



Opinia nr 83/2019

z dnia 17 października 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50)
w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym,
po zastosowaniu leczenia systemowego, w ramach ratunkowego
dostępu do technologii lekowych**

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym.

Nie odnaleziono badań w populacji pacjentów przed menopauzą, u których rybocyklib stanowiłby kolejną linię leczenia. Jednakże interpretując zapisy ChPL Kisqali można wnioskować, że lek Kisqali może być stosowany we wnioskowanej populacji. Wskazanie to zostało zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków na podstawie dwóch dostępnych badań.

W ramach badania gdzie porównano rybocyklib vs placebo w połączeniu z tamoksyfenem i gosereliną lub niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI) i gosereliną w leczeniu kobiet w wieku przedmenopauzalnym z obecnością receptorów hormonalnych, HER2-ujemnym, zaawansowanym rakiem piersi) wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w populacji ogólnej, gdzie mediana przeżycia nie została osiągnięta w grupie rybocyklibu, a w grupie placebo wynosiła 40,9 miesięcy. Wykazano również wydłużenie



przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej, gdzie mediana nie została osiągnięta w grupie rybocyklibu, a w grupie placebo wynosiła 32,3 miesiący.

W ramach badania, gdzie porównywano rybocyklib w połączeniu z fulwestrantem w leczeniu mężczyzn i kobiet po menopauzie z obecnością receptorów hormonalnych, HER2-ujemnym, zaawansowanym rakiem piersi, którzy nie otrzymali lub otrzymali tylko jedną linię wcześniejszego leczenia hormonalnego wykazano istotnie statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej o 7,7 msc – mediana w grupie rybocyklibu wynosiła 20,5 msc vs 12,8 msc w grupie placebo.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi obok rybocyklibu wskazany jest palbocyklib oraz abemacyklib. Są to leki z grupy inhibitorów CDK 4/6. W wytycznych nie wskazuje się na wybrany lek z grupy inhibitorów CDK 4/6, który byłby najskuteczniejszy lub wykazywałby najlepszy profil bezpieczeństwa.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

W załączniku do zlecenia MZ doprecyzowano, że wskazanie dotyczy populacji w wieku przedmenopauzalnym po leczeniu hormonoterapią.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50). Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. W 2013 r. zarejestrowano w Polsce 17 286 nowych zachorowań (w tym 144 u mężczyzn; współczynnik zachorowalności 44,9/ 100 000) i 5 881 zgony z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 15,3/ 100 000).

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi obok rybocyklibu wskazany jest palbocyklib oraz abemacyklib. Są to leki z grupy inhibitorów CDK 4/6. W wytycznych nie wskazuje się na wybrany lek z grupy inhibitorów CDK 4/6, który byłby najskuteczniejszy lub wykazywałby najlepszy profil bezpieczeństwa.

Palbocyklib oraz abemacyklib, a także rybocyklib, są zarejestrowane w leczeniu HR+, HER2-, raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub w skojarzeniu z fulwestrantem, u kobiet po uprzedniej hormonoterapii w okresie przed- i okołomenopauzalnym.

Założono, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych oraz pacjent nie kwalifikuje się do leczenia palbocyklibem w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”.

Abemacyklib, podobnie jak rybocyklib, nie jest refundowany w omawianym wskazaniu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Rybocyklib jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK – ang. *cyclin-dependent kinase*) 4 i 6, powodując, że wartość ich 50% zahamowania (IC50) wynosi odpowiednio 0,01 (4,3 ng/ml) i 0,039 μM (16,9 ng/ml) w badaniach biochemicznych. Wymienione kinazy są aktywowane po związaniu z D-cyklinami i odgrywają kluczową rolę w szlakach sygnałowych prowadzących do progresji cyklu komórkowego i proliferacji komórek. Kompleks cyklina D-CDK4/6 reguluje postęp cyklu komórkowego poprzez fosforylację białka retinoblastomy (ang. *retinoblastoma protein*, pRb).

Zgodnie z ChPL produkt Kisqali jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. *hormone receptor positive*, HR), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu lub u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne.

U kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym leczenie hormonalne należy stosować w skojarzeniu z agonistami gonadoliberyny (LHRH).

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Nie odnaleziono badań odpowiadających w pełni wnioskowanej technologii.

Interpretując zapisy ChPL Kisqali można wnioskować, że lek Kisqali może być stosowany w populacji pacjentek zgodnej ze zleceniem MZ tj.: „rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego”. Wynika to z zapisu zaktualizowanego dokumentu EPAR (aktualizacja z 30.01.2019 r.) - rozszerzenie wskazania dotyczy leczenia pacjentów z obecnością receptorów hormonalnych (HR+), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2-), chorych na miejscowo zaawansowanego lub z przerzutowego raka piersi, w połączeniu z fulwestrantem dla produktu Kisqali; u kobiet przed lub w okresie okołomenopauzalnym, leczenie hormonalne (inhibitor aromatazy lub fulwestrant) należy łączyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

Rozszerzenie wskazania opiera się na danych z badań:

- MONALEESA-7 – randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy III, w którym stosowano rybocyklib lub placebo w połączeniu z tamoksyfenem i gosereliną lub niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI) i gosereliną w leczeniu kobiet w wieku przedmenopauzalnym z obecnością receptorów hormonalnych, HER2-ujemnym,

zaawansowanym rakiem piersi). Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 34,6 msc. Do badania włączono 672 pacjentów. Dodatkowo w ramach publikacji Im 2019 dostępne były wyniki dla 42 miesięcznego okresu obserwacji (zgodność w odniesieniu do warunku związanego z brakiem menopauzy, brak zgodności co do linii leczenia - zastosowanych wcześniej terapii);

- MONALEESA-3 – randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie rybocyklibu w połączeniu z fulwestrantem w leczeniu mężczyzn i kobiet po menopauzie z obecnością receptorów hormonalnych, HER2-ujemnym, zaawansowanym rakiem piersi, którzy nie otrzymali lub otrzymali tylko jedną linię wcześniejszego leczenia hormonalnego). Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 20,4 msc. Do badania włączono 726 pacjentów; (zgodność w odniesieniu do linii leczenia - zastosowanych wcześniej terapii, brak zgodności co do braku menopauzy)

W ramach powyższych badań skuteczność oceniano na podstawie następujących punktów końcowych:

- CBR – ang. *Clinical benefit rate*, odsetek korzyści klinicznych;
- PFS – ang. *Progression free survival*, przeżycie wolne od progresji;
- ORR – ang. *Objective response ratio*, odsetek obiektywnych odpowiedzi;
- OS – ang. *Overall survival*, przeżycie całkowite;

Celem wskazania siły interwencji posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio* – hazard względny;
- SD – ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe.

Skuteczność

Rybocyklib w połączeniu z tamoksyfemem i gosereliną lub niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI) i gosereliną w leczeniu kobiet w wieku przedmenopauzalnym z obecnością receptorów hormonalnych, HER2-ujemnym, zaawansowanym rakiem piersi)

Zgodnie z wynikami badania MONALEESA-7 stosowanie rybocyklibu vs PLC wiązało się z istotnym statystycznie (uwzględniono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- Wydłużeniem OS:
 - w populacji ogólnej, gdzie mediana przeżycia nie została osiągnięta w grupie rybocyklibu, a w grupie placebo wynosiła 40,9 miesięcy – HR=0,71 (95% CI: 0,54; 0,95). OS w 42 mies. wynosiło 70,2% w grupie rybocyklibu i 46,0% w grupie placebo;
 - w populacji pacjentów otrzymujących wcześniej inhibitor aromatazy, gdzie mediana przeżycia nie została osiągnięta w grupie rybocyklibu, a w grupie placebo wynosiła 40,7 miesięcy – HR=0,70 (95% CI: 0,50; 0,98). OS w 42 mies. wynosiło 69,7% w grupie rybocyklibu i 43,0% w grupie placebo;
- wydłużeniem PFS w populacji ogólnej, gdzie mediana nie została osiągnięta w grupie rybocyklibu, a w grupie placebo wynosiła 32,3 miesięcy – HR=0,69 (95% CI: 0,55; 0,87). Odsetek pacjentów, którzy przeżyli do 42 mies. badania i nie wykazywali progresji choroby podczas leczenia terapią drugiej linii wyniósł 54,6% w grupie rybocyklibu i 37,8% w grupie placebo;
- wyższym odsetkiem odpowiedzi – w grupie otrzymującej rybocyklib wyniósł 40,9%, a w grupie otrzymującej placebo 29,7%;
- wyższym odsetkiem korzyści klinicznych – w grupie otrzymującej rybocyklib wynosi 79,1%, a w grupie otrzymującej placebo 69,7%;

W zakresie oceny jakości życia klinicznie znaczącą (> 5 punktów) poprawę w stosunku do wartości wyjściowej oceny bólu EORTC QLQ-mC30 zaobserwowano już w 8 tygodniu w grupie rybocyklibu, poprawa utrzymywała się (średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej –5,1 [SD 25, 2] w grupie rybocyklibu i –3,5 [23,8] w grupie placebo).

Rybocyklib w połączeniu z fulwestrantem w leczeniu mężczyzn i kobiet po menopauzie z obecnością receptorów hormonalnych, HER2-ujemnym, zaawansowanym rakiem piersi, którzy nie otrzymali lub otrzymali tylko jedną linię wcześniejszego leczenia hormonalnego

Zgodnie z wynikami badania MONALEESA-3 stosowanie rybocyklibu vs PLC wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS:

- w populacji ogólnej o 7,7 msc – mediana w grupie rybocyklibu wynosiła 20,5 msc vs 12,8 msc w grupie placebo, HR=0,593 (95% CI: 0,480; 0,732);
- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, gdzie mediana PFS nie została osiągnięta w grupie otrzymującej rybocyklibu, a w grupie placebo wynosiła 18,3 msc – HR=0,577 (95% CI: 0,415; 0,802);
- w populacji pacjentów, którzy otrzymali do jednej linii wcześniejszej terapii hormonalnej w zaawansowanej chorobie o 5,5 msc – mediana w grupie rybocyklibu wynosiła 14,6 msc vs 9,1 msc w grupie placebo, HR= 0,565 (95%CI: 0,428; 0,744).
- w populacji pacjentów poddawanych leczeniu drugiego rzutu, którzy wcześniej otrzymywały terapię hormonalną o 7,4 msc – mediana w grupie rybocyklibu wynosiła 18,8 msc vs 11,4 msc w grupie placebo, HR=0,539 (95% CI: 0,333; 0,873);

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania MONALEESA-7 dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji zdarzenia niepożądane w obu grupach były spójne ze zdarzeniami przedstawionymi w badaniu MONALEESA-7. Do kluczowych zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia o szczególnym znaczeniu należały: neutropenia (u 63,5% pacjentów w grupie rybocyklibu i 4,5% w grupie placebo), działania toksyczne wątrobowo-żółciowe (odpowiednio u 11% i 6,8%) i wydłużony odstęp QT (odpowiednio u 1,8% i 1,2%).

Zgodnie z ChPL z Kisqali do bardzo często występujących zdarzeń niepożądanych należy: zakażenia, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmniejszony apetyt, ból głowy, zawroty głowy, duszność, kaszel, nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, łysienie, wysypka, świąd, ból pleców, uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, osłabienie, gorączka, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano we wnioskowanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Brak badań *head to head*, porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo rybocyklibu z innymi inhibitorami CDK 4/6 (abemacyklib, palbocyklib) w populacji pacjentek z rakiem piersi w okresie przedmenopauzalnym po zastosowaniu leczenia systemowego.
- Do badania MONALEESA-7 włączono kobiety zarówno w okresie przed- jak i około-menopauzalnym uprzednio nielezione chemioterapią (CTH) systemową lub hormonoterapią systemową w leczeniu zaawansowanej choroby. W związku z tym populacja badania MONALEESA-7 nie w pełni odpowiada populacji zdefiniowanej w zleceniu MZ.

- Do badania MONALEESA-3 włączono mężczyzn i kobiety w wieku pomenopauzalnym z zaawansowanym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, nieleczonych wcześniej terapią hormonalną lub leczonych tylko jednym rzutem leczenia hormonalnego. W związku z tym populacja badania MONALEESA-3 nie w pełni odpowiada populacji zdefiniowanej w zleceniu MZ.
- Brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania rybocyklibu w populacji kobiet w wieku przedmenopauzalnym.

Efektywność technologii alternatywnych

Poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania wybranych komparatorów: palbocyklibu oraz abemacyklibu na podstawie odpowiednich ChPL.

lbrance (palbocyklib)

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu z fulwestrantem w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem kobiet z HR-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym nowotworem piersi nie podlegającym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, niezależnie od ich statusu menopauzalnego, u których progresja choroby nastąpiła po wcześniejszej hormonoterapii w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub leczenia choroby z przerzutami – PALOMA-3.

Zgodnie z wynikami PALOMA-3 stosowanie PAL+FUL vs PLC+FUL wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem o 6,6 msc PFS – mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 11,2 msc vs 4,6 msc, HR= 0,497 (95% CI: 0,398; 0,620).

Oceny objawów zgłaszanych przez pacjentki dokonywano na podstawie kwestionariusza jakości życia (QLQ)-C30 Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) i jego modułu dotyczącego raka piersi (EORTC QLQBR23).

Łącznie 335 pacjentek z grupy przyjmującej palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz 166 pacjentek przyjmujących fulwestrant w monoterapii wypełniło kwestionariusz przed rozpoczęciem badania i podczas co najmniej jednej wizyty po rozpoczęciu badania.

Czas do pogorszenia nasilenia bólu zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia badania do pierwszego pojawienia się ≥ 10 punktowego wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej punktacji określającej nasilenie bólu. Dodanie palbocyklibu do fulwestrantu korzystnie wpłynęło na objawy choroby, istotnie opóźniając czas do wystąpienia nasilenia objawów bólowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i fulwestrant (mediana 8,0 miesięcy w porównaniu do 2,8 miesięcy; HR = 0,64 [95% CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Verzenio (abemacyklib)

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Verzenio stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem oceniano w badaniu fazy 3. MONARCH 2 z losowym doбором chorych prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo u kobiet chorych na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Mediana PFS była istotnie wydłużona w grupie leczonej produktem Verzenio stosowanym w skojarzeniu z fulwestrantem (HR 0,553 [95% CI 0,449; 0,681]); mediana PFS wyniosła 16,4 miesiąca w porównaniu z medianą 9,3 miesiąca w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z fulwestrantem. Wyniki te odpowiadają znaczącemu klinicznie zmniejszeniu ryzyka progresji choroby lub zgonu o 44,7% i wydłużeniu mediany PFS o 7,2 miesiąca u pacjentek leczonych produktem Verzenio stosowanym w skojarzeniu z fulwestrantem. Verzenio stosowany łącznie z fulwestrantem spowodował wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby bez jednoczesnego znaczącego klinicznie lub istotnego pogorszenia jakości życia zależnej od stanu zdrowia.

Dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego w chwili przeprowadzania końcowej analizy PFS (133 zdarzenia odnotowane w obydwu grupach leczenia) były niepełne. Wynik nie był istotny statystycznie.

W szeregu określonych z góry analiz PFS w podgrupach wykazano wyniki zgodne we wszystkich podgrupach pacjentek, w tym w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wieku (<65 lub ≥65 lat), rasy, regionu geograficznego, umiejscowienia zmian chorobowych, oporności na hormonoterapię, obecności mierzalnych zmian chorobowych, statusu ekspresji receptora progesteronowego oraz statusu menopauzalnego. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentek z masywnym rozsiewem choroby z zajęciem narządów mięszkowych, (HR 0,481 [95% CI: 0,369; 0,627]), mediana PFS 14,7 miesiąca w porównaniu z 6,5 miesiąca; u pacjentek z przerzutami wyłącznie w kościach (HR 0,543 [95% CI: 0,355; 0,833]); oraz u pacjentek z mierzalnymi zmianami chorobowymi (HR 0,523 [95% CI: 0,412; 0,644]). U pacjentek w wieku około- i przedmenopauzalnym HR=0,415 (95% CI: 0,246; 0,698); u pacjentek niewykazujących ekspresji receptora progesteronowego HR wyniósł 0,509 (95% CI: 0,325; 0,797).

PFS był również zgodny w podgrupie pacjentek z chorobą miejscowo zaawansowaną lub w stadium z przerzutami, które nie stosowały wcześniej terapii hormonalnej.

Ocena konkurencyjności cenowej

Przedstawiona w Zleceniu MZ wartość netto jednego opakowania preparatu Kisqali á 63 tabl. w dawce 200 mg wynosi [REDACTED]. Schemat dawkowania przedstawiony w Zleceniu MZ jest zgodny z ChPL Kisqali tj. 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. [REDACTED]

Oszacowania kosztu rybocyklibu i palbocyklibu wykonano na podstawie danych zawartych w Zleceniu MZ, Obwieszczeniu MZ oraz odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych. Koszt abemacyklibu określono na podstawie danych zawartych we wniosku refundacyjnym dla leku Verzenio (abemacyklib). Nie odnaleziono komunikatów DGL dot. rzeczywistego kosztu NFZ ponoszonego na refundację rybocyklibu i palbocyklibu.

Oszacowania dokonano z perspektywy NFZ, uwzględniono wyłącznie koszty leków. Nie wzięto pod uwagę m.in.: możliwości przerwania leczenia, modyfikacji dawkowania, kosztów podania leków, kosztów leczenia działań niepożądanych oraz zgonu pacjenta podczas terapii.

Biorąc pod uwagę, iż wszystkie zarejestrowane w Polsce inhibitory CDK 4/6 należy stosować w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub z fulwestrantem, a także z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (w przypadku kobiet w wieku przed- i około menopauzalnym), odstąpiono od szacowania kosztów ww. leków, ze względu na fakt, iż stanowią one koszt nieróżnicujący.

Oszacowany 3 miesięczny koszt leczenia wynosi:

- Rybocyklib:
 - [REDACTED]
 - 37,25 tys. PLN – na podstawie Obwieszczenia MZ;
- Palbocyklib na podstawie Obwieszczenia MZ – 31,09 tys PLN;

Ponadto we wszystkich odnalezionych wytycznych zaleca się ablację lub supresję jajników u kobiet przed menopauzą i prowadzenie terapii tożsamej jak dla kobiet po menopauzie, w której to populacji przeprowadzono największą ilość badań klinicznych.

W polskich zaleceniach z 2018 roku (aktualizacja na dzień 14.02.2019), u chorych z progresją w trakcie leczenia lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym można zastosować tamoksyfen, skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 lub eksemestan w połączeniu z inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR — ewerolimusem.

W rekomendacjach NCCN 2019 wskazano, iż u pacjentek, u których zastosowano uprzednio leczenie hormonalne w ciągu ostatniego roku: zaleca się ablację lub supresję jajników, plus inną terapię hormonalną ± CDK 4/6 inhibitor (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib) lub inhibitor mTOR, przy czym siła zaleceń dla schematu zawierającego inhibitor CDK 4/6 jest wyższa niż dla schematu zawierającego inhibitor mTOR. Dodatkowo w wytycznych przedstawiono szereg możliwych do zastosowania terapii systemowych u pacjentek z ER+ i/lub PR+, HER2- chorobą nawrotową lub w stadium IV.

Europejskie wytyczne ESO-ESMO 2018 wskazują, dodanie inhibitora CDK 4/6 do IA (w wytycznych wymieniono palbocyklib, rybocyklib oraz abemacyklib), u pacjentów poddanych uprzednio lub niepoddanych uprzednio terapii hormonalnej oraz dodanie inhibitora CDK 4/6 do fulwestrantu u pacjentów poddanych uprzednio ET są preferowanymi opcjami leczenia dla kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym z OFS/OFA.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 18.09.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4706.2019.3.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 322/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego oraz raportu nr OT.422.83.2019 Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.