowodu IV, kategoria rekomendacji C).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rak piersi ER i/lub PgR-dodatni, HER2-ujemny <p>W I linii leczenia zaawansowanego ER+/HER2- raka piersi można zastosować tamoksyfen (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B), fulwestrant w wysokiej dawce (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B), inhibitor aromatazy (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B) lub skojarzenie letrozolu z inhibitorem CDK4/6.</p> <p>U chorych z progresją w trakcie leczenia tamoksyfenem lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym, w II linii można zastosować fulwestrant w wysokiej dawce (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B) lub inhibitor aromatazy (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B).</p> <p>U chorych z progresją w trakcie leczenia inhibitorem aromatazy lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym można zastosować tamoksyfen (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji C), skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B) lub eksemestan w połączeniu z inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR — ewerolimusem (jakość dowodu I, kategoria rekomendacji B).</p> <p>W kolejnych liniach leczenia, w zależności od uprzednio zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe inhibitory aromatazy, tamoksyfen lub fulwestrant (jakość dowodu II, kategoria rekomendacji B). W wybranych przypadkach można zastosować octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (jakość dowodu III, kategoria rekomendacji C).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją,</i></p> <p><i>II Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru),</i></p> <p><i>III Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych.</i></p> <p><i>IV Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce,</i></p> <p><i>B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C Wskazania określone indywidualnie</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
Wytyczne zagraniczne	
<p>NCCN 2019 (amerykańskie)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka piersi. Poniżej opisano zalecenia dotyczące leczenia nawrotowego lub przerzutowego raka hormonozależnego. Siła rekomendacji 2A chyba, że wskazano inaczej.</p> <p>U kobiet po menopauzie lub przed menopauzą (otrzymujących ablację lub supresję jajników) ze wznową lub w IV stopniu zaawansowania raka piersi ER-dodatniego i/lub PR-dodatniego HER2-ujemnego w ramach hormonoterapii można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory aromatazy + inhibitory CDK4/6 (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib) (kategoria 1)^{a,b}, • fulwestrant + inhibitory CDK4/6 (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib) (kategoria 1)^{a,b}, • fulwestrant + alpelisib w przypadku guzów z obecnością mutacji PIK3CA (kategoria 1)^c, • selektywny antagonist receptor ER (fulwestrant, kategoria 1)^d • niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol), • selektywne modulatory receptora estrogenowego (tamoksyfen lub toremifen), • steroidowe inhibitory aromatazy (eksemestan), • eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem^{a,e}, • fulwestrant w skojarzeniu z ewerolimusem, • tamoksyfen w skojarzeniu z ewerolimusem <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rybocyklib + tamoksyfen (kategoria 1)^f, • octan megestrolu, • fluoksymestron, • etynyloestradiol, • abemacyklib^{a,g}. <p>^a W przypadku progresji choroby w trakcie terapii inhibitorami CDK4/6, brak jest danych uzasadniających zastosowanie kolejnej linii leczenia z innym inhibitorem CDK4/6; podobnie jest w przypadku terapii skojarzonej z ewerolimusem.</p> <p>^b Inhibitory CDK4/6 (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (anastrozolem, letrozolem lub eksemestanem) lub fulwestrantem mogą zostać rozważone jako opcja leczenia w I linii u kobiet po menopauzie lub przed menopauzą (z ablacją jajników antagonistą LHRH lub supresją jajników) z HR-dodatnim HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi.</p> <p>^c Bezpieczeństwo alpelisibu u pacjentów z cukrzycą typu 1 lub niekontrolowaną cukrzycą typu 2 nie zostało ustalone.</p> <p>^d Jedno badanie (S0226) u kobiet z HR-dodatnim rakiem piersi i bez uprzedniej chemioterapii, terapii biologicznej lub hormonalnej terapii w zaawansowanym raku piersi wykazało, że dodanie fulwestrantu do anastrozolu powoduje wydłużenie czasu do progresji. Analiza w subpopulacji sugeruje, że pacjenci bez wcześniejszej terapii adiuwantowej tamoksyfenem i czasem od diagnozy dłuższym niż 10 lat doświadczają największych korzyści. Dwa badania z podobną konstrukcją (FACT i SOFEA) nie wykazały wydłużenia czasu do progresji po leczeniu fulwestrantem z anastrozolem.</p> <p>^e Terapia skojarzona eksemestanu z ewerolimusem może być rozważona w przypadku pacjentek, które spełniają kryteria kwalifikacji z badania BOLERO-2 (progresja w ciągu 12 miesięcy lub w trakcie stosowania niesteroidowych inhibitorów aromatazy).</p> <p>^f Rybocyklib w skojarzeniu z tamoksyfenem nie jest preferowaną terapią w I linii, w związku z ryzykiem wydłużenia odstępu QTc, ale może być rozważony w pewnych przypadkach jako I linii terapii u kobiet przed menopauzą (z supresją lub ablacją jajników) z HR-dodatnim HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi.</p> <p>^g Wskazany po progresji na uprzedniej terapii hormonalnej lub uprzedniej chemioterapii w stadium przerzutowym.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>2A <i>jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie mogli mieć konfliktu interesów, aby uczestniczących w tworzeniu wytycznych</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanego raka piersi. Poniżej opisano zalecenia dotyczące leczenia raka hormonozależnego.</p> <p>U pacjentów z HR-dodatnim HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi zaleca się zaoferowanie (ang. offer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • hormonoterapii w I linii leczenia u większości pacjentów z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi; • chemioterapii w I linii leczenia u pacjentów z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, u których choroba bezpośrednio zagraża życiu lub wymaga wczesnego złagodzenia objawów z powodu znacznego zajęcia narządów wewnętrznych, pod warunkiem, że są świadomi i gotowi do zaakceptowania toksyczności; • hormonoterapii po zakończeniu chemioterapii pacjentem z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, którzy otrzymali chemioterapię w I linii leczenia. <p><u>Hormonoterapia</u></p> <p>Zaleca się zaoferowanie (ang. offer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitora aromatazy steroidowego lub niesteroidowego u kobiet po menopauzie z ER-dodatnim rakiem piersi, które nie stosowały wcześniej hormonoterapii lub które stosowały wcześniej tamoksyfen; • tamoksyfenu i supresję jajników w I linii leczenia u kobiet przed menopauzą i w wieku okołomenopauzalnym z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, które nie były leczone wcześniej tamoksyfenem; • supresji jajników u kobiet przed menopauzą i w wieku okołomenopauzalnym, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu tamoksyfenem; • tamoksyfenu jako leczenia I linii u mężczyzn z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi; <p>Inhibitory aromatazy mogą być przyczyną osteoporozy wtórnej.</p> <p><u>Chemioterapia</u></p> <p>Zaleca się zaoferowanie (ang. offer) systemowej terapii sekwencyjnej dla większości pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, którzy zdecydowali się na stosowanie chemioterapii, w przypadku progresji choroby.</p> <p>Należy rozważyć (ang. consider) chemioterapię skojarzoną u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, dla których ważniejsze jest wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz którzy rozumieją i są skłonni tolerować dodatkową toksyczność.</p> <p>Zaleca się zaoferowanie chemioterapii systemowej (w następującej kolejności) u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, u których leczenie antracyklinami jest nieodpowiednie (ze względu na przeciwwskazania lub z powodu wcześniejszej terapii antracyklinami w leczeniu adiuwantowym lub przerzutów):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ w I linii leczenia: docetaksel, ○ w II linii leczenia: winorebina lub kapecytabina, ○ w III linii leczenia: kapecytabina lub winorebina (w zależności od tego, który z tych leków stosowany był w II linii leczenia). <p><u>Inne terapie w I linii leczenia:</u></p> <p>Abemacyklil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abemacyklil w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest rekomendowany w ramach wskazania rejestracyjnego, jako opcja w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi w I linii leczenia u dorosłych. Abemacyklil jest zalecany tylko wtedy, gdy firma dostarczy go zgodnie z ustaleniami handlowymi. <p>Pa bocyklil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pa bocyklil w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest rekomendowany w ramach wskazania rejestracyjnego, jako opcja w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w I linii leczenia u dorosłych. Pa bocyklil jest zalecany tylko wtedy, gdy firma dostarczy go ze zniżką uzgodnioną w programie dostępu dla pacjentów. <p>Rybocyklil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rybocyklil w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest rekomendowany w ramach wskazania rejestracyjnego, jako opcja w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w I linii leczenia u dorosłych. Rybocyklil jest zalecany tylko wtedy, gdy firma dostarczy go ze zniżką uzgodnioną w programie dostępu dla pacjentów. <p>Fulwestrant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się stosowania fulwestrantu, zgodnie z jego wskazaniem rejestracyjnym, w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego ER-dodatniego raka piersi u kobiet po menopauzie, które nie stosowały wcześniejszej hormonoterapii. <p><u>Opcje leczenia po hormonoterapii:</u></p> <p>Rybocyklil w skojarzeniu z fulwestrantem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rybocyklil w skojarzeniu z fulwestrantem jest rekomendowany do stosowania w ramach Cancer Drugs Fund jako opcja leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u pacjentek, które otrzymywały wcześniejszą terapię hormonalną, tylko jeśli: <ul style="list-style-type: none"> ○ najbardziej odpowiednią alternatywą dla inhibitora CDK 4/6 jest eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem i

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<p>o przestrzegane są warunki umowy o dostępie dla rybocyklibu z fulwestrantem.</p> <p>Abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem jest rekomendowany do stosowania w ramach Cancer Drugs Fund jako opcja leczenia HR–dodatniego, HER2–ujemnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u pacjentek, które otrzymywały wcześniejszą terapię hormonalną, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> najbardziej odpowiednią alternatywą leczenia byłby eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem i przestrzegane są warunki umowy o dostępie dla abemacyklibu z fulwestrantem. <p>Ewerolimus:</p> <p>Ewerolimus w skojarzeniu z eksemestaniem jest rekomendowany do stosowania w ramach wskazania rejestracyjnego, jako opcja leczenia zaawansowanego HER2–ujemnego, HR–dodatniego raka piersi u kobiet po menopauzie bez objawowej choroby trzewnej, u których wystąpił nawrót choroby lub progresja po terapii niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Ewerolimus jest rekomendowany tylko wtedy, gdy firma dostarczy go ze zniżką uzgodnioną w programie dostępu dla pacjentów.</p> <p>Fulwestrant w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi:</p> <p>Fulwestrant nie jest zalecany w ramach swojego wskazania rejestracyjnego, jako alternatywa dla inhibitorów aromatazy w leczeniu ER-dodatniego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których nastąpił nawrót raka w trakcie lub po uzupełniającym leczeniu antyestrogenowym, lub u których występuje progresja choroby na terapii antyestrogenowej</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th data-bbox="395 779 501 801"><u>Czasownik</u></th> <th data-bbox="592 779 692 801"><u>Znaczenie</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="395 813 564 835"><i>Offer/refer/advise</i></td> <td data-bbox="592 813 1437 936">Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. <i>do not offer</i>) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 947 485 969"><i>Consider</i></td> <td data-bbox="592 947 1437 1048">Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<u>Czasownik</u>	<u>Znaczenie</u>	<i>Offer/refer/advise</i>	Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. <i>do not offer</i>) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.	<i>Consider</i>	Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.
<u>Czasownik</u>	<u>Znaczenie</u>						
<i>Offer/refer/advise</i>	Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. <i>do not offer</i>) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.						
<i>Consider</i>	Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.						
<p>ESO-ESMO 2018 (europejskie)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanego raka piersi. Poniżej opisano zalecenia dotyczące leczenia raka hormonozależnego.</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku HR–dodatnich nowotworów preferowanym sposobem leczenia jest hormonoterapia (HT), za wyjątkiem pacjentów z masywnym zajęciem narządów mięszszowych (ang. visceral crisis) lub podejrzeniem/udowodnioną opornością hormonalną (siła zaleceń I, stopień A). Tamoksyfen w monoterapii jest jedyną dostępną metodą leczenia w ramach HT dla kobiet przed menopauzą, które odmówiły supresji jajników/abłacji funkcji jajników, ale takie leczenie zostało uznane przez panel ekspertów za mniej skuteczne (siła zaleceń I, stopień D). Preferowany sposób leczenia w I linii zależy od typu i czasu trwania adiuwantowej HT jak i od czasu, jaki upłynął od zakończenia adiuwantowej HT. W ramach terapii I linii stosuje się inhibitory aromatazy, tamoksyfen lub fulwestrant u kobiet przed menopauzą lub w okresie około menopauzalnym po skutecznej supresji jajników/abłacji funkcji jajników, u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn (z antagonistami LHRH) (siła zaleceń I, stopień A). Skojarzenia inhibitorów kinaz zależnych od cyklin 4 i 6 (CDK4/6) z inhibitorami aromatazy, u pacjentów poddanych wcześniejszej HT lub nie poddanych takiemu leczeniu, zapewnia znaczną poprawę mediany czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) (o około 10 miesięcy) z akceptowalnym profilem toksyczności i w związku z tym, staje się jedną z preferowanych opcji leczenia dla kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym po supresji jajników/abłacji funkcji jajników, u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn (z antagonistami LHRH). Pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby w okresie <12 miesięcy od zakończenia adiuwantowej terapii z użyciem inhibitorów aromatazy nie byli uwzględnieni w opublikowanych badaniach i tego typu leczenie może być nieodpowiednie dla nich. Wyniki związane z poprawą jakości życia były porównywalne z tymi, gdzie stosowano samodzielną hormonoterapię (siła zaleceń I, stopień A). Dodanie inhibitorów CDK4/6 do fulwestrantu u pacjentów po uprzedniej hormonoterapii, zapewnia znaczną poprawę mediany PFS (o 6–7 miesięcy), jak i jakość życia. Powyższa terapia jest jedną z preferowanych opcji leczenia, jeżeli inhibitory CDK4/6 nie były wcześniej stosowane u kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym po skutecznej supresji jajników/abłacji funkcji jajników, u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn (siła zaleceń I, stopień A). Skojarzenie ewerolimusu z inhibitorami aromatazy jest ważną opcją leczenia dla kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym po supresji jajników/abłacji funkcji jajników, u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn (z antagonistami LHRH), wcześniej leczonych hormonoterapią. Decyzja o zastosowaniu tej terapii powinna uwzględniać jej toksyczność (siła zaleceń I, stopień A). Tamoksyfen i fulwestrant mogą również być dodawane do ewerolimusu (siła zaleceń II, stopień B). Optymalna sekwencja leków w hormonoterapii jest nieznaną i zależy od tego jakie leki zastosowano wcześniej (w terapii (neo)adiuwantowej lub zaawansowanej), obciążenia chorobą, preferencji pacjenta, kosztów oraz dostępności. Dostępne opcje leczenia (dla kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym po skutecznej supresji jajników/abłacji funkcji jajników, u mężczyzn z antagonistami 						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>LHRH oraz u kobiet po menopauzie) uwzględniają inhibitory aromatazy, tamoksyfen, fulwestrant, inhibitory aromatazy/fulwestrant w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6 inhibitory aromatazy/fulwestrant/tamoksyfen w skojarzeniu z ewerolimusem. W kolejnych liniach leczenia można powtórzyć poprzednio stosowane leki, zastosować octan megestrolu i estradiol (siła zaleceń I, stopień A).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie jest obecnie poznane w jaki sposób terapia hormonalna w skojarzeniu z terapią celowaną wypada w porównaniu z innymi terapiami tego typu oraz w porównaniu do chemioterapii. Badania wciąż trwają. • Ewerolimus oraz inhibitory CDK4/6 nie powinny być stosowane u pacjentów, u których doszło do progresji choroby w trakcie ich stosowania (siła zaleceń niedostępna, stopień E). <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i></p> <p><i>III Badania kohortowe prospektywne</i></p> <p><i>IV Badania kohortowe retrospektywne lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V Badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</i></p> <p><i>B Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</i></p> <p><i>C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty,...), rekomendacja opcjonalna</i></p> <p><i>D Umiarkowanie silne dowody świadczące przeciwko skuteczności lub o niekorzystnym wyniku, interwencja zasadniczo nie rekomendowana</i></p> <p><i>E Silne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o negatywnych wynikach, interwencja nie rekomendowana</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak wsparcia finansowego do zdeklarowania</p>

Skróty: ESMO – European Society for Medical Oncology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, CHT – chemioterapia, ER – receptor estrogenowy (ang. estrogen receptor), HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2), HR – receptor hormonalny (ang. hormone receptor), HT – hormonoterapia, LHRH – antagonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. luteinizing hormone-releasing hormone antagonists, PFS – czas bez progresji choroby po zakończonym leczeniu (ang. progression-free survival); PgR – receptory progesteronowe (ang. progesteron receptor); RT – radioterapia;

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi NCCN z 2019 r. abemacyklil w skojarzeniu fulwestrantem może zostać rozważony jako terapia u kobiet po menopauzie lub przed menopauzą (z ablacją jajników antagonistą LHRH lub supresją jajników) z HR-dodatnim, HER2-ujemnym nawrotowym lub przerzutowym rakiem piersi (kategoria rekomendacji 1). W wytycznych nie wskazano na konkretną linię leczenia, ale podkreślono, że powyższa terapia może zostać rozważona jako opcja leczenia w I linii. Wytyczne NCCN wskazują ponadto, że abemacyklil może być przydatny również do zastosowania po progresji na wcześniejszej terapii hormonalnej lub chemioterapii w stadium przerzutowym (kategoria rekomendacji 2A).

Abemacyklil w skojarzeniu z fulwestrantem jest zalecany przez NICE jako opcja leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u pacjentek, które otrzymywały wcześniejszą terapię hormonalną, jeśli najbardziej odpowiednią alternatywą dla tej terapii byłby eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem.

Wytyczne ESO-ESMO 2018 odnoszą się do całej grupy inhibitorów CDK 4/6 i zalecają stosowanie leków z tej grupy w skojarzeniu z fulwestrantem u pacjentek po wcześniejszej hormonoterapii, ze względu na udowodnioną skuteczność w poprawie mediany PFS (o 6–7 miesięcy), jak i jakość życia (stopień rekomendacji A). Powyższa terapia jest jedną z preferowanych opcji leczenia, jeżeli inhibitory CDK4/6 nie były wcześniej stosowane.

Polskie wytyczne PTOK 2018 odnoszą się łącznie do grupy inhibitorów CDK 4/6. Terapia skojarzona inhibitorem CDK 4/6 i fulwestrantem jest wskazana jako jedna z opcji leczenia u chorych z progresją w trakcie leczenia inhibitorem aromatazy lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym (kategoria rekomendacji B).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź. W tabeli poniżej zestawiono opinie ekspertów na temat dostępnych technologii medycznych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<i>Tamoksyfen, inhibitory aromatazy (IA), palbocyklil + IA, palbocyklil z fulwestranem, rybocyklil + IA, fulwestrant, chemioterapia (obejmuje inne wskazania)</i>
Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją	Bd
Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<i>Tamoksyfen, inhibitory aromatazy, fulwestrant, chemioterapia</i>
Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<i>Palbocyklil + IA, palbocyklil z fulwestranem, rybocyklil + IA, chemioterapia</i>

W opinii dr Beaty Jagielskiej podstawowym problemem związanym z aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi jest *mniej skuteczność dostępnego leczenia. Leczenie inhibitorami kinaz cyklinozależnych 4 i 6 – CDK4/6 umożliwi wydłużenie życia i poprawę komfortu u chorych z chorobą zaawansowaną i przerzutową.*

Zdaniem dr Jagielskiej potencjalnym problemem ze stosowaniem ocenianej technologii jest *dostępność terapii mimo wprowadzenia jej do programu lekowego i właściwa kwalifikacja chorych do leczenia.* W braku właściwej kwalifikacji do leczenia eksperta upatruje możliwość nadużycia/niewłaściwego zastosowania leku w przypadku objęcia go refundacją.

Subpopulacje, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii to zdaniem ekspertki *chore z ograniczoną chorobą oraz z lokalizacją w tkankach miękkich i kościach.* Natomiast subpopulacje, które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii to *chore z zaawansowaną chorobą, o dużej dynamice, z zajęciem narządów miękkich.*

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.89), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- następujące leki hormonalne w ramach refundacji aptecznej:
 - anastrozol we wskazaniach nowotwory złośliwe – rak piersi w II rzucie hormonoterapii, wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii,
 - letrozol we wskazaniach nowotwory złośliwe – rak piersi w II rzucie hormonoterapii, wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii,
 - eksemestan we wskazaniach nowotwory złośliwe, rak piersi w II rzucie hormonoterapii,
 - tamoksyfen we wskazaniach nowotwory złośliwe.
- w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” w leczeniu zaawansowanego raka piersi (wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub obecność przerzutów odległych) z ekspresją receptora estrogenowego oraz brakiem nadekspresji receptora HER2 i lub brakiem amplifikacji genu HER2, produkty lecznicze Ibrance (palbocyklib) i Kisqali (rybocyklib).

Palbocyklib i rybocyklib w programie stosowane są w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w przypadku braku wcześniejszego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi, dodatkowo palbocyklib może być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem w przypadku progresji raka piersi, w trakcie lub w ciągu 12 mies. od zakończenia hormonoterapii lub w trakcie lub w ciągu 1 mies. od zakończenia hormonoterapii I rzutu.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><u>Komparatory główne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • palbocyklib <p><u>Komparatory pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • anastrozol, • eksemestan, • fulwestrant • letrozol 	<p><i>Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych wskazał, że palbocyklib stanowi podstawowy komparator dla leku Verzenio w związku z identycznym mechanizmem działania leku oraz pozycjonowaniem w wytycznych klinicznych, a pomimo niewielkiego obecnie udziału w rynku.</i></p> <p><i>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi leczeniem pierwszego wyboru w rozważanym wskazaniu jest hormonoterapia (...). Wybór leków w II linii leczenia uzależniony jest od sposobu leczenia w I linii (...).</i></p> <p><i>(...) w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi z cechą ER-dodatnią, HER2-ujemną stosuje się tamoksyfen, fulwestrant w wysokiej dawce lub inhibitory aromatazy albo skojarzenie letrozolu z inhibitorem CDK4/6.</i></p> <p><i>Jeśli w trakcie leczenia tamoksyfenem lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od zakończenia stosowania tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym dojdzie do progresji choroby, wtedy w II linii można stosować fulwestrant w wysokiej dawce lub inhibitory aromatazy.</i></p> <p><i>W przypadku pacjentów leczonych inhibitorami aromatazy, u których doszło do progresji choroby w trakcie leczenia lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od zakończenia takiego leczenia (II linia), w leczeniu uzupełniającym stosuje się tamoksyfen, skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 lub eksemestan w skojarzeniu z everolimusem.</i></p> <p><i>W zależności od zastosowanej poprzednio terapii w następnych liniach stosuje się niesteroidowe (letrozol, anastrozol) lub steroidowe (eksemestan) inhibitory aromatazy, tamoksyfen lub fulwestrant, a także w uzasadnionych</i></p>	<p>Wybór palbocyklibu jako komparatora dla wnioskowanej technologii zdaniem analityków Agencji jest zasadny. Również uwzględnienie pozostałych komparatorów należy uznać za podejście prawidłowe, ze względu na fakt, iż palbocyklib refundowany są od września 2019 r., tym samym jego pozycja na rynku nie uległa stabilizacji.</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p><i>sytuacjach: octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny.</i></p> <p>[redacted]</p> <p><i>Biorąc pod uwagę wnioskowany Program Lekowy, który obejmuje pacjentki po wcześniejszej jednej linii hormonoterapii w zaawansowanym raku piersi oraz pacjentki [redacted] przedstawione wytyczne praktyki klinicznej [redacted] jako komparatory dla wnioskowanej interwencji wybrano anastrozol, eksemestan, fulwestrant oraz letrozol. Tamoksyfen odrzucono ze względu na niewielki odsetek pacjentek stosujących ten lek we wnioskowanej populacji, natomiast octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu oraz estrogeny zalecane są w kolejnych liniach leczenia (po II linii), w związku z tym zostały wykluczone jako komparatory.</i></p>	

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 (AKL) wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa terapii abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu pacjentek z:

- HR-dodatnim, HER-2 ujemnym rakiem piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania) albo miejscowo zaawansowanym lub lokalnie nawrotowym, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania,
- niezależnie od ich stanu menopauzalnego,
- po przebytych wcześniej leczeniu 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi

W analizie klinicznej przedłożonej wraz z wnioskiem skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania abemacyklibu zostały porównane pośrednio z eksemestanem, anastrozolem oraz letrozolem. W ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych, wnioskodawca przedłożył aneks do analiz, w którym skuteczność i bezpieczeństwo abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem porównano pośrednio z palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy efektywności klinicznej i praktycznej oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami (dopuszczono badania, w których odsetek pacjentek z receptorem HR-dodatnim stanowił $\geq 50\%$ populacji i nie raportowano statusu receptora HER2) przebyte wcześniejsze leczenie 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi	Niespełnienie kryteriów włączenia. Ponadto nie kwalifikowano badań, w których: <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci przebyli więcej niż jedną linię chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi, • pacjenci przebyli leczenie chemioterapią z powodu choroby zaawansowanej (uogólnionej lub nieoperacyjnej miejscowo zaawansowanej). 	Brzmienie kryterium selekcji badań dla populacji jest nieprecyzyjne względem zapisów programu lekowego (PL). W kryteriach kwalifikacji do PL wyraźnie rozgraniczone są dwie podgrupy pacjentów, w których lek będzie mógł być stosowany: <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci po I linii hormonoterapii z powodu zaawansowanej choroby <p>Warto ponadto nadmienić, że wskazanie refundacyjne, zawężone jest dodatkowo poprzez pozostałe kryteria włączenia oraz kryteria uniemożliwiające włączenie do PL.</p>
Interwencja	Zgodnie z kryteriami włączenia badań do analizy skuteczności abemacyklibu: Abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem; Zgodnie z kryteriami włączenia badań do analizy bezpieczeństwa abemacyklibu: Abemacyklib (monoterapia lub w skojarzeniu z fulwestrantem).	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	<p>Komparator podstawowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - palbocyklib <p>Pozostałe (jeden z wymienionych):</p> <ul style="list-style-type: none"> - fulwestrant, - anastrozol, - letrozol, - eksemestan. 	Niespełnienie kryteriów włączenia.	<p>W analizie klinicznej przedłożonej wraz z wnioskiem, jako komparatory dla abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem zostały wskazane: fulwestrant, anastrozol, letrozol, eksemestan.</p> <p>W ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych, wnioskodawca przedłożył aneks do analiz, w którym na prośbę Agencji przedstawiono wyniki dodatkowego przeglądu uwzględniającego palbocyklib jako komparator podstawowy.</p> <p>W związku z powyższym w przedmiotowej AKL, jako podstawowy komparator dla ocenianej interwencji przyjęto palbocyklib.</p>
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe oceniane w ramach porównania skuteczności wnioskowanej interwencji z palbocyklibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji (PFS), - przeżycie całkowite (OS). <p>Punkty końcowe oceniane w ramach porównania bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji z palbocyklibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenie niepożądane, - biegunka, - neutropenia, - zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia. <p>Punkty końcowe oceniane w ramach porównania skuteczności wnioskowanej interwencji z fulwestrantem, eksemestaniem, anastrozolem oraz z letrozolem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji (PFS), - przeżycie całkowite (OS), - częstość uzyskiwania korzyści klinicznej (CBR), - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), - odpowiedź całkowita (CR), - odpowiedź częściowa (PR), - stabilna postać choroby (SD), - postępująca postać choroby (PD), - odsetek kontroli choroby (DCR), - czas trwania odpowiedzi, - jakość życia pacjentów. <p>Punkty końcowe oceniane w ramach porównania bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji z fulwestrantem, eksemestaniem, anastrozolem oraz z letrozolem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenie niepożądane, - poważne zdarzenia niepożądane, - zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, - zgon z dowolnej przyczyny, - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, - przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego. 	Doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia.	Wnioskodawca przyjął różne kryteria w zakresie punktów końcowych w zależności od komparatora. Dla porównania z palbocyklibem ograniczono się jedynie do punktów PFS oraz OS. Nie jest jasne przyjęcie takiego podejścia, w szczególności ze względu na fakt, iż palbocyklib został uznany za komparator podstawowy. Ponadto w ramach porównania z palbocyklibem nie uwzględniono istotnych klinicznie punktów końcowych tj. jakość życia.
Typ badań	<p>Zgodnie z kryteriami włączenia badań dotyczących skuteczności abemacyklibu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane kontrolowane badania kliniczne, 	<ul style="list-style-type: none"> • artykuły przeglądowe i poglądowe, 	Brak uwag - jednakże warto nadmienić, że nie ma typu badań określonego jako: obserwacyjne badanie kliniczne.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>- badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe.</p> <p>Zgodnie z kryteriami włączenia badań dotyczących bezpieczeństwa abemacyklibu:</p> <p>- opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania eksperymentalne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania pragmatyczne z randomizacją lub badania obserwacyjne.</p> <p>Zgodnie z kryteriami włączenia badań dla komparatorów:</p> <p>- randomizowane kontrolowane badania kliniczne.</p>	<ul style="list-style-type: none"> kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe, listy do redakcji, analizy post-hoc, opisy przypadków, serie przypadków — jedynie w analizie bezpieczeństwa. 	
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w języku angielskim i polskim; brak ograniczanie horyzontu czasowego obserwacji. 	<ul style="list-style-type: none"> doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych (w przypadku badań palbocyklibu); protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania). 	Zastanawiające jest kwalifikowanie przez wnioskodawcę badań dla palbocyklibu opublikowanych wyłącznie w postaci pełnotekstowej, w przypadku gdy dla wnioskowanej interwencji i komparatora nie wprowadzono takiego ograniczenia. Takie podejście może prowadzić do nieuwzględnienia najaktualniejszych danych dla palbocyklibu w analizie.

Skróty: AKL – analiza kliniczna, CBR – częstość uzyskiwania korzyści klinicznej (ang. clinical benefit rate), CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), DCR – odsetek kontroli choroby (ang. disease control rate), Hb – hemoglobina, HER2 - receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2), HR – receptor hormonalny (ang. hormone receptor), ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PD – postępująca postać choroby (ang. progressive disease), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival), PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response), SD – stabilna postać choroby (ang. stable disease)

Wnioskodawca przeprowadził również wyszukiwanie opublikowanych badań wtórnych, w których oceniano skuteczność eksperymentalną i/lub praktyczną i/lub bezpieczeństwo wnioskowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu. Kryteria włączenia oraz wykluczenia dla badań wtórnych były zgodne pod względem populacji, interwencji oraz punktów końcowych z kryteriami włączenia badań pierwotnych przedstawionymi w tabeli powyżej. Jako typ badań wskazano:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury: z co najmniej dwoma autorami, w których wyszukiwanie przeprowadzono w przynajmniej dwóch spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library.

Jako kryteria wykluczenia uwzględniono ponadto:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- listy do redakcji,
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Badania pierwotne:

- interwencja

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych dla interwencji dokonano przeszukania baz: Cochrane Library, Medline (Pubmed), Embase (Elsevier). Jako datę wyszukiwania podano 14 grudnia 2018 r. W wyniku przeglądu włączono jedno badanie pierwotne (7 publikacji) zarówno do analizy skuteczności jak i do analizy bezpieczeństwa. W odpowiedzi na pismo Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca dokonał aktualizacji przeglądu systematycznego dla

interwencji w dniu 11.10.2019 r., w ramach którego włączono dodatkowo 5 publikacji spełniających kryteria włączenia.

- komparatory

W pierwszym etapie wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny w celu odnalezienia badań pierwotnych dla komparatorów (fulwestrant, anastrozol, letrozol, eksemestan) w dniu 17 grudnia 2018 r., przeszukując bazy Medline (Pubmed), Cochrane Library, Embase (Elsevier). Łącznie dla komparatorów włączono 12 badań pierwotnych (28 publikacji).

Po uzupełnieniu analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca, w celu odnalezienia badań pierwotnych dla palbocyklibu, przeprowadził przeszukiwanie bazy Medline (Pubmed) w dniu 10.10.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla palbocyklibu wnioskodawca odnalazł jedno badanie (12 publikacji).

Badania wtórne

Wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny w celu odnalezienia opracowań wtórnych dla interwencji w dniu 14 grudnia 2018 r., przeszukując bazy: Medline (Pubmed), Embase (Elsevier), Cochrane Library. W wyniku wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 4 przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. W odpowiedzi na pismo Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca dokonał aktualizacji przeglądu systematycznego w dniu 11.10.2019 r., w wyniku którego odnalazł 4 dodatkowe opracowania wtórne.

Dodatkowe źródła:

Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych: clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 15.01.2019 r.). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono jedno badanie do przeglądu systematycznego. Sprawdzone dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa abemacyklibu skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych Agencji rejestracyjnych: Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA/EudraVigilance, FDA/MedWatch, DrugLib. Data ostatniego przeszukania baz danych to 16.01.2019 r.

Ocena wyszukiwania:

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). Dla jednego z komparatorów (palbocyklib), wykonano przeszukiwanie jedynie w jednej bazie tj. Medline. Zgodnie z wytycznymi HTA wyszukiwanie należy wykonać w co najmniej 2 bazach. Ponadto wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych przeprowadził aktualizację wyszukiwania dla wnioskowanej interwencji, a nie zaktualizował wyszukiwania eksemestanu, letrozolu, anastrozolu oraz fulwestrantu (data odcięcia dla komparatorów to 17 grudnia 2019 r.).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, wnioskodawca odnalazł 8 przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem, spełniających kryteria włączenia do AKL. Jednakże w ramach AKL włączył i przedstawił wyniki wyłącznie 4 z nich.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca włączył jedno badanie dotyczące abemacyklibu – MONARCH-2 (12 publikacji) oraz 13 badań dla komparatorów (40 publikacji).

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono następujące publikacje:

1. Badanie dotyczące abemacyklibu:
 - abemacyklib + fulwestrant vs placebo + fulwestrant
 - badanie MONARCH-2 (Kaufman 2017 (abstrakt konferencyjny), Kaufman 2018 (abstrakt konferencyjny), Llombart 2015 (abstrakt konferencyjny), Sledge 2017a, Sledge 2017b (abstrakt konferencyjny), Sledge 2018 (abstrakt konferencyjny) Toi 2017 (abstrakt konferencyjny), Grischke 2018 (abstrakt konferencyjny), Neven 2018 (abstrakt konferencyjny), Sledge 2019, Stirrups 2019 (abstrakt konferencyjny), Tolaney 2019 (abstrakt konferencyjny), Kaufman 2019);
2. Badania dotyczące aktywnych komparatorów:

- badanie dotyczące palbocyklibu (palbocyklib + fulwestrant vs placebo + fulwestrant)
 - badanie PALOMA-3 (Cristofanilli 2016, Cristofanilli 2018, Harbeck 2016, Iwata 2017, Loibil 2017, Masuda 2018, O'Leary 2018 a, O'Leary 2018 b, Turner 2015, Turner 2018b, Turner 2019, Verma 2016);
- badania dotyczące fulwestrantu
 - badanie CONFIRM – fulwestrant 500 mg vs fulwestrant 250 mg + placebo - (Dileo 2010a (abstrakt konferencyjny), Dileo 2010b, Dileo 2011 (abstrakt konferencyjny), Dileo 2012 (abstrakt konferencyjny), Dileo 2014, Migliaccio 2014 (abstrakt konferencyjny));
 - badanie FINDER I – fulwestrant 500 mg vs fulwestrant 250 mg + placebo (Ohno 2010);
 - badanie FINDER II – fulwestrant 500 mg vs fulwestrant 250 mg (Pitchard 2009 (abstrakt konferencyjny), Pitchard 2010);
 - badanie Zgang 2016 – fulwestrant 500 mg vs fulwestrant 250 mg + placebo – (Jiang 2015 (abstrakt konferencyjny), Zgang 2016);
- badania dotyczące eksemestanu
 - badanie EFECT – eksemestan + placebo vs fulwestrant + placebo - (Chia 2008a, Chia 2008b, Chia 2007 (poster), Mauriac 2008, Ranganathan 2007 (abstrakt konferencyjny));
 - badanie SoFEA – eksemestan vs fulwestrant - (No authors listed 2013 (abstrakt konferencyjny), Johnston 2012 (abstrakt konferencyjny), Johnston 2013);
- badania dotyczące anastrozolu
 - badanie Trial 0020 – anastrozol vs fulwestrant - (Howell 2000 (abstrakt konferencyjny), Howell 2002, Vergote 2003 (abstrakt konferencyjny));
 - badanie Trial 0021 – anastrozol vs fulwestrant - (Osborne 2000 (abstrakt konferencyjny), Osborne 2002);
 - badanie Xu 2010 – anastrozol vs fulwestrant - (obydwa ramiona badania w skojarzeniu z placebo) (Xu 2010);
 - badanie Buzdar 1997 – anastrozol vs octan megestrolu – (Buzdar 1997);
- badania dotyczące letrozolu
 - badanie Buzdar 2001 – letrozol vs octan megestrolu – (Buzdar 2001);
 - badanie Rose 2003 – letrozol vs anastrozol – (Rose 2003);

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano skrótową charakterystykę badania MONARCH-2 dotyczącego abemacyklibu, a także badania PALOMA-3 dotyczącego palbocyklibu (podstawowego komparatora).

Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy dotyczących pozostałych komparatorów znajduje w AKL wnioskodawcy str. 33-35.

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa abemacyklibu i palbocyklibu, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
MONARCH-2 (NCT02107703) <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly and Company	<u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie III fazy kontrolowane placebo <u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i> Randomizowano pacjentów do odpowiednich grup w stosunku 2:1, z pomocą interaktywnego schematu randomizacji; randomizacja ze	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłe kobiety, • zdiagnozowany HR+, HER2-miejscowo zaawansowany rak piersi (ABC), • dowolny status menopauzalny, • status sprawności wg ECOG: 0-1, • choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1) 	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (analizowany od czasu randomizacji do obiektywnego postępu choroby (PD) lub śmierci z dowolnej przyczyny) <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>stratyfikacją w zależności od miejsca przerzutu</p> <p><u>Interwencja (grupa I):</u> Abemacyklib (150 mg dwa razy dziennie) w skojarzeniu z fulwestrantem (500 mg we wstrzyknięciu domięśniowym 1. i 15. dnia pierwszego cyklu oraz 1. dnia każdego kolejnego cyklu (co 28 dni));</p> <p><u>Interwencja (grupa II):</u> Placebo (dwa razy dziennie) w skojarzeniu z fulwestrantem (500 mg we wstrzyknięciu domięśniowym 1. i 15. dnia pierwszego cyklu oraz 1. dnia każdego kolejnego cyklu (co 28 dni));</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Mediana okresu obserwacji: 19,5 miesiąca;</p> <p><u>Metoda analizy wyników:</u> Analiza statystyczna dla populacji ITT (intent to treat) dla pierwszorzędnego punktu końcowego;</p> <p>Bezpieczeństwo: analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku;</p>	<p>lub niemierzalna obejmująca kości (zmiany blastyczne, lityczne lub mieszane),</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby podczas otrzymywania neoadiuwantowej lub adiuwantowej hormonoterapii (HT), ≤12 miesięcy od leczenia adiuwantowego HT lub w trakcie otrzymywania HT w ABC. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • więcej niż jedna hormonoterapia lub przebyta chemioterapia w leczeniu ABC, • wcześniejsze leczenie fulwestrantem, ewerolimusem lub inh bitorami CDK 4 i 6, • obecność masywnego rozsiewu (ang. visceral crisis), • dowody na obecność lub historia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • populacja ITT <p>Grupa 1: 446; Grupa 2: 223,</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacja do analizy bezpieczeństwa <p>Grupa 1: 441 pacjentów; Grupa 2: 223 pacjentów;</p> <p><u>Średni wiek pacjentów:</u> Grupa 1: 59 (32-91); Grupa 2: 62 (32-87);</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania*:</u> Grupa 1: 282 (63%); Grupa 2: 182 (82%);</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ORR (odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR)); • czas trwania odpowiedzi (czas od CR lub PR do PD lub śmierci z dowolnej przyczyny); • bezpieczeństwo; • tolerancja; <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • jakość życia; • farmakokinetyka.
<p>*PALOMA-3 (NCT01942135)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie III fazy kontrolowane placebo</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i></p> <p>Randomizowano pacjentów do odpowiednich grup w stosunku 2:1 ze stratyfikacją ze względu na brak lub obecność przerzutów trzewnych, status menopauzalny oraz ze względu na wrażliwość względem wcześniejszej terapii hormonalnej.</p> <p><u>Interwencja (grupa I):</u> Palbocycyklib (125 mg dziennie przez 3 tygodnie, 1 tydzień przerwy) w skojarzeniu z fulwestrantem (500 mg we wstrzyknięciu domięśniowym 1. i 15. dnia pierwszego cyklu oraz 1. dnia każdego kolejnego cyklu (co 28 dni));</p> <p><u>Interwencja (grupa II):</u> Placebo (dwa razy dziennie) w skojarzeniu z fulwestrantem (500 mg we wstrzyknięciu domięśniowym 1. i 15. dnia pierwszego cyklu oraz 1. dnia każdego kolejnego cyklu (co 28 dni));</p> <p><u>Okres obserwacji (mediana):</u> - grupa PALB + FUL – 14,0 miesiąca; - grupa FUL + PLA – 14,6 miesiąca;</p>	<p><u>Kryteria włączenia**:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłe kobiety, • zdiagnozowany HR+, HER2-przerzutowy lub miejscowo zaawansowany rak piersi (ABC), • dowolny status menopauzalny, • kobiety po menopauzie[^]: progresja po wcześniejszej terapii inh bitorami aromatazy: <ul style="list-style-type: none"> ○ w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca po terapii w chorobie przerzutowej, ○ w ciągu 12 miesięcy od zakończenia lub przerwania terapii adjuwantowej; • kobiety przed lub w trakcie menopauzy: progresja po wcześniejszej terapii hormonalnej: <ul style="list-style-type: none"> ○ w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca po terapii hormonalnej w chorobie przerzutowej, ○ w ciągu 12 miesięcy od zakończenia lub przerwania terapii adjuwantowej tamoksyfenem; • dozwolono 1 wcześniejszą linię chemioterapii stosowanej w chorobie zaawansowanej, 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • obiektywna odpowiedź na leczenie; • całkowita odpowiedź na leczenie; • częściowa odpowiedź na leczenie; • przeżycie 1, 2 oraz 3- letnie; • stabilizacja choroby; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Metoda analizy wyników:</u> Skuteczność: analiza statystyczna dla populacji ITT (intent to treat). Bezpieczeństwo: analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nie wymagano, by kwalifikująca terapia hormonalna była ostatnim stosowanym schematem leczenia przed randomizacją, jednak wymagano by progresja nastąpiła w trakcie ostatniego leczenia stosowanego przed randomizacją; • mierzalna choroba według kryteriów RECIST lub obecność zmian w kościach; • status sprawności wg ECOG: 0-1, • odpowiednia czynność narządów wewnętrznych i szpiku kostnego, eliminacja wszystkich toksycznych efektów wcześniejszych terapii/zabiegów; <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowane przerzuty do mózgu, • objawowe przerzuty trzewne z ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu pow kłan, • wcześniejsza terapia schematami zawierającymi fulwestrant lub ewerolimus, inh bitory CDK lub inhibitory ścieżki PI3K/mTOR; <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • populacja ITT <p>Grupa 1: 347; Grupa 2: 174;</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacja do analizy bezpieczeństwa <p>Grupa 1: 345 pacjentów; Grupa 2: 172 pacjentów;</p> <p><u>Mediana wieku pacjentów:</u> Grupa 1: 57 (30-88); Grupa 2: 56 (29-80);</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> Grupa 1: 109 (31,4%); Grupa 2: 99 (57%);</p>	

Skróty: ABC – zaawansowany rak piersi (ang. advanced breast cancer), CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), ECOG - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, HER2 - receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2), HR – receptor hormonalny (ang. hormone receptor), HT – terapia hormonalna, ITT – intent to treat, ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate), OUN – ośrodkowy układ nerwowy, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PD – postępująca postać choroby (ang. progressive disease), PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response), SD – stabilna postać choroby (ang. stable disease)

* informacje uzupełniono na podstawie tekstu źródłowego przez analityków Agencji;

** uzupełniono w oparciu o clinical trials;

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania MONARCH-2 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny popełniania błędów systematycznych. Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację tej oceny, której wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	MONARCH-2
Metoda randomizacji	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie

Oceniany element	MONARCH-2
Niekompletne dane	wysokie
Selektywne raportowanie	niskie
Inne czynniki	niskie*
Ogółem	niskie

* ocena przeprowadzona przez analityków Agencji

Zarówno w ocenie wnioskodawcy, jak i analityków Agencji badanie MONARCH-2 charakteryzuje się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. Wnioskodawca nie dokonał oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w domenie „inne czynniki”. Analitycy Agencji po przeprowadzeniu weryfikacji oceny, ocenili ryzyko popełnienia błędu systematycznego w powyższej domenie jako niskie.

Jakość badań dotyczących komparatorów

Wnioskodawca nie przeprowadził oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego włączonego do opracowania badania palbocyklibu (PALOMA-3). Analitycy Agencji przeprowadzili własną ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu PALOMA-3, oceniając, iż badanie to obarczone jest niskim ryzykiem popełnienia błędu.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego badań dotyczących komparatorów. Z przeprowadzonej oceny wynika, iż jedynie badanie CONFIRM charakteryzuje się niskim ryzykiem popełnienia błędu, pozostałe badania odznaczają się nieznanym lub wysokim ryzykiem popełnienia błędu (Tabela 13).

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration dla komparatorów

Oceniany element	Palbocyklib	Fulwestrant				Eksemestan		Anastrozol				Letrozol	
	PALOMA-3*	CONFIRM	FINDER I	FINDER II	Zhang 2016	EFFECT	SoFEA	Trial 0020	Trail 0021	Xu 2010	Buzdar 1997	Buzdar 2001	Rose 2003
Metoda randomizacji	niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	wysokie	niskie	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	wysokie	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	wysokie
Niekompletne dane	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	nieznane	nieznane	wysokie	nieznane	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogółem	niskie	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	wysokie	wysokie	nieznane	wysokie	wysokie	nieznane	wysokie

* ocena przeprowadzona przez analityków Agencji

Analiza heterogeniczności

Analiza heterogeniczności badań wykonana przez wnioskodawcę wskazuje, iż zidentyfikowano różnice kliniczne w zakresie wielkości badań, z uwagi na różne liczby pacjentów włączonych do poszczególnych badań oraz różną liczbę ośrodków przeprowadzających badanie. Różnice zidentyfikowano również w zakresie danych wejściowych pacjentów tj. różnego odsetka osób z pozytywnym statusem receptorów hormonalnych. Ponadto informacje dotyczące wcześniejszego leczenia oraz statusu receptora HER2, raportowane były w zróżnicowany sposób (lub nie było informacji na ten temat). Ponadto w zakresie punktów końcowych, które zdecydowano się uwzględnić w porównaniach pośrednich, nie zidentyfikowano różnic w definicjach. Należy również wskazać, iż włączone do analizy badania mają różne okresy obserwacji (np. okres obserwacji w badaniu Buzdar 2001 wynosił 60 miesięcy, a w badaniu Rose 2003 wyniósł 30 miesięcy, w badaniu CONFIRM nie podano informacji na temat długości okresu obserwacji). Istotny jest również fakt, iż 3 badania spośród włączonych do analizy wnioskodawcy zostały przeprowadzone wśród populacji azjatyckiej (FINDER I, Xu 2010, Zhang 2016).

Wnioskodawca wskazuje, że heterogeniczność włączonych badań nie stanowi przeszkody do przeprowadzenia porównań pośrednich tych badań, jednak należy interpretować otrzymane wyniki z ostrożnością. Pomimo wskazanych powyżej różnic w badaniach analitycy Agencji są zgodni, co do możliwości przeprowadzonego porównania pośredniego, jednak wnioskowanie na ich podstawie należy przeprowadzać z dużą ostrożnością.

Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych, do AKL włączył badanie PALOMA-3 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania palbocyklibu. Wspomniane badanie posłużyło do przeprowadzenia porównania pośredniego z abemacyklibem. Wnioskodawca nie przeprowadził oceny heterogeniczności badania PALOMA-3 i możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między abemacyklibem i palbocyklibem. Analitycy Agencji zidentyfikowali różnice pomiędzy badaniami (PALOMA-3, MONARCH-2) w zakresie danych wejściowych pacjentów. W badaniu PALOMA-3, 34% pacjentów miało uprzednią chemioterapię w leczeniu choroby przerzutowej, co może świadczyć o gorszym stanie zdrowia pacjentów włączonych do badania i może znacznie wpływać na otrzymane wyniki. Ponadto zidentyfikowano różnice w zakresie odsetka pacjentów z pozytywnym statusem receptorów hormonalnych, czy też odsetka pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię w ramach leczenia (neo)adiuwantowego we wspomnianych badaniach. Pomimo wskazanych różnic analitycy Agencji uznają, iż możliwym jest przeprowadzenie porównania pośredniego dla abemacyklibu w stosunku do palbocyklibu, jednak wnioskowanie na jego podstawie należy przeprowadzać z dużą ostrożnością.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 138 w AKL wnioskodawcy):

- (...) mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg — zidentyfikowano jedno randomizowane kontrolowane badanie, które objęło populację 669 pacjentek (...);
- w większości badań nie podano precyzyjnie horyzontu badania oraz przeciętnego okresu obserwacji (mediany/średniej);
- w części badań niedokładny opis lub brak opisu randomizacji.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- wnioskodawca nie przeprowadził oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego badania PALOMA-3 ani różnic między badaniem PALOMA-3 i MONARCH-2. Nie przedłożono również dyskusji na temat zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego abemacyklibu i palbocyklibu,
- zidentyfikowano różnice w danych wejściowych pacjentów. W badaniu PALOMA-3, 34% pacjentów otrzymało chemioterapię w leczeniu choroby przerzutowej, a w badaniu MONARCH-2 pacjenci, którzy otrzymali chemioterapię w chorobie przerzutowej nie byli kwalifikowani do badania. Tak duży odsetek pacjentów po chemioterapii w leczeniu choroby przerzutowej może znacznie wpłynąć na efekt terapii, a w konsekwencji na wiarygodność wyników porównania pośredniego.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

- (...) brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotową interwencję z większością komparatorów — porównanie bezpośrednie było możliwe jedynie z fulwestrantem w dawce 500 mg (badanie MONARCH-2). (...) nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym skojarzenie abemacyklibu z fulwestrantem w dawce 500 mg porównywano by z eksemestanem, anastrozolem lub letrozolem. Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa możliwe było zatem wyłącznie w oparciu o wyniki porównań pośrednich. (...);

- (...) brak możliwości porównania pośredniego występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. W publikacjach raportowano najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, które były odmienne dla dotychczas stosowanych hormonoterapii i wnioskowanego skojarzenia abemacyklubu z fulwestranem w dawce 500 mg (...);
- (...) włączenie do analizy jednego badania, w którym udział pacjentek z potwierdzonym guzem hormonozależnym był niższy niż 50% — badanie Rose 2003, w którym włączono chore z pozytywnym statusem hormonalnym (ER+ i/lub PgR+) oraz chore na raka o nieznanym statusie receptorów hormonalnych (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia pacjentek w niniejszym badaniu osoby o ujemnym statusie HR nie były do niego kwalifikowane). Jednak w badaniu tym przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z pozytywnym statusem receptorów hormonalnych, co uczyniło go istotnym do włączenia w niniejszym przeglądzie systematycznym. Dodatkowo założono, że w badaniu Rose 2003 faktyczna liczba pacjentek z HR+ najprawdopodobniej wynosi ponad 50% analizowanej populacji (zważywszy, że 52% populacji posiadało nieznaną status HR);
- do przeglądu włączono (...) dwa badania, w których odsetek pacjentek z pozytywnym statusem HR nie był uwzględniony w charakterystyce początkowej pacjentek (Xu 2010 oraz Zhang 2016), jednak kryteria włączenia do tych badań wymagały, aby pacjentki posiadały ekspresję receptorów estrogenowych;
- sponsorowanie badań, zarówno w przypadku rozważanej interwencji, jak i komparatorów (bezpośrednich i pomocniczych), przez ich producentów — obniża to wiarygodność danych, przy czym w sytuacji, kiedy dotyczy to wszystkich analizowanych produktów, nie powinno mieć dużego wpływu na wyniki analizy porównawczej;
- dwa na 12 badań uwzględnionych w porównaniach pośrednich zostały przeprowadzone w sposób niezaślepiony, a w kolejnych dwóch zaślepienie nie dotyczyło interwencji włączonej do porównań pośrednich;
- w publikacjach czterech badań nie podano przyczyn utraty pacjentek z obserwacji, a w jednym przyczyny te były podane w dość ogólny sposób;
- nie odnaleziono żadnych badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej skojarzenia abemacyklubu z fulwestranem w dawce 500 mg;
- (...) ograniczenie wyszukiwania do jednej bazy PubMed, jednakże zidentyfikowane badanie PALOMA 3 pozwoliło na przeprowadzenie porównań pośrednich. Porównania pośrednie ograniczono do wybranych punktów końcowych w analizie skuteczności (OS, PFS) i bezpieczeństwa (biegunka, neutropenia, dowolne zdarzenie niepożądane 3. i 4. stopnia).

Komentarz Agencji:

Uzupełnienie analizy klinicznej w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych w zakresie wyników porównania skuteczności abemacyklubu oraz palbocyklubu charakteryzuje się poważnymi ograniczeniami metodologicznymi oraz wysoką niezgodnością z wytycznymi HTA. Jako główne ograniczenia zidentyfikowane przez analityków należy wskazać:

- brak przedstawienia charakterystyki i oceny jakości badania pierwotnego dotyczącego palbocyklubu wykorzystanego w porównaniu pośrednim;
- brak analizy heterogeniczności badań wykorzystanych do porównania pośredniego abemacyklubu i palbocyklubu oraz brak oceny zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego;
- brak opisu ograniczeń dla przedstawionych wyników porównania pośredniego;
- porównanie pośrednie abemacyklubu i palbocyklubu ograniczono do dwóch punktów końcowych w zakresie skuteczności, tj. PFS i OS oraz oceny występowania: zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, biegunki i neutropenii, w ramach analizy bezpieczeństwa. Jednocześnie nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętego podejścia;
- w analizie nie uwzględniono wyników dodatkowych opracowań wtórnych zidentyfikowanych w wyniku aktualizacji przeglądu. Ograniczono się do przedstawienia jedynie krótkiej charakterystyki powyższych opracowań, bez oceny jakości metodologicznej i prezentacji ich wyników;
- ograniczenie wyszukiwania badań dla palbocyklubu do jednej bazy – Pubmed, co jest niezgodne z wytycznymi HTA.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- ocenę efektywności klinicznej abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem oparto na jednym badaniu RCT, tj. badaniu MONARCH-2. Brak badań pragmatycznych oraz długoterminowych wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa dla ocenianej interwencji, które mogłyby potwierdzić efektywność leczenia abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestranem w warunkach praktyki klinicznej;
- w przeprowadzonym porównaniu pośrednim abemacyklib vs palbocyklib uwzględniono jedynie dwa punkty końcowe w zakresie oceny skuteczności. Nie odniesiono się do innych istotnych klinicznie punktów końcowych tj. jakość życia;
- brak jest badań, w których bezpośrednio porównano przedmiotową interwencję z palbocyklibem oraz eksemestanem, anastrozolem oraz z letrozolem. Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wyłącznie w oparciu o wyniki porównania pośredniego może wiązać się z niepewnością;
- wnioskodawca nie przeprowadził aktualizacji przeglądu systematycznego dla pozostałych komparatorów tj. letrozolu, anastrozolu, eksemestanu, ostatnia data wyszukiwania to 17 grudnia 2018 r.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach wyniki istotne statystycznie (IS) wyróżniono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Abemacyklib + fulwestrant vs palbocyklib + fulwestrant (porównanie pośrednie przez ramię placebo + fulwestrant)

Porównanie pośrednie metodą Buchera abemacyklibu stosowanego z fulwestrantem z palbocyklibem stosowanym z fulwestrantem zostały przeprowadzone na podstawie danych z badań:

- MONARCH-2 – w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo abemacyklibu w dawce 150 mg w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg vs placebo w skojarzeniu z fulwestrantem oraz
- PALOMA-3 – w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo palbocyklibu w dawce 125 mg w skojarzeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg vs placebo w skojarzeniu z fulwestrantem.

Istotne klinicznie punkty końcowe

Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w badaniu MONARCH-2 wyniosła 46,7 miesiąca w grupie ABE + FUL oraz 37,3 miesiąca w grupie PLA + FUL w czasie obserwacji wynoszącym 47,7 miesiąca (mediana). W przypadku badania PALOMA-3 mediana OS wyniosła 34,9 miesiąca i 28,0 miesięcy odpowiednio dla ramienia PALBO + FUL i PLA + FUL w okresie obserwacji wynoszącym 44,8 miesiąca (mediana).

Wyniki porównania pośredniego w zakresie przeżycia całkowitego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy abemacyklibem i palbocyklibem, stosowanymi w skojarzeniu z fulwestrantem. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wynik porównania pośredniego metodą Buchera abemacyklib + fulwestrant vs palbocyklib + fulwestrant – przeżycie całkowite

Badanie	Horyzont (mies.)	Mediana OS (miesiące)		HR (95%CI) wartość p	Porównanie pośrednie HR (95%CI) wartość p
		Interwencja	Komparator		
ABE + FUL vs PLA + FUL					
MONARCH-2	Mediana 47,7	46,7	37,3	0,757 (0,606; 0,945) p<0,01	0,93 (0,67;1,29)* p=0,6837
PALBO + FUL vs PLA + FUL					
PALOMA-3*	Mediana 44,8	34,9	28,0	0,81 (0,64; 1,03) p=0,09	0,96 (0,70; 1,32)** p=0,7941
PALOMA-3**	Mediana 44,8	34,9	28,0	0,79 (0,63; 1,00) p=0,05	

* HR stratyfikowany względem miejsca przerzutów (trzewnych, kości lub innych) oraz oporności na leczenie hormonalne (pierwotne lub wtórne);

** HR niestratyfikowany;

Skróty: ABE – abemacyklib, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), FUL – fulwestrant, HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PALBO – palbocyklib, PLA - placebo

Punkty końcowe dotyczące przebiegu choroby

Przeżycie wolne od progresji (pierwszorządowy punkt końcowy)

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w badaniu MONARCH-2 wyniosła 16,9 miesiąca w grupie ABE + FUL oraz 9,3 miesiąca w grupie PLA + FUL w czasie całkowitego okresu trwania badania. W przypadku badania PALOMA-3 mediana PFS wyniosła odpowiednio 11,2 i 4,6 miesiąca w grupie PALBO + FUL i PLA + FUL w okresie obserwacji wynoszącym 14 miesięcy (mediana). Wyniki porównania pośredniego w zakresie przeżycia wolnego od progresji wskazują na brak IS różnic pomiędzy abemacyklibem i palbocyklibem, stosowanymi w skojarzeniu z fulwestrantem.

Tabela 15. Wynik porównania pośredniego metodą Buchera abemacyklib + fulwestrant vs palbocyklib + fulwestrant – przeżycie wolne od progresji

Badanie	Horyzont (mies.)	Mediana PFS		HR (95%CI) wartość p	Porównanie pośrednie HR (95%CI) wartość p
		Interwencja	Komparator		
ABE + FUL vs PL + FUL					
MONARCH-2	Całkowity okres badania	16,9	9,3	0,536 (0,445; 0,645) p<0,01	1,08 (0,81;1,44) p=0,61
PALBO + FUL vs PL + FUL					
PALOMA-3	Mediana 14	11,2	4,6	0,497 (0,398; 0,620) p<0,01	

Skróty: ABE – abemacyklib, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), FUL – fulwestrant, HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio), PALBO – palbocyklib, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), PLA – placebo

Abemacyklib + fulwestrant vs pozostałe komparatory

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki bezpośredniego porównania abemacyklibu stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem z fulwestrantem stosowanym w monoterapii na podstawie badania MONARCH-2. Wynik porównania powyższych terapii w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby znajduje się w Tabeli 14 i Tabeli 15.

Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem z pozostałymi komparatorami tj. eksemestanem, letrozolem oraz anastrozolem w zakresie m.in. przeżycia wolnego od progresji choroby, a także w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi, którego wyniki przedstawiono poniżej. Wyniki porównania pośredniego dla pozostałych punktów końcowych zawiera AKL wnioskodawcy str. 72-99.

Istotne klinicznie punkty końcowe

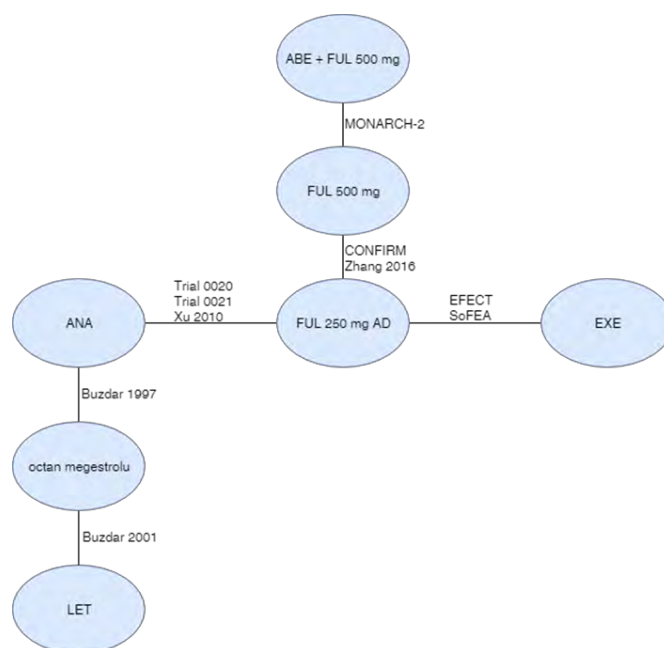
Nie przeprowadzono porównania pośredniego abemacyklibu + fulwestrant z pozostałymi komparatorami (eksemestan, letrozol, anastrozol) dla istotnych klinicznie punktów końcowych tj. przeżycie całkowite oraz jakość życia.

Punkty końcowe dotyczące przebiegu choroby

Przeżycie wolne od progresji

Diagram porównań pośrednich dla punktu końcowego PFS przedstawiono poniżej. Szczegóły zawarto w AKL wnioskodawcy (str. 61-60).

Rysunek 1. Diagram porównań pośrednich dla punktu końcowego przeżycie wolne od progresji choroby (Źródło: AKL wnioskodawcy str. 62)



Wyniki porównania pośredniego wskazują na IS mniejsze ryzyko progresji choroby u pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu z innymi komparatorami (tj. eksemestan, anastrozol, letrozol). Otrzymane wyniki osiągnęły poziom istotności statystycznej. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki porównania pośredniego abemacyklibu + fulwestrant z komparatorami – przeżycie wolne od progresji

Komparator	Porównanie bezpośrednie HR (95%CI)		Porównanie pośrednie HR (95%CI)
	ABE + FUL vs FUL + PLC	nd	ABE vs komparator
eksemestan (EXE)	0,46 (0,363; 0,584) <i>(wynik z badania MONARCH-2 w ocenie z niezależnej weryfikacji centralnej**)</i> 0,536 (0,445; 0,645) <i>(wynik z badania MONARCH-2 w ocenie badaczy***)</i>	FUL 250 mg LD vs EXE 0,96 (0,85; 1,08) metaanaliza wyn ków z 2 badań ($I^2 = 0\%$)	0,35 (0,26; 0,47)**
anastrozol (ANA)		FUL 250 mg AD vs ANA 1,01 (0,88; 1,15) metaanaliza wyn ków z 3 badań ($I^2 = 39\%$)	0,42 (0,32; 0,56)***
letrozol* (LET)		ANA vs octan megestrolu 0,99 (0,79; 1,23) wyn k z badania Buzdar 2001	0,37 (0,27; 0,50)**
anastrozol* (ANA)		LET vs octan megestrolu 0,89 (0,61; 1,30) wyn k z badania Buzdar 1997	0,44 (0,33; 0,59)***
			0,33 (0,20; 0,57)**
			0,39 (0,22; 0,71)***
			-^

* wyn ki dla komparatorów oznaczonych * pochodzą z badań porównujących ich skuteczność (letrozol/anastrozol) w porównaniu z octanem megestrolu, a nie w porównaniu z fulwestrantem;

** wnioskodawca przedstawił 2 wyniki HR z badania MONARCH-2 – analiza uwzględnia wyn k oceny niezależnej weryfikacji centralnej

*** wnioskodawca przedstawił 2 wyn ki HR z badania MONARCH-2 – analiza uwzględnia wyn k oceny badaczy

^wyn k z tego badania został użyty w celu porównania pośredniego letrozolu z anastrozolem, a następnie letrozol z abemacyklibem przez anastrozol;

Skróty: ABE – abemacykl b, ANA – anastrozol, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), EXE – eksemestan, FUL – fulwestrant, HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio), LET – letrozol, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), PLA – placebo

Odsetek obiektywnych odpowiedzi

Poniżej przedstawiono diagram porównań pośrednich, a także wyniki OR i RD porównania pośredniego odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Wyniki wskazują na istotną statystycznie o ponad 3 razy większą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi u pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w stosunku do pacjentów stosujących anastrozol. Iloraz szans dla pozostałych porównań nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. Wyniki różnicy ryzyka wskazują na istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie w grupie abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem niż w grupie komparatorów.

Rysunek 2. Diagram porównań pośrednich dla punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie (Źródło: AKL wnioskodawcy str. 62)

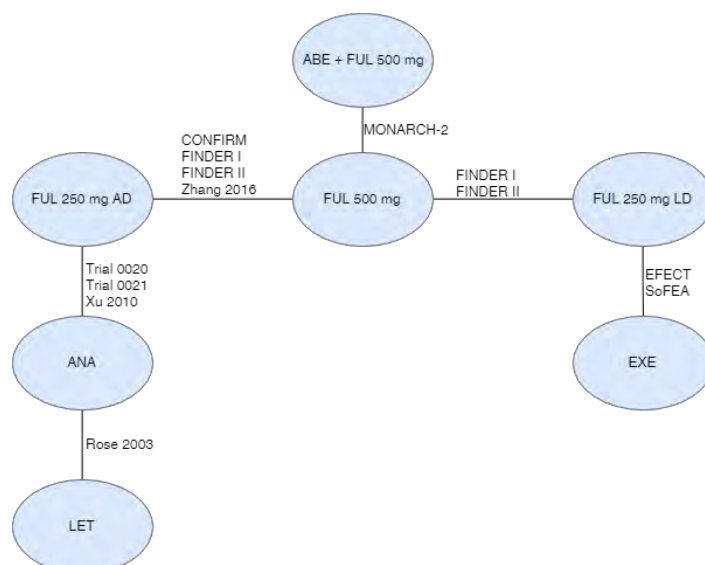


Tabela 17. Wyniki porównania pośredniego abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem z komparatorami – odsetek objektywnych odpowiedzi

Komparator	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie	
	ABE + FUL vs FUL + PLC		komparator vs FUL250 mg *anastrozol		OR (95%CI)	RD (95%CI)**
	OR (95%CI)	RD (95%CI)	OR (95%CI)	RD (95%CI)		
eksemestan (EXE)	2,82 (1,88; 4,24)	19,06 (12,50; 25,61)	0,71 (0,43; 1,19)	-2 (-5; 1)	4,79 (0,85; 26,95)	22,06 (4,06; 40,06)
anastrozol (ANA)			0,90 (0,65; 1,26)	-1 (-6; 3)	3,30 (1,73; 6,29)	21,06 (12,37; 29,75)
letrozol* (LET)			1,68 (1,11; 2,53)	6,78 (1,46; 12,10)	1,96 (0,91; 4,22)	14,28 (4,09; 24,47)

* wyniki dla komparatora oznaczonego * pochodzą z badania porównującego jego skuteczność z anastrozolem, a nie w porównaniu z fulwestrantem;

** RD przedstawiono w punktach procentowych

Skróty: ABE – abemacykl b, ANA – anastrozol, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), EXE – eksemestan, FUL – fulwestrant, HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio), LET – letrozol, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), PLA – placebo

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Abemacyklib + fulwestrant vs palbocyklib + fulwestrant (porównanie pośrednie)

Analizy bezpieczeństwa dokonano na podstawie danych z badań MONARCH-2 oraz PALOMA-3, dzięki którym pośrednio porównano abemacyklib i palbocyklib, stosowane w skojarzeniu z fulwestrantem, poprzez ramię placebo + fulwestrant. Wnioskodawca dokonał porównania pośredniego abemacyklibu + fulwestrant z palbocyklibem+ fulwestrant w zakresie 3 punktów końcowych bezpieczeństwa: biegunki, neutropenii oraz zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie, blisko o 12 razy większą szansę wystąpienia biegunki w grupie pacjentów stosujących abemacyklib + fulwestrant w porównaniu z grupą pacjentów stosujących palbocyklib + fulwestrant.

W zakresie wystąpienia neutropenii oraz zdarzeń niepożądanych 3. i 4 wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą odpowiednio o 84% i 49% szansę wystąpienia powyższych zdarzeń w grupie abemacyklibu + fulwestrant w porównaniu z grupą palbocyklibu + fulwestrant. Szczegóły przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii abemacyklibem + fulwestrant i palbocyklibem + fulwestrant na podstawie badań MONARCH-2 oraz PALOMA-3

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Horyzont** (mies.)	Interwencja		Komparator		OR (95% CI) wartość p	RD (95%CI)* wartość p
			N	n (%)	N	n (%)		
Dowolne zdarzenie niepożądane 3. i 4. stopnia	ABE + FUL vs PL + FUL							
	MONARCH-2	Mediana 47,7	441	291 (66,0)	223	60 (26,9)	5,27 (3,69; 7,52) p<0,01	39,08 (31,77; 46,39) p<0,01
	PALBO + FUL vs PL + FUL							
	PALOMA-3	Mediana 44,8	345	239 (69,3)	172	31 (18,0)	10,26 (6,53; 16,10) p<0,01	51,25 (43,72; 58,78) p<0,01
Biegunka	ABE + FUL vs PL + FUL							
	MONARCH-2	Mediana 47,7	441	384 (87,1)	223	62 (27,8)	17,49 (11,68; 26,20) p<0,01	59,27 (52,61; 65,93) p<0,01
	PALBO + FUL vs PL + FUL							
	PALOMA-3	Mediana 44,8	345	94 (27,2)	172	35 (20,3)	1,47 (0,94; 2,28) p=0,09	6,90 (-0,74; 14,53) p=0,08
Neutropenia	ABE + FUL vs PL + FUL							
	MONARCH-2	Mediana 47,7	441	219 (49,7)	223	9 (4,0)	23,46 (11,74; 46,89) p<0,01	45,62 (40,29; 50,96) p<0,00
	PALBO + FUL vs PL + FUL							

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Horyzont** (mies.)	Interwencja		Komparator		OR (95% CI) wartość p	RD (95%CI)* wartość p
			N	n (%)	N	n (%)		
	PALOMA-3	Mediana 44,8	345	290 (84,1)	172	6 (3,5)	145,88 (61,48; 346,12) p<0,01	80,57 (75,83; 85,31) p<0,01

*RD przedstawiono w punktach procentowych

** uzupełniono przez analityków Agencji w oparciu o dane źródłowe;

Skróty: ABE – abemacyklib, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), FUL – fulwestrant, OR – iloraz szans (ang. odds ratio), PALBO – palbocyklid, PLA – placebo, RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Tabela 19. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera w zakresie bezpieczeństwa abemacyklibu + fulwestrant i palbocyklidu + fulwestrant

Porównanie pośrednie		
Zdarzenie niepożądane	OR (95%CI) wartość p	RD (95%CI)* wartość p
Dowolne zdarzenie niepożądane 3. i 4. stopnia	0,51 (0,29; 0,91) p=0,02	-12,17 (-22,66; -1,68) p=0,02
Biegunka	11,90 (6,53; 21,67) p<0,01	52,37 (42,24; 62,50) p<0,01
Neutropenia	0,16 (0,05; 0,49) p<0,01	-34,95 (-42,09; -27,81) p<0,01

RD przedstawiono w punktach procentowych

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem vs pozostałe komparatory

W poniższej tabeli zestawiono wybrane punkty końcowe związane z analizą bezpieczeństwa abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu z pozostałymi komparatorami tj. fulwestrant, anastrozol, letrozol, eskemestan. Ograniczono się do przedstawienia wyników dla punktów końcowych bezpieczeństwa w ramach których abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem porównano z co najmniej trzema komparatorami. Wszystkie wyniki analizy bezpieczeństwa zawiera AKL wnioskodawcy na str. 158-161.

Tabela 20. Najważniejsze wyniki porównania abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem z pozostałymi komparatorami w zakresie analizy bezpieczeństwa

Zdarzenie niepożądane	Porównanie abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem z komparatorami:							
	Fulwestrant (porównanie bezpośrednie)		Anastrozol (porównanie pośrednie)		Letrozol (porównanie pośrednie)		Eksemestan (porównanie pośrednie)	
	OR (95%CI) wartość p	RD* (95%CI) wartość p	OR (95%CI) wartość p	RD* (95%CI) wartość p	OR (95%CI) wartość p	RD* (95%CI) wartość p	OR (95%CI) wartość p	RD* (95%CI) wartość p
Zdarzenia niepożądane ogółem	8,74 (3,52; 21,73) p<0,01	9,40 (5,19; 13,61) p<0,01	10,15 (3,21; 32,13) p<0,01	12,79 (-4,02; 29,60) p=0,14	7,87 (2,35; 26,32) p<0,01	8,58 (-9,26; 26,42) p=0,35	-	-
Poważne zdarzenie niepożądane	2,40 (1,49; 3,87) p<0,01	11,69 (6,06; 17,32) p<0,01	2,34 (0,58; 9,43) p=0,23	11,51 (3,12; 19,90) p=0,01	2,13 (0,50; 9,02) p=0,31	10,11 (-0,03; 20,25) p=0,05	0,68 (0,15; 3,00) p=0,61	-1,15 (-16,58; 14,28) p=0,88
Poważne działanie niepożądane	7,11 (2,17; 23,29) p<0,01	7,50 (4,45; 10,55) p<0,01	50,52 (1,55; 1649,71) p=0,03	9,15 (4,75; 13,55) p<0,01	-	-	-	-
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	2,30 (0,49; 10,75) p=0,23	1,14 (-0,67; 2,95) p=0,22	brak OR	-1,57 (-7,49; 4,35) p=0,60	-	-	-	-
Nudności	2,77 (1,93; 3,99) p<0,01	22,25 (15,05; 29,46) p<0,01	1,85 (0,75; 4,59) p=0,18	19,25 (8,62; 29,88) p<0,01	2,68 (0,95; 7,56) p=0,06	22,34 (10,88; 33,80) p<0,01	-	-

Porównanie abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem z komparatorami:								
Zdarzenie niepożądane	Fulwestrant (porównanie bezpośrednie)		Anastrozol (porównanie pośrednie)		Letrozol (porównanie pośrednie)		Eksemestan (porównanie pośrednie)	
	OR (95%CI) wartość p	RD* (95%CI) wartość p	OR (95%CI) wartość p	RD* (95%CI) wartość p	OR (95%CI) wartość p	RD* (95%CI) wartość p	OR (95%CI) wartość p	RD* (95%CI) wartość p
Ból głowy	1,41 (0,91; 2,17), p=0,12	4,93 (-1,09; 10,96), p=0,11	1,65 (0,32; 8,56) p=0,55	4,96 (-8,48; 18,40) p=0,47	-	-	1,04 (0,26; 4,25) p=0,95	4,71 (- 11,46; 20,88) p=0,57
Zaparcia	1,01 (0,63; 1,62) p=0,96	0,15 (-5,35; 5,66), p=0,96	1,50 (0,33; 6,91) p=0,60	4,13 (- 10,03; 18,29) p=0,57	-	-	0,84 (0,21; 3,33) p=0,80	-1,41 (- 17,52; 14,70) p=0,86
Ból stawów	0,78 (0,49; 1,25) p=0,31	-2,79 (- 8,27; 2,70) p=0,32	3,62 (0,17; 75,59) p=0,41	0,36 (- 10,44; 11,16) p=0,95	-	-	0,19 (0,03; 1,07) p=0,06	-16,12 (- 31,40; - 0,84) p=0,04
Uderzenia gorąca	1,06 (0,62; 1,82) p=0,82	0,57 (-4,28; 5,41), p=0,82	1,27 (0,54; 2,96) p=0,59	1,57 (-6,55; 9,69) p=0,70	-	-	0,66 (0,19; 2,22) p=0,50	-6,78 (- 23,48; 9,92) p=0,43
Ból pleców	0,73 (0,44; 1,22) p=0,23	-3,03 (- 8,17; 2,11) p=0,25	0,55 (0,06; 5,44) p=0,61	-3,03 (- 13,31; 7,25) p=0,56	-	-	0,54 (0,10; 2,87) p=0,47	-5,56 (- 19,02; 7,90) p=0,42

* RD przedstawiono w punktach procentowych;

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

4.2.1.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie abemacyklibu i palbocyklibu, stosowanych z fulwestrantem, w zakresie dwóch punktów końcowych tj. przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, analitycy Agencji zdecydowali o przeprowadzeniu porównania pośredniego dla punktu końcowego: jakość życia oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi.

Zarówno w badaniu MONARCH-2 jak i w badaniu PALOMA-3 jakość życia była oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera w zakresie dwóch domen: ogólna ocena jakości życia (ang. global health) oraz w domenie ból. Wyniki porównania pośredniego wskazują, brak istotnych statystycznie różnic w ocenie jakości życia w obydwu domenach pomiędzy abemacyklibem i palbocyklibem, stosowanych w skojarzeniu z fulwestrantem. Szczegóły zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki porównania pośredniego abemacyklibu + fulwestrant z palbocyklibem + fulwestrant metodą Buchera – jakość życia

Domena	Horyzont (mies.)	HR (95%CI)		Porównanie pośrednie HR (95%CI) wartość p
		ABE+ FUL vs PLA + FUL	PALBO + FUL vs PLA + FUL	
Ogólna ocena jakości życia	Całkowity okres badania	0,80 (0,63; 1,02)	0,641 (0,45; 0,91)	1,25 (0,81; 1,91)
Ból		0,62 (0,48; 0,79)	0,642 (0,487; 0,846)	0,97 (0,67; 1,40)

Skróty: ABE – abemacyklib, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), FUL – fulwestrant, HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio), PALBO – palbocykl b, PLA – placebo

4.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego przedstawiono poniżej.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku na podstawie ChPL Verzenios:

- neutropenia

U pacjentów otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki neutropenii. U pacjentek, u których wystąpi neutropenia stopnia 3. lub 4., zaleca się modyfikację dawki. Zdarzenia zakończone zgonem stwierdzono u <1% pacjentek.

- zakażenia lub zarażenia pasożytnicze

Zakażenia zgłaszano częściej u pacjentek przyjmujących abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną niż u pacjentek otrzymujących placebo w skojarzeniu z terapią hormonalną. U pacjentek otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki zapalenia płuc bez współwystępującej neutropenii. Zdarzenia zakończone zgonem stwierdzono u <1% pacjentek. Pacjentki należy kontrolować w kierunku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych infekcji oraz jeżeli wskazane należy zastosować odpowiednie leczenie.

- biegunka

Biegunka jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym. We wszystkich badaniach klinicznych mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia po raz pierwszy biegunki, wynosiła około 6–8 dni, a mediana czasu trwania biegunki wynosiła 9 do 12 dni (stopnia 2.) i 6 do 8 dni (stopnia 3.). Bieguncie może towarzyszyć odwodnienie. Po pojawieniu się pierwszych objawów biegunki należy rozpocząć u pacjentki stosowanie leków przeciwbiegunkowych, takich jak loperamid, zwiększyć doustną podaż płynów i powiadomić lekarza prowadzącego. U pacjentek, u których wystąpi biegunka stopnia ≥ 2 ., zaleca się modyfikację dawki.

- masywny rozsiew z zajęciem narządów mięsaszowych

Nie ma danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abemacyklibu u pacjentek z masywnym rozsiewem choroby z zajęciem narządów mięsaszowych (ang. visceral crisis).

Działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są biegunka, zakażenia, neutropenia, niedokrwistość, zmęczenie, nudności, wymioty i zmniejszenie apetytu.

Poniżej zestawiono w formie tabelarycznej działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych. Zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) lub częstość nieznaną. Szczegóły dla zdarzeń występujących często oraz niezbyt często zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 22. Działania niepożądane i klasyfikacja układów i narządów na podstawie ChPL Verzenios na podstawie badań fazy 3., w których stosowano abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną* (N=768)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane	Abemacyklib stosowany łącznie z terapią hormonalną*		
			Objawy toksyczności – wszystkie stopnie (%)	Objawy toksyczności stopnia 3. (%)	Objawy toksyczności stopnia 4 (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia**	43,6	5,2	1,0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia	45,1	22,9	2,5
		Leukopenia	25,7	8,5	0,3
		Niedokrwistość	30,1	7,0	0,1
		Trombocytopenia	14,3	2,2	1,0
	Często	Limfopenia	7,3	3,0	0,1
Niezbyt często	Gorączka neutropeniczna	0,9	0,7	0,1	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu	26,4	1,3	0
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku	14,3	0	0
		Zawroty głowy	12,9	0,5	0

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane	Abemacyklib stosowany łącznie z terapią hormonalną*		
			Objawy toksyczności – wszystkie stopnie (%)	Objawy toksyczności stopnia 3. (%)	Objawy toksyczności stopnia 4 (%)
Zaburzenia oka	Często	Zwiększone wydzielanie łez	6,8	0,1	0
Zaburzenia naczyniowe	Często	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa***	5,3	1,7	0,3
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	84,6	11,7	0
		Wymioty	27,7	1,2	0
		Nudności	43,5	2,1	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie	20,7	0	0
		Świąd	13,5	0	0
		Osutka	12,9	1,0	0
	Często	Suchość skóry	9,0	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Oslabienie mięśni	8,3	0,5	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie	40,5	2,3	0
		Gorączka	10,7	0,1	0
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	15,1	4,8	0,3
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej	14,2	2,9	0

* Abemacyklib w skojarzeniu z letrozolem, anastrozolem lub fulwestrantem;

** Zakażenia obejmują wszystkie terminy zalecane dla kategorii „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” klasyfikacji układów narządów;

*** Do żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych zalicza się zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną, zakrzepicę zatok żylnych mózgu, zakrzepicę żyły podobojczykowej, zakrzepicę żyły pachowej, zakrzepicę żyły głównej dolnej i zakrzepicę żyły miednicy;

Komunikaty bezpieczeństwa

Wnioskodawca nie zidentyfikował żadnych doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania abemacyklibu (Verzenio) na stronach: Uppsala Monitoring Centre, FDA/MedWatch, URPL, DrugLib oraz EMA (data ostatniego wyszukiwania 16.01.2019 r.).

W dniu 31.10.2019 r. analitycy Agencji również przeszukali powyższe bazy w celu odnalezienia informacji na temat bezpieczeństwa stosowania abemacyklibu. Odnaleziono jeden komunikat z 13 września 2019 r. dotyczący występowania rzadkiego, lecz ciężkiego zakażenia płuc u pacjentów stosujących leki: Ibrance (palbocyklib), Kisqali (rybocyklib) i Verzenio (abemacyklib). W dokumencie wskazano, iż FDA zatwierdziło nowe ostrzeżenie dotyczące ryzyka wystąpienia zapalenia płuc, które będzie znajdować się w ulotkach dla pacjenta wszystkich ww. leków. FDA podkreśliło, iż stosunek korzyści stosowania inhibitorów CDK 4/6 do ryzyka pozostaje nadal wyższy. W komunikacie zarekomendowano, aby pacjenci, u których dochodzi do pojawienia się lub pogorszenia objawów płucnych zgłaszali je niezwłocznie lekarzowi. Niepokojące objawy obejmują trudności lub odczuwanie dyskomfortu podczas oddychania oraz skrócenie oddechu podczas spoczynku lub podczas niewielkiej aktywności.

<https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/ibrance-pa-bociclib-kisqali-ribociclib-and-verzenio-abemaciclib-drug-safety-communication-due-rare>

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem wnioskodawca odnalazł jedno randomizowane badanie kliniczne – MONARCH-2. W badaniu MONARCH-2 skuteczność abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem porównano z placebo w skojarzeniu fulwestrantem. Nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem z pozostałymi komparatorami tj.: palbocyklibem, eksemestanem, anastrozolem i letrozolem. Z uwagi na powyższe wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera na podstawie dostępnych badań.

Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie abemacyklibu z podstawowym komparatorem - palbocyklidem (badanie PALOMA-3) w zakresie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz z pozostałymi komparatorami: eksemestanem, anastrozolem i letrozolem w zakresie PFS, odsetka obiektywnych odpowiedzi i innych punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie (m.in. uzyskanie korzyści klinicznej czy odpowiedź całkowita).

Wyniki porównania pośredniego abemacyklibu i palbocyklidu, stosowanych w skojarzeniu z fulwestranem, przeprowadzonego przez wnioskodawcę w zakresie OS i PFS nie wykazały istotnych statystycznie różnic między terapiami. Również wyniki porównania powyższych terapii w zakresie jakości życia (ogólna ocena i domena dla bólu) przeprowadzonego przez analityków Agencji nie wykazały różnic pomiędzy terapiami.

W badaniu abemacyklibu MONARCH-2 wykazano przewagę terapii skojarzonej abemacyklidem i fulwestranem nad fulwestranem + placebo w zakresie wydłużenia OS i PFS oraz częstości uzyskiwania obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Wyniki porównania pośredniego terapii abemacyklidem + fulwestrant z eksemestanem, anastrozolem i letrozolem wskazały na przewagę terapii skojarzonej w zakresie wydłużenia PFS oraz na możliwą przewagę terapii skojarzonej w zakresie częstości uzyskiwania obiektywnych odpowiedzi na leczenie.

Wyniki porównania pośredniego abemacyklibu z palbocyklidem, stosowanych z fulwestranem, w zakresie bezpieczeństwa wskazują na IS większą szansę wystąpienia biegunki podczas terapii abemacyklidem + fulwestrant niż palbocyklidem + fulwestrant oraz IS mniejszą szansę wystąpienia neutropenii oraz zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia podczas terapii abemacyklidem + fulwestrant w porównaniu z komparatorem.

Terapia abemacyklidem + fulwestrant wiązała się z IS większym ryzykiem zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu z terapią fulwestranem + placebo w badaniu MONARCH-2. Również wyniki porównania pośredniego wskazały na IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem podczas terapii abemacyklidem + fulwestrant niż podczas terapii anastrozolem i letrozolem.

Analiza wyników badań wtórnych

Wnioskodawca do AKL włączył 4 przeglądy systematyczne (Deng 2018, Edessa 2017, Messina 2018, Zhang 2018) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo abemacyklibu. W ramach aktualizacji wyszukiwania opracowań wtórnych wnioskodawca odnalazł dodatkowo 4 przeglądy systematyczne: Petrelli 2019, Petterson-Lomba 2019, Huang 2019, Guliano 2018, których wyników nie opisał w analizie.

Poniżej przytoczono wyniki porównań pośrednich terapii w zakresie PFS i OS z dwóch przeglądów systematycznych odnalezionych przez wnioskodawcę, które obejmują najdłuższy okres wyszukiwania badań (Petrelli 2019, Huang 2019).

Wyniki porównania skuteczności analizowanych terapii w zakresie przeżycia wolnego od progresji w przeglądach systematycznych Petrelli 2019 i Huang 2019 są zgodne z wynikami prezentowanymi w AKL wnioskodawcy. W przeglądach Petrelli 2019, Huang 2019 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy abemacyklidem + fulwestrant a palbocyklidem + fulwestrant w zakresie PFS. Ponadto w przeglądzie Huang 2019 wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia progresji u pacjentów stosujących abemacyklib + fulwestrant w porównaniu z pacjentami stosującymi eksemestan lub fulwestrant (szczegóły w tabeli poniżej).

Tabela 23. Wyniki porównań pośrednich abemacyklibu stosowanego z fulwestranem z komparatorami na podstawie przeglądów systematycznych Petrelli 2019 i Huang 2019 – przeżycie wolne od progresji

Porównanie pośrednie	HR (95% CI)
Petrelli 2019	
Palbocyklid + FUL vs Abemacyklid + FUL	pierwsza linia leczenia – 1,07 (95%CI: 0,75; 1,54) druga linia leczenia - 0,84 (0,61; 1,14)
Huang 2019	
Palbocyklid + FUL vs Abemacyklid + FUL	0,93 (0,78; 1,09)
Abemacyklid + FUL vs Fulwestrant 500 mg	0,77 (0,71; 0,84)
Abemacyklid + FUL vs Eksemestan	0,69 (0,61; 0,78)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), FUL – fulwestrant, HR – hazard względny (ang. hazard ratio)

Z zakresu odsetka obiektywnych odpowiedzi w przeglądzie Petrelli 2019 oraz Huang 2019 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między abemacyklidem w skojarzeniu z fulwestranem a palbocyklidem w skojarzeniu z fulwestranem. Ponadto w przeglądzie Huang 2019 wykazano IS przewagę abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem nad eksemestanem oraz fulwestranem w zakresie ORR.

Tabela 24. Wyniki porównań pośrednich abemacyklibu stosowanego z fulwestranem z komparatorami na podstawie przeglądów systematycznych Petrelli 2019 i Huang 2019 – odsetek obiektywnych odpowiedzi

Porównanie pośrednie	
Petrelli 2019	RR (95% CI)
Palbocyklib + FUL vs Abemacyklib + FUL	pierwsza linia leczenia – 0,87 (95%CI: 0,63; 1,19) druga linia leczenia – 1,04 (95%CI: 0,57; 1,91)
Huang 2019	OR (95% CI)
Palbocyklib + FUL vs Abemacyklib + FUL	1,01 (0,54; 1,88)
Abemacyklib + FUL vs Fulwestrant 500 mg	2,18 (1,58; 3,02)
Abemacyklib + FUL vs Eksemestan	2,63 (1,25; 5,56)

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

Cel analizy

Ocena ekonomicznej zasadności, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne objęcia refundacją produktu leczniczego Verzenio (abemacyklib, ABE) stosowanego w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2-), miejscowo zaawansowanego lub lokalnie nawrotowego, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania), po przebytych wcześniejszym leczeniu 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi,

w ramach istniejącego programu lekowego B9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50).”

Technika analityczna

W ramach porównania z palbocyklidem przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Porównania abemacyklidu z pozostałymi komparatorami: anastrozolem (ANA), letrozolem (LET), eksemestanem (EXE) i fulwestranem (FUL) dokonano za pomocą analizy kosztów-użyteczności.

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję stanowi abemacyklib, który jest stosowany w skojarzeniu z fulwestranem.

Komparatorem podstawowym w niniejszej analizie jest palbocyklid (PAL), który również podaje się w skojarzeniu z fulwestranem. Pozostałe technologie alternatywne stanowią: anastrozol (ANA), letrozol (LET), eksemestan (EXE) i fulwestrant stosowany w monoterapii (FUL).

W ramach niniejszej AWA zdecydowano o przedstawieniu w sposób szczegółowy jedynie wyników analizy porównującej wnioskowaną interwencję z komparatorem podstawowym, ze względu na wysokie pozycjonowanie w najnowszych wytycznych klinicznych i ten sam mechanizm działania – palbocyklidem. Wyniki pozostałych porównań zostaną zaprezentowane w sposób poglądowy w rozdziale 5.4.

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy płatnika publicznego. Z uwagi na rodzaj uwzględnionych kosztów, wnioskowany sposób refundacji ABE i obowiązującą kategorię refundacyjną PAL wyniki tej analizy są tożsame z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy. Wnioskodawca wskazał, że po tym czasie zarówno w ramieniu ABE, jak i PAL ok. 60% pacjentów pozostaje w dalszym ciągu poddanych terapii.

Model

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem kalkulatora zaimplementowanego w arkuszu MS-Excel. Uwzględniono jedynie koszty różnicujące, tj. koszty stosowania ABE i PAL.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wnioskodawca przedstawił skrótowy opis modelu wykorzystanego w analizie minimalizacji kosztów, ograniczony do wyszczególnienia założeń dotyczących względnej skuteczności, dawkowania i kosztów porównywanych interwencji.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej uznał skuteczność kliniczną ABE i PAL za podobną. Powołał się również na efekt klasy leków, gdyż zarówno ABE, jak i PAL należą do selektywnych inhibitorów CDK4/6.

Dane kosztowe

W analizie uwzględniono jedynie koszty porównywanych leków, tj. ABE i PAL. W przypadku ABE rozpatrywano wariant z zastosowaniem zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka oraz bez RSS, natomiast koszt palbocyklibu przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ. Za nieróżnicujące uznano koszty fulwestranu stosowanego w skojarzeniu z ww. technologiami – uznano, że dawkowanie fulwestranu jest takie samo, niezależnie od skojarzenia z ABE lub PAL. Zdecydowano o nieuwzględnieniu kosztów działań niepożądanych, gdyż koszt leczenia biegunek, które zgodnie z wynikami analizy klinicznej częściej występują u chorych przyjmujących ABE uznano za pomijalny, natomiast w przypadku neutropenii występującej częściej u leczonych PAL zalecana jest jedynie redukcja dawki lub zaprzestanie leczenia.

Na podstawie ChPL Verzenios i ChPL Ibrance przyjęto, że niezależnie od przyjmowanej dawki jednostkowej (zarówno lek Verzenios, jak i Ibrance dostępne są w 3 prezentacjach różniących się dawką jednostkową, tj. zawartością substancji czynnej w pojedynczej tabletkie) dawkowanie ww. leków wynosi w przypadku ABE 2 tabletki na dobę oraz 1 tabletkę na dobę w cyklach 21 dni podawania leku + 7 dni przerwy w przypadku PAL. Wynika to z faktu, że stosowanie niższych dawek leków przewidziane jest w sytuacjach wymagających dostosowania dawki.

W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte koszty porównywanych interwencji.

Tabela 25. Koszty stosowania porównywanych interwencji przyjęte w analizie wnioskodawcy

Interwencja	Dawka [mg]	Opakowanie [tabl.]	Koszt 1 dawki [PLN]	Dzienna liczba dawek	Koszt 28 dni terapii [PLN]*
ABE z RSS	150/100/50	70		2	
ABE bez RSS					
PAL bez RSS	125/100/75	21	493,45	1	10 362,49

*oszacowanie analityków Agencji. Ze względu na fakt, że 1 cykl terapii PAL wynosi 28 dni, zdecydowano o zaprezentowaniu kosztu 28-dniowej terapii porównywanych leków.

Dyskontowanie

Analiza obejmuje jedynie roczny horyzont czasowy. W analizie nie dyskontowano kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy minimalizacji kosztów porównującej ABE i PAL przedstawione przez wnioskodawcę w Aneksie przedłożonym w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych. Wyniki porównania ABE z pozostałymi komparatorami zostaną zaprezentowane w rozdziale 5.4.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej AE

Parametr	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	ABE	PAL	ABE	PAL
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				

ABE – abemacyklib; PAL – palbocyklib

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej interwencji jest względem terapii komparatorem podstawowym – palbocyklibem. Należy mieć na uwadze, że obliczenia wnioskodawcy nie przewidują

ewentualnego mechanizmu RSS w przypadku PAL. W rozdziale 5.3.4 przedstawiono wyniki obliczeń własnych analityków Agencji z zastosowaniem ceny palbocyklibu odnalezioną w dokumentach dot. rozstrzygnięcia przetargów na zakup tego leku ogłaszanych przez świadczeniodawców.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na to, iż analiza ekonomiczna dla porównania z podstawowym komparatorem – palbocyklibem, dołączona do wniosku refundacyjnego przeprowadzona została w postaci analizy minimalizacji kosztów, w miejsce ceny progowej oszacowano cenę, przy której różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero, co jest zgodne z §5 ust. 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych.

Formuła wykorzystana przez wnioskodawcę do oszacowania zdefiniowanej wyżej ceny leku Verzenios w ramach porównania z palbocyklibem zawiera błąd, polegający na przyjęciu mniejszego dawkowania wnioskowanego leku (1 raz na dobę zamiast 2 razy na dobę), co prowadzi do wygenerowania nieprawidłowych wartości. Z tego względu analitycy Agencji zdecydowali nie przedstawiać ceny zaprezentowanej w Aneksie wnioskodawcy. Dodatkowo analitycy Agencji dokonali korekty rocznego kosztu PAL, tak, że liczba dawek uwzględniona w jego oszacowaniu odpowiada liczbie dawek wykorzystanych w obliczeniach ceny progowej (szczegóły tej niespójności opisane szerzej w rozdziale 5.3.1).

Cena zbytu netto spełniająca ww. wymagania obliczona przez analityków Agencji po skorygowaniu kalkulatora załączonego przez wnioskodawcę (uwzględnieniu, że ABE podawany jest dwa razy dziennie) wynosi [redacted]. Ceny oszacowane przez wnioskodawcę znajdują się w rozdziale 7 Aneksu dostarczonego przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.

W związku z wynikami AKL pochodzącymi z randomizowanego badania klinicznego dowodzącymi wyższości wnioskowanej interwencji (ABE + fulwestrant) nad fulwestrantem stosowanym w monoterapii (fulwestrant + placebo), który stanowi jeden z refundowanych komparatorów, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów porównującej opłacalność stosowania ABE i PAL.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej porównującej abemacyklib z palbocyklibem

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK/?	Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów dla porównania ABE i PAL jedynie w ramach Aneksu. Nie zdefiniował celu analizy oraz niektórych elementów PICO. Jednak ze względu na fakt, że analiza ta stanowi uzupełnienie analizy ekonomicznej o kolejny komparator, należy przyjąć, że elementy te zostały opisane w dokumencie wnioskodawcy dot. oceny opłacalności stosowania ABE w porównaniu do pozostałych komparatorów: ANA, LET, EXE i FUL.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Sposób zdefiniowania populacji docelowej przez wnioskodawcę budzi wątpliwości interpretacyjne. W AE wnioskodawcy wskazano, że wniosek refundacyjny dotyczy chorych <i>po przebytych wcześniejszym leczeniu 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi</i> , [redacted]
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca dokonał porównania zarówno z objętym niedawno refundacją innym lekiem z grupy inh bitorów CDK 4/6 – pa bocyklubem, jak i z lekami należącymi do hormonoterapii, tj. anastrozolem, letrozolem, eksemestanem i fulwestrantem w monoterapii. Wyniki i metodologię porównania ABE z lekami stosowanymi w ramach hormonoterapii przedstawiono w rozdziale 5.4 AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/NIE	Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej dokonano wyboru techniki analitycznej dla porównania opłacalności stosowania ABE z poszczególnymi komparatorami. W przypadku porównania z PAL analizę ekonomiczną wykonano techniką minimalizacji kosztów. Ocenę opłacalności ABE względem pozostałych komparatorów przeprowadzono z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności (szczegóły w rozdziale 5.4, kolejne aspekty modelu rozpatrywane są jedynie dla porównania ABE z PAL). Wybór techniki analitycznej był prawidłowy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	?	Analiza minimalizacji kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na fakt, że w analizie uwzględniono jedynie koszty porównywanych leków, z których PAL jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego, a wniosek refundacyjny ABE również wskazuje tę kategorię refundacyjną, wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej są tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Wnioskodawca w ramach przeprowadzonego przeglądu dla interwencji wnioskowanej dokonał wyszukiwania w 3 bazach informacji medycznej, jednak wyszukiwanie dla pa bocyklub zostało przeprowadzone jedynie w bazie MEDLINE. Zgodnie z Wytycznymi HTA podstawowymi bazami, które należy przeszukać w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych są: MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W ramach analizy minimalizacji kosztów przyjęto roczny horyzont czasowy analizy. Przy obranych założeniach analizy, tzn. 100% kontynuacji leczenia i uwzględnieniu jedynie kosztów leków roczny horyzont czasowy jest wystarczający.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd.	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, oszacowano jedynie koszty.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	W ramach porównania ABE i PAL wykorzystanie stóp dyskontowych nie było wskazane z uwagi na roczny horyzont czasowy analizy.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd.	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia w ramach porównania ABE i PAL.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd.	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia w ramach porównania ABE i PAL.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	NIE	Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości dla porównania z podstawowym komparatorem.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

- Wnioskodawca jako technikę analityczną do porównania ABE i PAL wybrał minimalizację kosztów. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie ABE i PAL, które wykazało brak istotnych statystycznie różnic między tymi interwencjami w zakresie skuteczności klinicznej. Istotne statystycznie różnice między ABE i PAL zidentyfikowano natomiast w zakresie bezpieczeństwa – stosowanie ABE wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia biegunki oraz niższym ryzykiem neutropenii i dowolnego zdarzenia niepożądanego 3. i 4. stopnia względem PAL. Jak podaje wnioskodawca, ChPL Verzenios wskazuje, że leczenie biegunek polega na podawaniu leków przeciwbiegunkowych, takich jak loperamid (zgodnie z weryfikacją analityków Agencji możliwa jest również konieczność zmodyfikowania dawki lub przerwanie leczenia), natomiast ChPL Ibrance w przypadku toksyczności hematologicznych, do których zalicza się neutropenia przewiduje modyfikację dawki lub przerwanie terapii. Na podstawie AKL wnioskodawcy nie można określić czy różnice zaobserwowane w bezpieczeństwie porównywanych technologii są nieistotne klinicznie, co zgodnie z Wytycznymi HTA jest warunkiem przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Jednak biorąc pod uwagę fakt, że zdecydowana większość biegunek raportowanych w badaniu MONARCH-2 w grupie stosującej ABE (84,5%) była < 3. stopnia i nie zgłaszano biegunek 4. stopnia, natomiast wyniki badania PALOMA-3 wskazują, że neutropenii 3. lub 4. stopnia doświadczyło 70% chorych przyjmujących PAL. Można więc uznać, że nieuwzględnienie efektów związanych z bezpieczeństwem terapii w analizie ekonomicznej ma charakter konserwatywny. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia przeprowadzonego porównania pośredniego, które mają swoje odzwierciedlenie w niepewności dotyczącej słuszności wyboru analizy minimalizacji kosztów.

-



- W Aneksie wnioskodawcy wskazano, że *Analizę wykonano w horyzoncie rocznym, ponieważ po tym czasie około 60% pacjentów wciąż jest leczonych abemacyklibem, podobne założenie przyjęto w przypadku palbocyklibu*. Model wnioskodawcy zakłada natomiast 100% kontynuację leczenia w obydwu ramionach.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

Wnioskodawca nie określił ograniczeń przeprowadzonej analizy minimalizacji-kosztów.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Zdaniem analityków Agencji ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest nieuwzględnienie rzeczywistej ceny palbocyklibu. Należy zauważyć, że jedno z odnalezionych przez analityków Agencji źródeł było dostępne przed datą przekazania uzupełnienia wymagań minimalnych przez wnioskodawcę.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W Aneksie wnioskodawcy nie odnaleziono informacji o walidacji wewnętrznej modelu.

Analitycy Agencji zidentyfikowali błąd w formule służącej oszacowaniu ceny, przy której różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Formuła została skorygowana i w rozdziale 5.2.2. przedstawiono poprawne wyniki.

Nie przeprowadzono analizy konwergencji ze względu na to, iż nie odnaleziono w ramach przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania abemacyklibu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na odnalezienie danych pochodzących z przetargów ogłaszanych przez świadczeniodawców dotyczących ceny palbocyklibu analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, w ramach których do modelu wnioskodawcy zaimplementowano cenę jednego opakowania leku Ibrance (palbocyklib) w wysokości 5748,17 PLN.¹ Ponadto dokonano zrównania horyzontu czasowego dla oszacowań kosztów obu leków (przyjęto, że rok ma 364 dni).

Tabela 28. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – obliczenia własne analityków Agencji

Parametr	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	ABE	PAL	ABE	PAL
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				

Zgodnie z oszacowania analityków Agencji w horyzoncie rocznym stosowanie wnioskowanego leku jest [redacted] terapii palbocyklibem [redacted].

Cena zbytu netto, przy której różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero wynosi [redacted].

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca dokonał porównania opłacalności stosowania abemacyklibu i podstawowego komparatora – palbocyklibu w populacji docelowej za pomocą analizy minimalizacji kosztów. Według oszacowań wnioskodawcy terapia abemacyklibem jest [redacted] od leczenia palbocyklibem o [redacted] w wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS oraz [redacted] w wariantcie bez RSS. Przeprowadzone przez analityków Agencji oszacowania wykorzystujące cenę palbocyklibu wyznaczoną w oparciu o dane z przetargów ogłaszanych przez świadczeniodawców wykazały natomiast, że wnioskowany lek jest [redacted]. Cena zbytu netto, przy której różnica między kosztem stosowania leku Verzenios a kosztem stosowania palbocyklibu jest równa zero przy uwzględnieniu wspomnianej ceny palbocyklibu wynosi [redacted].

Porównania z pozostałymi komparatorami, tj. anastrozolem (ANA), letrozolem (LET), eksemestanem (EXE) i fulwestranem w monoterapii (FUL) dokonano z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności. Szczegółowy opis modelu i przyjętych założeń znajduje się w AE wnioskodawcy. Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej. Wyniki analizy z obu perspektyw

¹ Źródła: https://www.swk.med.pl/zamowienia-publiczne/dostawy/leki-z-programow-lekowych-ribociclib-palbociclib-laronidase_pow_221-000-euro.html
https://www.skpp.edu.pl/zakup_dostawa_produkstu_leczniczego_palbocykl_b_i_cholecalciferol_-_2_pakiety_ezp_143_19.html

są zbliżone. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – porównanie z anastrozolem, letrozolem, eksemestanem i fulwestrantem, perspektywa płatnika publicznego

Parametr	ABE	ANA	LET	EXE	FUL
Koszt całkowity [PLN] z RSS / bez RSS					
Koszt inkrementalny [PLN] z RSS / bez RSS	-				
Efekt [QALY]					
Efekt inkrementalny [QALY]	-				
ICUR [PLN/QALY] z RSS / bez RSS	-				
Progowa CZN* (UCZ) [PLN]	-				

ABE – abemacyklib; ANA – anastrozol; EXE – eksemestan; FUL – fulwestrant; LET – letrozol

*oszacowana przez analityków Agencji z uwzględnieniem progu opłacalności wynoszącego 147 024 PLN/QALY

Zgodnie z wynikami analizy wnioskodawcy, w porównaniu do leków stosowanych w ramach hormonoterapii abemacyklib jest technologią [redacted] progu opłacalności, który obecnie wynosi 147 024 PLN/QALY. Wnioskodawca nie przedstawił wyników probabilistycznej analizy wrażliwości, a w wyniku analizy deterministycznej [redacted]

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 (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Verzenio (abemacyklib) w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2-), miejscowo zaawansowanego lub lokalnie nawrotowego, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania), po przebytych wcześniejszym leczeniu 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi,

w ramach istniejącego programu lekowego B9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50).”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, rozumianego jako Narodowy Fundusz Zdrowia. Ze względu na niewielkie współpłacenie pacjentów potraktowano tę perspektywę jako równoważną perspektywie wspólnej (płatnika publicznego i pacjentów).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego (styczeń 2020 – grudzień 2021), argumentując to okresem obowiązywania decyzji refundacyjnej.

Populacja

Kobiety chore na raka piersi wykazującego ekspresję HR i niewykazującego ekspresji HER2, miejscowo zaawansowanego lub lokalnie nawrotowego, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania), po przebytych wcześniejszym leczeniu 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi,

, spełniające kryteria włączenia do programu lekowego.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący, w którym abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem nie jest refundowany w ocenianej populacji ze scenariuszem nowym, zakładającym objęcie refundacją leku Verzenio w ramach istniejącego programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50).”

Struktura i zmiana w rynku

Założono, że w przypadku objęcia refundacją we wnioskowanym wskazaniu lek Verzenio będzie

Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy, minimalny, maksymalny, różniące się oszacowaną wielkością populacji. Analizę przeprowadzono w dwóch wersjach cenowych: bez uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka oraz z uwzględnieniem RSS.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową dla leku Verzenio (abemacyklib) stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem stanowią kobiety chore na raka piersi wykazujące ekspresję HR i niewykazujące ekspresji HER2, w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, które wcześniej stosowały terapię hormonalną

- w ramach I linii leczenia raka zaawansowanego
lub

spełniające kryteria włączenia wg zaproponowanych zapisów programu lekowego.

Liczbę pacjentów odpowiadających charakterystyce populacji docelowej oszacowano na podstawie danych KRN z 2016 r. dotyczących rocznej liczby nowych zachorowań na raka piersi (ICD 10: C50) – 18 615

Udziały w rynku poszczególnych komparatorów

Koszty

W AWB uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- wnioskowanego leku,
- technologii opcjonalnych,
- podania leków,
- monitorowania leczenia,
- koszty leków stosowanych po progresji.

Pominięto koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, z uwagi na ich niewielki koszt w porównaniu do kosztów leków.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione koszty z podziałem na ww. kategorie. Koszty leków wyrażono jako koszty miesięczne.

Tabela 30. Koszty zaimplementowane w modelu AWB wnioskodawcy

Kategoria		Wartość w modelu [PLN]	Źródło
Abemacyklib – koszt miesięczny	z RSS		wnioskodawca
	bez RSS		
Palbocyklib – koszt miesięczny		11 256,87	Obwieszczenie MZ
Fulwestrant – koszt miesięczny	I miesiąc	5 670,00	Obwieszczenie MZ

	kolejne miesiące	2 835,00	Obwieszczenie MZ
Anastrozol – koszt miesięczny		57,56	Obwieszczenie MZ
Eksemestan – koszt miesięczny		57,68	Obwieszczenie MZ
Letrozol – koszt miesięczny		57,65	Obwieszczenie MZ
Tamoksyfen – koszt miesięczny		14,07	Obwieszczenie MZ
Koszt podania fulwestrantu		111,40	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 2018/056/DGL w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii: podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii
Koszt monitorowania w programie lekowym – koszt miesięczny*		272,75	Zarządzenie prezesa NFZ nr 2018/075/DGLw sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe – diagnostyka w programie leczenia neoadiuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi
Koszt monitorowania w ramach hormonoterapii – koszt miesięczny		290,83	Zarządzenie prezesa NFZ nr 2018/088/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna: TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym, Scyntygrafia układu kostnego, W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu
Koszt monitorowania pacjentek leczonych fulwestrantem – koszt miesięczny		270,40	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 2018/056/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii: Okresowa ocena skuteczności chemioterapii

*zgodnie z założeniami wnioskodawcy koszty monitorowania programu lekowego zawierają w sobie koszty podania leków – zarówno abemacyklib, jak i palbocyklib stosowane są doustnie i będą wydawane w trakcie wizyty w trybie ambulatoryjnym związanej z monitorowaniem

Inne założenia

Przyjęto, że miesiąc ma 30,42 dnia (365/12).

Odsetek pacjentów leczonych abemacyklibem w poszczególnych miesiącach w programie lekowym przyjęto na podstawie wartości przeżycia wolnego od progresji (PFS) z badania MONARCH-2. Przyjęto takie same wartości dla grupy leczonej palbocyklibem. Założono, że po progresji pacjentki będą leczone tak, jak w scenariuszu istniejącym.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (spełniający kryteria włączenia do programu lekowego)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*		

*obliczenia własne Agencji, wnioskodawca przedstawił wyniki końcowe jedynie w postaci odsetków pacjentów stosujących daną technologię

Wyniki analizy podstawowej

Analitycy Agencji zidentyfikowali błędy w formułach wykorzystanych w modelu wnioskodawcy, prowadzące do uzyskania nieprawidłowych oszacowań, prawidłowe wartości przedstawiono w rozdziale 6.3.3.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, objęcie refundacją leku Verzenio w ramach programu lekowego leczenia HR+ HER2- raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z fulwestrantem spowoduje

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy, perspektywa płatnika publicznego

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący (mln PLN)				
Abemacyklib + FUL [^]	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy (mln PLN)				
Abemacyklib + FUL [^]	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne (mln PLN)				
Abemacyklib + FUL ^{^*}	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

[^]kategoria obejmuje koszty substancji czynnych, koszty podania fulwestrantu i koszty monitorowania

*obliczenia własne Agencji

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. 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?	?	Liczebność populacji w modelu wnioskodawcy została oszacowana w głównej mierze w oparciu o dane pochodzące [redacted] co wiąże się z ograniczeniami przedstawionymi w rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca uzasadnił wybór 2-letniego horyzontu czasowego AWB czasem obowiązywania decyzji refundacyjnej.
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?	?	Wnioskodawca w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych przeprowadził aktualizację źródeł danych kosztowych, która jednak nie uwzględniła najnowszego Zarządzenia Prezesa NFZ nr 2019_134_DGL dostępnego na dzień złożenia uzupełnień. W dniu złożenia analiz po uzupełnieniu względem wymagań minimalnych pojawił się projekt nowego obwieszczenia MZ, w którym zostały obniżone limity refundacyjne dla niektórych substancji czynnych. Szczegóły opisano w rozdziale 6.3.1.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Analizy Agencji mają wątpliwości związane z przyjętymi założeniami odnośnie udziału w rynku leków produktu leczniczego Verzenios, [redacted] Szczegóły opisano w rozdziale 6.3.1.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	[redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak danych NFZ dotyczących sprzedaży inhibitorów CDK 4/6 z uwagi na krótki okres obowiązywania programu lekowego (od wrzesień 2019r.).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Według ChPL, dawkowanie leku Verzenios jest zindywidualizowane, a DDD (ang. defined daily dose) nie zostało ustalone. PDD (ang. prescr bed daily dose) wynosi 2 tabletki, niezależnie od dawki. W AWB wnioskodawcy nie wskazano, która moc prezentacji będzie najczęściej stosowana
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB wnioskodawca przedstawił warianty: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny i maksymalny.

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- Jako główne ograniczenia AWB wnioskodawca podał niepewności związane z przyszłymi udziałami abemacyklibu w rynku leków w scenariuszu nowym, które zostały przyjęte na podstawie danych wnioskodawcy oraz związane z oszacowaniem liczebności pacjentek *[redacted]* i jest związane z ograniczeniami wynikającymi z niepewnością parametrów epidemiologicznych np. odsetka pacjentów z HR–dodatnim, HER2–ujemnym rakiem piersi, w związku z tym dla tego parametru przeprowadzono analizę wrażliwości.

Komentarz analityków Agencji:

- Zdaniem analityków Agencji, wyznaczona przez Wnioskodawcę liczebność populacji wiąże się z dużą niepewnością. Nie są dostępne wiarygodne dane dotyczące liczby pacjentów obecnie leczonych inhibitorem CDK 4/6 (od 01.09.2019 r. w leczeniu wnioskowanej populacji refundowany jest palbocycylib), z uwagi na zbyt krótki czas obowiązywania decyzji refundacyjnej. *[redacted]*

Jednocześnie jednak wątpliwości analityków Agencji budzi fakt, że obliczenia przeprowadzone przez wnioskodawcę bazują na liczbie nowych zachorowań, co ma istotne znaczenie w przypadku pacjentek z wtórnym zaawansowaniem nowotworu. Uwzględnienie jedynie nowych zachorowań w ramach tej grupy pacjentek powoduje pominięcie grupy chorych, które zachorowały w przeszłości i pozostają bez progresji – liczba tych chorych kumuluje się na przestrzeni lat. O wielkości różnicy między chorobowością i zachorowalnością świadczy porównanie liczby pacjentek z rozpoznaniem C50 w 2016 r. wg danych NFZ – 194 621 a liczbą nowych zachorowań na raka piersi określonego kodem ICD-10 C50 wg danych KRN – 18 615. *[redacted]*

Na możliwość liczebności populacji docelowej oraz populacji, w której będzie stosowany lek Verzenio w przypadku objęcia go refundacją wskazuje liczba pacjentek, które stosowałyby wnioskowaną interwencję jaką podała ekspertka ankietowana przez Agencję (600 osób vs). Należy zauważyć również, że wnioskodawca nie uzasadnił wykluczenia możliwości

Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

Poza wątpliwościami odnośnie liczebności populacji docelowej, przede wszystkim należy podkreślić zastosowanie w modelu wnioskodawcy błędnych formuł, które generują nieprawidłowe wyniki przedstawione w AWB wnioskodawcy. Wyniki po korekcie formuł przez analityków Agencji przedstawiono w rozdziale 6.3.3.

W przedstawionej AWB wnioskodawcy schemat leczenia pacjentów stosujących abemacyklib i palbocyklib jest taki sam (taki sam odsetek pacjentów wolnych od progresji, takie samo leczenie po progresji). Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej schematu abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem versus palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności, zatem założenie wnioskodawcy wydaje się odpowiednie. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia przeprowadzonego porównania pośredniego, które mają swoje odzwierciedlenie w niepewności dotyczącej powyższych założeń.

Wnioskodawca pominął koszt leczenia działań niepożądanych, pomimo znaczących różnic uzyskanych w AKL pomiędzy abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem i palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem. W grupie leczonej abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem IS częściej występowała biegunka oraz IS rzadziej występowała neutropenia niż w grupie leczonej palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem. Dowolne zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia IS częściej występowały u pacjentów leczonych palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem niż u pacjentów leczonych abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem, zatem podejście wnioskodawcy można uznać za konserwatywne

Koszt monitorowania w ramach leczenia abemacyklibem/palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem w programie lekowym przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 75_2018_DGL Prezesa NFZ jako świadczenie „diagnostyka w programie leczenia neoadiuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi”, które zostało wycenione na 3 273 PLN (ryczałt roczny). Zdaniem analityków Agencji bardziej właściwe byłoby przyjęcie tego kosztu na podstawie Zarządzenia Nr 2019_134_DGL opublikowanego 1.10.2019 r., czyli przed przekazaniem uzupełnień wymagań minimalnych przez wnioskodawcę, jako „diagnostyka w programie leczenia raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu” w wysokości 3 218 PLN (ryczałt roczny). Z uwagi na niewielką różnicę obu kosztów oraz przyjęcie wyższego z nich w AWB, podejście wnioskodawcy można uznać za konserwatywne.

Koszt leków: anastrozolu, letrozolu i eksemestanu przyjęty w AWB wnioskodawcy uległ zmianie w związku z opublikowaniem Obwieszczenia MZ z dnia 23.10.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r. Z uwagi jednak na niewielkie różnice, zmiany te będą mieć jedynie niewielki wpływ na wyniki analizy, w związku z tym analitycy Agencji odstąpili od aktualizacji tych kosztów w ramach obliczeń własnych.

Wnioskodawca przyjął, że w ramach monitorowania pacjentów stosujących hormonoterapię, tzn. anastrozol, letrozol, tamoksyfen lub eksemestan, częstość wykonywania tomografii komputerowej wynosi co 2-3 miesiące (w modelu przyjęto wartość 3 miesięcy). Tymczasem we wskazanym źródle, jak i w wytycznych NCCN 2019 zalecane jest wykonywanie tego badania co 2-6 miesięcy. Oznacza to, że koszty związane z monitorowaniem hormonoterapii mogą być niższe niż założone przez wnioskodawcę. Nie uzasadniono również częstości monitorowania przyjętej w przypadku stosowania fulwestrantu w monoterapii. Nie wpływa to jednak na wyniki inkrementalne, gdyż założenia odnośnie udziałów w rynku, jak i szybkości progresji pacjentów i terapii w ramach kolejnych linii leczenia, w których również stosuje się hormonoterapię są identyczne w obu rozpatrywanych scenariuszach.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił poza podstawowym (najbardziej prawdopodobnym) warianty AWB: minimalny oraz maksymalny, różniące się liczebnością populacji. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, objęcie refundacją leku Verzenios w skojarzeniu z fulwestranem w ramach omawianego programu lekowego w wariantcie minimalnym uwzględniającym zaproponowany mechanizm RSS spowoduje

W wariantcie maksymalnym oszacowany

Z uwagi na błędy popełnione w arkuszu kalkulacyjnym, dane te nie są prawidłowe. Prawidłowe wyniki dla analiz wrażliwości przedstawiono w punkcie 6.3.3.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na zidentyfikowane błędy w formułach modelu AWB wnioskodawcy, a także odnalezienie danych pochodzących z przetargów ogłaszanych przez świadczeniodawców dotyczących ceny palbocyklibu analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne. W wariantcie A dokonano jedynie korekty odpowiednich formuł, wykorzystując dane kosztowe zaoplementowane w modelu wnioskodawcy, natomiast w wariantcie B dokonano jednocześnie zmiany ceny palbocyklibu.

A. Z uwagi na fakt, iż zidentyfikowano błędy w obliczeniach wydatków w scenariuszu istniejącym:

- liczbę pacjentek leczonych palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestranem liczono jako sumę iloczynów odsetka pacjentek leczonych w poszczególnych miesiącach i liczby pacjentek włączonych do terapii innej niż palbocyklib w skojarzeniu z fulwestranem (arkusz „engine”, kolumna „L”),
- liczbę pacjentek leczonych innymi terapiami niż PALBO + FULW liczono jako sumę iloczynów odsetka pacjentek leczonych w poszczególnych miesiącach terapią inną niż PALBO + FULW i liczby pacjentek włączonych do terapii skojarzonej PALBO + FULW (arkusz „engine”, kolumna „M”),

analitycy Agencji dokonali własnych obliczeń, z wykorzystaniem danych wejściowych jak w modelu wnioskodawcy (cena palbocyklibu zgodnie z Obwieszczeniem MZ). Wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy A oszacowań Agencji, perspektywa płatnika publicznego

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący (mln PLN)				
Abemacyklib + FUL *				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy (mln PLN)				
Abemacyklib + FUL *				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne (mln PLN)				
Abemacyklib + FUL *				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

*kategoria obejmuje koszty substancji czynnych, koszty podania fulwestrantu i koszty monitorowania

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, objęcie refundacją leku Verzenios w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach omawianego programu lekowego w wariantcie minimalnym

W wariantcie maksymalnym

B. Zgodnie z odnalezionymi informacjami koszt palbocyklibu osiągnany w przetargach wynosi 5748,17 PLN za opakowanie.² W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające zarówno korektę błędnych formuł, jak i wskazaną cenę palbocyklibu.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy B oszacowań Agencji, perspektywa płatnika publicznego

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący (mln PLN)				
Abemacyklib + FUL*	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy (mln PLN)				
Abemacyklib + FUL*	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne (mln PLN)				
Abemacyklib + FUL*	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

*kategoria obejmuje koszty substancji czynnych, koszty podania fulwestrantu i koszty monitorowania

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, objęcie refundacją leku Verzenios w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach omawianego programu lekowego w wariantcie minimalnym

W wariantcie maksymalnym

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie kosztów miesięcznej i rocznej terapii wnioskowanego leku z objętym obecnie refundacją innym inhibitorem CDK 4/6 – palbocyklibem, który również stosowany jest w skojarzeniu z fulwestrantem. Uwzględniono koszt palbocyklibu na podstawie danych z przetargów ogłaszanych przez świadczeniodawców.

² Źródła: <https://www.swk.med.pl/zamowienia-publiczne/dostawy/leki-z-programow-lekowych-r-bocicil-b-palbocicil-b-laronidase-pow-221-000-euro.html>
<https://www.skpp.edu.pl/zakup-dostawa-produktu-leczniczego-palbocyklib-i-cholecalciferol-2-pakiety-eczp-143-19.html>

Tabela 36. Roczny koszt terapii 1 pacjenta inhibitorem CDK 4/6 w monoterapii lub w skojarzeniu z fulwestrantem

Inhibitor CDK 4/6	Koszt miesięczny (PLN)	Koszt miesięczny – terapia skojarzona z fulwestrantem (PLN)	Koszt roczny (PLN)	Koszt roczny – terapia skojarzona z fulwestrantem (PLN)*
		1. mies./ kolejne mies.		
abemacykl b – Verzenios (bez RSS)	15 398,44	21 068,44/ 18 233,44	184 781,25	218 801,25
abemacykl b – Verzenios (z RSS)	11 550,06	17 220,06/ 14 385,06	138 600,72	172 620,72
pa bocyklib	6 244,29	11 914,29/ 9 079,29	74 931,50	108 951,50

*nie uwzględniono wyższej dawki fulwestrantu w 1. miesiącu terapii

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała [redacted] wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją leku Verzenios w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego B9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, [redacted]

Z uwagi na fakt, że przedstawione przez wnioskodawcę obliczenia były błędne, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, uwzględniające korektę nieprawidłowych formuł. Wedle obliczeń Agencji, wariant najbardziej prawdopodobny zakłada, [redacted]

[redacted]. Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe oszacowania własne, w których uwzględnili koszt palbocyklibu osiągnięty w przetargach ogłaszanych przez świadczeniodawców. Ich wyniki wskazują, [redacted]

Należy podkreślić, że otrzymane wyniki obarczone są niepewnością dotyczącą liczebności populacji, która skorzysta z terapii lekiem Verzenios. Z uwagi na fakt, że palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu wnioskowanej populacji jest objęty refundacją od września 2019r., nie są dostępne dane dotyczące liczebności populacji korzystającej z tej terapii oraz wydatków NFZ na ten cel. Większość założeń dotyczących oszacowania populacji przyjęto [redacted]. Ponadto, uwzględniono jedynie liczebność populacji wynikającą z zachorowalności, która nie uwzględnia wszystkich chorych, u których może dojść do wtórnego zaawansowania nowotworu. Dodatkowo, przyjęty udział w rynku leku Verzenios [redacted] nie został w żaden sposób uzasadniony i jest obciążony dużą niepewnością. Zgodnie z obliczeniami analityków Agencji uwzględniającymi koszt palbocyklibu z przetargów świadczeniodawców w wariantcie maksymalnym [redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Verzenios we wnioskowanym wskazaniu. Zaproponowany mechanizm polega na objęciu refundacją odpowiedników leku MabThera. Należy zauważyć, że wraz z ukazaniem się Obwieszczenia MZ z dnia 30.08.2019 r. refundacją został objęty pierwszy odpowiednik zawierający rytuksymab. W Obwieszczeniu MZ z dnia 23.10.2019 r. pojawił się kolejny odpowiednik leku MabThera. W związku z tym horyzont czasowy, w którym generowane będą oszczędności związane z zaproponowanym przez wnioskodawcę rozwiązaniem nie pokryje się z horyzontem czasowym analizy wpływu na budżet. W związku z tym do momentu objęcia refundacją leku Verzenios oszczędności te mogą zostać skierowane na inne wydatki NFZ.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi dr Beaty Jagielskiej do wnioskowanego programu lekowego w podziale na poszczególne części tego programu.

Tabela 37. Uwagi eksperta klinicznego do zapisów wnioskowanego programu lekowego

Część programu	Dr Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Kryteria kwalifikacji	Stopień sprawności 0-1-2
Badania przy kwalifikacji do leczenia	Bez uwag
Określenie czasu leczenia w programie	Bez uwag
Monitorowanie leczenia	Bez uwag
Kryteria wyłączenia z programu	Stopień sprawności 3-4

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka 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/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31.10.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: abemacyklib, Verzenio. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych.

Wśród sześciu odnalezionych rekomendacji wszystkie są warunkowe lub pozytywne z ograniczeniem refundacji leku do wyszczególnionych grup pacjentek. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla leku Verzenio (abemacyklib)

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
AWMSG 2018	nd	Produkt spełnia kryteria wykluczenia ze względu na ocenę NICE we wskazaniu obejmującym leczenie kobiet z rakiem piersi HR–dodatnim, HER2–ujemnym lokalnie zaawansowanym lub z przerzutami w skojarzeniu z fulwestranem, u pacjentek które nie otrzymywały wcześniej leczenia hormonalnego lub po uprzedniej terapii hormonalnej.	nd
CADTH 2019 (Kanada)	W leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego w skojarzeniu z fulwestranem u kobiet z progresją choroby po hormonoterapii.	Komitet ekspertów pCORD rekomenduje warunkowo refundację abemacyklibu w leczeniu HR+, HER2- zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, w skojarzeniu z fulwestranem, u pacjentów z progresją choroby po terapii hormonalnej pod warunkiem spełnienia poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> • efektywność kosztowa ulegnie poprawie do akceptowanego poziomu. Uzasadnienie: Zdaniem ekspertów porównanie abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem względem monoterapii fulwestranem było satysfakcjonujące; została wykazana korzyść netto stosowania abemacyklibu z fulwestranem bazująca na statystycznie istotnym i klinicznie znaczącym wydłużeniu PFS, uwzględniająca poddającą się leczeniu, ale nie nieistotną toksyczność terapii. <p>Terapia abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestranem nie była kosztowo-efektywna względem fulwestrantu w monoterapii. Ponadto terapii abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestranem nie można uznać za efektywną-kosztowo w porównaniu z eksemestanem w skojarzeniu z ewerolimusem lub palbocyklibem w porównaniu z fulwestranem, z powodu niepewności związanych z porównaniem pośrednim przeprowadzonym dla powyższych terapii.</p>	pozytywna warunkowa
Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2019 (Niemcy)	W leczeniu HR+ HER2-miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w skojarzeniu z fulwestranem	Stosowanie leku Verzenio powinno być ograniczone do następujących grup pacjentek: <ol style="list-style-type: none"> a) kobiety po menopauzie z HR+, HER2- miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, które nie otrzymały wcześniej hormonoterapii, b) kobiety po menopauzie z HR+, HER2- miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wcześniej leczone hormonalnie, 	pozytywna warunkowa

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
		c) kobiety w wieku przed- lub okołomenopauzalnym z HR+, HER2-miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, które wcześniej stosowały hormonoterapię.	
HAS 2018 (Francja)	W leczeniu raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, HR+ HER2- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestranem jako terapia hormonalna pierwszego rzutu lub u kobiet, które były wcześniej leczone terapią hormonalną	Verzenio jest rekomendowany u kobiet po menopauzie chorych na raka piersi HR+, HER2- w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, bez kryzy mięśzowej w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia choroby przerzutowej w przypadku wczesnego nawrotu po hormonoterapii adiuwantowej lub w II linii po hormonoterapii stosowanej w I linii. Proponowany poziom refundacji: 100% <u>Uzasadnienie:</u> Dane dotyczące stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi u kobiet z diagnozą zaawansowanej choroby lub u kobiet z późnym nawrotem po hormonalnej terapii adiuwantowej są niewystarczające.	pozytywna z ograniczeniem populacji
NICE 2019 (Wielka Brytania)	W skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu HR+ HER2-zaawansowanego raka piersi po wcześniejszej hormonoterapii	Abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem jest rekomendowany do stosowania w ramach Cancer Drugs Fund jako opcja leczenia HR+ HER2- miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u pacjentów wcześniej leczonych hormonoterapią ty ko gdy: <ul style="list-style-type: none"> • eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem byłby najbardziej optymalną terapią alternatywną i • będą przestrzegane warunki umowy o dostępie do terapii abemacyklibem i fulwestranem. <u>Uzasadnienie:</u> Dowody z badań klinicznych sugerują, że w porównaniu z samym fulwestranem, terapia abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestranem wydłuża czas do wystąpienia progresji choroby. Nie jest jasne czy abemacyklib wpływa na wydłużenie przeżycia pacjentów, ze względu na brak wyników końcowych badań. Niepewność dotycząca korzyści klinicznej wpływa na zwiększenie niepewności dotyczącej oszacowań efektywności-kosztowej leku. Oszacowania dotyczące efektywności-kosztowej opierają się na porównaniu pośrednim. Ponadto dane dotyczące przeżycia są niekompletne, dlatego szacunki dotyczące opłacalności są wysoce niepewne.	pozytywna warunkowa
SMC 2019 (Szkocja)	W leczeniu kobiet z HR+ HER2- miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi w skojarzeniu z fuwestranem jako hormonoterapia I linii lub po wcześniejszej hormonoterapii.	Verzenio (abemacyklib) został zaakceptowany do ograniczonego stosowania w ramach szkockiego NHS. SMC ogranicza stosowanie leku Verzenio do leczenia kobiet, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po zastosowaniu hormonalnej terapii (neo)adiuwantowej lub u których wystąpiła progresja podczas pierwszej linii hormonoterapii w zaawansowanym raku piersi. <u>Uzasadnienie:</u> W randomizowanym badaniu III fazy u kobiet z HR+ HER2-zaawansowanym rakiem piersi, które wcześniej otrzymały hormonoterapię, abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem istotnie poprawił przeżycie wolne od progresji w porównaniu do monoterapii hormonalnej. Rekomendacja SMC uwzględni korzyść z porozumienia cenowego (Patient Access Schemes), który poprawia efektywność kosztową abemacyklibu i fulwestranu i jest uwarunkowana okresem obowiązywania umowy podziału ryzyka lub czasem, gdy ceny pozostają na tym samym poziomie lub niższym.	pozytywna z ograniczeniem populacji
Zorgnisinstituut Nederland 2019 Holandia	W leczeniu HR+, HER2-miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi jako hormonoterapia I linii lub u pacjentek po wcześniejszej hormonoterapii.	<u>Stanowisko:</u> Komitet doradczy zaproponował Ministrowi Zdrowia refundację abemacyklibu. <u>Uzasadnienie:</u> Komitet zwrócił uwagę na brak kosztowej efektywności leku i konieczność obniżenia jego ceny i zawarcia umów podziału ryzyka. Zaznaczono również, iż abemacyklib, palbocyklib i rybocyklib wykazują podobną skuteczność, jednak mają inny profil bezpieczeństwa.	pozytywna warunkowa

Skróty: AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HAS – Haute Autorite de Sante; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicines Consortium, pCORD – Pan-Canada Oncology Drug Review

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę Verzenios jest refundowany w 5 krajach europejskich: Dania, Francja, Luksemburg, Niemcy, Wielka Brytania. Żaden z ww. krajów nie ma PKB zbliżonego do Polski.

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Holandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Irlandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Islandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liechtenstein	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Litwa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Luksemburg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łotwa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Malta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niemcy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Norwegia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Portugalia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rumunia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwajcaria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwecja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Węgry	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Wielka Brytania			
Włochy			

Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2018 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 17.07.2019 r.). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.08.2019.r., znak PLR.4600.710.2019, PLR.4600.713.2019 oraz PLR.4600.715.2019 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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Verzenio (abemacyklib), tabletki powlekane, 50 mg, 70 tabl., kod EAN: 05014602500979,
- Verzenio (abemacyklib), tabletki powlekane, 100 mg, 70 tabl., kod EAN: 05014602500986,
- Verzenio (abemacyklib), tabletki powlekane, 150 mg, 70 tabl., kod EAN: 05014602500993,

w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach programu lekowego „B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

Problem zdrowotny

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Według PTOK 2018 rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Najnowsze dane KRN wskazują, że w Polsce w 2016 roku na nowotwór złośliwy sutka zachorowało 18 615 kobiet oraz 149 mężczyzn. Zgodnie z opinią dr Jagielskiej ankietowanej przez Agencję, *rak hormonozależny jest najczęstszą postacią raka piersi i dotyczy 70% chorych*.

W 2016 r. odnotowano 6493 zgony kobiet z powodu raka piersi, co stanowiło drugą przyczynę zgonów wśród kobiet. Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Większość nawrotów (85%) występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

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

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi terapia inhibitorem CDK 4/6 i fulwestrantem jest wskazana jako jedna z opcji leczenia u chorych z progresją w trakcie leczenia inhibitorem aromatazy lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym. Pozostałe opcje terapeutyczne obejmują niesteroidowe inhibitory aromatazy, a także inne leki z grupy hormonoterapii, w tym refundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu: anastrozol, letrozol, eksemestan, fulwestrant, tamoksyfen.

Najnowsze wytyczne kliniczne (NCCN 2019) wskazują zastosowanie inhibitora CKD 4/6 w skojarzeniu z fulwestrantem jako technologię o największej sile rekomendacji. Z tego względu wybór przez wnioskodawcę palbocyklibu jako podstawowego komparatora w niniejszej analizie jest w opinii analityków Agencji prawidłowy. Ponadto wnioskodawca uwzględnił również inne leki refundowane w analizowanej populacji, tj. anastrozol, letrozol, eksemestan i fulwestrant. Odrzucenie tamoksyfenu uargumentowano niewielkim odsetkiem stosujących go pacjentek.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca do AKL włączył jedno randomizowane badanie kliniczne abemacyklibu - MONARCH-2. W badaniu tym skuteczność i bezpieczeństwo abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem porównano z placebo stosowanym w skojarzeniu z fulwestrantem. Ponadto wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie z podstawowym komparatorem dla ocenianej interwencji tj. palbocyklibem stosowanym w skojarzeniu z fulwestrantem oraz z pozostałymi komparatorami tj. eksemestaniem, letrozolem, anastrozolem.

Analiza skuteczności

Istotne klinicznie punkty końcowe

Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie abemacyklibu stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem z palbocyklibem stosowanym w skojarzeniu z fulwestrantem w zakresie przeżycia całkowitego. Wyniki tego porównania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między terapiami. Ponadto analitycy Agencji przeprowadzili porównanie pośrednie powyższych terapii w zakresie jakości życia ocenionej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 (ogólna ocena jakości życia oraz domena dla bólu), wskazując na brak różnic między terapiami.

Ponadto w ramach badania MONARCH-2 wykazano, że terapia abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestranem statystycznie istotnie wydłuża przeżycie pacjentów w porównaniu z terapią fulwestranem + placebo (HR dla OS 0,757; 95%CI: 0,606; 0,945).

Punkty końcowe dotyczące przebiegu choroby

Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem z palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestranem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, w którym wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi lekami. Porównanie pośrednie abemacyklibu stosowanego z fulwestranem z eksemestanem, letrozolem i anastrozolem wskazało na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby w wyniku zastosowania terapii skojarzonej. Ponadto w badaniu MONARCH-2 wykazano, że abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestranem statystycznie istotnie zmniejsza ryzyko progresji choroby w porównaniu z fulwestranem + placebo.

Ponadto w badaniu MONARCH-2 wykazano przewagę terapii skojarzonej abemacyklibem i fulwestranem nad fulwestranem + placebo w zakresie częstości uzyskiwania obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Wyniki porównania pośredniego terapii abemacyklibem + fulwestranem z eksemestanem, anastrozolem i letrozolem wskazały na możliwą przewagę terapii skojarzonej w zakresie częstości uzyskiwania obiektywnych odpowiedzi na leczenie.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że zastosowanie abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem wiąże się z istotnie statystycznie większą szansą wystąpienia biegunki (OR=11,90 (95%CI: 6,53; 21,67)) w porównaniu z palbocyklibem stosowanym w skojarzeniu z fulwestranem. Ponadto wyniki wskazują na istotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia dowolnych zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, a także neutropenii podczas terapii abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestranem w porównaniu z palbocyklibem + fulwestranem (odpowiednio dla zdarzeń: OR=0,51 (95%CI: 0,29; 0,91); OR=0,16 (95%CI: 0,05; 0,49)).

Terapia abemacyklibem + fulwestranem wiązała się z IS większym ryzykiem zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu z terapią fulwestranem + placebo w badaniu MONARCH-2. Również wyniki porównania pośredniego wskazały na IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem podczas terapii abemacyklibem + fulwestranem niż podczas terapii anastrozolem i letrozolem.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi wg ChPL są biegunka, zakażenia, neutropenia, niedokrwistość, zmęczenie, nudności, wymioty i zmniejszenie apetytu. Ponadto analitycy Agencji odnaleźli komunikat na stronach FDA z 13 września 2019 r. dotyczący występowania rzadkiego, lecz ciężkiego zakażenia płuc u pacjentów stosujących leki: Ibrance (palbocyklib), Kisqali (rybocyklib) i Verzenio (abemacyklib). W dokumencie wskazano, iż FDA zatwierdziło nowe ostrzeżenie dotyczące ryzyka wystąpienia zapalenia płuc, które będzie znajdować się w ulotkach dla pacjenta wszystkich ww. leków. FDA podkreśliło, iż stosunek korzyści stosowania inhibitorów CDK 4/6 do ryzyka pozostaje nadal wyższy.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych

Wnioskodawca odnalazł łącznie 8 opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem. Analitycy Agencji ograniczyli się do przedstawienia głównych wyników z 2 przeglądów z najświeższą datą odcięcia wyszukiwania badań (Petrelli 2019, Huang 2019).

Porównania pośrednie przeprowadzone w ramach powyższych opracowań wtórnych wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstości uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy abemacyklibem i palbocyklibem, stosowanymi w skojarzeniu z fulwestranem. Autorzy przeglądów wskazują, że brak jest znacznych różnic w skuteczności między palbocyklibem i abemacyklibem, stosowanymi w skojarzeniu z fulwestranem, a jedyne różnice pomiędzy interwencjami występują w zakresie profilu bezpieczeństwa.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca dokonał porównania opłacalności stosowania abemacyklibu i podstawowego komparatora – palbocyklibu w populacji docelowej za pomocą analizy minimalizacji kosztów. Według oszacowań wnioskodawcy, w których wykorzystano cenę palbocyklibu pochodzącą z Obwieszczenia MZ, terapia abemacyklibem jest [] od leczenia palbocyklibem o [] w wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS oraz [] w wariantcie bez RSS. Cena zbytu netto, przy której różnica między kosztem stosowania wnioskowanego leku a kosztem stosowania palbocyklibu jest równa zero wynosi []).

Przeprowadzone przez analityków Agencji oszacowania wykorzystujące cenę palbocyklibu wyznaczoną w oparciu o dane z przetargów ogłaszanych przez świadczeniodawców wykazały natomiast, że wnioskowany lek

jest

Cena zbytu netto, przy której różnica między kosztem stosowania leku Verzenios a kosztem stosowania palbocyklibu jest równa zero przy uwzględnieniu wspomnianej ceny palbocyklibu wynosi

W ramach porównania z pozostałymi komparatorami wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności, której wyniki wskazują, że w porównaniu do leków stosowanych w hormonoterapii abemacyklib jest technologią

cena progowa leku Verzenios wyznaczona w oparciu o obecnie obowiązujący próg opłacalności (147 024 PLN/QALY)

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet wykazała wydatków płatnika publicznego w wyniku objęcia refundacją wnioskowanego leku. Wyniki obliczeń wnioskodawcy wskazują, że wyniesie on

Z uwagi na fakt, że przedstawione przez Wnioskodawcę obliczenia były błędne, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, uwzględniające korektę nieprawidłowych formuł. Wedle obliczeń Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe oszacowania własne, w których uwzględnili koszt palbocyklibu osiągnięty w przetargach ogłaszanych przez świadczeniodawców. Ich wyniki wskazują,

Zgodnie z tymi obliczeniami wariant uwzględniający maksymalną według wnioskodawcy liczebność populacji docelowej

Należy podkreślić, że otrzymane wyniki obarczone są niepewnością dotyczącą liczebności populacji docelowej, a także założeń przejęcia rynku przez wnioskowaną interwencję, co przekłada się na możliwość niedoszacowania kosztów związanych z pozytywną decyzją refundacyjną dla abemacyklibu.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wśród sześciu odnalezionych rekomendacji refundacyjnych wszystkie są warunkowe lub pozytywne z ograniczeniem refundacji leku do wyszczególnionych grup pacjentek.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

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 40. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji		
<p>1. Informacje zawarte w analizach nie były aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach przeglądu wytycznych klinicznych nie uwzględniono rekomendacji NCCN aktualnych na dzień złożenia wniosku. Ze względu na dostępność nowszej wersji ww. wytycznych, zasadne jest uwzględnienie najbardziej aktualnego dokumentu podczas przekazania uzupełnienia analiz.</p> <p>Jednocześnie, należy wskazać na wątpliwości związane z aktualnością wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej. Ostatnią aktualizację wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych przeprowadzono w grudniu 2018 r., natomiast wniosek złożono w kwietniu 2019 r. W związku, z powyższym należy zaktualizować Analizę kliniczną oraz pozostałe analizy pod kątem nowych dowodów naukowych oraz ogólnodostępnych informacji ważnych dla analizowanego problemu decyzyjnego, w tym m.in. nowych rekomendacji refundacyjnych dla wnioskowanego leku. Ponadto, proszę również o aktualizację kosztów leków i świadczeń medycznych.</p>	NIE	<p>Nie dokonano aktualizacji wyszukiwania dla komparatorów: anastrozolu, letrozolu i fulwestrantu.</p> <p>Nie uwzględniono rzeczywistej ceny palbocyklibu, osiągniętej w przetargach świadczeniodawców, mimo, że jedno z odnalezionych przez analityków Agencji źródeł było dostępne przed datą przekazania uzupełnienia wymagań minimalnych przez wnioskodawcę</p>
W ramach analizy ekonomicznej (AE)		
<p>1. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy wrażliwości (§ 5. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w ramach analizy wrażliwości Analizy ekonomicznej testowano wyłącznie wpływ braku dyskontowania na uzyskiwane wyniki. Biorąc pod uwagę złożoność modelu ekonomicznego oraz mnogość uwzględnionych w nim niepewnych parametrów zasadnym jest przeprowadzenie wielu wariantów deterministycznej analizy wrażliwości oraz przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości. Proszę o uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości alternatywnych założeń w zakresie: modelowania parametrów: OS, PFS i czasu trwania terapii oraz alternatywnych wartości wejściowych innych parametrów mogących znacząco wpływać na wyniki analizy.</p>	?	<p>[redacted] Nie przedstawił wyników analizy probabilistycznej.</p>
<p>2. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3. (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie wskazano, iż parametry skuteczności dla komparatorów innych niż fulwestrant oszacowano na podstawie metaanalizy sieciowej (NMA) przeprowadzonej przez autorów adaptowanego modelu ekonomicznego. Jednocześnie w przekazanych dokumentach nie wskazano szczegółowego opisu założeń i metodyki powyższej metaanalizy sieciowej, której wyniki stanowią podstawowe źródło danych o skuteczności komparatorów. Proszę o uzupełnienie analizy o charakterystykę i ocenę przedmiotowej NMA.</p>	[redacted]	<p>[redacted]</p>
<p>3. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust.2 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> nie przedstawiono dokumentu elektronicznego, który umożliwiłby weryfikację oszacowania cen progowych dla wnioskowanych opakowań leku.</p>	[redacted]	<p>[redacted]</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy wpływu na budżet (AWB)		
<p>1. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6. ust. 1 pkt. 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W Analizie wpływu na budżet w ramach kosztów inkrementalnych nie wyszczególniono wydatków na refundację wnioskowanej technologii.</p>	TAK/?	<p>Wnioskodawca uzupełnił wyniki analizy o kategorię „Abemacyklib + fulwestrant”. Należy zauważyć, że kategoria ta obejmuje poza kosztami substancji czynnych również koszty monitorowania leczenia i podania leków.</p>
<p>2. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt. 9 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Analiza wpływu na budżet nie zawiera opisu założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (opis taki znajduje się jedynie w Analizie ekonomicznej, jednak zgodnie z wymogiem formalnym powinien być również dokładnie opisany w Analizie wpływu na budżet).</p> <p>Założenie dotyczące udziału wnioskowanej technologii w rynku leków obecnie stosowanych w populacji docelowej w wysokości 25% w pierwszym roku i 35% w drugim roku pochodzące od Wnioskodawcy jest niejasne. Powyższe założenie powinno zawierać uzasadnienie, na jakiej podstawie zostało przyjęte.</p> <p>Ponadto należy podkreślić, że w Analizie wpływu budżet pominięto koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Jednocześnie w analizie bezpieczeństwa wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących leczenie skojarzone ABE + FUL w porównaniu z komparatorami. W związku z powyższym, proszę o uzupełnienie oszacowań o koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.</p>	TAK/NIE	<p>Wnioskodawca uzupełnił AWB o opis założeń odnośnie kwalifikacji ocenianego leku do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu.</p> <p>Nie opisano jednak sposobu wyznaczenia udziałów w rynku osiągniętych przez abemacyklib oraz nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza kliniczna:

- wyszukiwanie dowodów naukowych dla palbocyklibu zostało przeprowadzone jedynie w bazie MEDLINE. Zgodnie z Wytycznymi HTA podstawowymi bazami, które należy przeszukać w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych są: MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane.
- brak przedstawienia charakterystyki i oceny jakości badania pierwotnego dotyczącego palbocyklibu wykorzystanego w porównaniu pośrednim PALOMA-3;
- nie przedstawiono wyników dodatkowych opracowań wtórnych zidentyfikowanych w wyniku aktualizacji przeglądu;
- brak analizy heterogeniczności badań wykorzystanych do porównania pośredniego abemacyklibu i palbocyklibu oraz brak oceny zasadności przeprowadzenia tego porównania pośredniego;
- brak opisu ograniczeń dla przedstawionych wyników porównania pośredniego.

Analiza ekonomiczna:

- W przypadku analizy użyteczności kosztów wnioskodawca testował jedynie dwa warianty deterministycznej analizy wrażliwości, mimo przyjęcia szeregu niepewnych założeń. Ponadto, nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości.

Analiza wpływu na budżet:



14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Buzdar 1997	Buzdar AU, Jones SE, Vogel CL, Wolter J, Plourde P, Webster A. A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Arimidex Study Group. <i>Cancer</i> . 1997;79(4):730-9.
Buzdar 2001	Buzdar A, Douma J, Davidson N, Elledge R, Morgan M, Smith R, Porter L, Nabholz J, Xiang X, Brady C. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. <i>J Clin Oncol</i> . 2001;19(14):3357-66.
Chia 2007	Chia S, Piccart M, et al. Fulvestrant Vs Exemestane Following Non-Steroidal Aromatase Inhibitor Failure: First Overall Survival Data from the EFECT Trial. 2007.
Chia 2008a	Chia S, Gradishar W. Fulvestrant: Expanding the Endocrine Treatment Options for Patients with Hormone Receptor-Positive Advanced Breast cancer. <i>Breast</i> . 2008;17(Suppl 3):S16-21.
Chia 2008b	Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, Fein L, Romieu G, Buzdar A, Robertson JF, Brufsky A, Possinger K, Rennie P, Sapunar F, Lowe E, Piccart M. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. <i>J Clin Oncol</i> . 2008;26(10):1664-70.
Cristofanilli 2016	Cristofanilli M. et al., Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial, <i>Lancet Oncol</i> 2016; 17: 425–39
Cristofanilli 2018	Cristofanilli M. et al., Predictors of prolonged benefit from palbociclib plus fulvestrant in women with endocrine-resistant hormone receptorepositive/human epidermal growth factor receptor 2negative metastatic breast cancer in PALOMA-3, <i>European Journal of Cancer</i> 104 (2018) 21e31
Deng 2018	Deng Y, Ma G, Li W, Wang T, Zhao Y, Wu Q. CDK4/6 Inhibitors in Combination With Hormone Therapy for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Clin Breast Cancer</i> . 2018;18(5):e943-e953.
Dileo 2010a	Di Leo A, Jerusalem G, et al. Confirm: A Phase Iii, Randomized, Parallel-Group Trial Comparing Fulvestrant 250 Mg Vs Fulvestrant 500 Mg in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast cancer. <i>Cancer Res</i> . 2009;69(24 Suppl):Abstract nr 25.
Dileo 2010b	Di Leo A, Jerusalem G, et al. Results of the Confirm Phase Iii Trial Comparing Fulvestrant 250 Mg with Fulvestrant 500 Mg in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2010;28(30):4594-4600.
Dileo 2011	Di L. Results of the Confirm Phase Iii Trial Comparing Fulvestrant 250 Mg with Fulvestrant 500 Mg in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast cancer. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2011;29(16):2293.
Dileo 2012	Di Leo A, Jerusalem G, et al. Final Analysis of Overall Survival for the Phase Iii Confirm Trial: Fulvestrant 500 Mg Versus 250 Mg. <i>Cancer research</i> . 2012;72(24 SUPPL. 3).
Dileo 2014	Di Leo A, Jerusalem G, et al. Final Overall Survival: Fulvestrant 500 Mg Vs 250 Mg in the Randomized Confirm Trial. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2014;106(1):djt337.
Edessa 2017	Edessa D, Sisay M. Recent Advances of Cyclin-Dependent Kinases as Potential Therapeutic Targets in Hr+/Her2- Metastatic Breast cancer: A Focus on Ri-bociclib. <i>Breast cancer: Targets and Therapy</i> . 2017;9:567-579.
Grischke 2018	Grischke E, Neven P, Lin Y, Kaufman PA, Sledge GW. Abemaciclib with fulvestrant in patients with HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC) that exhibited primary or secondary resistance to prior endocrine therapy (ET). <i>Annals of Oncology</i> . 2018; 29 (suppl_8): viii90-viii121.
Guliano 2018	Giuliano M., Schettini F., Rognoni C., Milani M., Jerusalem G., Bachelot T., & De Placido S. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. <i>The Lancet Oncology</i> 2019; 20(10), 1360-1369.
Harbeck 2016	Harbeck N. et al., Quality of life with pa bociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2- negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial, <i>Annals of Oncology</i> 27: 1047–1054, 2016
Howell 2000	Howell A, Robertson JF, et al. Comparison of Efficacy and Tolerability of Fulvestrant (Faslodex tm) in Post-Menopausal (Pm) Women with Advanced Breast cancer (Abc) - Preliminary Results. <i>Breast cancer research and treatment</i> . 2000;64(1):27.
Howell 2002	Howell A, Robertson JF, et al. Fulvestrant, Formerly Ici 182,780, Is as Effective as Anastrozole in Postmenopausal Women with Advanced Breast cancer Progressing after Prior Endocrine Treatment. <i>J Clin Oncol</i> . 2002;20(16):3396-3403.
Huang 2019	Huang H. W., Huang L. S., Xu Q. N., Wang H. B., Li X. Y., & Lin J. Z. CDK4/6 inhibition versus mTOR blockade as second-line strategy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: A network meta-analysis. <i>Medicine</i> 2019; 98(1); e13909.

- Iwata 2017** Iwata H. et al., PALOMA-3:Phase III Trial of Fulvestrant With or Without Palbociclib in Premenopausal and Postmenopausal Women With Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer That Progressed on Prior Endocrine Therapy—Safety and Efficacy in Asian Patients, *Journal of Global Oncology* Volume 3, Issue 4, August 2017
- Jiang 2015** Jiang Z, Zhang Q, et al. A Phase Iii Study of Fulvestrant 500 Mg Versus 250 Mg in Postmenopausal Chinese Women with Advanced Breast cancer and Disease Progression Following Failure on Prior Antiestrogen or Aromatase Inhibitor Therapy: Supporting Superior Clinical Benefit for The. *Cancer research*. 2015;75(9 SUPPL. 1).
- Johnston 2012** Johnston S, Ki burn LS, et al. Fulvestrant Alone or with Concomitant Anastrozole Vs Exemestane Following Progression on Non-Steroidal Aromatase Inhibitor-First Results of the SoFEA Trial (Cruke/03/021 & Cruke/09/007) (Isrctn44195747). *European journal of cancer*. 2012;48:S2.
- Johnston 2013** Johnston SR, Kilburn LS, et al. Fulvestrant Plus Anastrozole or Placebo Versus Exemestane Alone after Progression on Non-Steroidal Aromatase Inhibitors in Postmenopausal Patients with Hormone-Receptor-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast cancer (SoFEA): A Composite, Multicentre, Phase 3 Randomised Trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):989-998.
- Kaufman 2017** Kaufman PA, Iwata H, et al. Abemaciclib Plus Fulvestrant in Pa-tients (Pts) with Hr1/Her2-Endocrine Therapy Naive (En) Advanced Breast cancer-an Exploratory Analysis of MONARCH 2. *Annals of oncology*. 2017;28(Supplement 5):v81-v82.
- Kaufman 2018** Kaufman PA, Toi M, Neven P, Sohn J, Price GL, Lin Y, Boye M, Li L, Gable J, Carter GC, Sledge GW. Health-related quality of life (HRQoL) in MONARCH 2: Abemaciclib plus fulvestrant in women with HR+, HER2-advanced breast cancer (ABC) who progressed on endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl 15):1049.
- Kaufman 2019** Kaufman P. et al., Health-Related Quality of Life in MONARCH 2: Abemaciclib plus Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer After Endocrine Therapy, *The Oncologist* 2019;24:1–9
- Llombart 2015** Llombart A, Toi M, et al. A Phase Iii Study of Abemaciclib (Ly2835219) Combined with Fulvestrant in Women with Hormone Receptor Positive (Hr+), Human Epidermal Growth Factor Recep-tor 2 Negative (Her2-) Breast cancer (MONARCH 2). *Cancer rese-arch*. 2015;75(9 SUPPL. 1).
- Loibil 2017** Loibl S, Turner NC, Ro J, Cristofanilli M, Iwata H, Im SA, & Verma S. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *The Oncologist* 2017. 22(9), 1028-1038.
- Masuda 2018** Masuda N, Inoue K, Nakamura R, Rai Y, Mukai H, Ohno S, & Nagasawa T. Palbociclib in combination with fulvestrant in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-3 subgroup analysis of Japanese patients. *International Journal of Clinical Oncology* 2019, 24(3), 262-273.
- Mauriac 2008** Mauriac L, Romieu G, et al. Activity of Fulvestrant Versus Exemestane in Advanced Breast cancer Patients with or without Visceral Metastases: Data from the EFECT Trial. *Breast cancer Res Treat*. 2009;117(1):69-75.
- Messina 2018** Messina C., et al., CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials, *Breast Cancer Research and Treatment* November 2018, Volume 172, Issue 1, pp 9–21
- Migliaccio 2014** Migliaccio I, Biagioni C, et al. Prognostic Role of Luminal Subtype in Metastatic Breast cancer Patients Treated with Fulvestrant in the Confirm Trial. *Annals of oncology*. 2014;25:111.
- Neven 2018** Neven P, Rugo HS, Tolaney SM, Iwata H, Toi M, Goetz MP, Sledge GW Abemaciclib for pre/perimenopausal women with HR+, HER2-advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 36. 2018; no. 15_suppl 1002-1002.
- Ohno 2010** Ohno S, Rai Y, et al. Three Dose Regimens of Fulvestrant in Post-menopausal Japanese Women with Advanced Breast cancer: Re-sults from a Double-Blind, Phase Ii Comparative Study (Finder1). *Ann Oncol*. 2010;21(12):2342-2347.
- O’Leary 2018 a** O’Leary B, Cutts RJ, Liu Y, Hrebien S, Huang X, Fenwick K, & Cristofanilli M. The genetic landscape and clonal evolution of breast cancer resistance to palbociclib plus fulvestrant in the PALOMA-3 trial. *Cancer Discovery* 2018, 8(11), 1390-1403.
- O’Leary 2018 b** O’Leary B, Hrebien S, Morden JP, Beaney M, Fribbens C, Huang X, & Garcia-Murillas I. Early circulating tumor DNA dynamics and clonal selection with palbociclib and fulvestrant for breast cancer. *Nature communications* 2018, 9(1), 896.
- Osborne 2000** Osborne CK. A Double-Blind Randomized Trial Comparing the Efficacy and Tolerability of Faslodextm (Fulvestrant) with Arimidextm (Anastrozole) in Post-Menopausal (Pm) Women with Advanced Breast cancer (Abc). *Breast cancer research and treatment*. 2000;64(1):27.
- Osborne 2002** Osborne CK, Pippen J, et al. Double-Blind, Randomized Trial Comparing the Efficacy and Tolerability of Fulvestrant Versus Anastrozole in Postmenopausal Women with Advanced Breast cancer Progressing on Prior Endocrine Therapy: Results of a North American Trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3386-3395.
- Petterson-Lomba 2019** Patterson-Lomba O., Dalal A. A., Ayyagari R., Liu O., Dervishi E., Platt E., & O’Shaughnessy J. A. Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2–breast cancer. *The Breast Journal* 2019; 25(5); 880-888.
- Petrelli 2019** Petrelli F., Ghidini A., Pedersini R., Cabiddu M., Borgonovo K., Parati M. C., & Barni S. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast cancer research and treatment* 2019; 174(3), 597-604.

- Pitchard 2009** Pritchard K, Rolski J, et al. A Phase II Study (Finder 2) Comparing Three Dosing Regimens of Fulvestrant in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Cancer Res.* 2009;69(24 Suppl):Abstract nr 4095.
- Pitchard 2010** Pritchard KI, Rolski J, et al. Results of a Phase II Study Comparing Three Dosing Regimens of Fulvestrant in Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer (Finder2). *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123(2):453-461.
- Ranganathan 2007** Ranganathan A, Moore Z, et al. Phase III Trial Comparing Fulvestrant with Exemestane in Patients with Advanced Breast Cancer in Whom Previous Nonsteroidal Aromatase Inhibitor Therapy Has Failed. *Clinical Breast Cancer.* 2007;7(6):446-447.
- Rose 2003** Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R, Johnson S, Caicedo JJ, Gervasio H, Manikhas G, Ben Ayed F, Burdette-Radoux S, Chaudri-Ross HA, Lang R. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer: comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer.* 2003;39(16):2318-27.
- Sledge 2017a** Sledge GW, Toi JrM, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Women with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875-2884.
- Sledge 2017b** Sledge GW, Toi JrM, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Patients with HR+/HER2-Advanced Breast Cancer Who Progressed on Endocrine Therapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15).
- Sledge 2018** Sledge GW, Toi JrM, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Patients (Pts) with Refractory Hormone Receptor Positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative Her2-Advanced Breast Cancer (ABC) Who Progressed on Endocrine Therapy (ET). *Oncology Research and Treatment.* 2018;41(Supplement 1):4.
- Sledge 2019** Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, & Koh H. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology.* 2019.
- Stirrups 2019** Stirrups R. Abemaciclib plus fulvestrant for breast cancer. *Lancet Oncol.* 2019.
- Toi 2017** Toi M, Huang C, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Asian Women with HR1, Her2-Advanced Breast Cancer Who Progressed on Endocrine Therapy. *Annals of Oncology.* 2017;28(Supplement 10):x28.
- Tolaney 2019** Tolaney SM, Toi M, Neven P, Sohn J, Grischke EM, Llombart-Cussac A, Jansen VM. Clinical significance of PIK3CA and ESR1 mutations in ctDNA and FFPE samples from the MONARCH 2 study of abemaciclib plus fulvestrant. *Cancer Res* 2019; 79(13 Suppl):Abstract nr 4458.
- Turner 2015** Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, & Giorgetti C. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2015, 373(3), 209-219.
- Turner 2018b** Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Bartlett C, Zhang Ke, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2015, 373.
- Turner 2019** Turner NC, Liu Y, Zhu Z, Loi S, Colleoni M, Loibl S, & Michiels S. Cyclin E1 expression and palbociclib efficacy in previously treated hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2019, 37(14), 1169.
- Vergote 2003** Vergote I. Survival Analysis from a Phase III Trial of Fulvestrant Versus Anastrozole. *European Journal of Cancer.* 2003;1:11.
- Verma 2016** Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, Rugo HS. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *The Oncologist* 2016, 21(10), 1165-1175.
- Xu 2010** Xu B, Jiang Z, et al. Fulvestrant 250 Mg Versus Anastrozole for Chinese Patients with Advanced Breast Cancer: Results of a Multicenter, Double-Blind, Randomized Phase III Trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67(1):223-230.
- Zgang 2016** Zhang Q, Shao Z, et al. Fulvestrant 500 Mg Vs 250 Mg in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Registrational Trial in China. *Oncotarget.* 2016;7(35):57301-57309.
- Zhang 2018** Zhang T, Feng F, Zhao W, Yao Y, Tian J, Zhou C, Zang C, Liu C, Wang X, Sun C. Comparative efficacy of different targeted therapies plus fulvestrant for advanced breast cancer following progression on prior endocrine therapy: a network meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018;10:5869-5880.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CADTH 2019** https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10161AbemaciclibMBC_fnRec_ApprovedbyChair_v01_2019-07-04_Post_05Jul2019_final.pdf (dostęp: 7.11.2019)
- ESO-ESMO 2018** Cardoso F., et al., 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4), *Annals of Oncology* 0: 1-24, 2018
- GBA, IQWiG 2019** Dossierbewertung A18-72 Version 1.0, Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) 30.01.2019

HAS 2018	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 12 décembre 2018 Date d'examen par la Commission : 5 décembre 2018, abémaciclíb
NCCN 2019	NCCN guidelines version 3.2019. National Comprehensive Cancer Network 2019
NICE 2019	https://www.nice.org.uk/guidance/ta563 (dostęp: 7.11.2019)
PTOK 2018	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al. Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018
SMC 2019	SMC Assessment: abemaciclib 50mg, 100mg and 150mg tablets, 13.05.2019
Zorginstituut Nederland 2019	Advies van de ACP aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over de beoordeling van abemaciclib bij de behandeling van hormoonreceptor (HR)- positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, 2017055755

Pozostałe publikacje

ChPL Ibrance	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ibrance, wersja z 21.1.2019
ChPL Verzenios	Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenios, wersja z 8.7.2019
KRN	http://onkologia.org.pl/raporty/ (dostęp: 7.11.2019)
OT.422.82.2019	Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: rak piersi HER2+ z przerzutami (ICD-10: C50.8) jako I linia leczenia systemowego. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, 9 października 2019 r.
OT.422.83.2019	Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, 9 październ ka 2019 r.
OT.4320.19.2019	Opracowanie dotyczące oceny zasadności finansowania programu lekowego B.9. Leczenie raka piersi oraz B.9.a. Przedoperacyjne leczenie raka piersi transtuzumabem i pertuzumabem w ramach jednego, u wspólnionego programu lekowego, 25 września 2019 r.
OT.4331.37.2018	Wniosek o objęcie refundacją leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklbem (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna, 08.11.2018 r.
Szczekli k 2018	Szczekli k A. Gajewski P. 2017. Interna Szczekli ka. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków, 2018

