



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu
z inhibitorami aromatazy
w ramach programu lekowego:
„B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.49.2019

Data ukończenia: 8 listopada 2019

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 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 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 przedsiębiorcy (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 (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 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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	Określona dawka dobowa / dzienna 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

HR	Ryzyko względne
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
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
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	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
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	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3.	Komentarz Agencji	46
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	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	50
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	53
5.4.	Komentarz Agencji	55
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	57
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	57
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	60
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	62
6.4.	Komentarz Agencji	62
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	70
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	74
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	77
14.	Źródła.....	78
15.	Załączniki.....	81

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.08.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.711.2019
PLR.4600.712.2019
PLR.4600.714.2019

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 50 mg, 70 sztuk, kod EAN 05014602500979
 - Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 100 mg, 70 sztuk, kod EAN 05014602500986
 - Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 150 mg, 70 sztuk, kod EAN 05014602500993
 - Wnioskowane wskazanie:
„B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 50 mg, 70 sztuk –
 - Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 100 mg, 70 sztuk –
 - Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 150 mg, 70 sztuk –
-

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 Utrecht, Holandia

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.08.2019 r., znak PLR.4600.711.2019, PLR.4600.712.2019, PLR.4600.714.2019 (data wpływu do AOTMiT: 30.08.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 50 mg, 70 sztuk, kod EAN 05014602500979
- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 100 mg, 70 sztuk, kod EAN 05014602500986
- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 150 mg, 70 sztuk, kod EAN 05014602500993

w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w ramach programu lekowego „B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.09.2019 r., znak: OT.4331.49.2019.KO.3. Agencja wezwwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.10.2019 r. (pismem z dnia 21.10.2019 r.).

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Verzenios (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy, ██, Warszawa, 2019;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Verzenios (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy, ██, Warszawa, 2019;
- Analiza ekonomiczna dla leku Verzenios (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy, ██, Warszawa, 2019;
- Analiza wpływu na budżet dla leku Verzenios (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy, ██, Warszawa, 2019;
- Analiza ekonomiczna dla leku Verzenios (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy, ██, Warszawa, 2019; wersja 2
- Analiza wpływu na budżet dla leku Verzenios (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy, ██, Warszawa, 2019; wersja 2
- Aneks – odpowiedź na minimalne: Verzenios (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy, ██, Warszawa, 2019

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> – Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 50 mg, 70 sztuk, kod EAN 05014602500979 – Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 100 mg, 70 sztuk, kod EAN 05014602500986 – Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 150 mg, 70 sztuk, kod EAN 05014602500993
Kod ATC	L01XE50 Leki przeciwnowotworowe, inh bitory kinaz białkowych
Substancja czynna	Abemacyklib
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z projektem programu lekowego: „B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”: pacjentki z rakiem piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania) albo miejscowo zaawansowanym lub lokalnie nawrotowym rakiem piersi, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania, z udokumentowaną obecnością receptorów HR (ER i/lub PgR) oraz potwierdzonym brakiem nadmiernej ekspresji HER2 albo amplifikacji genu HER2 w komórkach guza
Dawkowanie	<p><u>Verzenios stosowany w skojarzeniu z terapią hormonalną</u></p> <p>Zalecana dawka abemacyklibu 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.</p> <p>Produkt leczniczy Verzenios powinien być przyjmowany nieprzerwanie, dopóki leczenie przynosi pacjentce korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.</p> <p><u>Modyfikacja dawki</u></p> <p>W przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych może być wymagane przerwanie podawania i (lub) zmniejszenie dawki produktu, zgodnie z zaleceniami podanymi w ChPL Verzenios.</p>
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Abemacyklib jest silnym i wybiórczym inh bitorem zależnych od cyklin kinaz typu 4. i 6. (CDK4 i CDK6), a w analizach enzymatycznych najsilniej hamuje cyklinę D1/CDK4. Abemacyklib 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 abemacyklib 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 abemacyklib. W modelach ksenograftu raka piersi abemacyklib 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 wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	26 września 2018 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Verzenios jest wskazany w leczeniu kobiet chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. hormone receptor, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. Dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego lub u kobiet, które wcześniej stosowały terapię hormonalną.</p> <p>U kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).</p>
Status leku sierocego	Nie

Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak*
---------------------------------------	-------

Źródło: ChPL Verzenios

*Produkt leczniczy Verzenios oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta – produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Verzenios (abemacyklib) nie podlegał wcześniejszej ocenie Agencji. Jednocześnie z oceną przez Agencję przedmiotowego wniosku, ocenie Agencji podlega skojarzenie leku Verzenios z fulwestrantem również w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi ICD-10 C50” – zlecenie nr 193/2019 w BIP Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> – Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 50 mg, 70 sztuk – [redacted] – Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 100 mg, 70 sztuk - [redacted] – Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 150 mg, 70 sztuk - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach istniejącego programu lekowego B.9
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane jest dołączenie leku Verzenios do istniejącego programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi ICD-10 C50”, w ramach którego we wnioskowanym wskazaniu refundacją objęte są również następujące substancje czynne: rybocyklib, palbocyklib – w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy.

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[redacted]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]

Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:	
Określenie czasu leczenia w programie	
Wyłączenie z programu	
Kontynuacja wcześniejszego leczenia inhibitorem aromatazy (anastrozolem lub letrozolem) w skojarzeniu z abemacyklibem	
Badania przy kwalifikacji do leczenia	

	[Redacted]
Monitorowanie programu	[Redacted]
Badania podczas monitorowania leczenia	[Redacted]
Dawkowanie	[Redacted]

Skróty: ALAT – aminotransferaza alaninowa, AspAT – aminotransferaza asparaginowa, CDK4/6 – (ang. cyclin dependet kinase) kinazy zależne od cyklin typu 4 i 6, ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, ECOG – (ang. the Eastern Cooperative Oncology Group) skala oceniająca stan ogólny i jakość życia pacjenta, ER – (ang. estrogen receptor) receptor estrogenowy, Hb – hemoglobina, HER2 – (ang. human epidermal growth factor receptor 2) ludzki receptor naskórkowego czynnika wzrostu, HR – (ang. hormone receptor) receptor hormonalny, IHC – badanie histopatologiczne guza, ISH – badanie oceniające ekspresję białka HER2, LHRH (ang. luteinizing hormone-releasing hormone) hormon uwalniający hormon luteinizujący, MR – rezonans magnetyczny, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, OW – oddział wojewódzki, PgR – (ang. progesterone receptor) receptor progesteronowy, RECIST – (ang. Response evaluation criteria in solid tumors) kryteria oceny odpowiedzi na leczenie, RTG – radiografia, TK – tomografia komputerowa

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 inhibitorami aromatazy, opisane w rozdziale powyżej. Wskazanie refundacyjne zawęża możliwość stosowania terapii w zależności od 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. [Redacted]

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

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 osobną grupę limitową dla abemacyklibu jest zasadne

Proponowana cena i 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;
- otyłość (zwłaszcza u kobiet po menopauzie) i brak aktywności fizycznej;
 - choroby proliferacyjne;
 - wcześniejszy rak jednej piersi zwiększa istotnie ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi;
 - dieta (zwiększenie ryzyka u kobiet spożywających najwięcej tłuszczów zwierzęcych oraz pijących alkohol);
 - 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

Podejrzanie nowotworu wysuwa się na podstawie stwierdzenia 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:

- Mammografia – podstawowe badanie służące do rozpoznania raka piersi;
- USG – zwykle stanowi uzupełnienie mammografii;
- 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);
- Badanie patomorfologiczne – klasyfikacja histologiczna raka piersi (raki przedinwazyjne ok. 20% oraz raki inwazyjne, naciekające ok. 80%);
- Badania molekularne – pozwalają wyróżnić główne podtypy raka piersi: luminalny A, luminalny B, HER2+ nieluminalny oraz bazalny („potrójnie ujemny”);
- 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 progesteronowych 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 receptor 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 okołuzowych 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 wykorzystano dane NFZ za lata 2014-2018 pozyskane na potrzeby prac nad AWA Kisqali (rybocyklid) – znak OT.4331.37.2018.

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

Tabela 5. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery identyfikujące pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: C50 z rozszerzeniami (główne bądź współistniejące) w latach 2014 – 2018*

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

Rok realizacji	Liczba pacjentów
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 i uzyskali jedną odpowiedź. Szczegóły odpowiedzi 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	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	<i>Brak danych</i>	6 120	600	<i>Szacunek własny</i>

Komentarz analityków Agencji:

Ze względu na fakt, że wnioskowane jest objęcie refundacją leku Verzenios w ramach programu lekowego, którego kryteria włączenia istotnie zawężają populację docelową względem wszystkich pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C50, dane pozyskane z NFZ nie odnoszą się do populacji docelowej, która miałaby być leczona lekiem Verzenios w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z rakiem piersi przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN [<http://www.sign.ac.uk/>];
 - National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>];
 - Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się chorobami onkologicznymi:
 - NCCN;
- oraz
 - Google.com.

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, ogólrnoeuropejskie 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 jedno 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	
<p>PTOK 2018</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<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 mięszszowych (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> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją, II Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru), III Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych. IV Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce, B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce C Wskazania określone indywidualnie <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
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, • selektywnego antagonistę receptora 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, • fluoksymesteron, • 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>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>1 jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody</p> <p>2A jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p>
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie mogli mieć konfliktu interesów, aby uczestniczyć 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 pacjentom 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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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>Chemioterapia</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>Inne terapie w I linii leczenia:</p> <p>Abemacyklib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abemacyklib 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. Abemacyklib jest zalecany tylko wtedy, gdy firma dostarczy go zgodnie z ustaleniami handlowymi. <p>Pa bocyklib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pa bocyklib 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 bocyklib jest zalecany tylko wtedy, gdy firma dostarczy go ze zniżką uzgodnioną w programie dostępu dla pacjentów. <p>Rybocyklib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rybocyklib 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. Rybocykl b 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>Opcje leczenia po hormonoterapii:</p> <p>Rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rybocyklib 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, ty ko jeśli: <ul style="list-style-type: none"> ○ najbardziej odpowiednią alternatywą dla inhibitora CDK 4/6 jest eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem i ○ przestrzegane są warunki umowy o dostępie dla rybocyklibu z fulwestrantem. <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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<p>Fulvestrant nie jest zalecany w ramach swojego wskazania rejestracyjnego, jako alternatywa dla inhbitorów 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"> <tr> <td data-bbox="395 365 501 387"><u>Czasownik</u></td> <td data-bbox="588 365 692 387"><u>Znaczenie</u></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 405 564 427"><i>Offer/refer/advise</i></td> <td data-bbox="588 405 1437 528">Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażen (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="395 546 485 568"><i>Consider</i></td> <td data-bbox="588 546 1437 640">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> </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 wyrażen (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 wyrażen (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) <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 mięszkowych (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 fulvestrant 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 niepoddanych 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 inhbitorów 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 inhbitorów 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 inhbitory 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 fulvestrant 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 LHRH oraz u kobiet po menopauzie) uwzględniają inhbitory aromatazy, tamoksyfen, fulvestrant, inhibitory aromatazy/fulvestrant w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6 inhibitory aromatazy/fulvestrant/tamoksyfen w skojarzeniu z ewerolimusem. W kolejnych liniach leczenia można powtórzyć poprzednio stosowane leki, zastosować octan megestrolu i estradiol (siła zaleceń I, stopień A). Obecnie nie jest wiadome jak 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 Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</p>						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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 zadeklarowania</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

Wszystkie wytyczne wskazują na możliwość stosowania inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi NCCN z 2019 r. abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy 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 abemacyklib może być przydatny również do zastosowania po progresji na wcześniejszej terapii hormonalnej lub chemioterapii w stadium przerzutowym (kategoria rekomendacji 2A).

Abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorem jest wymieniany w wytycznych NICE 2019 jako inna opcja leczenia I linii HR-dodatniego, HER2-ujemnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.

Wytyczne ESO-ESMO 2018 odnoszą się do całej grupy inhibitorów CDK 4/6 i zalecają stosowanie leków z tej grupy w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy u pacjentów po wcześniejszej hormonoterapii lub niepoddanych takiemu leczeniu, ze względu na udowodnioną skuteczność w poprawie mediany PFS (o około 10 miesięcy) i akceptowalnym profilem toksyczności (stopień rekomendacji A). Wytyczne określają tę terapię jako jedną z preferowanych opcji leczenia dla kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym po supresji jajników/ablacji funkcji jajników, u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn (z antagonistami LHRH).

Polskie wytyczne PTOK 2018 umiejscawiają terapię skojarzoną letrozolem i inhibitorem CDK 4/6 w I linii leczenia zaawansowanego ER+/HER2- raka piersi obok tamoksyfenu, fulwestrantu w wysokiej dawce i inhibitorów aromatazy.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinię eksperta klinicznego na temat stosowania produktu leczniczego Verzenios (abemacyklid) w ocenianym wskazaniu. Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu oraz ocena innych kwestii związanych z przedmiotowym wskazaniem według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Dr Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Punkty końcowe związane z przebiegiem lub nasileniem choroby uznane za istotne klinicznie wraz z minimalną różnicą odczuwalną przez chorego	<i>Obniżenie stopnia sprawności – poprawa o 1 stopień Wyniszczenie – poprawa odżywienia Nasilony ból – poprawa o dwa stopnie</i>
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>Tamoksyfen, inhibitory aromatazy, palbocyklid + inhibitory aromatazy, palbocyklid + fulwestrant, rybocyklid + inhibitory aromatazy, fulwestrant, chemoterapia</i>
Najtańsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu	<i>Tamoksyfen, inhibitory aromatazy, fulwestrant, chemoterapia</i>
Najskuteczniejsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu	<i>Palbocyklid + inhibitor aromatazy, palbocyklid + fulwestrant, rybocyklid + inhibitor aromatazy</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Podstawowym problemem jest mniejsza skuteczność dostępnego leczenia</i>
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Najczęstszą postacią raka piersi jest rak hormonozależny dotyczący 70% chorych. Leczenie inhibitorami kinaz cyklinozależnych 4 i 6 – CDK 4/6 umożliwia wydłużenie życia i poprawę komfortu u chorych z chorobą zaawansowaną i przerzutową.</i>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Dostępność do leczenia mimo wprowadzenia go do programu, właściwa kwalifikacja chorych do leczenia.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Brak właściwej kwalifikacji do leczenia (leczenie hormonalne vs chemioterapia)</i>
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby najbardziej skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	<i>Chore z ograniczoną chorobą oraz z lokalizacją (przerzutów – przyp. analityka) w tkankach miękkich i kościach</i>
Subpopulacja pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	<i>Chore z zaawansowaną chorobą, o dużej dynamice, z zajęciem narządów mięszkowych</i>

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 (wznova 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 • rybocyklib <p>w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy</p> <p><u>Komparatory pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol i letrozol) • tamoksyfen • fulwestrant • eksemestan 	<p>Zgodnie z polskimi wytycznymi i Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi z cechą ER–dodatnią, HER2–ujemną stosuje się tamoksyfen, fulwestrant w wysokiej dawce lub inhibitory aromatazy lub skojarzenie letrozolu z inhibitorem CDK4/6.</p> <p>Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo dotyczące niespełniania wymagań minimalnych wskazał, że obecnie podstawowym komparatorem dla leku Verzenio są pozostałe, objęte refundacją inhibitory CDK 4/6, tj. palbocyklib i rybocyklib, będące substancjami o identycznym mechanizmie działania oraz pozycjonowaniem w wytycznych klinicznych.</p> <p>Biorąc pod uwagę wnioskowany Program Lekowy, który obejmuje pacjentki bez wcześniejszej terapii systemowej w zaawansowanym raku piersi, polskie wytyczne praktyki klinicznej oraz [redacted] jako (...) komparator dla wnioskowanej interwencji wybrano również niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol i letrozol) oraz tamoksyfen.</p> <p>Ze względu na fakt, iż fulwestrant od niedawna może być stosowany w I linii terapii, a zgodnie z [redacted] [redacted] otrzymuje ten lek w I linii, lek ten został uznany za komparator dodatkowy.</p> <p>W przypadku eksemestanu, [redacted] jest on stosowany u pacjentek dopiero w II linii leczenia, jednakże zgodnie ze wskazaniem w ChPL dla tego leku, istnieje możliwość zastosowania eksemestanu w pierwszej linii terapii zaawansowanego raka piersi, jeśli pacjentka we wczesnym stadium w trakcie terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej otrzymywała leki przeciwestrogenowe. W związku z powyższym eksemestan został wybrany jako komparator dodatkowy.</p>	<p>Wybór palbocyklibu i rybocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jako komparatora dla wnioskowanej technologii zdaniem analityków Agencji jest uzasadniony. Również uwzględnienie pozostałych komparatorów należy uznać za podejście prawidłowe, ze względu na fakt, iż stanowią one ugruntowaną praktykę kliniczną. Podkreślenia wymaga fakt, iż palbocykl b i rybocykl b refundowane są od września 2019 r., tym samym ich pozycja na rynku nie uległa stabilizacji.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono informacje przedstawione przez wnioskodawcę w AKL dołączonej do wniosku oraz w aneksie stanowiącym uzupełnienie analiz, przekazanym w związku z pismem o niespełnieniu wymagań minimalnych.

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa abemacyklibu stosowanego w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (anastrozolem lub letrozolem) u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi:

- miejscowo zaawansowanym lub lokalnie nawrotowym, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania;
- z przerzutami (IV stopień zaawansowania),

u pacjentek niezależnie od ich stanu menopauzalnego, bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia badań do AKL wnioskodawcy. Zostały one uwzględnione w trakcie selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	HR-dodatni, HER2-ujemny rak piersi: <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany, • z przerzutami, u pacjentów bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi Dopuszczono badania, w których odsetek pacjentek z receptorem HR-dodatnim stanowił $\geq 50\%$ populacji oraz jeśli odsetek populacji ze statusem HER2-ujemnym był nieznan*.	<ul style="list-style-type: none"> • Niespełnienie kryteriów włączenia • $>10\%$ całej badanej populacji otrzymuje obecnie lub wcześniej otrzymywało chemioterapię z powodu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (z wyłączeniem chemioterapii neoadiuwantowej oraz adiuwantowej)* 	Zdefiniowana w ramach PICO populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym określonym w ChPL Verzenio. Niemniej, szczegółowe wskazanie określone jest przez zapisy programu lekowego.
Interwencja	Abemacyklib w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy, tj. anastrozolem lub letrozolem lub abemacyklib w monoterapii (w ramach analizy bezpieczeństwa).	<ul style="list-style-type: none"> • Niespełnienie kryteriów włączenia 	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	<p><u>Komparatory podstawowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rybocyklib w skojarzeniu z NSAI palbocyklib w skojarzeniu z NSAI <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> anastrozol letrozol tamoksyfen (dawka 20 mg) eksemestan fulwestrant 	<ul style="list-style-type: none"> Niespełnienie kryteriów włączenia. 	<p>W analizie klinicznej przedłożonej wraz z wnioskiem jako komparatory dla abemacyklibu w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ABE + NSAI) zostały wskazane: anastrozol, letrozol, tamoksyfenem, eksemestanem i fulwestrantem (FUL).</p> <p>W ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych, wnioskodawca przedłożył aneks do analiz, w którym na prośbę Agencji przedstawiono wyniki dodatkowego przeglądu uwzględniające rybocyklib i pa bocyklibu w skojarzeniu z NSAI jako podstawowe komparatory.</p> <p>W związku z powyższym w przedmiotowej AKL jako podstawowe komparatory dla ocenianej interwencji przyjęto rybocyklib i pa bocyklib stosowane w skojarzeniu z NSAI.</p> <p>Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6.</p>
Punkty końcowe*	<p>Włączano publikacje, w których analizowano co najmniej jeden z poniższych punktów końcowych.</p> <p><u>Porównanie z komparatorami podstawowymi (RYB + NSAI, PAL + NSAI) -</u></p> <p>- analiza skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS) przeżycie całkowite (OS) <p>- analiza bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane: biegunka, neutropenia, zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia <p><u>Porównanie z pozostałymi komparatorami:</u></p> <p>- analiza skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji 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>- analiza bezpieczeństwa:</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 	<ul style="list-style-type: none"> Doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia 	<p>Kryteria włączenia w zakresie punktów końcowych zostały odmiennie zdefiniowane w zależności od ocenianego komparatora. Dla rybocyklibu i palbocyklibu przegląd ograniczono do punktów dotyczących PFS i OS. Natomiast dla pozostałych komparatorów uwzględniono również szereg innych ocenianych w badaniach parametrów związanych z przebiegiem choroby. Nie przedstawiono wyjaśnienia w zakresie przyjętego podejścia.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego 		
Typ badań	<p><u>Badania pierwotne dla interwencji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność eksperymentalna: randomizowane kontrolowane badania kliniczne skuteczność praktyczna: badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe <p><u>Badania pierwotne dla komparatorów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> randomizowane kontrolowane badania kliniczne 	<ul style="list-style-type: none"> artykuły przeglądowe i poglądowe opracowania wtórne 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 	
	<p><u>Opracowania wtórne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niezależne raporty HTA opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury: co najmniej dwóch autorów; wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej dwóch spośród baz: Medline, Embase oraz Cochrane Library 	<ul style="list-style-type: none"> poglądowy i przeglądowy charakter publikacji listy do redakcji doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych 	
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w języku angielskim i polskim brak ograniczenia horyzontu czasowego obserwacji 	<ul style="list-style-type: none"> protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania) 	Brak uwag

Skróty: NSAI – niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. nonsteroidal aromatase inhibitors, NSAI): anastrozol lub letrozol; HR – receptor hormonalny (ang. hormone receptor, HR); HER2 – receptor typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Badania pierwotne

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych dla ocenianej interwencji dokonano przeszukania baz: Medline (przez PubMed), Embase i Cochrane Library. Jako pierwszą datę wyszukiwania podano 14 grudnia 2018 r. W związku z odpowiedzią na pismo Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych wyszukiwanie zostało zaktualizowane 11 października 2019 r.

Ponadto wnioskodawca przeszukał referencje odnalezionych doniesień pierwotnych, rejestry badań klinicznych: clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu (15.01.2019 r.). Sprawdzone komunikaty dotyczące bezpieczeństwa abemacyklibu na stronach internetowych agencji rejestracyjnych: Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA/EudraVigilance, FDA/MedWatch, DrugLib (data ostatniego przeszukania: 16.01.2019 r.).

Opracowania wtórne

Wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny w celu odnalezienia opracowań wtórnych dla interwencji w dniu 14 grudnia 2018 r. oraz jego aktualizację w dniu 11.10.2019 r., przeszukując bazy: Medline (Pubmed), Embase (Elsevier), Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano strony internetowe wybranych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia. Jednocześnie w związku z aktualizacją wyszukiwania wykonaną w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, iż zidentyfikowano 4 dodatkowe przeglądy spełniające kryteria włączenia (Giuliano 2019, Guo 2019, Petrelli 2019 oraz raport CADTH 2019). Należy jednak podkreślić, iż w opracowaniu wnioskodawcy ograniczono się do przedstawienia jedynie krótkiej charakterystyki powyższych opracowań, bez prezentacji ich wyników.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy dla ocenianej interwencji zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). Zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę był wystarczający do odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia do AKL oraz zgodny z wytycznymi HTA AOTMiT, a strategia wyszukiwania zapewniła odpowiednią czułość wyszukiwania.

W związku z pismem o niespełnieniu wymagań minimalnych, w ramach uzupełnienia analizy klinicznej wnioskodawca zadeklarował wykonanie dodatkowego przeglądu badań pierwotnych dla dwóch nowych komparatorów tj. palbocyklibu i rybocyklibu. Jednocześnie należy wskazać na poważne ograniczenia metodologiczne przedstawionego wyszukiwania:

- przeszukiwanie przeprowadzono jedynie w jednej bazie tj. Medline
- brak jest informacji dotyczącej liczby analityków wykonujących selekcję badań i osiągniętej zgodności.

Związku z powyższym, przegląd nie spełnia wymogów przeglądu systematycznego określonych w wytycznych HTA.

Ponadto wnioskodawca nie zaktualizował wyszukiwania dla pozostałych komparatorów, data odcięcia to 17 grudnia 2018 r.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii abemacyklibem w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ABE + NSAI) wnioskodawca włączył jedno badanie randomizowane z grupą kontrolną otrzymującą placebo i anastrozol lub letrozol (PLC + NSAI):

- ABE + NSAI vs PLC + NSAI – badanie MONARCH 3 (publikacje pełnotekstowe: Goetz 2015, Goetz 2017, Goetz 2018, Goetz 2019, Johnston 2019, abstrakt konferencyjny Leo 2018).

Nie odnaleziono badań head to head porównujących ABE + NSAI względem wybranych komparatorów. W związku z powyższym, w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównania pośredniego uzyskane na podstawie następujących 8 badań pierwotnych dotyczących aktywnych komparatorów:

- palbocyklib + niesteroidowy inhibitor aromatazy (PAL + NSAI) vs NSAI
 - badanie PALOMA-1 (Finn 2014, Bell 2016, Finn 2016b) oraz PALOMA-2 (Finn 2016, Diéras 2019, Durairaj 2018, Finn 2016 a, Finn 2019, Im 2019, Mukai 2019, Rugo 2018, Rugo 2019);
- rybocyklib + niesteroidowy inhibitor aromatazy (RYB + NSAI) vs PLC + NSAI
 - badanie MONALEESA-2 (Hortobagyi 2016, Hortobagyi 2018a, Hortobagyi 2018b, Janni 2018, O'Shaughnessy 2018, Sonke 2018, Verma 2018, Yardley 2019);
- tamoksyfen (TAM) vs niesteroidowy inhibitory aromatazy
 - TAM vs anastrozol: badanie TARGET (Bonnetterre 2012, Bonnetterre 1999, Bonnetterre 2000, Vergote 2000) i badanie North American (Nabholtz 2000);
 - TAM vs letrozol: PO25 (Mouridsen 2003a, Mouridsen 2003b, Mouridsen 2004b, Mouridsen 2001, Mouridsen 2001b, Mouridsen 2001c, Smith 2000);
- eksemestan vs anastrozol
 - badanie Iwata 2013 (Hortobagyi 2016, Hortobagyi 2018a, Hortobagyi 2018b, Janni 2018, O'Shaughnessy 2018, Sonke 2018, Verma 2018, Yardley 2019);
- fulwestrant vs anastrozol
 - badanie FALCON (Ellis 2016, Ellis 2013, Robertson 2016, Robertson 2017a, Robertson 2018, Robertson 2017 b, Shao 2017) i badanie FIRST (Ellis 2009, Ellis 2015, Robertson 2012, Robertson 2009, Robertson 2011, Robertson 2010, Robertson 2015).

Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności rzeczywistej dla ocenianej interwencji.

Ponadto w zakresie opracowań wtórnych, w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki 3 przeglądów systematycznych dot. skuteczności (Elrassy 2018, Lee 2018, Ramos-Esquivel 2018) oraz 2 uwzględniających wyniki skuteczności i bezpieczeństwa terapii abemacyklibem (Deng 2018, Messina 2018).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis badania MONARCH-3 porównującego ABE + NSAI z grupą otrzymującą placebo + NSAI oraz badań dotyczących komparatorów podstawowych tj. palbocyklibu i rybocyklibu, które zostały wykorzystane w AKL wnioskodawcy do przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Buchera.

Badanie MONARCH-3 stanowi wielośrodkowe badanie RCT zaprojektowane w celu testowania hipotezy o większej skuteczności (badanie typu superiority) ABE + NSAI w porównaniu do PLC + NSAI u kobiet po menopauzie z HR-dodatnim oraz HER2-ujemnym miejscowo nawracającym rakiem piersi, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami, u pacjentek bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi. (dopuszczalna uprzednia hormonoterapia o założeniu przedoperacyjnym (neoadiuwantowym) lub uzupełniającym (adiuwantowym) pod warunkiem, że czas od zakończenia tego leczenia do nawrotu wynosi powyżej 12 miesięcy).

W ramach badań dotyczących podstawowych komparatorów włączono 3 wielośrodkowe, międzynarodowe badania z randomizacją oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo palbocyklibu i rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w pierwszej linii zaawansowanego raka piersi, ER-dodatniego, HER2-ujemnego, w porównaniu do monoterapii letrozolem, odpowiednio PALOMA-1, PALOMA-2 dla palbocyklibu oraz MONALEESA-2 dla rybocyklibu. Z wyjątkiem badania PALOMA-1, wszystkie powyższe badania przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby.

We wszystkich włączonych badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival), oceniana przez badaczy (ang. investigator-assessed) w populacji ITT. Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi była ocena przeżycia całkowitego (OS, overall survival), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, objective response), korzyści klinicznej (CBR, clinical benefit), czasu trwania odpowiedzi (DoR, duration of response) w populacji ITT oraz ocena bezpieczeństwa terapii (w populacji safety).

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ABE + NSAI vs. PLC + NSAI			
Monarch-3 Goetz 2015, Goetz 2017, Goetz 2018, Goetz 2019, Johnston 2019 – publikacje pełnotekstowe; Leo 2018 – abstrakt konferencyjny <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly	Wielośrodkowe (158 ośrodków), międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy IIa w układzie grup równoległych. Analiza skuteczności: populacja ITT <u>Hipoteza badania:</u> superiority <u>Interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> ABE + NSAI: abemacyklib (150 mg 2xdobę) w skojarzeniu z NSAI (1 mg anastrozolu lub 2,5 mg letrozolu doustnie (zgodnie z wyborem lekarza) w każdym dniu 28-dniowego cyklu PLC + NSAI: placebo (150 mg 2xdobę) w skojarzeniu z NSAI (anastrozolem lub letrozolem) <u>Okres obserwacji:</u> mediana: 26,7 miesięcy Leczenie kontynuowano do progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, zgonu lub wycofania się pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w okresie pomenopauzalnym; zdiagnozowany rak piersi HR+, HER2- lokoregionalnie nawracający rak piersi niekwalifikujący się do resekcji chirurgicznej lub radioterapii lub występowanie przerzutów; obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność co najmniej jednej, głównie litycznej zmiany w kościach; brak wcześniejszego leczenia systemowego zaawansowanej choroby; dozwolona terapia o założeniu neoadiuwantowym lub adiuwantowym, jeśli czas od jej zakończenia do nawrotu choroby wynosił więcej niż 12 miesięcy; prawidłowa czynność narządów wewnętrznych oraz status sprawności ≤ 1 w skali ECOG. <u>Kryteria wykluczenia:</u>	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> Przeżycie wolne od progresji (PFS) – oceniane od czasu randomizacji do obiektywnie ocenionej progresji choroby (PD) lub śmierci z dowolnej przyczyny. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR); przeżycie całkowite (OS); czas trwania odpowiedzi (czas od wystąpienia całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie lub do progresji choroby lub śmierci z dowolnej przyczyny); współczynnik korzyści klinicznych (odsetek pacjentów z CR, PR lub w niezmieniającym się stanie chorobowym ≥ 6 miesięcy);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> obecność masywnego rozsiewu (ang. visceral crisis); szerzenie się zapalenia węzłów chłonnych (ang. lymphangitis spread); nowotworowe zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ang. leptomeningeal carcinomatosis); zapalny rak piersi; dowody na obecność lub historia przerzutów do OUN; wcześniejsze leczenie ewerolimusem lub inhibitorami CDK 4/6. <p><u>Liczba pacjentów</u> ABE + NSAI (ITT): N=328; mediana wieku 63 lata (38-87) NSAI: N=165; mediana wieku 63 lata (32-88)</p>	<ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo i tolerancja leczenia; jakość życia; farmakokinetyka; analizy biomarkerów.
RYB + NSAI vs. PLC + NSAI*			
<p>MONALEESA-2</p> <p><i>Hortobagyi 2016, Hortobagyi 2018a, Hortobagyi 2018b, Janni 2018, O'Shaughnessy 2018, Sonke 2018, Verma 2018, Yardley 2019</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Wieloośrodkowe (223 ośrodki), międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy w układzie grup równoległych.</p> <p>Analiza skuteczności: populacja ITT Analiza bezpieczeństwa: populacja mITT*</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> superiority <u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> analiza pośrednia, mediana: 15,3 mies., analiza pośrednia, mediana: 26,4 mies. <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RYB + NSAI: doustnie rybocyklil w dawce 600 mg/dobę, codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); doustnie letrozol stosowany w dawce 2,5 mg przez 28 dni PLC + LTR: placebo doustnie w takim samym schemacie jak RYB; doustnie letrozol stosowany w dawce 2,5 mg przez 28 dni <p>Leczenie kontynuowano do progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, zgonu lub wycofania się pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w okresie pomenopauzalnym; potwierdzony histologicznie i/lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, hormonowrażliwy (HR+, z obecnością receptora estrogenowego ER+ i/lub progesteronowego PR+) z ujemnym statusem genu HER2 (HER2-, negatywny status potwierdzony hybrydyzacją in situ lub wyn k 0, 1+ lub 2+ w badaniu IHC, przeprowadzonym przez lokalne laboratorium); brak wcześniejszego leczenia systemowego zaawansowanej choroby; obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność co najmniej jednej, głównie litycznej zmiany w kościach; stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; prawidłowy stan szpiku kostnego i narządów wewnętrznych. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK 4/6, CTH systemowej lub hormonoterapii systemowej w leczeniu zaawansowanej choroby; wcześniejsze leczenie neoadiuwantowe lub adiuwantowe z zastosowaniem hormonoterapii, chyba, że czas wolny od choroby wynosił ponad 12 mies. zapalny rak piersi; przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym; choroby lub zaburzenia pracy serca w wywiadzie (w tym odstęp QT skorygowany o tętno według wzoru 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS), od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu); <p><u>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu); odpowiedź na leczenie (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji); jakość życia; bezpieczeństwo terapii.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Fridericia [QTcF]>450 msek podczas badania przesiewowego); zaburzenia pracy układu pokarmowego, które mogłyby zakłócać wchłanianie leku. <u>Liczba pacjentów</u> RBC + LTR: N=334; mediana wieku 62 lata (29-91) PLC + LTR: N=334; mediana wieku 63 lata (29-88)	
PAL + NSAI vs. PLC + NSAI*			
PALOMA-1 <i>Finn 2014, Bell 2016, Finn 2016b</i> <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer	Międzynarodowe wieloośrodkowe (50 ośrodków), prospektywne badanie kliniczne II fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym. <u>Hipoteza badania:</u> <i>superiority</i> <u>Interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> • PAL + NSAI: palbocycylib 125 mg 1 raz/dobę (cykl 28-dniowy: 3 tyg., 1 tyg. przerwy) + letrozol 2,5 mg 1 raz/dobę • NSAI: letrozol 2,5 mg/dobę <u>Okres obserwacji:</u> mediana okresu obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> • grupa PAL + NSAI: 29,6 mies. [95%CI: 27,9; 36,0] • grupa NSAI: 27,9 mies. [95%CI: 25,5; 31,1] Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania z badania lub zgonu.	<u>Kryteria włączenia</u> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowany rak piersi lub przerzutowy rak piersi: miejscowy nawrót choroby niekwalifikujący się do operacji lub obecność przerzutów choroby; • ER-dodatni – ocena metodą immunohistochemiczną, ocena tkanki guza pierwotnego lub tkanki guza po nawrocie; • HER2-ujemny – ocena za pomocą metody FISH lub immunohistochemiczną; • brak wcześniejszego leczenia choroby zaawansowanej; • kobiety po menopauzie; • wiek ≥ 18 lat; • mierzalna choroba według kryteriów RECIST lub obecność zmian w kościach; • status sprawności 0 lub 1 wg ECOG; • prawidłowa czynność narządów wewnętrznych (ocena na podstawie badań laboratoryjnych). <u>Kryteria wykluczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> • przerzuty do mózgu; • stosowanie letrozolu w terapii neo- lub adiuwantowej w okresie < 12 mies. przed włączeniem do badania; • wcześniejsze stosowanie inhibitora kinazy zależnej od cyklin (CDK); • jakkolwiek wcześniejsza terapia choroby zaawansowanej. <u>Liczba pacjentów</u> PAL + NSAI: N=84 (ITT); mediana wieku: 63 lata (54-71) NSAI: N=81 (ITT); mediana wieku: 64 lata (56-70)	<u>Pierwszorzędowy</u> Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy (ang. investigator-assessed) – def. jako czas od randomizacji do radiologicznej progresji choroby lub zgonu; w populacji ITT <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); w populacji ITT; • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), wg kryteriów RECIST; w populacji ITT; • korzyść kliniczna (CBR) – def. jako suma odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR) i choroby stabilnej (StD) utrzymującej się przez ≥ 24 tygodnie; w populacji ITT; • czas trwania odpowiedzi (DoR); w populacji ITT; dla chorych uzyskujących CR lub PR; • bezpieczeństwo terapii; • ocena bólu – ocena wykonywana przez pacjentów przy użyciu kwestionariusza zmodyfikowanego Brief Pain Inventory (Short Form) – wykonywana 1. dnia każdego cyklu leczenia.
PALOMA-2 <i>Finn 2016, Diéras 2019, Durairaj 2018, Finn 2016 a, Finn 2019, Im 2019, Mukai 2019, Rugo 2018, Rugo 2019</i> <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer	Wieloośrodkowe (186 ośrodków), prospektywne, kontrolowane placebo badanie kliniczne III fazy z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. <u>Hipoteza badania:</u> <i>superiority</i> <u>Interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> • PAL + NSAI: palbocycylib 125 mg 1 raz/dobę (cykl 28-dniowy: 3 tyg., 1 tyg. przerwy) + letrozol 2,5 mg 4 razy/dobę 	<u>Kryteria włączenia</u> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowany rak piersi lub przerzutowy rak piersi: miejscowy nawrót choroby lub obecność przerzutów, nie kwalifikujący się do operacji lub radioterapii z zamiarem wyleczenia, brak wskazań do zastosowania chemioterapii; • ER-dodatni – ocena lokalna, ocena tkanki guza pierwotnego lub tkanki guza po nawrocie (najświeższa dostępna); • HER2-ujemny – ocena za pomocą metody zalecanej przez FDA; 	<u>Pierwszorzędowy</u> Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy (ang. investigator-assessed) – def. jako czas od randomizacji do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (wg kryteriów RECIST); w populacji ITT <u>Pozostałe</u>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> PLC + NSAI: placebo podawane zgodnie z dawkowaniem PAL + letrozol 2,5 mg 1 raz/dobę <p><u>Okres obserwacji:</u> 23 miesiące (mediana)</p> <p>Leczenie można było kontynuować pomimo stwierdzenia PD, jeśli wg decyzji badacza stanowiło to korzyść dla pacjenta.</p> <p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania z badania lub zgonu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego systemowego leczenia choroby zaawansowanej; kobiety po menopauzie stwierdzonej z zastosowaniem obustronnej ooforektomii; spontaniczne zatrzymanie miesiączki ≥ 12 kolejnych miesięcy; stężenie FSH i estradiolu w zakresie wartości pomenopauzalnych (bez innych przyczyn); wiek ≥ 18 lat; mierzalna choroba według kryteriów RECIST lub obecność zmian w kościach; status sprawności 0-2 wg ECOG; prawidłowa czynność narządów wewnętrznych (ocena na podstawie badań laboratoryjnych). <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obecność zaawansowanych, objawowych przerzutów trzewnych (np. przerzuty do trzewi lub głównych narządów ciała), z obecnym ryzykiem wystąpienia komplikacji zagrażających życiu; stosowanie NSAI w terapii neo- lub adiuwantowej, jeśli nawrót choroby wystąpił w czasie terapii lub w okresie < 12 mies. po zakończeniu leczenia. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>PAL + NSAI: N= 444 (ITT); mediana wieku: 62 lata (30-89)</p> <p>NSAI: N= 444 (ITT); mediana wieku: 61 lata (28-88)</p>	<ul style="list-style-type: none"> obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – def. jako potwierdzona odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR); w populacji ITT; przeżycie całkowite (OS); w populacji ITT; korzyść kliniczna (CBR) – def. jako suma odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR) i choroby stabilnej (StD) utrzymującej się przez ≥ 24 tygodnie; w populacji ITT; czas trwania odpowiedzi (DoR); w populacji ITT bezpieczeństwo terapii; jakość życia (HRQoL, health-related quality-of-life) – ocena własna pacjentów (PRO, patient-reported outcomes), przy użyciu kwestionariuszy EQ-5D i FACT-B.

*letrozol stanowił niesteroidowy inhibitor aromatazy stosowany w badaniach MONALEESA-2 oraz PALOMA 1 i 2;

Skróty: ABE – abemacyklib; RYB – rybocyklib; PAL – palbocyklib; PLC – placebo; NSAI - niesteroidowy inhibitor aromatazy; CDK – kinazy zależne od cyklin; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; HER2- – brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; HR+ – ekspresja receptorów hormonalnych; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CR – odpowiedź całkowita; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS – przeżycie całkowite; PD – postępująca postać choroby; PFS – przeżycie wolne od progresji; PR – odpowiedź częściowa.

Szczegółową charakterystykę badań pierwotnych Iwata 2013, North American, P025, TARGET, FIRST, FALCON włączonych do AKL wnioskodawcy i wykorzystanych w porównaniu pośrednim ABE z pozostałymi komparatorami przedstawiono w rozdz. 23. *Aneks 11. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów* str. 217-239, AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania MONARCH-3 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego. Jednocześnie w analizie klinicznej wnioskodawcy brak jest oceny jakości badań dotyczących rybocyklibu i palbocyklibu. W związku z powyższym, w poniższej tabeli przedstawiono zweryfikowaną ocenę badania MONARCH-3 oraz ocenę badań PALOMA-1, PALOMA-2, MONALEESA-2 przeprowadzoną przez analityków Agencji.

Tabela 12. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy i analityka Agencji

Oceniany element	MONARCH-3	PALOMA-1*^	PALOMA-2*	MONALEESA-2*
Metoda randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Wysokie*	Niskie	Niskie

Oceniany element	MONARCH-3	PALOMA-1*^	PALOMA-2*	MONALEESA-2*
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Wysokie*	Niskie	Niskie
Niekompletne dane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Inne czynniki	Niskie	Niejasne	Niejasne	Niejasne
Ogółem	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie

*ocena analityków Agencji

^badanie open-label

Zarówno w ocenie wnioskodawcy, jak i analityków Agencji badanie MONARCH-3 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.

Z przeprowadzonej przez analityków Agencji oceny badań dotyczących głównych komparatorów (rybocyklib i palbocyklib) wynika, iż metodyka badań MONALEESA-2 i PALOMA-2 w zakresie większości domen charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych. Natomiast badanie PALOMA-1, ze względu na brak zaślepienia charakteryzuje się wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego.

Wnioskodawca przedstawił szczegółową ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach pierwotnych włączonych do AKL wykorzystanych w porównaniu ABE z pozostałymi komparatorami. W większości włączonych badań RCT dla komparatorów ryzyko popełnienia błędu oceniono jako nieznane (Iwata 2013, North American, P025 oraz TARGET), w badaniu FIRST – na wysokie (brak zaślepienia), zaś tylko w jednym badaniu (FALCON) na niskie. Szczegóły oceny przedstawiono w rozdz. 4.2.4 str. 53, AKL wnioskodawcy.

Opracowania wtórne

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości włączonych do opracowania przeglądów systematycznych za pomocą skali AMSTAR 2. Wszystkie przeglądy włączone do opracowania tj. Deng 2018, Ramos-Esquivel 2018, Lee 2018, Messina 2018 oraz Elrassy 2018 otrzymały ogólnie krytycznie niską ocenę, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej. Szczegóły zawiera AKL wnioskodawcy str. 24-29.

Jednocześnie nie przeprowadzono oceny jakości przeglądów systematycznych zidentyfikowanych w ramach aktualizacji wyszukiwania w dołączonym w ramach odpowiedzi na uwagi ws. niespełniania wymagań minimalnych przez analizy Aneksie (nie przeprowadzono oceny jakości z użyciem skali AMSTAR 2 nowo znalezionych opracowań wtórnych (Giuliano 2019, Petrelli 2019, Guo2019, CADTH 2018)).

Analiza heterogeniczności

W aneksie do AKL wnioskodawcy nie przedstawiono analizy heterogeniczności badań, na podstawie których przeprowadzono porównania pośrednie dla abemacyklibu w skojarzeniu z NSAI vs palbocyklib w skojarzeniu z NSAI (letrozolem) i vs rybocyklib w skojarzeniu NSAI (letrozolem).

W ocenie analityków Agencji, charakterystyka populacji pacjentów oceniana w badaniach uwzględnionych w porównaniu abemacyklibu z rybocyklibem i palbocyklibem (komparatory główne) jest spójna pod względem większości cech (np. zaawansowania nowotworu lub obecności przerzutów, wieku, stanu menopauzalnego i stanu ogólnego pacjentów). W związku z tym, analitycy Agencji uznają, za zasadne przeprowadzenie porównania pośredniego dla abemacyklibu w stosunku do wskazanych komparatorów. Niemniej jednak ze względu na zidentyfikowane różnice w zakresie m.in. występowania cech HR+, HER2-, występowania przerzutów trzewnych w momencie rozpoczęcia badania, odsetka pacjentów poddanych uprzedniej chemioterapii i hormonoterapii, uzyskane wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Analizę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej dla komparatorów pozostałych anastrozolu, letrozolu, tamoksyfenu, eksemestanu i fulwestrantu. Szczegółowe wyniki powyższej oceny przedstawiono w rozdz. 5. AKL wnioskodawcy, str. 54-57.

Ograniczenia jakości badań

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń jakości badań PALOMA-1, PALOMA-2 oraz MONALEESA-2 wykorzystanych w porównaniu pośrednim abemacyklibu z rybocyklibem i palbocyklibem.

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę w zakresie jakości badań Iwata 2013, North American, P025 TARGET, FALCON, FIRST wykorzystanych dla porównania abemacyklibu w skojarzeniu z NSAI z pozostałymi

komparatorami tj. anastrozolem lub letrozolem, tamoksyfenem, eksemestanem i fulwestrantem szczegółowo przedstawiono w rozdz. 4.2.3 Ocena jakości danych oraz 4.2.4 oraz str. 52-53, AKL wnioskodawcy.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 138 Aneksu wnioskodawcy):

- *W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla interwencji (abemacyklib w leczeniu skojarzonym z NSAI) nie zidentyfikowano badań bezpośrednich, w których porównywano wspomnianą interwencję z palbocyklibem w leczeniu skojarzonym z NSAI lub rybocyklibem w leczeniu skojarzonym z NSAI (...).*
- *Zgodnie z danymi opublikowanymi dla badania MONARCH-3 mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta a oszacowany HR dla OS wyniósł 0,97, jednak ze względu brak przedziałów ufności dla oszacowanej miary HR niemożliwe było wykonanie porównań pośrednich (...).*

Główne ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane w AKL wnioskodawcy dla porównania ABE z pozostałymi komparatorami tj. anastrozolem lub letrozolem, tamoksyfenem, eksemestanem i fulwestrantem:

- *Brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotową interwencję z większością komparatorów — porównanie bezpośrednio było możliwe jedynie z NSAI (badanie MONARCH-3) (...). Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa możliwe było zatem wyłącznie w oparciu o wyniki porównań pośrednich. Należy zauważyć, że wnioskowanie to wiąże się z dużą niepewnością.*
- *Mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa abemacyklibu w skojarzeniu z NSAI — zidentyfikowano jedno randomizowane, kontrolowane badanie, które objęło populację 493 pacjentek. W pozostałych badaniach, które uwzględnione zostały w porównaniach pośrednich, włączono zróżnicowaną liczbę pacjentek — od 205 do 907 pacjentek.*
- *Brak oceny skuteczności w zakresie przeżycia całkowitego dla abemacyklibu co wynika z faktu, że dane są jeszcze zbierane. Jednak w niniejszej analizie przeprowadzono porównanie skojarzenia abemacyklibu z NSAI z każdym z komparatorów w zakresie przeżycia wolnego od progresji, który jest drugim najczęściej wykorzystywanym punktem końcowym w ocenie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych.*
- *Ograniczona możliwość porównania pośredniego występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych ze wszystkimi komparatorami. W publikacjach raportowano najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, które były odmienne dla dotychczas stosowanych hormonoterapii i wnioskowanego skojarzenia abemacyklibu z NSAI.*
- *Do przeglądu włączono również badania, w których odsetek pacjentek ze statusem receptora HER2–ujemnym nie był uwzględniony w charakterystyce początkowej populacji, ze względu na fakt, że status tego receptora zaczęto weryfikować po ukazaniu się wytycznych ASCO w 2007 r.*

Szczegółowe ograniczenia przedstawiono na str. 160-161 AKL wnioskodawcy.

Komentarz analityków Agencji:

Uzupełnienie analizy klinicznej przekazane w aneksie przedłożonym przez wnioskodawcę w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych w zakresie wyników porównania skuteczności abemacyklibu, rybocyklibu oraz palbocyklibu charakteryzuje się poważnymi ograniczeniami metodologicznymi oraz wysoką niezgodnością z wytycznymi HTA. Jako główne ograniczenia zidentyfikowane przez analityków należy wskazać:

- brak przedstawienia charakterystyk i ocen jakości badań pierwotnych dotyczących rybocyklibu oraz palbocyklibu wykorzystanych w porównaniu pośrednim;
- brak analizy heterogeniczności włączonych badań i oceny zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego;
- brak opisu ograniczeń dla przedstawionych wyników porównania pośredniego;
- przedstawienie wyników porównań pośrednich ograniczono do dwóch punktów końcowych w zakresie skuteczności, tj. PFS i OS oraz w ramach analizy bezpieczeństwa oceny występowania zdarzeń

niepożądanych 3. i 4. stopnia, biegunki i neutropenii. 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.

Główne ograniczenia AKL zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- ocenę efektywności klinicznej abemacyklibu oparto na jednym badaniu RCT, tj. badaniu MONARCH-3. Brak jest badań pragmatycznych oraz długoterminowych wyników dot. bezpieczeństwa dla ocenianej interwencji, które mogłyby potwierdzić efektywność leczenia abemacyklibem w warunkach praktyki klinicznej;
- brak jest badań bezpośrednio porównujących przedmiotową interwencję z rybocyklibem i palbocyklibem stosowanymi w skojarzeniu z NSAI. Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wyłącznie w oparciu o wyniki porównań pośrednich może wiązać się niepewnością. W badaniach PALOMA i MONALEESA, inhibitorem aromatazy stosowanym w grupie kontrolnej był letrozol (LET). Założono, iż porównanie z LET jest reprezentatywne dla porównania ze wszystkimi inhibitorami aromatazy.
- Zarówno w badaniu dotyczącym ocenianej interwencji (MONARCH-3), jak i podstawowych komparatorów tj. rybocyklibu (MONALEESA-2) i palbocyklibu (PALOMA-2) brak jest wyników analizy przeżycia całkowitego. W momencie odcięcia danych, wyniki dotyczące czasu przeżycia nie były wystarczająco dojrzałe, aby wykonać pełną analizę czasu przeżycia. Końcowe wyniki analizy OS były dostępne jedynie dla badania PALOMA-1. Jednocześnie w badaniu PALOMA-1 nie osiągnięto mocy statystycznej do oceny znamiennej różnic w przeżyciu całkowitym (zbyt mała liczba włączonych pacjentek). Należy jednak mieć na uwadze, że badania MONARCH-3, MONALEESA-2, PALOMA-2 zostały zaprojektowane, w celu wykazania różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie bez progresji choroby. Według wytycznych AOTMiT, punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu/nasilenia choroby oraz do zależnej od zdrowia jakości życia można uznać za istotnie kliniczne punkty końcowe. W wytycznych EUnetHTA 2015, dotyczących stosowania surogatowych (zastępczych) punktów końcowych w ocenie względnej efektywności technologii wskazano, że w leczeniu onkologicznym, w terapii adiuwantowej przeżycie bez progresji choroby (PFS) wydaje się akceptowalne jako punkt końcowy, natomiast w chorobie z przerzutami sam PFS jest niewystarczający. Parametr ten można rozważyć, jeżeli połączy się go z danymi dotyczącymi jakości życia oraz przeżycia całkowitego, których dojrzałość (ang. data maturity) powinna być rozważana indywidualnie dla każdego przypadku.
- W badaniu MONARCH-3 raportowano stosunkowo wysoką liczbę pacjentów, u których wystąpiły odchylenia od protokołu badania, 84% w ramieniu ABE vs 77,6% w ramieniu komparatora.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Na podstawie analizy skuteczności, przekazanej w Aneksie stanowiącym odpowiedź na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawcy, przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla następujących porównań pośrednich:

- abemacyklib + NSAI vs palbocyklib + LET (badania MONARCH-3, MONALEESA-2);
- abemacyklib + NSAI vs rybocyklib + LET (badania MONARCH-3, PALOMA-1, PALOMA-2).

W ramach analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego dla abemacyklibu w skojarzeniu z NSAI vs palbocyklib w skojarzeniu z NSAI (letrozolem) i vs rybocyklib w skojarzeniu z NSAI (letrozolem) w zakresie częstości występowania biegunek, neutropenii i dowolnych zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia. W uzasadnieniu wyboru powyższych punktów końcowych wskazano, iż biegunka i neutropenia stanowią najczęstsze działania niepożądane odpowiednio dla abemacyklibu i palbocyklibu.

Ze względu na przyjęcie rybocyklibu i palbocyklibu stosowanych w skojarzeniu z NSAI jako podstawowych komparatorów dla ocenianej interwencji, wyniki porównań z pozostałymi komparatorami, tj. anastrozolem, letrozolem, tamoksyfenem, eksemestanem i fulwestrantem przedstawiono w skrótej formie. Szczegółowe wyniki w tym zakresie przedstawiano w rozdz. 7., 8., 9. 10 AKL wnioskodawcy.

Porównania pośrednie przeprowadzone w ramach AKL wnioskodawcy zostały wykonane względem wspólnego komparatora, tj. niesteroidowego inhibitora aromatazy z zastosowaniem metody Buchera.

Wyniki istotne statystycznie (IS) wyróżniono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Abemacyklib vs komparatory podstawowe: rybocyklib, palbocyklib

Istotne klinicznie punkty końcowe

- Przeżycie całkowite

Ocena przeżycia całkowitego (OS) stanowiła główny drugorzędowy punkt końcowy we wszystkich włączonych badaniach. Zarówno w badaniu MONARCH-3, MONALEESA-2, jak i PALOMA-2 nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w żadnej z badanych grup. W momencie odcięcia danych, wyniki dotyczące czasu przeżycia nie były wystarczająco dojrzałe by móc wykonać pełną analizę. Końcowe wyniki analizy OS były dostępne jedynie dla badania PALOMA-1.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz brak szczegółowych wyników dla oszacowanej miary HR w zakresie przeżycia (brak wartości przedziału ufności) w badaniu MONARCH-3, w AKL wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania pośredniego ABE + NSAI vs PAL + NSAI oraz ABE + NSAI vs RYB + NSAI w zakresie przeżycia całkowitego.

Ze względu na brak przedstawienia w analizie wnioskodawcy szczegółowych wyników dotyczących analizy przeżycia w badaniach dla ABE i RYB, analitycy Agencji samodzielnie wyekstrahowali powyższe dane dla abemacyklibu z publikacji EPAR i dla rybocyklibu z publikacji Hortobagyi 2018.

W przypadku wyników analiz cząstkowych w badaniach MONARCH-3 (ABE + NSAI vs NSAI + PLC), MONALEESA-2 (RYB + NSAI vs NSAI + PLC) i PALOMA-1 (PAL + NSAI vs NSAI + PLC), raportowano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego między badanymi grupami. W przypadku stosowania ABE + NSAI w okresie 26,7 mies. trwania badania wystąpiły 63 (19%) zgony, natomiast w przypadku stosowania RYB w 26,4 mies. okresie obserwacji wystąpiło 50 (15%) zgonów. W przypadku stosowania PAL zgon wystąpiło u 19 (23%) pacjentów w okresie 33,3 mies. obserwacji.

Nie odnaleziono danych z analiz cząstkowych dotyczących OS dla badania PALOMA-2 (PAL + NSAI vs PLC vs NSAI).

Tabela 13. Wyniki dotyczące oceny przeżycia całkowitego (OS) w badaniach MONARCH-3, MONALEESA-2, PALOMA 1 i 2

Porównanie	Badanie	Mediana okresu obserwacji (mies.)	Interwencja		Komparator		HR (95%CI), wartość p
			n/N (%)	Mediana (mies.)	n/N (%)	Mediana (mies.)	
Przeżycie całkowite							
ABE + NSAI vs PLC + NSAI	MONARCH-3	17,8	32 (9,8)/328	NR	17 (10)/165	NR	0,97 (bd; bd), bd*, 0,97 (0,539; 1,751), 0,924 [#]
		26,73	63/328 (19)	NR	30/165 (18)	NR	1,06 (0,683; 1,633), <0,8 [#]
RYB + NSAI vs PLC + NSAI	MONALEESA-2	26,4	50/334 (15)	NR	66/334 (20)	33,0	0,746 (0,517; 1,078), 0,059 [^]
PAL + NSAI vs PLC + NSAI	PALOMA-1	PAL+NSAI: 29,6 NSAI: 27,9	19/84 (23)	37,5	8/81 (10)	33,3	0,813 (0,492; 1,345), 0,42
	PALOMA-2	23	bd	NR	bd	NR	NE

*Dane na podstawie AKL Wnioskodawcy; [#]Dane na podstawie raportu EPAR, data odcięcia zgodna z analizą PFS, uzupełnione przez analityków Agencji; [^] dane na podstawie publikacji Hortobagyi 2018, uzupełnione przez analityków Agencji

Skróty: ABE – abemacyklib, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio), PAL – palbocyklib, RYB – rybocyklib; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy, PLA – placebo; NR – nie osiągnięto, bd – brak danych, NE – niemożliwe do oszacowania

Komentarz analityka: w opracowaniu wnioskodawcy wskazano na brak danych dotyczących wartości przedziału ufności dla oszacowanej miary HR w zakresie przeżycia całkowitego w badaniu MONARCH-3. Niemniej jednak, w opublikowanym raporcie rejestracyjnym (EPAR) dla produktu Verzenios dostępne są wyniki cząstkowych analiz

(ang. interim analysis), w których wskazano zakres przedziału dla przedmiotowego parametru. Powyższe wyniki zostały przedstawione w niniejszej AWA. Jednocześnie, ze względu na niedojrzałość danych dotyczących OS analitycy Agencji zdecydowali o odstąpieniu od przeprowadzenia porównania pośredniego.

- Przeżycie wolne od progresji choroby

Porównania bezpośrednie dla interwencji i komparatorów

W badaniu MONARCH-3 stosowanie schematu ABE + NSAI wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji (zarówno w ocenie badacza, jak i w niezależnej weryfikacji) w porównaniu z grupą stosującą NSAI. Mediana czasu do progresji choroby (w ocenie badacza) wyniosła 28,2 mies. w grupie stosującej ABE + NSAI oraz 14,8 mies. w grupie NSAI (różnica ok. 13 mies., HR= 0,540, (95%CI: 0,418; 0,698), p<0,001).

Istotnie statystycznie wydłużenie czasu bez progresji choroby w porównaniu do NSAI raportowano również dla komparatorów w skojarzeniu z NSAI:

- PAL + NSAI vs PLC + NSAI: różnica ok. 10 miesięcy w badaniu PALOMA-1 (HR= 0,488 (95%CI: 0,319; 0,748), p=0,0004) i w badaniu PALOMA-2 (HR= 0,563 (95%CI: 0,461; p= 0,687);
- RYB + NSAI vs PLC + NSAI: różnica ok. 9,3 mies. w badaniu MONALEESA-2 (HR = 0,568 (95%CI:0,457; p= 0,704).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach MONARCH-3, MONALEESA-2, PALOMA 1 i 2

Porównanie	Badanie	Mediana okresu obserwacji (mies.)	Interwencja		Komparator		HR (95%CI), wartość p
			n/N (%)	Mediana (mies.)	n/N (%)	Mediana (mies.)	
Przeżycie wolne od progresji choroby							
ABE + NSAI vs PLC + NSAI	MONARCH-3	26,73	328/138	28,18	165/108	14,76	0,540 (0,418; 0,698), <0,001[^]
RYB + NSAI vs PLC + NSAI	MONALEESA-2	26,4	183/334 (55)	25,3	120/334 (36)	16,0	0,568 (0,457; 0,704), <0,001
PAL+ NSAI vs PLC + NSAI	PALOMA-1	PAL+NSAI: 29,6 NSAI: 27,9	41/84 (48,8)	20,2	59/81 (72,8)	10,2	0,488 (0,319; 0,748), <0,0004
	PALOMA-2	PAL+NSAI: 37,6 NSAI: 37,3	194/444 (43,7)	24,8	137/222 (61,7)	14,5	0,563 (0,461; 0,687), <0,001

[^]ocena badacza

Skróty: ABE – abemacyklib, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio), PAL – palbocykl b, RYB – rybocykl; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy, PLC – placebo;

Porównanie pośrednie

Wyniki porównania pośredniego w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w grupie pacjentów stosujących abemacyklib + NSAI w stosunku do grup stosujących palbocykl + NSAI lub rybocykl + NSAI.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wynik porównania pośredniego metodą Buchera, abemacyklib vs palbocykl, oraz abemacyklib vs rybocykl – przeżycie całkowite, czas wolny od progresji choroby

Badanie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Porównanie pośrednie HR (95%CI), wartość p	
		PFS*	OS
ABE + NSAI vs RYB + NSAI[#]			
MONARCH-3	26,7	0,98 (0,72; 1,34), 0,9087	Nie oszacowano**
MONALEESA-2	26,4		
ABE + NSAI vs PAL+ NSAI[#]			
MONARCH-3	26,7	0,95 (0,68; 1,33), 0,7676	Nie oszacowano**
PALOMA-1	PAL+NSAI: 29, 6		

Badanie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Porównanie pośrednie HR (95%CI), wartość p	
		PFS*	OS
	NSAI: 27,9		
PALOMA-2	PAL+NSAI: 37,6 NSAI: 37,3		

*letrozol – niesteroidowy inhibitor aromatazy stosowany w badaniu; *wynik dla porównania ABE + NSAI vs NSAI z badania MONARCH-3 oceniony przez badaczy;**brak wystarczających danych do przeprowadzenia porównania pośredniego; Skróty: ABE – abemacykl b, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), NSAI – niesteroidowy inhibitor aromatazy, HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PAL – pa bocyklb, RYB – rybocyklb, PLA – placebo

Abemacyklb vs pozostałe komparatory

Analiza skuteczności przeprowadzona przez wnioskodawcę dla pozostałych komparatorów opierała się na porównaniu bezpośrednim skojarzenia abemacyklbu i NSAI z NSAI (badanie MONARCH-3) oraz na porównaniach pośrednich wnioskowanego skojarzenia z tamoksyfenem, eksemestanem i fulwestranem.

Istotne klinicznie punkty końcowe

- Przeżycie całkowite

Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących OS, w AKL wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania pośredniego abemacyklbu w skojarzeniu z NSAI z tamoksyfenem (TAM), eksemestanem (EKS) oraz fulwestranem (FUL) w zakresie przeżycia całkowitego.

- Przeżycie wolne od progresji

W AKL wnioskodawcy przedstawiono dwa warianty obliczeń uwzględniające wynik w zakresie PFS dla porównania ABE + NSAI vs NSAI z badania MONARCH-3 uzyskany na podstawie oceny badacza lub w niezależnej weryfikacji centralnej. Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji u pacjentek stosujących abemacyklb w skojarzeniu z NSAI w porównaniu z eksemestanem (HR=0,54 (0,37; 0,78), p<0,001) oraz z tamoksyfenem (HR=0,39 (0,29; 0,52), p<0,001). Znamienne wyniki na korzyść abemacyklbu + NSAI w porównaniu z fulwestranem uzyskano przy uwzględnieniu w obliczeniach wyniku porównania ABE + NSAI vs NSAI uzyskanego w niezależnej ocenie (HR=0,65 (0,44; 0,94), p=0,022).

Tabela 16. Wyniki porównania abemacyklbu z pozostałymi komparatorami – przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji

Komparator	Badania	Mediana okresu obserwacji (mies.)	HR (95%CI), Wartość p	
			Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Przeżycie całkowite (OS)
Porównanie bezpośrednie				
Niesteroidowy inhibitor aromatazy (NSAI*)	MONARCH-3	26,7	0,540 (0,418; 0,698), <0,001 (wynik oceniany przez badacza)	1,06 (0,683; 1,633), <0,8 [†]
			0,465 (0,339; 0,636), <0,001 (wyn ki niezależnej oceny)	
Porównanie pośrednie^c				
Tamoksyfen (TAM)	MONARCH-3	26,7	0,39 (0,29; 0,52), <0,001^a 0,33 (0,24; 0,47), <0,0001^b	Nie oszacowano**
	North American	17,7		
	TARGET	19		
	PO25	32		Nie oszacowano**
Eksemestan (EKS)	MONARCH-3	26,73	0,54 (0,37; 0,78), 0,001^a 0,46 (0,31; 0,70), <0,0001^b	Nie oszacowano**
	Iwata 2013	całkowity okres badania		
Fulwestrant (FUL)	MONARCH-3,	26,7	0,75 (0,54; 1,04), 0,083 ^a 0,65 (0,44; 0,94), 0,022^b	Nie oszacowano**
	FALCON	FUL: 16,6 NSAI: 13,8		
	FIRST	FUL: 8 vs NSAI: 5,9		

dane na podstawie raportu EPAR uzupełnione przez analityków Agencji;

^a – uwzględniono wynik PFS oceniany przez badacza w badaniu MONARCH-3;

^b – uwzględniono wynik PFS na podstawie niezależnej weryfikacji centralnej w badaniu MONARCH-3;

^c – porównanie pośrednie w oparciu o wynik dla porównania ABE + NSAI vs NSAI z badania MONARCH-3 ocenionego przez badaczy;

*anastrozol lub letrozol;

**brak wystarczających danych do przeprowadzenia porównania pośredniego;

Skróty: PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), OS – przeżycie całkowite; CI – (ang. confidence interval) przedział ufności

- Obiektywna odpowiedź na leczenie

W badaniu MONARCH-3 raportowano istotnie statystycznie wyższą szansę (o 68%) wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie ABE + NSAI w porównaniu do grupy stosującej NSAI + PLC (OR=1,68, 95%CI: 1,15; 2,47, p=0,0076).

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują istotne statystycznie różnice na korzyść schematu ABE + NSAI w stosunku do pacjentów stosujących tamoksyfen. Nie raportowano różnic w porównaniu eksemestanem i fulwestranem w ocenie występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Wybrane wyniki dotyczące porównania abemacyklibu z pozostałymi komparatorami w zakresie odpowiedzi na leczenie przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegółowe wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych przedstawiono w rozdz. 7. i 9. AKL wnioskodawcy.

Tabela 17. Analiza skuteczności abemacyklibu w porównaniu z pozostałymi komparatorami – wybrane punkty końcowe w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie

Komparator	Parametr	Punkt końcowy				
		Obiektywna odpowiedź	Odpowiedź całkowita	Odpowiedź częściowa	Odpowiedź klinicznie istotna	Stabilna postać choroby
Porównanie bezpośrednie						
Niesteroidowy inhibitor aromatazy* (NSAI)	OR (95%CI) wartość p	1,68 (1,15; 2,47) 0,0076	4,63 (0,58; 36,84), 0,1478	1,55 (1,05; 2,27), 0,0256	1,42 (0,92; 2,17), 0,1105	0,65 (0,44; 0,94), 0,0241
	RD* (95%CI) wartość p	12,73 (3,59; 21,87), 0,0064	2,14 (0,01; 4,27), 0,0489	10,59 (1,47; 19,70), 0,0228	6,53 (-1,68; 14,75), 0,1191	-10,67 (-19,95; -1,39), 0,0242
Porównanie pośrednie						
Tamoksyfen (TAM)	OR (95%CI) wartość p	2,24 (1,31; 3,84), 0,0033	7,85 (0,86; 71,37), 0,0674	1,85 (1,19; 2,87), 0,0064	2,00 (1,17; 3,43), 0,0117	0,82 (0,46; 1,48), 0,5161
	RD* (95%CI) wartość p	18,20 (6,81; 29,59); 0,0017	4,49 (0,13; 8,85), 0,0438	13,57 (3,74; 23,40), 0,0068	15,00 (3,49; 26,51), 0,0106	-5,38 (-19,40; 8,64), 0,4519
Eksemestan (EKS)	OR (95%CI) wartość p	1,38 (0,74; 2,56), 0,3132	7,23 (0,47; 111,71), 0,1565	1,22 (0,65; 2,29), 0,5359	1,61 (0,79; 3,29), 0,1881	1,10 (0,59; 2,06), 0,7611
	RD* (95%CI) wartość p	7,85 (-7,21; 22,91), 0,3068	2,97 (-1,00; 6,94), 0,1425	4,88 (-10,08; 19,84), 0,5226	8,87 (-4,35; 22,09), 0,1884	2,35 (-12,86; 17,56), 0,7620
Fulwestrant (FUL)	OR (95%CI) wartość p	1,73 (0,86; 3,49), 0,1247	14,03 (0,27; 727,94), 0,1899	1,53 (0,76; 3,11), 0,2348	1,09 (0,52; 2,28), 0,8136	0,45 (0,23; 0,87), 0,0185
	RD* (95%CI) wartość p	13,40 (-2,28; 29,08), 0,0939	3,11 (-0,29; 6,51), 0,0733	10,29 (5,33; 25,91), 0,1966	0,97 (-14,03; 15,97), 0,8991	-19,95 (-36,44; -3,46), 0,0177

*RD wyrażone w formie punktów procentowych

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); ABE – abemacyklib; EKS – eksemestan; FUL – fulwestrant; HR – iloraz ryzyka; NSAI – niesteroidowy inhibitor; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; TAM – tamoksyfen

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie ABE + NSAI vs RYB+ NSAI; ABE + NSAI vs PAL+ NSAI

W ramach analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego dla abemacyklibu w skojarzeniu w NSAI z palbocyklibem i rybocyklibem w skojarzeniu z NSAI (letrozolem) w zakresie częstości występowania neutropenii, biegunek i dowolnych zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia. Szczegółową analizę bezpieczeństwa w analizie wnioskodawcy ograniczono do biegunek i neutropenii jako najczęstszych działań niepożądanych odpowiednio dla abemacyklibu i palbocyklibu. Wnioskodawca nie odniósł się w uzasadnieniu do częstości występowania powyższych punktów końcowych w przypadku stosowania rybocyklibu.

Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, wyniki porównań pośrednich wskazują na istotnie statystycznie wyniki na korzyść terapii abemacyklibem w skojarzeniu z NSAI, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans oraz jako różnica ryzyka, w porównaniu do rybocyklibu + NSAI (OR=0,48 (95%CI: 0,28; 0,83), p=0,0093; RD=-14,84 (95%CI: -25,62; -4,06), p=0,0070) i palbocyklibu + NSAI (OR=0,42 (95%CI: 0,25; 0,72), p=0,0015; RD=-18,23 (95%CI: 28,78; -7,68), p=0,0007).

Neutropenia

W zakresie częstości występowania neutropenii wyniki porównań pośrednich wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść abemacyklibu w skojarzeniu z NSAI w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka w porównaniu do rybocyklibu + NSAI (RD=-29,32 (95%CI: -37,07; -21,57), p<0,0001) i palbocyklibu + NSAI (-32,32 (95%CI: -39,58; -25,06), p<0,0001). Natomiast istotnych statystycznie wyników porównań nie osiągnięto w przypadku parametru iloraz szans (abemacyklib vs rybocyklib: OR=0,75 (95%CI: 0,21; 2,69), abemacyklib vs palbocyklib: p=0,66; OR=0,64 (95%CI: 0,18; 2,30), p=0,5).

Biegunka

Wyniki analizy bezpieczeństwa w ocenie występowania biegunki wskazują na istotnie statystycznie wyższą szansę występowania biegunki u pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI zarówno w porównaniu do pacjentek stosujących rybocyklib + NSAI (OR=5,09, (95%CI: 2,94; 8,81), p<0,0001; RD=36,18 (95%CI: 25,32; 47,04), p<0,0001), jak i palbocyklib + NSAI (OR=6,19, (95%CI: 3,53; 10,85), p<0,0001, RD=42,14 (95%CI: 31,96; 52,32), p<0,0001).

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 18. Wyniki porównania pośredniego dla komparatorów podstawowych – analiza bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Badanie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	OR (95%CI), wartość p	RD* (95%CI), wartość p
Zdarzenie niepożądane 3. i 4. stopnia	ABE + NSAI vs RYB+ NSAI[#]			
	MONARCH-3	26,73	0,48 (0,28; 0,83), 0,0093	-14,84 (-25,62; -4,06), 0,007
	MONALEESA-2	15,3		
	ABE + NSAI vs PAL + NSAI[#]			
	MONARCH-3	26,73	0,42 (0,25; 0,72), 0,0015	-18,23 (-28,78; -7,68), 0,0007
	PALOMA-1*	29, 6 dla PAL+NSAI 27,9 dla NSAI		
PALOMA-2*	38			
Neutropenia	ABE + NSAI vs RYB+ NSAI[#]			
	MONARCH-3	26,73	0,75 (0,21; 2,69), 0,6578	-29,32 (-37,07; -21,57), <0,0001
	MONALEESA-2	15,3		
	ABE + NSAI vs PAL + NSAI[#]			
	MONARCH-3	26,73	0,64 (0,18; 2,30), 0,4984	-32,32 (-39,58; -25,06), <0,0001
	PALOMA-1*	29, 6 dla PAL+NSAI 27,9 dla NSAI		
PALOMA-2*	38			

Punkt końcowy	Badanie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	OR (95%CI), wartość p	RD* (95%CI), wartość p
Biegunka	ABE + NSAI vs RYB+ NSAI[#]			
	MONARCH-3	26,73	5,09 (2,94; 8,81), <0,0001	36,18 (25,32; 47,04), <0,0001
	MONALEESA-2	15,3		
	ABE + NSAI vs PAL + NSAI[#]			
	MONARCH-3	26,73	6,19 (3,53; 10,85), <0,0001	42,14 (31,96; 52,32), <0,0001
	PALOMA-1	29, 6 dla PAL+NSAI 27,9 dla NSAI		
PALOMA-2	38			

*RD wyrażone w punktach procentowych

[#]w badaniach dla PAL i RYB w grupie kontrolnej stosowano letreazol

Abemacyklib + NSAI vs pozostałe komparatory

Raportowano IS częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, biegunki, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, nudności, łysienia, wymiotów, anemii, bólu brzucha, infekcji i infestacji, leukopenii, neutropenii, zwiększonego poziomu ALT i ASP, wysypki, zmniejszonego apetytu u pacjentek stosujących abemacyklib w porównaniu z NSAI (porównanie bezpośrednie na podstawie badania MONARCH-3).

Wyniki porównania pośredniego wskazują na statystycznie istotną wyższą szansę występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, biegunki, łysienia, nudności i wymiotów u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI w porównaniu do pacjentek stosujących tamoksyfen.

W porównaniu do eskemestanu podczas stosowania abemacyklibu IS częściej u pacjentek występowały zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia. W przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych wyniki dla parametrów OS i RD są niejednoznaczne w zakresie istotności statystycznej różnicy.

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy abemacyklibem a fulwestrantem w zakresie występowania zdarzeń i działań niepożądanych.

W poniższej tabeli zestawiono wybrane punkty końcowe związane z analizą bezpieczeństwa abemacyklibu w porównaniu z pozostałymi komparatorami tj. niesteroidowymi inhibitorami aromatazy, tamoksyfenem, eskemestan i fulwestrantem. Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa abemacyklibu przedstawiono w AKL wnioskodawcy na str. 88-110 oraz 134-154.

Tabela 19. Wyniki porównania abemacyklubu z pozostałymi komparatorami – analiza bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie					
	Niesteroidowy inhibitor aromatazy (NSAI)		Tamoksyfen (TAM)		Eksemestan (EKS)		Fulwestrant (FUL)	
	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
Zdarzenie niepożądane ogółem	4,78 (1,45; 15,77), 0,0102	4,37 (0,62; 8,11), 0,0222	6,46 (1,83; 22,76), 0,0037	7,45 (1,83; 13,07), 0,0094	3,32 (0,81; 13,59), 0,0953	1,01 (-6,86; 8,88), 0,8015	NE	NE
Zdarzenie niepożądane stopnia 3./4.	4,25 (2,79; 6,46), <0,0001	33,57 (25,02; 42,11), <0,0001	NE	NE	4,05 (1,97; 8,34), 0,0001	32,90 (20,63; 45,17), <0,0001	NE	NE
Poważne zdarzenie niepożądane	2,17 (1,32; 3,56), 0,0023	12,62 (5,29; 19,94), 0,0007	NE	NE	2,17 (0,94; 5,03), 0,0707	12,62 (2,09; 23,15), 0,0189	1,89 (0,83; 4,31), 0,1318	10,22 (-3,39; 23,83), 0,1411
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	2,77 (0,61; 12,64), 0,1889	2,12 (-0,48; 4,72), 0,1094	8,15 (0,20; 326,23), 0,2652	3,09 (-0,63; 6,81), 0,1035	0,91 (0,06; 14,07), 0,9469	0,78 (-2,90; 4,46), 0,6782	8,15 (0,20; 326,23), 0,2652	3,09 (-0,63; 6,81), 0,1035
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	10,42 (1,39; 78,38), 0,0228	5,50 (2,63; 8,36), 0,0002	6,32 (0,78; 50,99), 0,0837	3,80 (0,40; 7,20), 0,0286	NE	NE	NE	NE
Biegunka	9,72 (6,29; 15,03), 0,00	49,96 (41,64; 58,29), <0,0001	12,62 (6,56; 24,30), <0,0001	51,64 (42,75; 60,53), <0,0001	NE	NE	NE	NE
Ból pleców	0,98 (0,59; 1,64), 0,9442	-0,25 (-7,18; 6,68), 0,9443	0,95 (0,53; 1,70), 0,8669	-0,75 (-8,96; 7,46), 0,8579	NE	NE	NE	NE
Ból stawów	0,82 (0,51; 1,32), 0,4121	-3,07 (-10,54; 4,40), 0,4211	0,88 (0,49; 1,60), 0,6796	-2,19 (-10,99; 6,61), 0,6259	NE	NE	NE	NE
Łysienie	3,02 (1,75; 5,21), 0,0001	16,34 (9,48; 23,21), <0,0001	4,72 (2,00; 11,13), 0,0004	18,10 (10,76; 25,44), <0,0001	NE	NE	NE	NE
Nudności	2,73 (1,75; 4,24), <0,0001	20,79 (12,58; 28,99), <0,0001	2,58 (1,56; 4,25), 0,0002	19,96 (11,08; 28,84), <0,0001	NE	NE	0,10 (0,01; 1,85), 0,1231	9,90 (-0,43; 20,23), 0,0604
Wymioty	2,89 (1,73; 4,85), 0,0001	17,23 (10,03; 24,43), <0,0001	3,18 (1,57; 6,42), 0,0013	17,88 (10,02; 25,74), <0,0001	NE	NE	0,14 (0,01; 2,48), 0,1780	8,32 (-0,92; 17,56), 0,0777

* RD wyrażone w punktach procentowych

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); NE – nie oszacowano z uwagi na brak odpowiednich danych dotyczących niniejszego punktu końcowego

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie abemacyklibu z rybocyklibem i palbocyklibem w zakresie dwóch punktów końcowych tj. przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, analitycy Agencji zdecydowali o przeprowadzeniu analizy dodatkowej dla punktu końcowego wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Obiektywna odpowiedź na leczenie

Przeprowadzono porównanie pośrednie abemacyklibu + NSAI z rybocyklibem + NSAI i palbocyklibem + NSAI w zakresie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), definiowanej jako sumę odpowiedzi całkowitych oraz częściowych. Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak znamienych różnic w ocenie parametru ORR w grupie pacjentów stosujących abemacyklib w porównaniu do pacjentów stosujących rybocyklib lub palbocyklib w skojarzeniu z NSAI. Szczegóły zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wynik porównania pośredniego abemacyklibu +NSAI z rybocyklibem, palbocyklibem w skojarzeniu z NSAI metodą Buchera – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)

Punkt Końcowy	Badanie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	OR (95%CI), wartość p	RD (95%CI), wartość p
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)	ABE + NSAI vs RYB+ NSAI[#]			
	MONARCH-3	26,73	1,09 (0,66; 1,79), 0,74	-0,01 (-0,10; -0,12), 0,86
	MONALEESA-2	26,4		
	ABE + NSAI vs PAL + NSAI[#]			
	MONARCH-3	26,73	0,83 (0,51; 1,35), 0,46	-0,05 (-0,16; 0,06), 0,39
	PALOMA-1*	PAL+NSAI: 29,6 NSAI: 27,9		
PALOMA-2*	23			

[#]jako NSAI zastosowano w badaniach letrozol;

*na potrzeby porównania pośredniego przeprowadzono metaanalizę wyników badania PALOMA-1 i PALOMA-2

Skrót: ABE – abemacyklib, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), FUL – fulwestrant, OR – ilorzaz szans (ang. odds ratio), PAL – pa bocyklib, PLC – placebo, RYB – rybocyklib; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

4.2.2.2. 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 nieznana. Szczegóły dla zdarzeń występujących często oraz niezbyt często zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 21. 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
Zaburzenia oka	Często	Zwiększone wydzielanie łez	6,8	0,1	0
Zaburzenia naczyniowe	Często	Żylna choroba zakrzepowozatorowa***	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
	Bardzo często	Zmęczenie	40,5	2,3	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 ogólne i stany w miejscu podania		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-palbociclib-kisqali-ribociclib-and-verzenio-abemaciclib-drug-safety-communication-due-rare>

4.3. Komentarz Agencji

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ABE + NSAI względem podstawowych komparatorów, tj. rybocyklibu i palbocyklibu w skojarzeniu z NSAI. W związku z powyższym, w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównania pośredniego. Wyniki analizy klinicznej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii abemacyklibem w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ABE + NSAI) w porównaniu z grupą leczoną NSAI u pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia systemowego oparto o wyniki randomizowanego badania 3-fazy – MONARCH-3. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów zaczerpnięto z badań MONALEESA-2 oraz PALOMA-1 i PALOMA-2 dotyczących odpowiednio rybocyklibu oraz palbocyklibu stosowanych w skojarzeniu z NSAI.

Porównania pośrednie zostały wykonane względem wspólnego komparatora, tj. niesteroidowego inhibitora aromatazy. Opis metodyki przeglądu badań dla rybocyklibu i palbocyklibu oraz wyniki dla porównania z ocenianą interwencją przedstawiono w Aneksie stanowiącym uzupełnienie analiz, przekazany w związku z pismem o niespełnieniu wymagań minimalnych (w analizie pierwotnej wnioskodawcy rybocyklib i palbocyklib nie stanowiły głównych komparatorów). Wyniki porównania z pozostałymi komparatorami tj. anastrozolem, letrozolem, tamoksyfenem, eksemestanem i fulwestrantem, przedstawiono w analizie klinicznej przedłożonej wraz z wnioskiem.

Należy podkreślić, iż uzupełnienie w zakresie analizy klinicznej przedłożone w ramach Aneksu charakteryzuje się poważnymi ograniczeniami metodologicznymi, m.in. brak jest przedstawienia charakterystyk i ocen jakości badań pierwotnych dotyczących rybocyklibu oraz palbocyklibu wykorzystanych w porównaniu pośrednim. Ponadto, przedstawienie wyników porównań pośrednich ograniczono do dwóch punktów końcowych w zakresie skuteczności, tj. PFS i OS oraz w ramach analizy bezpieczeństwa oceny występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, biegunki i neutropenii. Jednocześnie nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętego podejścia.

Główne ograniczenie przedmiotowej analizy klinicznej wnioskodawcy stanowi brak przedstawienia wyników analizy przeżycia całkowitego. Zarówno w badaniu MONARCH-3, MONALEESA-2, jak i PALOMA-2 nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w żadnej z badanych grup. W momencie odcięcia danych, wyniki dotyczące czasu przeżycia nie były wystarczająco dojrzałe by móc wykonać pełną analizę. Końcowe wyniki analizy OS były dostępne jedynie dla badania PALOMA-1. Wyniki dostępnych analiz cząstkowych w badaniach MONARCH-3 (ABE + NSAI vs NSAI + PLC), MONALEESA-2 (RYB + NSAI vs NSAI + PLC) zaprezentowanych przez analityków Agencji oraz wyniki pełnej analizy z badania PALOMA-1 (PAL + NSAI vs NSAI + PLC) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego między badanymi grupami. Należy jednak podkreślić ograniczony charakter wnioskowania na podstawie powyższych badań ze względu na niedojrzałość danych wykorzystanych w oszacowaniu. Jednocześnie, należy zwrócić uwagę, iż w analizie wnioskodawcy wskazano na brak danych dotyczących wartości przedziału ufności dla oszacowanej miary HR w zakresie przeżycia całkowitego w badaniu MONARCH-3. Przedmiotowe dane dostępne były jednak w raporcie rejestracyjnym EPAR produktu Verzenio, w którym wyniki dla OS przedstawione są wraz z określonym zakresem przedziału zarówno dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,8 mies. (uwzględnionej w AKL wnioskodawcy) oraz mediany zgodnej z analizą PFS (tj. 26,73 mies.). Należy zwrócić uwagę, iż powyższe dane nie zostały uwzględnione w AKL wnioskodawcy.

Wyniki porównania pośredniego w zakresie przeżycia wolnego od progresji (pierwszorzędowy punkt końcowy we włączonych badaniach) oraz częstości występowania obiektywnych odpowiedzi na leczenie wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w grupie pacjentów stosujących abemacyklib + NSAI w stosunku do grup stosujących palbocyklib lub rybocyklib w skojarzeniu z NSAI.

Wynik porównania uzyskane w zakresie oceny skuteczności są zgodne z wynikami metaanalizy sieciowej przedstawionej w przeglądzie Petrelli 2019, odnalezionej w ramach aktualizacji wyszukiwania opracowań wtórnych wnioskodawcy. Jednocześnie, należy zauważyć, iż wyniki powyższego opracowania nie zostały opisane w opracowaniu wnioskodawcy.

W analizie zaprezentowano wyniki porównania abemacyklib, rybocyklib oraz palbocyklib w skojarzeniu NSAI stosowanych w pierwszej linii leczenia HR+ zaawansowanego raka piersi przeprowadzonego na podstawie badań MONARCH-3, MONALEESA-2 i PALOMA-2.

W ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej przez wnioskodawcę, wskazano na istotną statystycznie przewagę terapii abemacyklibem w skojarzeniu z NSAI względem rybocyklibu + NSAI, jak i palbocyklibu + NSAI w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia. Jednocześnie należy zauważyć, iż wyniki te nie znajdują potwierdzenia w metaanalizie sieciowej Petrelli 2019, w której raportowano brak znamienych różnic dla przedmiotowego parametru.

W ocenie częstości występowania biegunki, wyniki porównania przedstawionego przez wnioskodawcę wskazują na istotnie statystycznie wyższą szansę występowania biegunki u pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI w porównaniu do pacjentek leczonych rybocyklibem + NSAI, jak i palbocyklibem + NSAI. Natomiast w metaanalizie Petrelli 2019 istotność statystyczną osiągnięto jedynie w porównaniu z palbocyklibem.

Szczegółowe wyniki przeglądu Petrelli 2019 zaprezentowano poniżej.

Tabela 22. Wybrane wyniki dla porównania palbocyklibu i rybocyklibu względem abemacyklibu stosowanych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi na podstawie metaanalizy Petrelli 2019

Porównywane technologie	HR (95%CI)		RR (95%CI)	
	PFS	ORR	Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia ogółem	Biegunka
PAL vs ABE	1,07 (0,75; 1,54)	0,87 (0,63; 1,19)	1,24 (0,84; 1,83)	0,13 (0,02; 0,84)
RYB vs ABE	1,04 (0,71; 1,52)	1,06 (0,77; 1,46)	0,99 (0,70; 1,4)	0,17 (0,02; 1,44)

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 zasadności finansowania produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) stosowanego w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (anastrozol lub letrozol) (NSAI), 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), u pacjentek niezależnie od ich stanu menopauzalnego, bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi, w ramach programu lekowego

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) względem komparatorów podstawowych. Względem pozostałych komparatorów wykonano analizę ilorazu kosztu i efektu (CUR).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję Verzenios (abemacyklib)(ABE) porównano z:

- komparatorami podstawowymi: inhibitorami CDK 4/6: palbocyklibem (PAL) i rybocyklibem (RYB) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (letrozol);
- komparatorami pozostałymi: tamoksyfenem, inhibitorami aromatazy (anastrozol, letrozol), fulwestrantem i eksemestanem.

Perspektywa

- Analiza minimalizacji kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na fakt, iż wniosek dotyczy finansowania leku Verzenios w ramach programu lekowego, brak jest współpłacenia pacjenta.
- Analiza użyteczności kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy – wyniki analizy przedstawiono w rozdziale 5.4 niniejszej analizy.

Horyzont czasowy

- CMA – przyjęto roczny horyzont czasowy (wg wnioskodawcy po roku terapii 60% pacjentek kontynuuje terapię abemacyklibem).
- CUA – przyjęto dożywotni horyzont czasowy (35 lat)

Model

- W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono ocenę kosztów stosowania porównywanych technologii. Pominięto natomiast koszty, które w niewielkim stopniu wpływały na wyniki analizy m.in. koszty działań niepożądanych.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące parametrów analizy podstawowej wykorzystanych w analizie CMA, przeprowadzonej dla komparatorów podstawowych: palbocyklibu i rybocyklibu. Powyższe parametry zostały opisane w Aneksie przekazanym Agencji przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień wymagań minimalnych (Rozdział 7, str. 47-48 Aneksu).

Nie opisano parametrów wykorzystanych w analizie użyteczności kosztów, która została przeprowadzona dla pozostałych komparatorów. Szczegółowe zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie CUA zaprezentowana w rozdziale 2 AE wnioskodawcy.

Skuteczność kliniczna

Założono brak różnic w skuteczności między abemacyklibem a rybocyklibem i palbocyklibem, ze względu na fakt, iż w porównaniu pośrednim przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej wykazano podobne działanie kliniczne.

Dane kosztowe

W ramach AE uwzględniono jedynie dane kosztowe dotyczące kosztów leków. Pominięto koszty, które zdaniem wnioskodawcy w niewielkim stopniu wpływały na wyniki analizy m.in. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo uznano, że koszty leczenia terapią hormonalną tj.: anastrozolem lub letrozolem w przypadku abemacyklibu i koszty leczenia letrozolem w przypadku rybocyklibu i palbocyklibu nie wpływają znacząco na koszty terapii skojarzonej i tym samym pominięto koszty tych leków w analizie.

Koszty ocenianej interwencji

Koszt leku Verzenios (abemacyklib) przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od wnioskodawcy.

Dawkowanie abemacyklibu przyjęto na podstawie najczęściej stosowanej dobowej dawki (ang. prescribed daily dose, PDD), ze względu na brak zdefiniowanej dobowej dawki (DDD) przez WHO. Według ChPL Verzenios abemacyklib w przypadku stosowania w skojarzeniu z terapią hormonalną przyjmuje się 2 razy na dobę.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono również propozycję wprowadzenia umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

Tabela 23. Cena leku Verzenios (abemacyklib) – źródło Aneks do analiz wnioskodawcy

Substancja czynna	Dawka leku [mg]	Ilość w opak. (szt.)	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	Poziom odpł.	Cena 1 dawki (NFZ) [PLN]	PDD	Koszt NFZ/ dzień [PLN]	Koszt NFZ/ rok [PLN]	
Abemacyklib											
	150	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	100	■	■	■	■		■	■	■	■	
	50	■	■	■	■		■	■	■	■	
	150	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	100	■	■	■	■		■	■	■	■	
	50	■	■	■	■		■	■	■	■	

CZN – cena zbytu netto, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PDD – (ang. *prescr bed daily dose*)

Koszty komparatora

W analizie podstawowej oszacowania kosztu palbocyklibu i rybocyklibu dokonano na podstawie cen z obwieszczenia Ministra Zdrowia (obwieszczenie z 30 sierpnia 2019 r.) ze względu na brak dostępnych danych DGL dla tych substancji czynnych (leki refundowane od września 2019 r.).

Podobnie jak dla abemacyklibu dla palbocyklibu i rybocyklibu brak jest określonej DDD na stronie WHO. W związku z powyższym w analizie wnioskodawcy do oszacowań wykorzystano najczęściej stosowaną dawkę (PDD) określoną w charakterystykach produktów leczniczych Ibrance i Kisqali, która dla palbocyklibu odpowiada 1 tabletkę na dobę przez okres 21 dni, po których następuje 7 dniowa przerwa w stosowaniu, a dla rybocyklibu 3 tabletkom dziennie podawanym raz na dobę przez okres 21 dni, po których następuje 7 dni przerwy.

Tabela 24. Cena komparatorów, leków Ibrance (palbocyklib) i Kisqali (rybocyklib) – źródło Aneks do analizy wnioskodawcy

Dawka leku	Ilość w opak. (szt.)	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	Poziom odpłat.	Cena 1 dawki (NFZ) [PLN]	PDD	Koszt NFZ/ dzień [PLN]	Koszt NFZ/ tydz. [PLN]	Koszt NFZ/ rok* [PLN]
Ibrance (palbocyklib)										
100 mg	21	9 869,04	10 362,49	10 362,49	bezpłatny	493,45	1	493,45	3 454,16	134 712,37
125 mg	21	9 869,04	10 362,49	10 362,49		493,45	1	493,45	3 454,16	134 712,37
75 mg	21	9 869,04	10 362,49	10 362,49		493,45	1	493,45	3 454,16	134 712,37
Kisqali (rybocyklib)										
200 mg	63	11 826,00	12 417,30	12 417,30	bezpłatny	197,10	3	591,30	4 139,10	161 424,90

*według oszacowań wnioskodawcy leki Ibrance i Kisqali stosuje się przez 39 tyg. w roku

CZN – cena zbytu netto, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PDD – (ang. prescr bed daily dose)

Dyskontowanie

Analiza minimalizacji kosztów obejmuje jedynie roczny horyzont czasowy, w związku z czym w analizie nie dyskutowano kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy minimalizacji kosztów porównującej ABE z PAL i RYB przedstawione przez wnioskodawcę w Aneksie przedłożonym w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej AE dla porównania ABE vs PAL i RYB (wyniki CMA), perspektywa NFZ

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W AE wnioskodawcy wyznaczono cenę zbytu netto produktu leczniczego Verzenios w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszty technologii opcjonalnych tj. Ibrance i Kisqali.

W związku brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji. Jednocześnie z uwagi na wyniki AKL, wskazujące na zbliżone efekty zdrowotne porównywanych terapii, powyższe podejście jest równoważne z § 5 pkt 2 ppkt 4 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, a oszacowana cena jest równa cenie wynikającej z 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 vs PAL i RYB.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)*	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Cel analizy został określony w dokumencie analizy ekonomicznej, w której przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	<p>Początkowo w analizie wnioskodawcy jako komparatory główne dla abemacyklibu przyjęto tamoksyfen i inhibitory aromatazy, natomiast jako komparatory dodatkowe fulwestrant i eksemestan.</p> <p>Komparatory obrane pierwotnie w AE nie odpowiadały w pełni aktualnej praktyce klinicznej w Polsce, ze względu na fakt, iż od września 2019 r. w ramach programu lekowego B.9 dostępne są dla pacjentów również leki zawierające substancje czynne palbocykl b i rybocykl b, należące do tej samej klasy co abemacyklib (leki te należą do grupy selektywnych inhibitorów CDK 4/6), a więc mające identyczny mechanizm działania.</p> <p>Po przekazaniu uzupełnień w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełniania wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił w Aneksie do analizy analizę minimalizacji kosztów przeprowadzoną względem palbocyklu i rybocyklu. Wnioskodawca przychylił się do stanowiska Agencji, że leki te powinny stanowić komparatory podstawowe.</p> <p>Szczegóły dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6.</p>
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	<p>Jako technikę analityczną dla porównania z komparatorami głównymi wybrano analizę minimalizacji kosztów.</p> <p>Analiza kosztów-żyteczności została przeprowadzona względem pozostałych komparatorów tj.: tamoksyfenu, inhibitorów aromatazy, fulwestrantu i eksemestanu.</p>
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	<p>W analizie minimalizacji kosztów przyjęto perspektywę płatnika publicznego, co jest zasadne ze względu na fakt, iż wnioskowana technologia w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie refundowana w ramach programu lekowego. Równocześnie obrane komparatory także dostępne są w ramach programu lekowego.</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)*	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Wnioskodawca w ramach przeprowadzonego przeglądu dla interwencji wnioskowanej dokonał wyszukiwania w 3 bazach informacji medycznej. W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził przegląd w celu odnalezienia badań porównujących skuteczność wnioskowanej terapii skojarzonej z pałbocyklibem i rybocyklibem, niemniej przegląd ten nie nosił znamion przeglądu systematycznego, gdyż został przeprowadzony tylko w jednej bazie – MEDLINE. Zgodnie z Wytycznymi HTA podstawowymi bazami, które należy przeszukać w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych są: MEDLINE, EMBASE, B blioteka Cochrane.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W CMA przyjęto roczny horyzont czasowy, co zdaniem analityków Agencji stanowi okres wystarczający dla wykazania różnic pomiędzy kosztami analizowanej interwencji a wybranymi głównymi komparatorami: rybocyklibem i pałbocyklibem.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd.	W analizie głównej – minimalizacji kosztów oszacowano jedynie koszty analizowanych technologii.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z Wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd.	W przypadku porównania technologii wnioskowanej z pałbocyklibem i rybocyklibem w ramach analizy minimalizacji kosztów, nie było konieczności przeprowadzenia przeglądu użyteczności. Przegląd użyteczności został przeprowadzony w ramach analizy kosztów-użyteczności.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd.	Wybór zestawów użyteczności został uzasadniony w analizie kosztów-użyteczności.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	NIE	W analizie głównej (CMA) nie przeprowadzono analizy wrażliwości. W analizie kosztów-użyteczności przeprowadzono wielokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

*wyniki oceny podano w odniesieniu do analizy głównej, tj. analizy minimalizacji kosztów której porównano abemacyklib z pałbocyklibem i rybocyklibem.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń analizy minimalizacji kosztów.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca jako technikę analityczną do porównania ABE +NSAI vs PAL + NSAI i RYB + NSAI wybrał minimalizację kosztów. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównania pośrednie ABE + NSAI vs PAL + NSAI i ABE + NSAI vs RYB + NSAI, które wykazało brak istotnych statystycznie różnic między tymi interwencjami w zakresie skuteczności klinicznej. Istotne statystycznie różnice między ABE +NSAI vs PAL + NSAI i RYB + NSAI zidentyfikowano natomiast w zakresie bezpieczeństwa – stosowanie ABE +NSAI wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia biegunki oraz niższym ryzykiem neutropenii i dowolnego zdarzenia niepożądanego 3. i 4. stopnia względem PAL + NSAI i RYB + NSAI. 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 i ChPL Kisqali w przypadku neutropenii przewidują 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. Podkreślić jednak należy, że zdecydowana większość biegunek raportowanych w badaniu MONARCH-3 w grupie stosującej ABE +NSAI (71,8%) była < 3. stopnia i nie zgłaszano biegunek 4. stopnia, natomiast wyniki badania PALOMA-1 wskazują, że neutropenii 3. lub 4. stopnia doświadczyło 54% chorych przyjmujących PAL, a w badaniu PALOMA-2 ok. 67% pacjentów, natomiast w przypadku badania MONALEESA-2, w którym stosowano u pacjentów rybocyklib,

neutropenia 3. lub 4. stopnia wystąpiła u ok. 59% pacjentów. Można więc uznać, że nieuwzględnienie efektów związanych z bezpieczeństwem terapii w analizie ekonomicznej ma charakter konserwatywny.

- W analizie błędnie oszacowano ceny progowe dla leku Verzenios, ze względu na uwzględnienie jako dawki dobowej 1 tabletki leku, co jest niezgodne z ChPL Verzenios, w której jako dobową dawkę leku wskazuje się 2 tabletki.
- Model wnioskodawcy przewiduje, że w horyzoncie rocznym PAL i RYB są stosowane przez 39 tygodni, co wynika z założenia, że rok obejmuje 52 tygodnie. Takie założenie powinno się przekładać na przyjęcie długości roku równej 364 dniom. Tymczasem oszacowanie dot. kosztów ABE uwzględnia horyzont 365-dniowy. Niespójność ta ma charakter konserwatywny, gdyż generuje dłuższy czas stosowania ocenianej interwencji względem komparatora, co przekłada się na koszty tej interwencji. Podobny rodzaj nieścisłości dotyczy oszacowań ceny leku Verzenios, przy której różnica między kosztem stosowania ABE a kosztem stosowania PAL i RYB jest równa zero. W tym przypadku przedstawiono koszt roczny PAL i RYB oszacowany jak wskazano powyżej oraz liczbę dawek PAL i RYB wyznaczoną przy założeniu, że rok ma 365 dni. Ten sposób prowadzi do uzyskania nieznacznie niższej ceny zbytu netto ABE niż przy zachowaniu spójności odnośnie długości uwzględnionych okresów stosowania porównywanych leków (różnica niższa niż 0,3%).
- W AE wnioskodawca nie odniósł się do różnic w zapisach dot. badań diagnostycznych wykonywanych w ramach kwalifikacji do programu i monitorowania leczenia obowiązującego programu lekowego dla PAL i RYB i proponowanego programu dla ABE. Różnice te są jednak niewielkie i nie powinny generować znaczących różnic w kosztach związanych z realizacją programów lekowych, dlatego pominięcie związanych z nimi kosztów w przedłożonym modelu należy uznać za akceptowalne.
- 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 i rybocyklibu. 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 i rybocyklibu. Należy zauważyć, że jedno z odnalezionych przez analityków Agencji źródeł (dla palbocyklibu) było dostępne przed datą przekazania uzupełnienia wymagań minimalnych przez wnioskodawcę.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca nie przedstawił informacji dotyczących przeprowadzenia walidacji wewnętrznej i zewnętrznej.

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

- **Analiza podstawowa – uwzględnienie cen komparatorów na podstawie danych z przetargów szpitalnych**

Ze względu na przyjęcie przez wnioskodawcę danych kosztowych dotyczących leków Ibrance i Kisqali na podstawie Obwieszczenia MZ, co nie odpowiada rzeczywistym cenom powyższych leków, analitycy Agencji

przeprowadzili oszacowania własne, w których przyjęto alternatywne ceny powyższych leków na podstawie danych z przetargów szpitalnych¹.

- cenę leku Ibrance (palbocyklib) przyjęto na podstawie danych pochodzących z przetargów przeprowadzonych przez Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu i Szpital Wojewódzki w Koszalinie – 5748,17 PLN.
- cenę leku Kisqali (rybocyklib) przyjęto na podstawie danych pochodzących z przetargu prowadzonego przez Szpital Wojewódzki w Koszalinie – 5298,05 PLN.

Szczegółowe wyniki w zestawieniu z wynikami scenariusza podstawowego przedstawia poniższa tabela.

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej AE dla porównania ABE vs PAL i RYB (wyniki CMA), perspektywa NFZ

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	ABE	Komparator	ABE	Komparator
ABE vs PAL				
Roczne koszty leków [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
ABE vs RYB				
Roczne koszty leków [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				

- **Analiza progowa – scenariusz uwzględniający ceny komparatorów z Obwieszczenia MZ**

Ze względu na błędne oszacowanie cen progowych w analizie minimalizacji kosztów wnioskodawcy, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, korygujące dzienną dawkę abemacyklibu z 1 tabletki na 2, co jest zgodne z ChPL Verzenios. Pozostałe założenia analizy przyjęto za wnioskodawcą.

- **Analiza progowa – scenariusz uwzględniający ceny komparatorów na podstawie przetargów szpitalnych**

Ze względu na dostępność informacji dotyczących rzeczywistych cen palbocyklibu i rybocyklibu z przetargów szpitalnych, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, w ramach których skorygowano dawkę abemacyklibu (zgodnie z opisem powyżej) oraz uwzględniono ceny komparatorów na podstawie informacji z przetargów szpitalnych. Pozostałe założenia analizy przyjęto za wnioskodawcą.

^{1 1} https://www.skpp.edu.pl/zakup_dostawa_produkту_leczniczego_palbocyklib_i_cholecalciferol_-_2_pakiety_ezp_143_19.html

https://www.swk.med.pl/zamowienia-publiczne/dostawy/leki-z-programow-lekowych-ribociclib-palbociclib-laronidase_pow_221-000-euro.html

5.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Verzenio stosowanego w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (anastrozolem lub letrozolem) w leczeniu pacjentek z rakiem piersi wykazującego ekspresję receptora HR i niewykazującego ekspresji receptora HER2 w ramach programu lekowego B.9.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną z zastosowaniem techniki minimalizacji kosztów (CMA), zakładając brak różnic w efektywności klinicznej między technologią wnioskowaną a palbocyklibem w skojarzeniu z NSAI i rybocyklibem w skojarzeniu z NSAI (wnioskodawca w porównaniu pominął koszty terapii inhibitorów aromatazy).

Ograniczeniem AE wnioskodawcy jest brak uwzględnienia cen komparatorów na podstawie przetargów, a jedynie cen z obowiązującego Obwieszczenia MZ.

Porównania z pozostałymi komparatorami, tj. niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (NSAI), tamoksyfenem, eksemestaniem (EXE) i fulwestrantem (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. Z uwagi na fakt, iż wyniki w perspektywie wspólnej są zbliżone do wyników uzyskanych w perspektywie płatnika publicznego w niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – porównanie z niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (anastrozolem i letrozolem), tamoksyfenem, eksemestaniem i fulwestrantem

Parametr	ABE	NSAI	TMX	EXE	FUL
Koszt całkowity [PLN] bez RSS / z RSS					
Koszt inkrementalny [PLN] bez RSS / z RSS					
Efekt [QALY]					
Efekt inkrementalny [QALY]					
ICUR [PLN/QALY] bez RSS / z RSS					
Progowa CZN* [PLN]					

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

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



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

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wielkości wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją preparatu Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (anastrozol lub letrozol), finansowanym w ramach programu lekowego B.9.

Perspektywa

Analizę przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektyw wspólnej (płatnika i pacjenta), ze względu na dopłaty pacjentów do niektórych leków nierefundowanych w I linii zaawansowanego raka piersi (anastrozol, letrozol, eksemestan).

Horyzont czasowy

Ze względu na czas obowiązywania decyzji refundacyjnej przyjęto dwuletni horyzont czasowy (styczeń 2020 – grudzień 2021).

Struktura i zmiana w rynku

Kluczowe założenia

Zgodnie z uzupełnieniami do analiz złożonymi przez wnioskodawcę, podstawowym komparatorem dla wnioskowanej terapii w modelu wnioskodawcy jest rybocyklib i palbocyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy. W momencie składania wniosku powyższe substancje nie znajdowały się na wykazie leków refundowanych, w związku z czym nie zostały uwzględnione w pierwotnych analizach, w których jako komparatory wnioskodawca wskazał anastrozol, letrozol, eksemestan, tamoksifen, fulwestrant.

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

Warianty analizy

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia zaproponowanej umowy podziału ryzyka.

Oprócz wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet (AWB), wnioskodawca przeprowadził również analizę scenariuszy skrajnych (minimalny i maksymalny) [redacted].

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową dla leku Verzenios (abemacyklib) stosowanego w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy stanowią kobiety chore na raka piersi wykazującego ekspresję HR i niewykazującego ekspresji HER2 w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami [redacted].

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

Koszty

Do kategorii kosztów uwzględnionych w AWB wnioskodawcy należą:

- I. koszty leków
- II. koszty podania leków,
- III. koszty monitorowania leczenia.

W odniesieniu do kosztów podania, ze względu na fakt, że abemacyklib, palbocyklib, rybocyklib, anastrozol, eksemestan, letrozol i tamoksyfen stosowane są w formie doustnych tabletek wnioskodawca przyjął, iż ich podanie nie wiąże się z dodatkowymi kosztami.

Tabela 29. Koszty zaimplementowane w modelu AWB wnioskodawcy

Kategoria		Wartość w modelu [PLN]	Źródło
Abemacykl b – koszt miesięczny	z RSS		Wnioskodawca
	bez RSS		
Palbocykl b – koszt miesięczny		11 256,87	Obwieszczenie MZ
Rybocykl b – koszt miesięczny		13 489,03	Obwieszczenie MZ
Fulwestrant – koszt miesięczny	I miesiąc	5 670,00	Obwieszczenie MZ
	kolejne miesiące	2 835,00	Obwieszczenie MZ
Anastrozol – koszt miesięczny (po progresji)		57,56	Obwieszczenie MZ
Eksemestan – koszt miesięczny		57,68	Obwieszczenie MZ
Letrozol – koszt miesięczny (po progresji)		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 chemioterapia: podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii
Koszt monitorowania w programie lekowym – koszt miesięczny		272,75	Zarządzenie prezesa NFZ nr 2018/075/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe – diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi
Koszty 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
Koszty monitorowania pacjentek leczonych fulwestrantem		270,40	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 2018/056/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie

		szpitalne w zakresie chemioterapia: Okresowa ocena skuteczności chemioterapii
--	--	---

Grupa limitowa

Wnioskodawca wnosi o refundowanie produktu leczniczego Verzenios w ramach oddzielnej grupy limitowej. Jak wskazuje dotychczasowa praktyka Ministerstwa Zdrowia w przedmiotowym wskazaniu, produkty lecznicze stosowane w ramach programów lekowych kwalifikowane są do oddzielnych grup limitowych, pomimo zbliżonych mechanizmów działania i efektów klinicznych (1194.0, Palbocyklib oraz 1195.0, Rybocyklib).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

się do leczenia preparatem Verzenios testowano odpowiednio w ramach wariantu minimalnego i maksymalnego.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

*lek Taltz jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.47. Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Verzenios wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS

W przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Verzenios w populacji docelowej wydatki płatnika publicznego w wariantcie podstawowym

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Abemacyklib + NSAİ				
Pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty sumaryczne				

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy zgodnie z wytycznymi HTA.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia dotyczące finansowania leków przyjęte przez wnioskodawcę były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku. Jednakże należy wskazać, że w przypadku kosztów komparatorów przyjętych w analizie podstawowej w wariancie z RSS właściwe byłoby uwzględnienie cen komparatorów (rybocyklibu i palbocyklibu) pochodzących z dostępnych w domenie publicznej przetargów na ww. leki. Parametr ten ma kluczowe znaczenie dla wnioskowania o wyniku analizy wpływu na budżet, a przyjęcie niższych cen dla komparatorów nie zostało także przetestowane w ramach analizy wrażliwości.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Zmiany w analizowanym rynku leków zostały przez wnioskodawcę przyjęte arbitralnie. Inna struktura przejęcia rynku nie została przetestowana w ramach analizy wrażliwości, nie przedstawiono także danych rynkowych wskazujących strukturę przejmowania rynku przez abemacykl b pochodzących z innych krajów.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak danych NFZ dotyczących wielkości refundacji inb bitorów CDK 4/6 z uwagi na krótki okres obowiązywania programu lekowego (od września 2019r.).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Wnioskodawca nie przedstawił prognoz odnośnie udziałów w rynku poszczególnych dawek leku Verzenios, w związku z tym zweryfikowanie wielkości dostaw zadeklarowanych we wnioskach nie jest możliwe.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być dostępny bezpłatnie w ramach istniejącego programu lekowego. Komentarz dotyczący poziomu odpłatności zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz dotyczący kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził oszacowania uwzględniając minimalny i maksymalny wariant wielkości populacji. Nie przetestował jednak innych parametrów o wpływie kluczowym na wyniki analizy: ceny komparatorów na podstawie przetargów publicznych, innej struktury przejęcia rynku leków stosowanych w analizowanym wskazaniu.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według analizy wnioskodawcy:

- 

Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

- Ceny komparatorów w wariancie analizy z RSS wnioskodawca zaczerpnął z obwieszczenia MZ. Należy wskazać, że dostępne w domenie publicznej informacje o przetargach publicznych na palbocyklib i rybocyklib wskazują, że leki te kupowane są przez szpitale po cenie istotnie mniejszej niż widniejąca na obwieszczeniu i przyjęta przez wnioskodawcę. W związku z tym oszacowania wnioskodawcy

w wariancie z RSS są znacząco przeszacowane na korzyść wnioskowanej interwencji, co uniemożliwia wiarygodne wnioskowanie na podstawie analizy wnioskodawcy.

W AWB wykorzystane zostały wartości kosztów oszacowane w ramach AE wnioskodawcy, więc ograniczenia dotyczące parametrów kosztowych z AE niniejszej AWA odnoszą się również do AWB.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ przyjęcia skrajnych wielkości oszacowanej populacji na wydatki płatnika związane z refundacją abemacyklibu.

W tabeli poniżej przedstawiono wielkość oszacowanej populacji w zależności od przyjętego wariantu (analiza podstawowa, wariant minimalny, wariant maksymalny).

Tabela 33. Parametr analizy wrażliwości

Warianty	Wartość parametru		
	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Liczebność populacji	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu minimalnego w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Verzenios wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS [redacted] a w przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Verzenios wydatki płatnika publicznego [redacted]

W wariancie maksymalnym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Verzenios wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS [redacted] a w przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wydatki płatnika publicznego [redacted]

Szczegółowe wyniki dla skrajnych wariantów analizy wnioskodawcy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 34. Wariant minimalny oraz maksymalny oszacowań wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy				
Koszty inkrementalne				
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant minimalny				
Scenariusz istniejący				
Abemacyklib	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Abemacyklib + NSAI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na zastrzeżenia analityków Agencji odnośnie przyjętych przez wnioskodawcę w analizie podstawowej kosztów dla komparatorów pochodzących z obwieszczenia MZ, analitycy przeprowadzili oszacowania własne dla wariantu z RSS, uwzględniające przyjęcie ceny komparatorów na podstawie dostępnych danych kosztowych z przetargów szpitalnych²:

- Cena hurtowa brutto palbocyklibu: 5 748,17 PLN
- Cena hurtowa brutto rybocyklibu: 5 298,05 PLN

Tabela 35. Zestawienie wyników kosztów inkrementalnych wariantu wnioskodawcy oraz obliczeń własnych Agencji (analiza podstawowa wariant z RSS)

Koszty inkrementalne wariant z RSS [mln PLN]		
	I rok	II rok
Wariant podstawowy wnioskodawcy		
Koszt inkrementalny	■	■
Obliczenia własne Agencji – uwzględnienie cen dla komparatorów z przetargów		
Abemacyklib	■	■
Koszty pozostałe	■	■
Koszt sumaryczny	■	■
Koszt inkrementalny	■	■

Przeprowadzone oszacowania własne Agencji wskazują, że przyjęcie cen komparatorów z przetargów szpitalnych a nie z obwieszczenia MZ

6.4. Komentarz Agencji

² https://www.skpp.edu.pl/zakup_dostawa_produkту_leczniczego_palbocyklib_i_cholecalciferol_-_2_pakiety_ezp_143_19.html

https://www.swk.med.pl/zamowienia-publiczne/dostawy/leki-z-programow-lekowych-ribociclib-palbociclib-laronidase_pow_221-000-euro.html

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Verzenios wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS

W przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Verzenios w populacji docelowej wydatki płatnika publicznego w wariantcie podstawowym

W swoich oszacowaniach w wariantcie z RSS wnioskodawca zaczerpnął ceny komparatorów z obwieszczenia MZ co prowadzi do znaczącego przeszacowania wyniku analizy na korzyść wnioskowanej interwencji.

Ze względu na powyższe, analitycy przeprowadzili oszacowania własne dla wariantu z RSS, uwzględniające przyjęcie ceny komparatorów na podstawie dostępnych danych kosztowych z przetargów szpitalnych. Uwzględnienie cen dla komparatorów z przetargów publicznych

Na uwagę zasługuje także niepewność odnośnie wielkości populacji, która ma być leczona ocenianą technologią. Warto zwrócić uwagę, że założenia związane ze zmianami w udziałach w rynku przyjęto arbitralnie, a wnioskodawca nie testował przyjęcia alternatywnej wartości tego założenia w analizie wrażliwości.

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

Tabela 36. Uwagi eksperta klinicznego do proponowanego programu lekowego

Ekspert	Uwagi do Programu Lekowego
Dr Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Ekspert wskazał uwagi odnośnie kryteriów kwalifikacji oraz kryteriów wyłączenia. [redacted]

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego różnią się od aktualnie obowiązujących kryteriów włączenia do programu lekowego B.9 dla rybocyklibu i palbocyklibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy [redacted]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Verzenio (abemacyklib) w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy we wskazaniu leczenie HR+ HER2- 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.11.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Verzenio*, *Verzenio*, *abemacyklib*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji. Dwie z 6 rekomendacji było pozytywnych, 2 były pozytywne warunkowo, w dwóch ograniczono populację pacjentów mogących stosować abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy.

W wytycznych NICE 2019, SMC 2019, CADTH 2019 jako jeden z głównych argumentów pozytywnej rekomendacji refundacyjnej wymieniono wydłużenie okresu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w przypadku stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w porównaniu z inhibitorami aromatazy.

Jako warunek pozytywnych rekomendacji CADTH 2019, Zorgninstituut Nederland 2019 wymieniono konieczność obniżenia kosztów abemacyklibu. Również SMC 2019 w uzasadnieniu rekomendacji zwrócił uwagę na konieczność poprawy efektywności kosztowej. W rekomendacji CADTH 2019 pozytywną decyzję uwarunkowano obniżeniem kosztu terapii abemacyklibem do kosztu innych dostępnych inhibitorów CDK 4/6.

W wytycznych G-BA 2019 i HAS 2018 ograniczono populację pacjentek, u których lek może zostać zastosowany do chorych w stanie pomenopauzalnym. Należy jednak podkreślić, iż ChPL Verzenio wskazuje, iż u kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

W dokumentach NICE 2019, CADTH 2019 i HAS 2018 podkreślono brak danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla leku Verzenio (abemacyklib)

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
NICE 2019 Wielka Brytania	W skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w leczeniu HR+, HER2- uprzednio nieleczzonego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi	<p><u>Stanowisko:</u> Abemacykl b w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy jest rekomendowany we wskazaniu rejestracyjnym jako opcja leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego HR+, HER2- raka piersi jako terapia hormonalna pierwszej linii. Abemacyklib jest rekomendowany do stosowania pod warunkiem, że firma wywiąże się z umowy podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Palbocyklib i rybocyklib przyjmowane z inhibitorami aromatazy stanowią zazwyczaj terapie pierwszej linii lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego HR+, HER2- raka piersi. Podobnie jak abemacyklib należą one do inhibitorów kinaz 4/6.</p> <p>Wyniki badań klinicznych wskazują, iż abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy wpływa na wydłużenie PFS, w porównaniu z inhibitorami aromatazy. Nie jest jasne czy abemacyklib wpływa na wydłużenie przeżycia pacjentów, ze względu na brak wyników końcowych badań. Abemacyklib, palbocyklib i rybocyklib charakteryzują inne działania niepożądane, jednakże zdają się mieć podobną skuteczność.</p>	pozytywna

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
SMC 2019 Szkocja	W leczeniu kobiet z HR+, HER2- miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi w skojarzeniu z inhbitorami aromatazy jako hormonoterapia I linii lub po wcześniejszej hormonoterapii.	<u>Stanowisko:</u> Abemacyklib został zaakceptowany do stosowania w ramach NHSScotland. <u>Uzasadnienie:</u> W RCT III fazy przeprowadzonym wśród kobiet z nadekspresją HR+, HER2- zaawansowanym rakiem piersi, abemacykl b w skojarzeniu z inhbitorami aromatazy wpłynął na znaczące wydłużenie PFS w porównaniu z monoterapią inhibitorami aromatazy. SMC zaproponowało poprawę efektywności kosztowej leku.	pozytywna
CADTH 2019 Kanada	W leczeniu HR+, HER2- miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w skojarzeniu z inhbitorami aromatazy u kobiet po menopauzie jako hormonoterapia I linii (przynajmniej 12 miesięcy od zakończenia adiuwantowej terapii hormonalnej).	<u>Stanowisko:</u> Komitet ekspertów pCORD zarekomendował warunkowo refundację abemacyklibu w skojarzeniu z niesteroidowymi inhbitorami aromatazy (NSAI) w leczeniu HR+, HER2- zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi jako pierwszej linii terapii hormonalnej u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia pod warunkiem spełnienia poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> • efektywność kosztowa ulegnie poprawie do akceptowanego poziomu, • koszt abemacyklibu nie powinien przekroczyć kosztu innych dostępnych inhibitorów CDK 4/6. <u>Uzasadnienie:</u> Jako uzasadnienie wskazano, iż stosowanie abemacyklibu w skojarzeniu z NSAI w porównaniu z NSAI stosowanymi w monoterapii wiąże się z korzyścią kliniczną w postaci wydłużonego PFS oraz z poddającym się terapii, istotnym profilem toksyczności. Niemniej eksperci podkreślili brak danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów oraz klinicznie istotną różnicę na korzyść NSAI w zakresie domeny związanej z objawami biegunki z kwestionariusza dotyczącego jakości życia, przy zbliżonym wyniku globalnym. Przy proponowanej cenie abemacyklib został uznany za kosztowo nieefektywny w porównaniu z NSAI. Dodatkowo eksperci uznali, że przy wnioskowanej cenie abemacyklib + NSAI nie może być uznany za kosztowo-efektywny również w porównaniu z pa bocyklibem +NSAI lub rybocyklibem + NSAI z powodu niepewności wynikającej z przeprowadzonego porównania pośredniego pomiędzy abemacyklibem a palbocykl b i rybocyklibem.	pozytywna warunkowa
Zorgnisinsti tuut Niderland 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
GBA, IQWiG 2019 Niemcy	W leczeniu HR+ HER2- miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w skojarzeniu z inhbitorami aromatazy jako hormonoterapia I linii lub u kobiet po uprzedniej terapii hormonalnej.	<u>Stanowisko:</u> Wspólna Komisja Federalna (<i>Gemeinsamer Bundesausschuss GBA</i>) podjęła decyzję o refundacji produktu leczniczego Verzenio (abemacyklib) w skojarzeniu z inhbitorami aromatazy w populacji kobiet po menopauzie z HR+ HER2- miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, które nie stosowały wstępnej terapii hormonalnej. <u>Uzasadnienie:</u> W dokumencie przedstawiono dowody naukowe z badania MONARCH 3, które dotyczyło jedynie ww. populacji pacjentek.	pozytywna z ograniczeniem w populacji
HAS 2018 Francja	W leczeniu raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, HR+ HER2- w skojarzeniu z inhbitorami aromatazy lub fulwestrantem jako terapia hormonalna pierwszego rzutu lub u kobiet, które były wcześniej leczone terapią hormonalną.	<u>Stanowisko:</u> Organizacja rekomenduje refundację leku Verzenio w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (letrozol lub anastrozol) w ramach listy leków wydawanych w aptece i stosowanych w szpitalach w przypadku miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego nowotworu piersi HR+ HER2- w pierwszej linii leczenia hormonalnego lub w przypadku późnego nawrotu po hormonalnej terapii adiuwantowej. Proponowany poziom refundacji: 100% <u>Uzasadnienie:</u> W połączeniu abemacykl bu z inhibitorem aromatazy u kobiet po menopauzie z rakiem HR+ HER2- stwierdzono znaczącą korzyść kliniczną w przypadku wystąpienia pierwszych przerzutów. Jednocześnie wskazano na niewystarczającą korzyść kliniczną uzasadniającą refundację u kobiet w okresie przedmenopauzalnym. HAS wskazał, iż w badaniach nie wykazano poprawy w zakresie przeżycia całkowitego i jakości życia.	pozytywna z ograniczeniem w populacji

pCORD – Pan-Canada Oncology Drug Review, HAS – Haute Autorite de Sante; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicines Consortium

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Belgia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bułgaria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chorwacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cypr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czechy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Estonia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Finlandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Francja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Grecja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hiszpania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Holandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Irlandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Islandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liechtenstein	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Litwa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
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]
Wielka Brytania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Włochy	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2018 rok (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 28.10.2019)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Verzenios jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.08.2019 r., znak PLR.4600.711.2019, PLR.4600.712.2019, PLR.4600.714.2019 (data wpływu do AOTMiT: 30.08.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 50 mg, 70 sztuk, kod EAN 05014602500979
- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 100 mg, 70 sztuk, kod EAN 05014602500986
- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 150 mg, 70 sztuk, kod EAN 05014602500993

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.09.2019 r., znak: OT.4331.49.2019.KO.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.10.2019 r. (pismem z dnia 21.10.2019 r.).

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

W analizach wnioskodawcy jako podstawowy komparator uwzględniono palbocyklib i rybocyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy, ze względu na fakt, że są to substancje refundowane w ramach programu lekowego B.9, jednocześnie mające identyczny mechanizm działania oraz są identycznie pozycjonowane w wytycznych klinicznych. Dodatkowo uwzględnione przez wnioskodawcę komparatory to niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol i letrozol), tamoksyfen, fulwestrant i eksemestan.

Wybór komparatorów w opinii analityków Agencji jest zasadny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa abemacyklibu stosowanego w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (anastrozolem lub letrozolem) u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi:

- miejscowo zaawansowanym lub lokalnie nawrotowym, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania;
- z przerzutami (IV stopień zaawansowania),

u pacjentek niezależnie od ich stanu menopauzalnego, bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi.

Wyniki AKL oparto o porównanie pośrednie ocenianej interwencji z komparatorami podstawowymi tj. palbocyklibem i rybocyklibem stosowanym w skojarzeniu z NSAİ oraz z pozostałymi komparatorami

tj. eksemestanem, fulwestrantem i tamoksyfenem w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.

Do AKL włączono jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące efektywności klinicznej abemacyklibu - MONARCH-3. W badaniu tym, skuteczność i bezpieczeństwo abemacyklibu (ABE) w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI) porównano z placebo stosowanym w skojarzeniu z NSAI.

Przeżycie całkowite

Ze względu na brak szczegółowych wyników dotyczących przeżycia, w AKL wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania pośredniego ABE + NSAI w porównaniu do wybranych komparatorów tj. palbocyklibu + NSAI, rybocyklibu + NSAI, tamoksyfenu, eksemestanu oraz fulwestrantu w zakresie przeżycia całkowitego.

W badaniu MONARCH-3 nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w żadnej z badanych grup. W przypadku stosowania ABE + NSAI w okresie 26,7 mies. trwania badania wystąpiły 63 (19%) zgony, vs 30/165 (18) w grupie NSAI (HR=1,06 (0,683; 1,633), $p < 0,8^{*3}$)

Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki porównania pośredniego w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w grupie pacjentów stosujących abemacyklib + NSAI w stosunku do grup stosujących palbocyklib + NSAI lub rybocyklib + NSAI.

Wyniki porównania pośredniego abemacyklibu stosowanego z NSAI z tamoksyfenem, eksemestanem i fulwestrantem wskazują na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI w porównaniu z eksemestanem (HR=0,54 (0,37; 0,78), $p < 0,001$) oraz z tamoksyfenem (HR=0,39 (0,29; 0,52), $p < 0,001$). Znamienne wyniki na korzyść abemacyklibu + NSAI w porównaniu z fulwestrantem uzyskano przy uwzględnieniu w obliczeniach wyniku porównania ABE + NSAI vs NSAI uzyskanego w niezależnej ocenie (HR=0,65 (0,44; 0,94), $p = 0,022$).

W badaniu MONARCH-3 stosowanie schematu ABE + NSAI wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji (zarówno w ocenie badacza, jak i w niezależnej weryfikacji) w porównaniu z grupą stosującą NSAI. Mediana czasu do progresji choroby (w ocenie badacza) wyniosła 28,2 mies. w grupie stosującej ABE + NSAI oraz 14,8 mies. w grupie NSAI (różnica ok. 13 mies., HR= 0,540, (95%CI: 0,418; 0,698), $p < 0,001$).

Nie odnaleziono badań w zakresie skuteczności praktycznej ocenianej interwencji.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa opierająca się na porównaniu pośrednim abemacyklibu + NSAI z rybocyklibem + NSAI oraz palbocyklibem + NSAI wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej interwencji w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, a także częstości występowania neutropenii. W przypadku częstości występowania biegunek, wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji w porównaniu do ww. komparatorów.

Analiza bezpieczeństwa oparta na bezpośrednim porównaniu abemacyklibu + NSAI z vs NSAI wykazała gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do NSAI m. in. w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4., biegunki, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, nudności, łysienia, wymiotów, anemii, bólu brzucha, infekcji i infestacji, leukopenii, neutropenii, zwiększonego poziomu ALT i ASP, wysypki, zmniejszonego apetytu.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na statystycznie istotną wyższą szansę występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, biegunki, łysienia, nudności i wymiotów u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI w porównaniu do pacjentek stosujących tamoksyfen.

W porównaniu do eksemestanu podczas stosowania abemacyklibu IS częściej u pacjentek występowały zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia. W przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych wyniki dla parametrów OS i RD są niejednoznaczne w zakresie istotności statystycznej różnicy.

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy abemacyklibem a fulwestrantem w zakresie występowania zdarzeń i działań niepożądanych.

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

³ Dane na podstawie raportu EPAR, data odcięcia zgodna z analizą PFS, uzupełnione przez analityków Agencji

Należy również wskazać na komunikat FDA z 13 września 2019 r. dotyczący występowania rzadkiego, lecz ciężkiego zakażenia płuc u pacjentów stosujących leki: Ibrance (palbocyklib), Kisqali (rybocyklib) i Verzenio (abemacyklib). 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.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca dokonał porównania opłacalności stosowania abemacyklibu i podstawowych komparatorów – palbocyklibu i rybocyklibu w populacji docelowej za pomocą analizy minimalizacji kosztów. Według oszacowań wnioskodawcy, w których wykorzystano cenę palbocyklibu pochodzącą z Obwieszczenia MZ, terapia abemacyklibem jest [redacted] od leczenia palbocyklibem o [redacted] w wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS oraz [redacted] w wariantcie bez RSS.

Według oszacowań wnioskodawcy dla porównania z rybocyklibem (cena leku z Obwieszczenia MZ) terapia abemacyklibem jest [redacted] od leczenia rybocyklibem 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] w porównaniu do wyników analizy podstawowej wnioskodawcy.

Obliczenia własne analityków Agencji dla porównania z rybocyklibem uwzględniające jego cenę z przetargów publicznych wykazały [redacted] kosztów dla płatnika publicznego [redacted] w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy.

Według szacunków wnioskodawcy przeprowadzonych w ramach analizy podstawowej, urzędowa cena zbytu, przy której koszt stosowania ABE zrówna się z kosztem stosowania PAL, wynosi [redacted]. Oszacowane ceny są [redacted] od proponowanej urzędowej ceny zbytu ocenianej technologii w wariantcie bez RSS i z RSS. Natomiast urzędowa cena zbytu, przy której koszt ABE zrówna się z kosztem RYB została oszacowana w analizie wnioskodawcy na [redacted], co stanowi cenę [redacted] niż wynikająca z wniosku zarówno w przypadku uwzględnienia, jak i braku uwzględnienia RSS.

Według szacunków własnych analityków Agencji, uwzględniających przyjęcie ceny komparatorów z obwieszczenia i korygujących błędne dawkowanie przyjęte przez wnioskodawcę, urzędowa cena zbytu, przy której koszt stosowania ABE zrówna się z kosztem stosowania PAL, wynosi [redacted]. Oszacowane ceny są [redacted] od urzędowej ceny zbytu ocenianej technologii w wariantcie bez RSS i z RSS wynikającej ze złożonego wniosku. Natomiast urzędowa cena zbytu, przy której koszt ABE zrówna się z kosztem RYB wynosi [redacted] co stanowi cenę [redacted] niż wynikająca z wniosku w przypadku braku uwzględnienia RSS i w przypadku uwzględnienia RSS.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Verzenios w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnienia RSS [redacted]

W przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Verzenios w populacji docelowej wydatki płatnika publicznego w wariantcie podstawowym [redacted]

W swoich oszacowaniach w wariantcie z RSS wnioskodawca zaczerpnął ceny komparatorów z obwieszczenia MZ co prowadzi do znaczącego przeszacowania wyniku analizy na korzyść wnioskowanej interwencji.

Ze względu na powyższe, analitycy przeprowadzili oszacowania własne dla wariantu z RSS, uwzględniające przyjęcie ceny komparatorów na podstawie dostępnych danych kosztowych z przetargów szpitalnych. Uwzględnienie cen dla komparatorów z przetargów publicznych [redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego



Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania wytycznych refundacyjnych odnaleziono 6 rekomendacji, z czego dwie były pozytywne, 2 były pozytywne warunkowo, a pozostałe dwie pozytywne z ograniczeniem populacji pacjentów mogących stosować abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy.


W wytycznych NICE 2019, SMC 2019, CADTH 2019 jako jeden z głównych argumentów pozytywnej rekomendacji refundacyjnej wymieniono wydłużenie okresu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w przypadku stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w porównaniu z inhibitorami aromatazy.



Jako warunek pozytywnych rekomendacji wskazano konieczność obniżenia kosztów abemacyklibu i poprawy efektywności kosztowej (CADTH 2019, SMC 2019). W rekomendacji CADTH 2019 pozytywną decyzję uwarunkowano obniżeniem kosztu terapii abemacyklibem do kosztu innych dostępnych inhibitorów CDK 4/6.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Tabela 39. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<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>Wyjaśnienie: W przeglądzie badań pierwotnych nie uwzględniono publikacji Johnson 2019 (badanie Monarch 3), która była dostępna w formie pełnotekstowej na dzień złożenia wniosku. Ponadto, w ramach przeglądu wytycznych klinicznych nie uwzględniono rekomendacji NCCN 2019.</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.</p> <p>Ponadto, proszę również o aktualizację oszacowania kosztów leków i świadczeń medycznych uwzględniając najnowsze statystyki JGP oraz dane NFZ.</p>	TAK	-
<p>1. AKL nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określonych dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie Wnioskodawcy pominięto przegląd systematyczny Kassem 2017. Ponadto proszę o uwzględnienie w opracowaniu przeglądów oraz raportów HTA takich jak np. Guo 2019, Giuliano 2019, CADTH 2019 opublikowanych po dacie złożenia wniosku.</p> <p>Ponadto, w diagramie podsumowującym selekcję opracowań wtórnych włączonych do Analizy klinicznej, wskazana łączna liczba publikacji włączonych do analizy w oparciu o pełne teksty (tj. 13) nie jest zgodna z różnicą oszacowaną na podstawie liczby wskazanych duplikatów i publikacji wykluczonych na podstawie przeglądu abstraktów i tytułów (tj. 12). Ponadto, w przyczynach wykluczenia wskazano na brak wyników dla skojarzenia z fulwestranem (str. 19 AKL), co nie jest zgodne ocenianą interwencją tj. abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy.</p>	TAK	-
<p>1. Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4, (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> 	TAK	-
<p>2. Analiza podstawowa zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający 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>Wyjaśnienie: W modelu elektronicznym zidentyfikowano błędy w arkuszach dotyczących deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości. Ponadto, nie przedstawiono dokumentu elektronicznego, który umożliwiłby weryfikację oszacowania cen progowych dla wnioskowanych opakowań leku. Proszę o korektę modelu w powyższym zakresie.</p>	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>3. W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <p>a) oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);</p> <p>b) oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);</p> <p>c) kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt 2 (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: w Analizie klinicznej Wnioskodawcy wykazano wyższość ocenianej technologii dowiedzioną w badaniu RCT jedynie w porównaniu do inhibitorów aromatazy, które nie stanowią refundowanego komparatora. Nie przedstawiono RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi w ocenianym wskazaniu komparatorami i tym samym zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3. Ustawy o refundacji, które wymagają oszacowania urzędowej ceny zbytu w sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, tj. produktu leczniczego o najkorzystniejszym współczynniku do uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (przy uwzględnieniu rzeczywistych cen komparatorów w oparciu o dane DGL, a w przypadku braku takich danych - dane z przetargów publicznych).</p>	TAK	-
<p>4. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p>  	TAK	-
<p>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,</p> <p>z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6. ust. 1 pkt. 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W Analizie wpływu na budżet w ramach kosztów inkrementalnych nie wyszczególniono wydatków na refundację wnioskowanej technologii.</p>	Wyjaśniono	-
<p>2. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w punkcie 1-3. 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w punktach 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt. 9 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: 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 + NSAI w porównaniu z komparatorami, w tym np. istotnie statystycznie wyższą częstość wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4. W związku z powyższym, proszę o uzupełnienie oszacowań o koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W analizie wpływu na budżet podano, że założenia dotyczące udziału wnioskowanej technologii w rynku leków obecnie stosowanych przyjęto na</p>	Wyjaśniono	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
podstawie informacji przekazanych przez wnioskodawcę, jednak nie wskazano uzasadnienia oraz pierwotnych źródeł, na których oparto to oszacowanie.		
Dodatkowo		
<p>Ponadto, należy zauważyć, iż w ramach programu lekowego B9. od września bieżącego roku finansowane są również inne substancje czynne z grupy inhibitorów kinaz zależnych od cyklin CDK4 i CDK6 stosowane w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy, tj. palbocyklib oraz rybocykl b. Powyższe substancje stanowią leki o tym samym mechanizmie działania i są identycznie pozycjonowane w wytycznych klinicznych. W związku z powyższym, zwracam się z prośbą o ich uwzględnienie we wszystkich analizach Wnioskodawcy jako podstawowych refundowanych komparatorów dla abemacyklibu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy.</p>	?	<p>Wnioskodawca uzupełnił analizę kliniczną w zakresie wyników porównania skuteczności abemacykl bu, rybocyklibu oraz palbocyklibu, jednak przeprowadzona przez niego analiza cechuje się <u>poważnymi ograniczeniami metodologicznymi oraz wysoką niezgodnością z wytycznymi HTA</u>. Szczegółowy opis ograniczeń analizy wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 4.1.3.2 niniejszej AWA.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie przedstawiono w wyczerpujący sposób informacji o rybocyklibie i palbocyklibie, jako komparatorach dla wnioskowanej interwencji.
- W AKL nie wykazano związku przyjętych zastępczych (surogatowych) punktów końcowych z klinicznie istotnymi punktami końcowym.

Analiza kliniczna

- Przegląd przeprowadzony dla komparatorów podstawowych został przeprowadzony w jednej bazie – MEDLINE. Wnioskodawca pominął bazę Embase i Cochrane.
- Nie przedstawiono wniosków płynących z odszukanych w ramach aktualizacji wyszukiwania opracowań wtórnych i nie omówiono ograniczeń odnalezionych prac.
- Nie przedstawiono charakterystyki badań dla komparatorów głównych.
- Nie wykonano zestawienia tabelarycznego danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa dla wszystkich ocenianych punktów końcowych w badaniach dotyczących komparatorów głównych oraz nie przedstawiono wyników porównania pośredniego dla wszystkich dostępnych punktów końcowych.
- Nie określono parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatorów głównych.
- Nie określono stopnia i/lub przyczyn heterogeniczności wyników badań.
- Nie przeprowadzono porównania pośredniego lub analizy jakościowej dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniach PALOMA-1 i -2, MONALESE-2 oraz MONARCH 3.
- W dyskusji dotyczącej porównania leku Verzenios z głównymi komparatorami nie przedstawiono rezultatów innych analiz dotyczących tego samego problemu.

Analiza ekonomiczna:

- Nie przeprowadzono walidacji wewnętrznej modelu.
- Nie omówiono ograniczeń CMA.
- Nie oszacowano niepewności wyników w CMA.
- Nie przedstawiono dyskusji w odniesieniu do uzyskanych wyników i wniosków w CMA.

Analiza wpływu na budżet:

- Dane kosztowe powinny odzwierciedlać rzeczywisty koszt związany ze stosowaniem ocenianej interwencji i komparatorów, tymczasem wnioskodawca w wariancie AWB z RSS przyjął cenę dla komparatorów pochodzącą z obwieszczenia MZ, mimo dostępu do danych kosztowych dla rybocyklibu i palbocyklibu pochodzących z przetargów szpitalnych, wskazujących, że rzeczywiste koszty ich zakupu są znacznie niższe niż te wskazane w obwieszczeniu MZ, co prowadzi do wnioskowania na korzyść ocenianej interwencji.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bell 2016** Bell T., Crown JP, Lang I, et al., Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer as first-line treatment, *Curr Med Res Opin.* 2016 May;32(5):959-65
- Bonneterre 1999** Therasse P., et al., The added value of the combined evaluation of clinical efficacy, quality of life and cost-effectiveness in a randomized phase III study. Results of an EORTC - NCIC - SAKK neoadjuvant trial in patients with locally advanced breast cancer (LABC)
- Bonneterre 2000** Bonneterre J., et al., Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study, *J Clin Oncol* 18:3748-3757, 2000
- Bonneterre 2012** Author Correction, *Journal of Clinical Oncology*, DOI: 10.1200/JCO.2011.41.3302
- Deng 2018** Deng Y., et al., CDK4/6 Inhibitors in Combination With Hormone Therapy for HRp/HER2Advanced Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, *Clinical Breast Cancer*, Vol. 18, No. 5, e943-53
- Diéras 2019** Diéras V, Harbeck N, Joy AA, Gelmon K, Ettl J, Verma S, & Rugo HS. Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER+/HER2- Advanced Breast Cancer: Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial. *The Oncologist* 2019, 24, 1–12
- Durairaj 2018** Durairaj C, Ruiz-Garcia A, Gauthier ER, Huang X, Lu DR, Hoffman JT, & Zheng J. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer drugs* 2018, 29(3), 271-280
- Ellis 2009** http://cancerres.aacrjournals.org/content/69/2_Supplement/6126 (dostęp: 7.11.2019)
- Ellis 2013** http://cancerres.aacrjournals.org/content/73/24_Supplement/OT3-2-09 (dostęp: 7.11.2019)
- Ellis 2015** Ellis M.J., et al., Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study, *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, 33(32), 2015
- Ellis 2016** Ellis M.J., et al., FALCON: A phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer, *Annals of Oncology* 27 (Supplement 6): vi552–vi587, 2016
- El Rassy 2018** El Rassy E., et al., Different inhibitors for the same target in metastatic luminal breast cancer: is there any difference?, *Future Oncol.*, ahead of print
- Finn 2015** Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, & Shparyk Y. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2015, 16(1), 25-35
- Finn 2016**
- Finn 2016 a** Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, & Gauthier E. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2016, 375(20), 1925-1936
- Finn 2016b** Finn RS, Crown JP, Ettl J, Schmidt M, Bondarenko IM, Lang I, & Kim ST. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Research* 2016, 18(1), 67
- Finn 2019** Finn RS, Liu Y, Zhu Z, Martín M, Rugo HS, Diéras V, & Gauthier E. Biomarker Analyses of Response to Cyclin Dependent Kinase 4/6 Inhibition and Endocrine Therapy in Women With Treatment-Naïve Metastatic Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* 2019, clincanres. 0751.2019
- Giuliano 2019** 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. *The Lancet Oncology* 2019; 20(10), 1360-1369
- Goetz 2015** Goetz M. P., Toi M., et al. MONARCH 3: A Randomized Phase III Study of Anastrozole or Letrozole Plus Abemaciclib, a Cdk4/6 Inhibitor, or Placebo in First-Line Treatment of Women with HR+, Her2- Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast cancer (Mbc). *Journal of clinical oncology.* 2015; 33(15 SUPPL.1)
- Goetz 2017** Goetz M. P., Toi M., et al. MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(32): 3638-3646
- Goetz 2018** http://cancerres.aacrjournals.org/content/78/13_Supplement/CT040 (dostęp: 7.11.2019)
- Goetz 2019** Goetz M.P., et al., MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer, *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, 35(32), 10
- Guo 2019** Guo Q., Lin X., Ye L., Xu R., Dai Y., Zhang Y., & Chen Q. Comparative Efficacy of CDK4/6 Inhibitors Plus Aromatase Inhibitors Versus Fulvestrant for the First-Line Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. *Targeted oncology* 2019; 14(2), 139-148.
- Hortobagyi 2016** Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, & Janni W. Palbociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2016, 375(18), 1738-1748.

- Hortobagyi 2018a** Hortobagyi GN. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Research* 2018, 20(1), 123.
- Hortobagyi 2018b** Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, & Janni W. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 2018, 29(7), 1541-1547.
- Im 2019** Im SA, Mukai H, Park IH, Masuda N, Shimizu C, Kim SB, & Iyer S. Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study. *Journal of Global Oncology* 2019, 5, 1-19
- Janni 2018** Janni W, A ba E, Bachelot T, Diab S, Gil-Gil M, Beck TJ, & Auñón PZ. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer: tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast cancer research and treatment* 2018, 169(3), 469-479
- Johnston 2019** Johnston S., et al., MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer, *npj Breast Cancer* volume 5, Article number: 5 (2019)
- Lee 2018** Lee K.W.C., et al., The impact of ethnicity on efficacy and toxicity of cyclin D kinase 4/6 inhibitors in advanced breast cancer: a meta-analysis, *Breast Cancer Research and Treatment* February 2019, Volume 174, Issue 1, pp 271–278
- Leo 2018** Leo, A.D., et al., MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer, 33. Deutscher Krebskongress Perspektiven verändern Krebs – Krebs verändert Perspektiven Diagnose – Therapie – (Über-)Leben Berlin, 21. – 24. Februar 2018
- 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
- Mouridsen 2001** Mouridsen H., et al., Superior Efficacy of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Study of the International Letrozole Breast Cancer Group, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 19, No 10 (May 15), 2001: pp 2596-2606
- Mouridsen 2001b** Mouridsen H., et al., First-line therapy with letrozole for advanced breast cancer prolongs time to worsening of Karnofsky Performance Status compared with tamoxifen, 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10 - 13, 2001
- Mouridsen 2001c** Mouridsen H., et al., Final survival analysis of the double-blind, randomized, multinational phase III trial of letrozole compared to tamoxifen as first-line hormonal therapy for advanced breast cancer, 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10 - 13, 2001
- Mouridsen 2003a** Mouridsen H., et al., Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, No 11 (June 1), 2003: pp 2101-2109
- Mouridsen 2003b** Mouridsen H., Letrozole versus Tamoxifen as First-Line Treatment for Metastatic Breast Cancer, *Am J Cancer* 2003; 2 Suppl. 1: 7-11
- Mouridsen 2004b** Mouridsen H., Superiority of Letrozole to Tamoxifen in the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Evidence from Metastatic Subgroups and a Test of Functional Ability, *The Oncologist* 2004;9:489-496
- Mukai 2019** Mukai H, Shimizu C, Masuda N, Ohtani S, Ohno S, Takahashi M, & Iwata H. Palbociclib in combination with letrozole in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-2 subgroup analysis of Japanese patients. *International journal of clinical oncology* 2019, 24(3), 274-287
- Nabholtz 2000** Nabholtz J.M., et al., Anastrozole Is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results of a North American Multicenter Randomized Trial, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, No 22 (November 15), 2000: pp 3758-3767
- O'Shaughnessy 2018** O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, & Lindquist D. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast cancer research and treatment* 2018, 168(1), 127-134.
- 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.
- Ramos-Esquivel 2018** Ramos-Esquivel A., et al., Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials, *Breast Cancer*, July 2018, Volume 25, Issue 4, pp 479–488
- Robertson 2009** Robertson J.F.R., et al., Activity of Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg As First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: Results From the FIRST Study, *Clin Oncol* 27:4530-4535, 2009
- Robertson 2010** http://cancerres.aacrjournals.org/content/70/24_Supplement/S1-3 (dostęp: 7.11.2019)
- Robertson 2011** Robertson J.F.R., et al., RESPONSE TO SUBSEQUENT ENDOCRINE THERAPY IN PATIENTS TREATED WITH FULVESTRANT 500MG OR ANASTROZOLE: RESULTS FROM FIRST, *Abstracts / The Breast* 20 (2011) S12–S55
- Robertson 2012** Robertson J.F.R., et al., Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study, *Breast Cancer Res Treat* (2012) 136:503–511
- Robertson 2015** http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/S6-04 (dostęp: 7.11.2019)

Robertson 2016	Robertson J.F.R., et al., Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial, <i>Lancet</i> 2016; 388: 2997–3005
Robertson 2017 b	http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1048 (dostęp: 7.11.2019)
Robertson 2017a	http://cancerres.aacrjournals.org/content/77/4_Supplement/P2-08-02 (dostęp: 7.11.2019)
Robertson 2018	Robertson J.F.R., et al., Health-related quality of life from the FALCON phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg versus anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer, <i>European Journal of Cancer</i> 94 (2018) 206e215
Rugo 2018	Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon D., Martin M, & Bhattacharyya H. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA- 2 trial. <i>Annals of Oncology</i> 2018, 29(4), 888-894
Rugo 2019	Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, & Mori A. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. <i>Breast cancer research and treatment</i> 2019, 174(3), 719-729
Sonke 2018	Sonke GS, Hart LL, Campone M, Erdkamp F, Janni W, Verma S, & Favret AM R bociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. <i>Breast cancer research and treatment</i> 2018, 167(3), 659-669
Vergote 2000	Vergote I., et. al., Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as 1st-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women, <i>European Journal of Cancer</i> 36 (2000) S81±S91
Verma 2018	Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, Campone M, Alba E, Chandiwana D, Janni W. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. <i>Breast cancer research and treatment</i> 2018, 170(3), 535–545
Yardley 2019	Yardley DA, Hart L, Favret A, Blau S, Diab S, Richards D, & Ramaswamy B. Efficacy and Safety of Ribociclib With Letrozole in US Patients Enrolled in the MONALEESA-2 Study. <i>Clinical breast cancer</i> 2019, 19 (4), 268–277

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), <i>Annals of Oncology</i> 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, abémaciclib
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. <i>Oncol Clin Pract</i> 2018
SMC 2019	SMC Assessment: abemaciclib 50mg, 100mg and 150mg tablets, 13.05.2019
Zorgnisinstituut 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 Kisqali	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kisqali
ChPL Verzenio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenio, 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 (rybocykl b) 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 października 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, uwspólnionego 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 rybocyklibem (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna, 08.11.2018 r.
Szczekliak 2018	Szczekliak A. Gajewski P. 2017. Interna Szczekliak. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków, 2018

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Verzenios (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy, [REDACTED], Warszawa, 2019;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Verzenios (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy, [REDACTED], Warszawa, 2019;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Verzenios (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy, [REDACTED], Warszawa, 2019; wersja 2
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet dla leku Verzenios (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy, [REDACTED], Warszawa, 2019; wersja 2
- Zał. 5. Aneks – odpowiedź na minimalne: Verzenios (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy, [REDACTED], Warszawa, 2019