



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

**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**

Nr: OT.422.83.2019

Data ukończenia: 9 października 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.; Eli Lilly Polska Sp. z o.o. i Pfizer Polska Sp. z o.o.).

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland Sp. z o.o.; Eli Lilly Polska Sp. z o.o. i Pfizer Polska Sp. z o.o.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>CDK 4/6</b>	inhibitory kinaz zależnych od cyklin 4 i 6 (ang. cyclin dependent kinase 4/6)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CTH</b>	chemioterapia (ang. chemotherapy)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EORTC</b>	Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
<b>ER</b>	receptor estrogenowy
<b>ER+/-</b>	obecność/brak receptorów estrogenowych
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>HER2</b>	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. Human Epidermal Growth Factor Type 2)
<b>HER2-</b>	Brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HR+</b>	Obecność receptorów hormonalnych (ang. Hormone receptor positive)
<b>HTH</b>	hormonoterapia (hormonotherapy)
<b>IA</b>	Inhibitory aromatazy
<b>ITT</b>	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat Analysis)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba pacjentek, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	liczebność grupy
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>ns-IA, NSAI</b>	niesteroidowe inhibitory aromatazy
<b>ORR</b>	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej (wartość p)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
<b>PR</b>	Receptor progesteronowy
<b>PR+/-</b>	obecność/brak receptorów progesteronowych
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>RECIST</b>	kryteria odpowiedzi oceny na leczenie antynowotworowe (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373.)

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	5
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>14</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>16</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	16
4.2. Technologia wnioskowana .....	17
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii.....	17
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	18
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....</b>	<b>19</b>
<b>6. Wyniki.....</b>	<b>20</b>
6.1. Badania pierwotne.....	20
6.1.1. Analiza skuteczności .....	20
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	22
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	22
6.2.2. Ocena jakości badań.....	23
6.3. Analiza skuteczności .....	23
<b>7. Bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>30</b>
<b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....</b>	<b>33</b>
<b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>34</b>
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>36</b>
<b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>37</b>
<b>12. Opinie ekspertów.....</b>	<b>47</b>
<b>13. Piśmiennictwo .....</b>	<b>48</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>49</b>
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	49
14.2. Diagram selekcji badań .....	50

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego: 18.09.2019 r., PLD.46434.4706.2019.3.AK

---

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Kisqali (rybocyklib), tabletki á 200 mg,
  - Wnioskowane wskazanie:
    - rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego
- 

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
  - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
- 

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ netto za opakowanie

Wniosek złożony na 3 opakowania á 63 tabletki / 3 miesiące terapii

---

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Pismem PLD.46434.4706.2019.3.AK (data wpłynięcia do AOTMiT 18.09.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Kisqali (rybocyklib), tabletki á 200 mg. Wnioskowane wskazanie: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego.

Dodatkowo w załączniku do zlecenia wskazano, że pacjentka jest w wieku przedmenopauzalnym (48 lat), dotychczas leczona 4xAC, następnie HTH, IA+goserelina.

Produkt leczniczy Kisqali nie podlegał dotychczas ocenie Agencji we wskazaniu rak piersi w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego.

W 2018 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie Kisqali w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)” (AWA nr OT.4331.37.2018, zlecenie nr 174/2018 w BIP Agencji). Program lekowy B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” dotyczył leczenia zaawansowanego raka piersi rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy u kobiet w wieku pomenopauzalnym.

### Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

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

### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem otrzymano jedną opinię od dr n. med. Beaty Jagielskiej – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5. „Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją”.

### Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

Jednocześnie zgodnie z ChPL 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).”

Na podstawie powyższego zapisu 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 fulwestranem 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 badania CLEE011E2301\* (randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy III, w którym stosowano LEE011\*\* 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) i badania CLEE011F2301# (randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie rybocyklibu w połączeniu z fulwestranem 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).

W związku z tym punkty 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.1 i 5.3 ChPL zostały zaktualizowane, a ulotka dla pacjenta odpowiednio zaktualizowana.

\*CLEE011E2301 - MONALEESA-7 #CLEE011F2301- MONALEESA-3 \*\* LEE011 - rybocyklib

Źródło: EPAR KISQALI (aktualizacja z 30.01.2019) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali> [dostęp: 08.10.2019].

Jednocześnie należy wskazać, że FDA zarejestrowała lek Kisqali w połączeniu z:

- inhibitorem aromatazy w leczeniu kobiet w okresie przed / okołomenopauzalnym lub pomenopauzalnym z obecnością receptorów hormonalnych (ang. (HR)-positive), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. (HER2)-negative), zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, jako początkową terapię hormonalną; lub
- fulwestranem w leczeniu kobiet po menopauzie z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. HR-positive), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. HER2-negative), jako początkową terapię hormonalną lub po progresji choroby po zastosowaniu terapii hormonalnej.

Źródło: FDA: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/209092s001lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209092s001lbl.pdf) [dostęp w dniu 08.10.2019].

W związku z powyższym do analizy głównej dotyczącej pacjentów z rakiem piersi w okresie przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego włączono:

- RCT MONALEESA-7 (Tripathy 2018, Im 2019).
- RCT MONALEESA-3 (ChPL Kisqali, Slamon 2018).

### MONALEESA-7 (Im 2019)

#### Przeżycie całkowite

Badanie jest kontynuacją badania MONALEESA-7. Łącznie 335 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej rybocyklib i 337 do grupy otrzymującej placebo. Mediana czasu ekspozycji na leczenie w grupie przyjmującej rybocyklib wyniosła około 2 lata, mediana czasu ekspozycji na placebo około 1 roku. W dniu zakończenia badania 173 pacjentów nadal otrzymywało leczenie: 116 z 335 pacjentów (34,6%) w grupie rybocyklibu i 57 z 337 (16,9%) w grupie placebo.

Przeżycie całkowite (OS) w 42 mies. wynosiło 70,2% (95%CI: 63,5 - 76,0) w grupie rybocyklibu i 46,0% (95%CI: 32,0 - 58,9) w grupie placebo. OS było znacznie dłuższe w grupie rybocyklibu niż w grupie placebo, z 29% niższym ryzykiem zgonu (HR=0,71; 95%CI, 0,54; 0,95) u pacjentów przyjmujących rybocyklib. Mediana OS nie mogła zostać oszacowana w grupie rybocyklibu, w grupie placebo wynosiła 40,9 miesięcy (95%CI: 37,8; nie można oszacować). Analizę OS przeprowadzono także w podgrupach określonych zgodnie z otrzymaną terapią hormonalną. W populacji 495 pacjentów, którzy otrzymali inhibitor aromatazy, zmarło 61 z 248 pacjentów (24,6%) w grupie przyjmującej rybocyklib i 80 z 247 (32,4%) pacjentów w grupie placebo. Całkowity czas przeżycia po 42 mies. wśród pacjentów, którzy otrzymali inhibitor aromatazy, wynosił 69,7% (95%CI: 61,3; 76,7) w grupie rybocyklibu i 43,0% (95%CI: 25,9; 59,0) w grupie placebo, HR= 0,70 (95%CI: 0,50; 0,98). Spośród 177 pacjentów, którzy otrzymywali tamoksyfen w grupie rybocyklibu zmarło 22 z 87 pacjentów (25,3%) i 29 z 90 (32,2%) pacjentów w grupie placebo. Po 42 mies. terapii, OS pacjentów, którzy otrzymali tamoksyfen, wynosiło 71,2% (95%CI: 58,0; 80,9) w grupie rybocyklibu i 54,5% (95%CI: 36,0; 69,7) w grupie placebo, [HR= 0,79 (95%CI: 0,45; 1,38)].

#### Kolejne terapie

W sumie 219 pacjentów w grupie rybocyklibu i 280 pacjentów w grupie placebo przerwało leczenie. Odsetek pacjentów którzy otrzymali kolejne terapie przeciwnowotworowe był podobny w obu grupach: 151 pacjentów (68,9%) w grupie rybocyklibu i 205 (73,2%) w grupie placebo. Chemioterapia (22,4% w grupie rybocyklibu i 28,6% w grupie placebo) i terapia hormonalna (odpowiednio dla grup rybocyklibu i placebo: 22,4% i 20,4%) były najczęściej stosowanymi kolejnymi terapiami. Analogi pirymidyny zastosowało 29,7% w grupie



rybocyklibu i 33,6% w grupie placebo, taksany odpowiednio 24,2% i 26,8%. Inhibitory aromatazy (29,2% w grupie rybocyklibu i 27,5% w grupie placebo), antyestrogeny (odpowiednio 23,3% i 25,4%) były najczęstszymi kolejnymi terapiami hormonalnymi. Zastosowanie po leczeniu inhibitorów CDK4/6, w tym palbocyklibu, abemacyklibu i rybocyklibu, było niższe w grupie stosującej uprzednio rybocyklib niż w grupie placebo (10,0% vs. 18,6%). Po 42 mies. szacowany odsetek pacjentów, którzy nie otrzymali jeszcze pierwszej chemioterapii wynosił 65,8% (95%CI: 59,1; 71,7) w grupie rybocyklibu i 49,0% (95%CI: 41,1; 56,3) w grupie placebo [(HR= 0,60; 95%CI: 0,46; 0,77)].

Przeżycie wolne od progresji choroby podczas stosowania kolejnych linii terapii.

Łącznie 287 pacjentów (126 z 335 pacjentów [37,6%] w grupie rybocyklibu i 161 z 337 [47,8%] w grupie placebo) miało progresję choroby podczas przyjmowania kolejnych terapii lub zmarło z innych przyczyny. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli do 42 mies. badania i nie wykazywali progresji choroby podczas leczenia terapią drugiej linii wyniósł 54,6% (95%CI: 46,8; 61,8) w grupie rybocyklibu i 37,8% (95%CI: 28,4; 47,2) w grupie placebo [HR= 0,69; 95%CI: 0,55; 0,87)].

#### MONALEESA-7 (Tripathy 2018)

Wyniki dotyczące skuteczności wykazały statystycznie znamienne poprawę w odniesieniu do PFS u pacjentek otrzymujących rybocyklib + NSAId/tamoksyfen + goserelinę w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi placebo + NSAId/tamoksyfen + goserelinę (HR= 0,553 [95%CI: 0,441; 0,694], p= 9,83x10<sup>-8</sup>) przy klinicznie znaczącym wpływie leczenia. Mediana PFS wyniosła 23,8 miesiąca (95% CI: 19,2; NE) u pacjentek leczonych rybocyklibem plus NSAId/tamoksyfenem plus gosereliną oraz 13,0 miesięcy (95% CI: 11,0; 16,4) u pacjentek otrzymujących placebo plus NSAId/tamoksyfen plus goserelinę.

Wyniki dotyczące PFS oparte na niezależnej, centralnej ocenie radiologicznej dokonanej przy braku znajomości przydziału do grup leczenia i obejmujące losowo dobraną podgrupę około 40% pacjentek poddanych randomizacji potwierdzały wyniki pierwotnej analizy skuteczności opartej na ocenie badacza (HR=0,427; 95% CI: 0,288- 0,633). W chwili przeprowadzania pierwotnej analizy PFS dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były gotowe, przy 89 (13%) zgonach (HR=0,916 [95% CI: 0,601; 1,396]).

Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) według oceny badacza w oparciu o kryteria RECIST w. 1.1. był większy w grupie otrzymującej rybocyklib (40,9%; 95% CI: 35,6; 46,2) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (29,7%; 95% CI: 24,8; 34,6, p=0,00098). Obserwowany odsetek korzyści klinicznych (ang. clinical benefit rate, CBR) był większy w grupie otrzymującej rybocyklib (79,1%; 95% CI: 74,8; 83,5) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (69,7%; 95% CI: 64,8; 74,6, p=0,002).

W analizie podgrupy obejmującej 495 pacjentek, które otrzymywały rybocyklib lub placebo w skojarzeniu z NSAId plus gosereliną, mediana PFS wyniosła 27,5 miesiąca (95% CI: 19,1; NE) w podgrupie otrzymującej produkt rybocyklib plus NSAId i 13,8 miesiąca (95% CI: 12,6; 17,4) w podgrupie otrzymującej placebo plus NSAId [HR=0,569; 95% CI: 0,436; 0,743]. Wyniki uzyskane w podgrupie otrzymującej rybocyklib plus NSAId były spójne we wszystkich podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, rasę, wcześniejszą chemioterapię adjuwantową/neoadjuwantową lub terapię hormonalne, zajęcie wątroby i(lub) płuc oraz chorobę rozlaną ograniczoną do kości.

Wśród wszystkich pacjentów mediana czasu ekspozycji na badany lek (tj. od pierwszej dawki do ostatniej dawki w momencie odcięcia danych) wyniosła 15,2 miesięcy (IQR 9,0–19,8) w grupie rybocyklibu i 12,0 miesięcy (4,6–17,4) w grupie placebo. Najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia była progresja choroby u 122 (36%) z 335 pacjentów w grupie otrzymującej rybocyklib oraz u 174 (52%) z 337 pacjentów w grupie placebo; decyzja pacjenta / lekarza odpowiednio u 22 (7%) i 27 (8%) pacjentów; i zdarzenia niepożądane odpowiednio u 12 (4%) i 10 (3%) pacjentów. Przerwy w przyjmowaniu rybocyklibu lub placebo wystąpiły u 255 (77%) z 333 pacjentów otrzymujących rybocyklib i 126 (38%) z 335 otrzymujących placebo. Zmniejszenie dawki rybocyklibu lub placebo zastosowano u 117 (35%) pacjentów otrzymujących rybocyklib i 21 (6%) otrzymujących placebo, najczęściej z powodu zdarzeń niepożądanych (odpowiednio u 104 [31%] i 17 [5%] pacjentów).

Mediana czasu do ≥10% pogorszenia stanu zdrowia, mierzona ogólnym stanem zdrowia/skalą jakości życia EORTC QLQ-C30, nie została osiągnięta (95% CI 22,2 miesiący - nie osiągnięto) w grupie rybocyklibu w porównaniu z 21,2 miesiąca (95% CI 15,4–23,0 miesiący) w grupie placebo (HR=0,70, 95% CI 0,53–0,92; p=0,004). Klinicznie znaczącą (> 5 punktów) poprawę w stosunku do wartości wyjściowej oceny bólu EORTCQLQ 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).

#### MONALEESA-3 (ChPL Kisqali, Slamon 2018)

Do badania włączono pacjentki otrzymujące leczenie pierwszego i drugiego rzutu (z których u 19,1% występowała choroba rozlana de novo). Przed rozpoczęciem udziału w badaniu 42,7% pacjentek otrzymywało chemioterapię w leczeniu adjuwantowym, a 13,1% pacjentek otrzymywało chemioterapię w leczeniu neoadjuwantowym;

58,5% pacjentek otrzymywało wcześniej terapię hormonalną w leczeniu adjuwantowym, 1,4% pacjentek otrzymywało terapię hormonalną w leczeniu neoadjuwantowym, a 21% pacjentek otrzymywało wcześniej terapię hormonalną z powodu zaawansowanego raka piersi. W badaniu u 21,2% pacjentek występowała choroba ograniczona do kości, a u 60,5% choroba z zajęciem narządów trzewnych.

Badanie osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy podczas analizy pierwotnej przeprowadzonej po wystąpieniu 361 zdarzeń przeżycia bez progresji choroby (PFS) w oparciu o ocenę badacza i przy użyciu kryteriów RECIST w. 1.1 w pełnej analizowanej grupie (wszystkie pacjentki losowo przydzielone do grup terapeutycznych). W pełnej analizowanej grupie wyniki pierwotnej oceny skuteczności wykazywały statystycznie znamienne poprawę w odniesieniu do PFS u pacjentek otrzymujących rybocyklib plus fulwestrant w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi placebo plus fulwestrant (współczynnik ryzyka 0,593, 95% CI: 0,480, 0,732, wartość p w jednostronnym logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją wyniosła  $4,1 \times 10^{-7}$ ) przy szacunkowym 41% zmniejszeniu względnego ryzyka progresji lub zgonu na korzyść grupy otrzymującej rybocyklib plus fulwestrant.

Mediana PFS wyniosła 20,5 miesiąca (95% CI: 18,5; 23,5) u pacjentek leczonych rybocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem oraz 12,8 miesiąca (95% CI: 10,9; 16,3) u pacjentek otrzymujących placebo w skojarzeniu z fulwestrantem [HR= 0,593 (95%CI: 0,480; 0,732; P < .001)].

Spójne efekty leczenia zaobserwowano w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych [HR= 0,577 (95%CI: 0,415; 0,802)], a także u pacjentów, którzy otrzymali do jednej linii wcześniejszej terapii hormonalnej w zaawansowanej chorobie [HR= 0,565 (95%CI: 0,428; 0,744)].

Wyniki dotyczące PFS oparte na niezależnej, centralnej ocenie radiologicznej dokonanej przy braku znajomości przydziału do grup leczenia i obejmujące losowo dobraną podgrupę około 40% pacjentek poddanych randomizacji potwierdzały wyniki pierwotnej analizy skuteczności opartej na ocenie badacza (współczynnik ryzyka 0,492; 95% CI: 0,345; 0,703).

W chwili przeprowadzania pierwotnej analizy PFS dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były gotowe, przy 120 (16,5%) zgonach (HR 0,670 [95% CI: 0,465; 0,964]).

W podgrupie pacjentek, które nie otrzymywały wcześniej leczenia z powodu choroby rozlanej/zaawansowanej, współczynnik ryzyka wyniósł 0,577 (95% CI: 0,415; 0,802), a mediana PFS nie została osiągnięta w grupie otrzymującej rybocyklib i wyniosła 18,3 miesiąca (95% CI: 14,8; 23,1) w grupie placebo.

W podgrupie pacjentek, które wcześniej otrzymały maksymalnie jedną linię leczenia z powodu choroby rozlanej/zaawansowanej, współczynnik ryzyka wyniósł 0,565 (95% CI: 0,428; 0,744), a mediana PFS wyniosła 14,6 miesiąca (95% CI: 12,5; 18,5) i 9,1 miesiąca (95% CI: 6,1; 11,1) odpowiednio w grupie otrzymującej rybocyklib i placebo. W tej podgrupie współczynnik ryzyka dla pacjentek poddawanych leczeniu drugiego rzutu, które wcześniej otrzymywały terapię hormonalną z powodu zaawansowanego raka piersi wyniósł 0,539 (95% CI: 0,333; 0,873) przy medianie PFS wynoszącej 18,8 miesiąca (95% CI: 12,5; NE) i 11,4 miesiąca (95% CI: 3,7; 16,3) odpowiednio w grupie leczonej rybocyklibem i w grupie placebo.

Współczynniki ryzyka oparte na analizie predefiniowanych podgrup pacjentek leczonych rybocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem wykazały spójne korzyści w różnych podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, wcześniejsze leczenie (w chorobie wczesnej lub zaawansowanej), wcześniejsze adjuwantowe/neoadjuwantowe chemioterapie lub terapię hormonalne, zajęcie wątroby i (lub) płuc lub chorobę rozsianą ograniczoną do kości.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

### MONALEESA-7 (Im 2019)

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%).

### MONALEESA-7 (Tripathy 2018)

Spośród zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. (wykrywane u  $\geq 10\%$  pacjentów w każdej z grup) najczęściej raportowano neutropenię (u 203 [61%] z 335 pacjentów w grupie rybocyklibu i u 12 [4%] z 337 pacjentów w grupie placebo), leukopenię (u 48 [14%] i u 4 [1%] pacjentów oraz wzrost aminotransferazy alaninowej u 18 [5%] i u 5 [1%] pacjentów odpowiednio w grupie rybocyklibu i placebo). Gorączka neutropeniczna wystąpiła u siedmiu (2%) z 335 pacjentów w grupie rybocyklibu i u 2 (1%) z 337 pacjentów w grupie placebo. Zakażenia dowolnego stopnia zgłoszono u 156 (47%) z 335 pacjentów w grupie rybocyklibu i u 124 (37%) z 337 pacjentów w grupie placebo. Najczęstsze były zakażenia stopnia 1. lub 2. górnych dróg oddechowych (11% i 9%, odpowiednio dla grup rybocyklibu i placebo), infekcje dróg moczowych (odpowiednio 9% i 8% rybocyklibu i placebo).

Zakażenia stopnia 3. zgłaszano u 13 (4%) z 335 pacjentów w grupie rybocyklibu i u 4 (1%) z 337 pacjentów w grupie placebo. Nie zanotowano zakażeń stopnia 4.

W badaniu obserwowane średnie wydłużenie QTcF względem wartości wyjściowych było o około 10 ms większe w podgrupie stosującej tamoksyfen + placebo niż w podgrupie stosującej NSAİ + placebo, co wskazuje na efekt samego tamoksyfenu na wydłużenie QTcF, co z kolei mogło przyczynić się do uzyskania wartości QTcF obserwowanej w grupie stosującej rybocyklib + tamoksyfen. W grupie otrzymującej placebo wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych wystąpiło u 6/90 (6,7%) pacjentów otrzymujących tamoksyfen i u żadnego pacjenta otrzymującego NSAİ. Wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 14/87 (16,1%) pacjentów otrzymujących rybocyklib + tamoksyfen oraz u 18/245 (7,3%) pacjentów otrzymujących rybocyklib + NSAİ.

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 60 (18%) z 335 pacjentów w grupie rybocyklibu i u 39 (12%) z 337 pacjentów w grupie placebo. Łącznie 15 (4%) z tych zdarzeń w grupie rybocyklibu i 6 (2%) w grupie placebo było związanych z leczeniem. Zanotowano 11 zgonów, w tym u 5 [1%] z 335 pacjentów w grupie rybocyklibu oraz u 6 [2%] z 337 pacjentów w grupie placebo, w trakcie lub 30 dni po leczeniu. Większość zgonów była spowodowana progresją raka piersi (u 3 [1%] pacjentów w grupie rybocyklibu i u 6 pacjentów [2%] w grupie placebo). Pozostałe 2 zgony w grupie rybocyklibu wystąpiły z powodu krwotoku śródczaszkowego w leczeniu przeciwnowotworowym u 1 pacjenta i krwotoku z rany u drugiego pacjenta. Nie zanotowano zgonów związanych z leczeniem.

Najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych było zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (u 7 [2%] z 335 pacjentów w grupie rybocyklibu i u 0 z 337 pacjentów w grupie placebo), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (odpowiednio dla grupy rybocyklibu i placebo u 4 [1%] i u 1 [<1%] pacjentów), uszkodzenie wątroby indukowane leczeniem (odpowiednio dla grupy rybocyklibu i placebo u 3 [1%] i u 1 [<1%]) oraz przedłużone QTcF (odpowiednio dla grupy rybocyklibu i placebo u 1 [<1%] i 2 [1%] pacjentów).

#### Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Ogólną ocenę profilu bezpieczeństwa produktu Kisqali oparto na zestawie danych zbiorczych uzyskanych od 1065 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Kisqali w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym (N=582 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy oraz N=483 w skojarzeniu z fulwestrantem) i którzy zostali włączeni do randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (MONALEESA-2, MONALEESA-7 podgrupa stosująca NSAİ i MONALEESA-3) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego lub rozlanego raka piersi.

Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie produktem Kisqali w zestawie danych zbiorczych z badań III fazy wyniosła 16,5 miesiąca, przy czym u 61,7% pacjentów ekspozycja trwała ≥12 miesięcy.

Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych, bez względu na ich przyczynę, wystąpiło u 37,3% pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w badaniach klinicznych III fazy, niezależnie od leczenia skojarzonego oraz trwałe przerwanie leczenia zgłoszono u 7,0% pacjentów otrzymujących produkt Kisqali i dowolne leczenie skojarzone w badaniach klinicznych III fazy.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi i najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3/4 (zgłaszanymi z częstością odpowiednio ≥20% i ≥2%) w zestawie danych zbiorczych, dla których częstość była wyższa w grupie Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym niż w grupie placebo w dowolnym leczeniu skojarzonym były odpowiednio zakażenia, neutropenia, leukopenia, ból głowy, kaszel, nudności, uczucie zmęczenia, biegunka, wymioty, zaparcie, łysienie i wysypka oraz zakażenia, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, limfopenia, hipofosfatemia i wymioty.

#### **Konkurencyjność cenowa**

Parametr	Rybocyklib		Palbocyklib	Abemacyklib	
Założenia	3 miesiące = 84 dni; 1 rok = 365 dni				
Źródło	Zlecenie MZ <sup>#</sup>	Obwieszczenie MZ <sup>§</sup>	Obwieszczenie MZ <sup>§*</sup>	Dane z Wniosku ref. dla leku Verzenios (abemacyklib) <sup>®^</sup>	
Koszt 3-miesięcznej terapii [tys. PLN]		37,25	31,09		
Koszt rocznej terapii [tys. PLN]		161,87	135,08		

<sup>#</sup>Wartość netto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ.

<sup>§</sup>Dawkowanie na podstawie Zlecenia MZ oraz ChPL Kisqali: Zalecana dawka wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. Leczenie należy

kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

\*Na podstawie ceny hurtowej brutto przedstawionej w Obwieszczeniu MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r. Ibrance (pa bocyklib) – uwzględniono wyłącznie koszty opak. dla dawki 125 mg pa bocyklibu. Koszty opakowań dla wszystkich dawek palbocyklibu w Obwieszczeniu MZ są jednakowe.

\*Dawkowanie na podstawie ChPL Ibrance: Zalecana dawka pa bocyklibu to 125 mg podawane raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni. Leczenie produktem leczniczym Ibrance należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

©Na podstawie danych zawartych we wniosku refundacyjnym dla leku Verzenios (abemacyklib) - Zlecenie 192/2019 i 193/2019 w BIP AOTMiT.

^Dawkowanie na podstawie ChPL Verzenios: 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. Produkt leczniczy Verzenios powinien być przyjmowany nieprzerwanie, dopóki leczenie przynosi pacjentce korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Przedstawiona w Zleceniu MZ wartość netto jednego opakowania preparatu Kisqali á 63 tabl. o mocy 200 mg wynosi [REDAKTOWANE]. 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. [REDAKTOWANE]

### **Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie liczby pacjentek ze wznową/progresją >12 mies. od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej (lub brakiem uzupełniającej HTH) i liczby pacjentek ze wznową/progresją w trakcie lub <12 mies. po zakończeniu adjuwantowej HTH [REDAKTOWANE], oszacowanej w analizie wpływu na budżet dołączonej do wniosku o refundację leku Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem – Zlecenie 107/2017 oraz odsetka pacjentek z rakiem piersi w stadium zaawansowanym w stanie przed- i około menopauzalnym wyznaczonym na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych zawartego w analizie wpływu na budżet dołączonego do wniosku o refundację leku Kisqali (rybocyklib) – Zlecenie 174/2018 tj. [REDAKTOWANE]. Ostatecznie określono, iż liczba pacjentek mogących stosować rybocyklib w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego wynosi [REDAKTOWANE]

Należy ostrożnie interpretować oszacowaną liczebność populacji docelowej. Istnieje niepewność w stosunku do rzeczywistej liczby pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, które kwalifikowałyby się do leczenia rybocyklibem w omawianym wskazaniu. Ekspert kliniczny – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej – dr n. med. Beata Jagielska nie wskazała liczebności populacji docelowej.

Obliczenia dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leków oszacowane w rozdziale nr 9 „Konkurencyjność cenowa”. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego kosztu oraz wielkości populacji.

Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ) leczenia rybocyklibem wyniesie:

- [REDAKTOWANE] (w skali 3 miesięcy);
- [REDAKTOWANE] (w skali 1 roku);

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo**

Jako komparatory wybrano **palbocyklib** oraz **abemacyklib**. Są one wskazywane obok rybocyklibu, jako leki z grupy inhibitorów CDK 4/6, we wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych wydanych po dacie rejestracji preparatu Kisqali (rybocyklib) przez EMA 22 sierpnia 2017 r. (PTOK 2018, NCCN 2019, ESO-ESMO 2018). W wytycznych tych 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 przedniej 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. Brak jest też badań bezpośrednio porównujących abemacyklib, palbocyklib i rybocyklib w leczeniu zaawansowanego raka piersi.



### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem PLD.46434.4706.2019.3.AK (data wpływu do AOTMiT 18.09.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Kisqali (rybocyklib), tabletki á 200 mg. Wnioskowane wskazanie: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego.

Dodatkowo w załączniku do zlecenia wskazano, że pacjentka jest w wieku przedmenopauzalnym (48 lat), dotychczas leczona 4xAC, następnie HTH, IA+goserelina.

Produkt leczniczy Kisqali nie podlegał dotychczas ocenie Agencji we wskazaniu rak piersi w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego.

W 2018 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie Kisqali w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)” (AWA nr OT.4331.37.2018, zlecenie nr 174/2018 w BIP Agencji). Program lekowy B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” dotyczył leczenia zaawansowanego raka piersi rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy u kobiet w wieku pomenopauzalnym.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2018 z dnia 19 listopada 2018 roku</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane 200 mg, 63 tabl., kod EAN: 5909991336769, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Dowody naukowe</p> <p>Rybocyklib jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (ang. cyclindependent kinase, CDK) 4 i 6. Dwie najnowsze wytyczne (ESMO 2018 oraz NCCN 2018) wymieniają rybocyklib, jako jedną z opcji leczenia, we wnioskowanej populacji. W rekomendacjach wydanych wcześniej (ASCO 2016 oraz PTOC 2014) nie odniesiono się do terapii rybocyklibem. Należy zaznaczyć, iż Kisqali (rybocyklib) został zarejestrowany przez EMA 22.08.2017 r.</p> <p>Wnioskodawca wybrał tamoksyfen oraz inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemestan), jako technologie alternatywne do wnioskowanej.</p> <p>Wybór tamoksyfenu oraz inhibitorów aromatazy, jako komparatorów, uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych.</p> <p>W badaniach MONALEESA-2 i PO25 wykazano wyższość dodania rybocyklibu do letrozolu w porównaniu z letrozolem, jedynie w zakresie wydłużenia okresu choroby bez progresji przyjętego za pierwszorzędowy punkt końcowy. Niestety nie wykazano różnic w przeżyciu całkowitym. Analiza eksploracyjna jakości życia sugeruje brak różnic między obiema porównywanymi grupami. Również nie obserwowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla: ogólnej oceny jakości życia, czasu do całkowitego pogorszenia ogólnej jakości życia o co najmniej 10%, oceny jakości życia związanej z występowaniem nudności, wymiotów, biegunki oraz zmęczenia. Zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie leczonej letrozolem i rybocyklibem niż w grupie leczonej letrozolem.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 118/2018 z dnia 21 listopada 2018 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane 200 mg, 63 tabl., kod EAN: 5909991336769, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych rybocyklibu w terapii I linii u kobiet: po menopauzie, z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z obecnością receptorów estrogenowych (ER) lub progesteronowych (PR), tj. z hormonowrażliwym rakiem piersi (HR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 (human epidermal growth factor receptor 2), z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono dwa badania: MONALEESA-2 (porównujące rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem z monoterapią letrozolem) oraz PO25 (porównujące tamoksyfen z letrozolem).</p> <p>Zgodnie z wynikami badania MONALEESA-2 zastosowanie rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem nie wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu do leczenia letrozolem w monoterapii. Nie obserwowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla: ogólnej oceny jakości życia, czasu do całkowitego pogorszenia ogólnej jakości życia o co najmniej 10%, oceny jakości życia związanej z występowaniem nudności, wymiotów, biegunki oraz zmęczenia. Wyniki oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>EORTC QLQ BR23 nie wskazują na różnice istotne klinicznie w zakresie analizowanych domen: obawy przed dalszym pogorszeniem zdrowia, efekty uboczne terapii, martwienie się z powodu utraty włosów. Wykazano natomiast różnice istotne statystycznie w zakresie wydłużenia mediany czasu do progresji choroby (25,3 mies. vs 16,0 mies.). Dodatkowo stwierdzono istotny statystycznie lepszy odsetek pacjentów osiągających częściową odpowiedź na leczenie (PR), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), korzyść kliniczną oraz różnice w odsetku pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby.</p> <p>W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa należy podkreślić, że stosowanie wnioskowanej terapii w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali monoterapię letrozolem wiązało się z prawie dwudziestotrzykrotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 4. stopnia prowadzących do zaprzestania terapii oraz ponad sześćdziesięcioczerokrotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 4 prowadzących do tymczasowego przerwania terapii lub dostosowania dawki leku.</p> <p>Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badania bezpośrednio porównującego wnioskowaną interwencję z tamoksyfenem przeprowadzono porównanie pośrednie, w ramach którego nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie przeżycia całkowitego pacjentek. Wykazano natomiast istotne statystycznie niższe ryzyko wystąpienia progresji choroby oraz wyższy odsetek pacjentów, u których odnotowano: obiektywną odpowiedź na leczenie, korzyść kliniczną, całkowitą odpowiedź i częściową odpowiedź na leczenie. Nie przeprowadzono porównania pośredniego dla punktów końcowych związanych z oceną jakością życia, w badaniu PO25 nie oceniano jakości życia pacjentek.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wnioskowana terapia jest efektywna kosztowo. Jednakże ze względu na brak różnic istotnych statystycznie odnośnie przeżycia całkowitego i jakości życia oraz niepewności związanej z modelowaniem wyników poza horyzont badania wyniki te mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika.</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczące obciążenie finansów płatnika w związku z pozytywną decyzją refundacyjną dla ocenianego produktu leczniczego, przy jednoczesnej istotnej niepewności co do rzeczywistej liczebności populacji docelowej.</p>

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

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

#### Epidemiologia

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

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

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

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

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

#### Obraz kliniczny

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe:

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

#### Rokowanie

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

#### Ocena zaawansowania oraz czynników rokowniczych i predykcyjnych (PUO 2014)

U chorych leczonych pierwotnie z założeniem radykalnym (stadium wczesnego zaawansowania lub zaawansowania miejscowego) obowiązuje ocena zaawansowania klinicznego według anatomicznej



klasyfikacji TNM z 2009 roku. Charakterystyka TNM, łącznie z oceną innych czynników klinicznych, umożliwia określenie rokowania. Do najważniejszych czynników klinicznych o znaczeniu rokowniczym (określenie ryzyka nawrotu lub zgonu) należą:

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

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

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

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

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

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

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

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Kisqali, tabletki á 200 mg, 63 tabl., kod EAN 5909991336769
<b>Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Leki przeciwnowotworowe, inh bitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE42
<b>Substancja czynna</b>	rybocyklib
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego
<b>Dawkowanie</b>	Zlecenie MZ: 3 tabletki raz dziennie przez 21 dni, następnie 7 dni przerwy w cyklu 28 dniowym ChPL: Zalecana dawka wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Produkt Kisqali należy stosować w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg lub innym inhibitorem aromatazy. Inhibitor aromatazy należy przyjmować doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez cały 28-dniowy cykl. Więcej informacji o inhibitorze aromatazy, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Produkt Kisqali można przyjmować z pokarmem lub bez. Należy zachęcać pacjentów do przyjmowania dawki produktu o mniej więcej tej samej porze każdego dnia, najlepiej rano. Jeżeli pacjent zwymiotuje po przyjęciu produktu lub nie przyjmie dawki produktu, nie należy przyjmować dodatkowej dawki produktu tego dnia. Należy przyjąć kolejną przewidzianą dawkę produktu o zwykłej porze.

<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące terapii – 3 opakowania
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Rybocyklib jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (ang. cyclin-dependent kinase, CDK) 4 i 6, powodując, że wartość ich 50% zahamowania (IC50) wynosi odpowiednio 0,01 (4,3 ng/ml) i 0,039 μM (16,9 ng/ml) w badaniach biochemicznych. Wymienione kinazy są aktywowane po związaniu z D-cyklinami i odgrywają kluczową rolę w szlakach sygnałowych prowadzących do progresji cyklu komórkowego i proliferacji komórek. Kompleks cyklina D-CDK4/6 reguluje postęp cyklu komórkowego poprzez fosforylację białka retinoblastomy (ang. retinoblastoma protein, pRb).</p> <p>W warunkach in vitro rybocyklib zmniejszał fosforylację białka pRb prowadząc do zatrzymania fazy G1 cyklu komórkowego i zmniejszając proliferację linii komórkowych raka piersi. W warunkach in vivo monoterapia rybocyklibem prowadziła do regresji guza, co korelowało z zahamowaniem fosforylacji białka pRb.</p> <p>Badania in vivo wykorzystujące model heteroprzeszczepu raka piersi z receptorami estrogenowymi pochodzącego od pacjentów, z leczeniem skojarzonym rybocyklibem i lekami antyestrogenowymi (tj. letrozolem) prowadziły do większego zahamowania wzrostu guza z podtrzymaniem regresji guza i opóźnieniem jego ponownego wzrostu po zaprzestaniu podawania leków w porównaniu ze stosowaniem każdej z tych substancji osobno.</p> <p>W przypadku badań panelu linii komórkowych raka piersi o znanym statusie receptorów estrogenowych, rybocyklib okazał się bardziej skuteczny w liniach komórek raka piersi z receptorami estrogenowymi niż w liniach bez receptorów estrogenowych.</p>

Źródło: ChPL Kisqali, Zlecenie MZ

#### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2017, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>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.</p> <p>U kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym leczenie hormonalne należy stosować w skojarzeniu z agonistami gonadoliberyny (LHRH).</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

[Źródło: ChPL Kisqali]

\*wnioskowane wskazanie mieści się we wskazaniu rejestracyjnym leku Kisqali, tj.: leczenie kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi w okresie przed- lub okołomenopauzalnym.

## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek o objęcie refundacją

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem otrzymano jedną opinię od dr n. med. Beaty Jagielskiej – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej.

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinia eksperta (dr n. med. Beata Jagielska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 4. Proszę ocenić jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem leczenia wnioskowaną technologią)**

Zdolność poruszania się	Samoopieka	Zwykłe czynności	Ból / dyskomfort	Niepokój / przygnębienie
<input type="checkbox"/> Brak problemów z chodzeniem	<input type="checkbox"/> Brak problemów z samoopieką	<input type="checkbox"/> Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	<input type="checkbox"/> Brak niepokoju i przygnębienia
<input checked="" type="checkbox"/> Jakież problemy z chodzeniem	<input checked="" type="checkbox"/> Jakież problemy z samoopieką	<input checked="" type="checkbox"/> Jakież problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowany ból lub dyskomfort	<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowany niepokój lub przygnębienie
<input type="checkbox"/> Brak możliwości chodzenia	<input type="checkbox"/> Brak możliwości mycia lub ubierania się	<input type="checkbox"/> Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Krańcowy ból lub dyskomfort	<input type="checkbox"/> Krańcowy niepokój lub przygnębienie

**Tabela 5. Proszę ocenić jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan uzyskany po leczeniu wnioskowaną technologią)**

Zdolność poruszania się	Samoopieka	Zwykłe czynności	Ból / dyskomfort	Niepokój / przygnębienie
<input type="checkbox"/> Brak problemów z chodzeniem	<input type="checkbox"/> Brak problemów z samoopieką	<input checked="" type="checkbox"/> Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	<input checked="" type="checkbox"/> Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	<input type="checkbox"/> Brak niepokoju i przygnębienia
<input type="checkbox"/> Jakież problemy z chodzeniem	<input type="checkbox"/> Jakież problemy z samoopieką	<input type="checkbox"/> Jakież problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Umiarkowany ból lub dyskomfort	<input type="checkbox"/> Umiarkowany niepokój lub przygnębienie
<input type="checkbox"/> Brak możliwości chodzenia	<input type="checkbox"/> Brak możliwości mycia lub ubierania się	<input type="checkbox"/> Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Krańcowy ból lub dyskomfort	<input type="checkbox"/> Krańcowy niepokój lub przygnębienie

**Tabela 6. Technologie opcjonalne**

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
<b>Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</b>					
Hormonoterapia oraz chemioterapia w zależności od	-	-	Hormonoterapia oraz chemioterapia w zależności od	Rybocyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy u chorych mających wskazania do hormonoterapii	<a href="https://Avww.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIS1470-">https://Avww.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIS1470-</a>

rodzaju zmian, ich lokalizacji i dynamiki choroby.			rodzaju zmian, ich lokalizacji i dynamiki choroby.	<p><i>Dane z badania klinicznego</i></p> <p><i>Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 23,8 miesięcy (95% CI 19,2 - nie osiągnięto) w grupie rybocyklibu w porównaniu z 13,0 miesiąca (11,0-0,16,4) w grupie placebo (95% CI 0,44—0,69; p &lt;0,0001).</i></p> <p><i>Zdarzeniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia zgłaszanymi u ponad 10% pacjentów w obu grupach były neutropenia (203 [61%] z 335 pacjentów w grupie rybocyklibu i 12 [4%] z 337 w grupie placebo) i leukopenia (48 [14%] i cztery [1%]). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 60 (18%) z 335 pacjentów w grupie otrzymującej rybocyklib i 39 (12%) z 337 w grupie placebo, z których odpowiednio 15 (4%) i sześć (2%). 12 (4%) z 335 pacjentów w grupie otrzymującej rybocyklib i dziesięć (3%) z 337 w grupie placebo przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie wystąpiły zgony związane z leczeniem. Wystąpiło 11 zgonów (pięć [1%] w grupie przyjmującej rybocyklib i sześć [2%] w grupie placebo) w trakcie lub w ciągu 30 dni po leczeniu, z których większość była spowodowana progresją choroby.</i></p>	2045(18)30292-4/fulltext
--	--	--	--	---	--------------------------

## 6. Wyniki

### 6.1. Badania pierwotne

#### 6.1.1. Analiza skuteczności

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: raka piersi w okresie przedmenopauzalnym wykonano przeszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.09.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12. „Załączniki”. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu**

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z rakiem piersi w okresie przedmenopauzalnym po zastosowaniu leczenia systemowego	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	Kisqali (rybocyklib)	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	Dowolny	-
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metaanalizy, przeglądy systematyczne, RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia</li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia</li> </ul>

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

Jednocześnie zgodnie z ChPL 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 fulwestranem 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).”

Na podstawie powyższego zapisu 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 fulwestranem 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 badania CLEE011E2301\* (randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy III, w którym stosowano LEE011\*\* 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) i badania CLEE011F2301# (randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie rybocyklibu w połączeniu z fulwestranem 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).

W związku z tym punkty 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.1 i 5.3 ChPL zostały zaktualizowane, a ulotka dla pacjenta odpowiednio zaktualizowana.

\*CLEE011E2301 - MONALEESA-7 #CLEE011F2301- MONALEESA-3 \*\* LEE011 - rybocyklib

Źródło: EPAR KISQALI (aktualizacja z 30.01.2019) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali> [dostęp: 08.10.2019].

Jednocześnie należy wskazać, że FDA zarejestrowała lek Kisqali w połączeniu z:

- inhibitorem aromatazy w leczeniu kobiet w okresie przed / okołomenopauzalnym lub pomenopauzalnym z obecnością receptorów hormonalnych (ang. (HR)-positive), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. (HER2)-negative), zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, jako początkową terapię hormonalną; lub
- fulwestranem w leczeniu kobiet po menopauzie z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. HR-positive), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. HER2-negative), jako początkową terapię hormonalną lub po progresji choroby po zastosowaniu terapii hormonalnej.

Źródło: FDA: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/209092s001lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209092s001lbl.pdf) [dostęp w dniu 08.10.2019].

W związku z powyższym do analizy głównej dotyczącej pacjentów z rakiem piersi w okresie przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego włączono:

- RCT MONALEESA-7 (Tripathy 2018, Im 2019).
- RCT MONALEESA-3 (ChPL Kisqali, Slamon 2018).

## 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

### 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 8. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>MONALEESA-7</b> <b>Tripathy 2018</b> <b>Im 2019 -</b> <b> dodatkowa</b> <b> analiza</b> <b> wyników</b>  <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Novartis	Wieloośrodkowe RCT III fazy, podwójnie zaślepione <u>Interwencja:</u> rybocyklib w dawce 600 mg + NSAId/tamoksyfen + goserelina <u>Komparator:</u> placebo + NSAId/tamoksyfen + goserelina  <u>Okres obserwacji:</u> Tripathy 2018: mediana czasu obserwacji w chwili przeprowadzania pierwotnej analizy PFS wyniosła 19,2 miesiąca Im 2019: mediana czasu obserwacji wyniosła 34,6 miesiąca (minimum 28,0 miesięcy).	<u>Główne kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety w wieku od 18 do 59 lat w okresie przedmenopauzalnym lub okołomenopauzalnym</li> <li>potwierdzony histologicznie i/lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, hormonowrażliwy (HR+, z obecnością receptora estrogenowego ER+ i/lub progesteronowego PR+) z ujemnym statusem genu HER2 (HER2-, negatywny status)</li> <li>Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność co najmniej jednej, głównie litycznej zmiany w kościach;</li> <li>stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG</li> </ul> <u>Główne kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6, CTH systemowej lub hormonoterapii systemowej w leczeniu zaawansowanej choroby</li> <li>Poprzednia terapia hormonalna w kontekście zaawansowanej choroby nie była dozwolona, ale pacjenci mogli otrzymać tamoksyfen lub inhibitor aromatazy w ciągu 14 dni przed randomizacją lub goserelinę w ciągu 28 dni przed randomizacją.</li> <li>zapalny rak piersi, przerzuty do OUN; objawowa choroba trzewna, klinicznie znacząca, niekontrolowana choroba serca lub zaburzenia repolaryzacji serca, w tym Interwał QT skorygowany o tętno zgodnym ze wzorem Frideriki (QTcF) większym niż 450 ms.</li> </ul> Mediana wieku pacjentek 44 lata (zakres 25-58), 27,7% pacjentek było w wieku poniżej 40 lat. <u>Liczba pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa rybocyklibu: 335</li> <li>Grupa placebo: 337</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS</li> </ul> <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)</li> <li>odpowiedź obiektywna</li> <li>częściowa odpowiedź zgodnie z RECIST wersja 1.1</li> <li>korzyść kliniczna</li> <li>czas do odpowiedzi (czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej pełnej lub częściowej odpowiedzi)</li> <li>czas trwania odpowiedzi (czas od pierwszej udokumentowanej pełnej lub częściowej odpowiedzi do udokumentowanej progresji lub śmierci z powodu raka)</li> <li>czas do 10% pogorszenia ogólnej oceny stanu zdrowia / skali jakości życia wg ECOG, kwestionariusza jakości życia (EORTC QLQ-C30) wersja 3.0</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>
<b>MONALEESA-3</b>  <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Novartis	Wieloośrodkowe RCT III fazy, podwójnie zaślepione <u>Interwencja:</u> rybocyklib w dawce 600 mg + fulwestrant <u>Komparator:</u> placebo i fulwestrant Rybocyklib w dawce 600 mg lub placebo były podawane doustnie, codziennie przez 21 kolejnych dni, po których następowało 7 dni przerwy, w skojarzeniu z	<u>Główne kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni i kobiety w wieku pomenopauzalnym chorzy na HER2-ujemnego, zaawansowanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych,</li> <li>brak wcześniej otrzymywanego leczenia hormonalnego lub tyko jeden rzut leczenia hormonalnego w skojarzeniu z fulwestrantem, w porównaniu z monoterapią fulwestrantem.</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS</li> <li>Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)</li> <li>Odsetek korzyści klinicznej (CBR)</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>fulwestranem w dawce 500 mg podawanym domięśniowo raz na dobę w 1. i 15. dniu cyklu 1. oraz w 1. dniu każdego kolejnego 28-dniowego cyklu.</p> <p><u>Okres obserwacji</u> Mediana czasu obserwacji w chwili przeprowadzania pierwotnej analizy PFS 20,4 miesiąca.</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa rybocyklibu: 484</li> <li>• Grupa placebo: 242</li> </ul> <p>Mediana wieku pacjentek 63 lata (zakres 31-89).</p>	

### 6.2.2. Ocena jakości badań

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

1. Brak badań head to head porównującymi 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.
2. Do badania MONALEESA-7 włączono kobiety zarówno w okresie przed- jak i około- menopauzalnym uprzednio nieleczone CTH systemowej lub hormonoterapii systemowej w leczeniu zaawansowanej choroby. W związku z tym populacja badania MONALEESA-7 nie w pełni odpowiada populacji zdefiniowanej w zleceniu MZ.
3. 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.
4. Badanie MONALEESA-7 i MONALEESA-3 zostało zaprojektowane, w celu wykazania różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie bez progresji choroby, dla którego wykazano istotną statystycznie różnicę [HR 0,553 (95%CI: 0,441; 0,694), p= 9,83x10<sup>-8</sup>] – MONALEESA-7 i [HR= 0,593 (95%CI: 0,480; 0,732; p < .001)] – MONALEESA-3. Według wytycznych AOTMiT, punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby oraz odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia można uznać za istotnie kliniczne punkty końcowe.
5. Brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania rybocyklibu w populacji kobiet w wieku przedmenopauzalnym.

## 6.3. Analiza skuteczności

### MONALEESA-7 (Im 2019)

#### Przeżycie całkowite

Badanie jest kontynuacją badania MONALEESA-7. Łącznie 335 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej rybocyklib i 337 do grupy otrzymującej placebo. Mediana czasu ekspozycji na leczenie w grupie przyjmującej rybocyklib wyniosła około 2 lata, mediana czasu ekspozycji na placebo około 1 roku. W dniu zakończenia badania 173 pacjentów nadal otrzymywało leczenie: 116 z 335 pacjentów (34,6%) w grupie rybocyklibu i 57 z 337 (16,9%) w grupie placebo.

Przeżycie całkowite (OS) w 42 mies. wynosiło 70,2% (95%CI: 63,5 - 76,0) w grupie rybocyklibu i 46,0% (95%CI: 32,0 - 58,9) w grupie placebo. OS było znacznie dłuższe w grupie rybocyklibu niż w grupie placebo, z 29% niższym ryzykiem zgonu (HR=0,71; 95%CI, 0,54; 0,95) u pacjentów przyjmujących rybocyklib. Mediana OS nie mogła zostać oszacowana w grupie rybocyklibu, w grupie placebo wynosiła 40,9 miesięcy (95%CI: 37,8; nie można oszacować). Analizę OS przeprowadzono także w podgrupach określonych zgodnie z otrzymaną terapią hormonalną. W populacji 495 pacjentów, którzy otrzymali inhibitor aromatazy, zmarło 61 z 248 pacjentów (24,6%) w grupie przyjmującej rybocyklib i 80 z 247 (32,4%) pacjentów w grupie placebo. Całkowity czas przeżycia po 42 mies. wśród pacjentów, którzy otrzymali inhibitor aromatazy, wynosił 69,7% (95%CI: 61,3; 76,7) w grupie rybocyklibu i 43,0% (95%CI: 25,9; 59,0) w grupie placebo, HR= 0,70 (95%CI: 0,50; 0,98). Spośród 177 pacjentów, którzy otrzymywali tamoksyfen w grupie rybocyklibu zmarło 22 z 87 pacjentów (25,3%) i 29 z 90 (32,2%) pacjentów w grupie placebo. Po 42 mies. terapii, OS pacjentów, którzy otrzymali tamoksyfen, wynosiło 71,2%

(95%CI: 58,0; 80,9) w grupie rybocyklibu i 54,5% (95%CI: 36,0; 69,7) w grupie placebo, [HR= 0,79 (95%CI: 0,45; 1,38)] – patrz rys. 1.

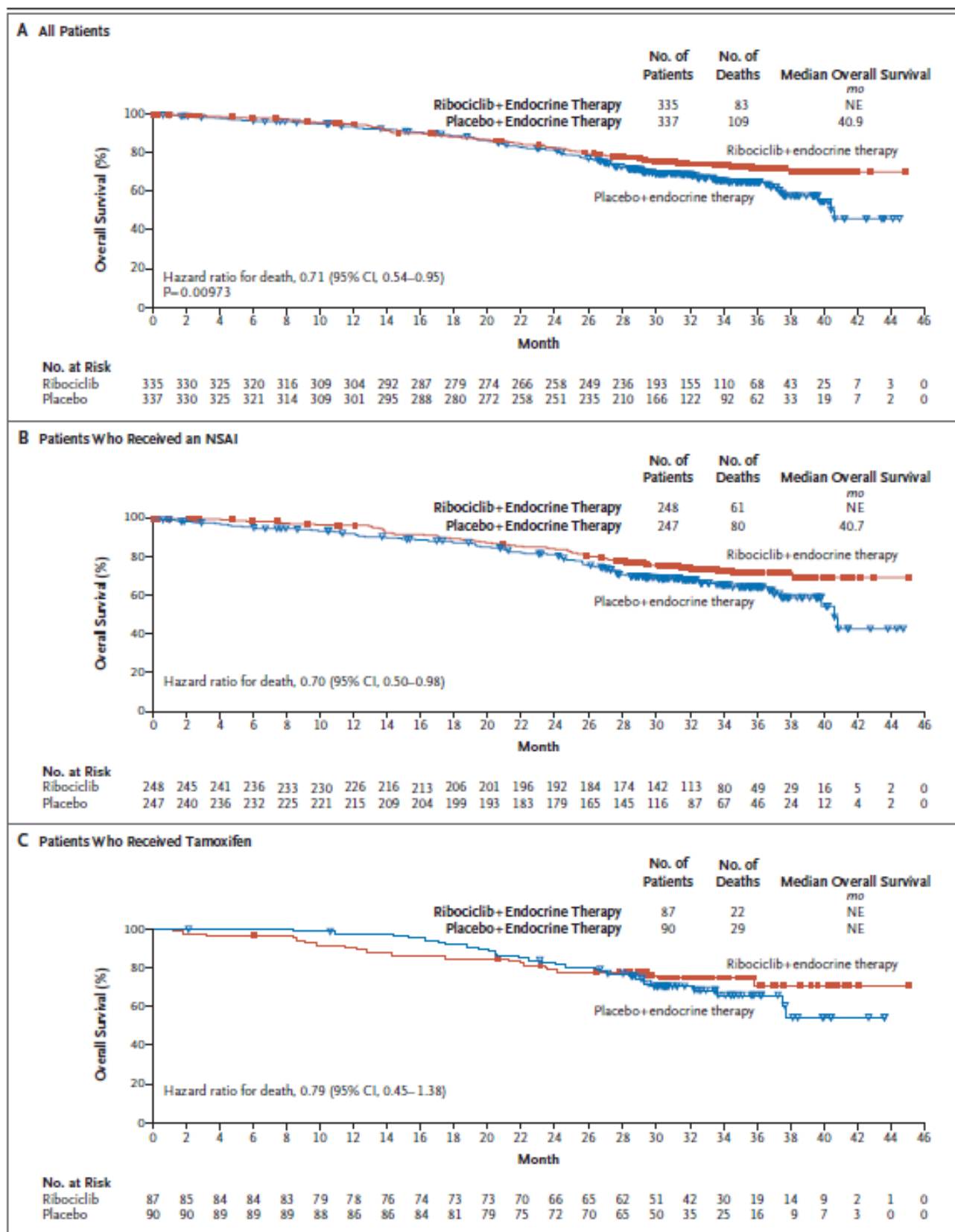
#### **Kolejne terapie**

W sumie 219 pacjentów w grupie rybocyklibu i 280 pacjentów w grupie placebo przerwało leczenie. Odsetek pacjentów którzy otrzymali kolejne terapie przeciwnowotworowe był podobny w obu grupach: 151 pacjentów (68,9%) w grupie rybocyklibu i 205 (73,2%) w grupie placebo. Chemioterapia (22,4% w grupie rybocyklibu i 28,6% w grupie placebo) i terapia hormonalna (odpowiednio dla grup rybocyklibu i placebo: 22,4% i 20,4%) były najczęściej stosowanymi kolejnymi terapiami. Analogi pirymidyny zastosowało 29,7% w grupie rybocyklibu i 33,6% w grupie placebo, taksany odpowiednio 24,2% i 26,8%. Inhibitory aromatazy (29,2% w grupie rybocyklibu i 27,5% w grupie placebo), antyestrogeny (odpowiednio 23,3% i 25,4%) były najczęstszymi kolejnymi terapiami hormonalnymi. Zastosowanie po leczeniu inhibitorów CDK4/6, w tym palbocyklibu, abemacyklibu i rybocyklibu, było niższe w grupie stosującej uprzednio rybocyklib niż w grupie placebo (10,0% vs. 18,6%). Po 42 mies. szacowany odsetek pacjentów, którzy nie otrzymali jeszcze pierwszej chemioterapii wynosił 65,8% (95%CI: 59,1; 71,7) w grupie rybocyklibu i 49,0% (95%CI: 41,1; 56,3) w grupie placebo [(HR= 0,60; 95%CI: 0,46; 0,77)].

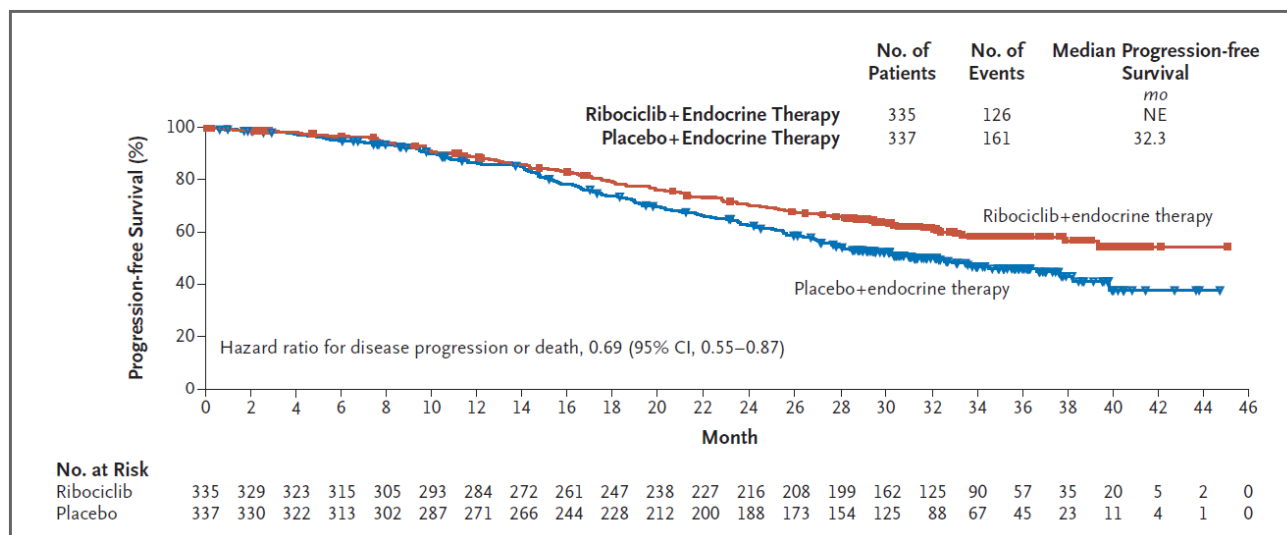
#### **Przeżycie wolne od progresji choroby podczas stosowania kolejnych linii terapii.**

Łącznie 287 pacjentów (126 z 335 pacjentów [37,6%] w grupie rybocyklibu i 161 z 337 [47,8%] w grupie placebo) miało progresję choroby podczas przyjmowania kolejnych terapii lub zmarło z innych przyczyny. Odsetek pacjentów, którzy przeżyli do 42 mies. badania i nie wykazywali progresji choroby podczas leczenia terapią drugiej linii wyniósł 54,6% (95%CI: 46,8; 61,8) w grupie rybocyklibu i 37,8% (95%CI: 28,4; 47,2) w grupie placebo [HR= 0,69; 95%CI: 0,55; 0,87)] – patrz rys. 2.





Rysunek 1. Przeżycie całkowite. Pacjentów z HR+ i HER2 przypisano do grupy otrzymującej rybocyklib lub placebo, plus terapię gosereliną i niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (NSAI) lub tamoksyfienem. Kwadraty i trójkąty wskazują dane cenzurowane. NE wskazuje, że nie można oszacować danej wartości. A- krzywe przeżycia dla wszystkich pacjentów, B- krzywe przeżycia dla pacjentów otrzymujących niesteroidowe inhibitory aromatazy, C- krzywe przeżycia dla pacjentów otrzymujących tamoksyfienem



**Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji choroby podczas przyjmowania kolejnej terapii lub zgon z dowolnej przyczyny. Przeżycie wolne od progresji podczas przyjmowania kolejnej terapii zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby, podczas gdy pacjent był poddawany terapii drugiego rzutu lub do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Kwadraty i trójkąty wskazują dane cenzurowane**

### Wnioski autorów

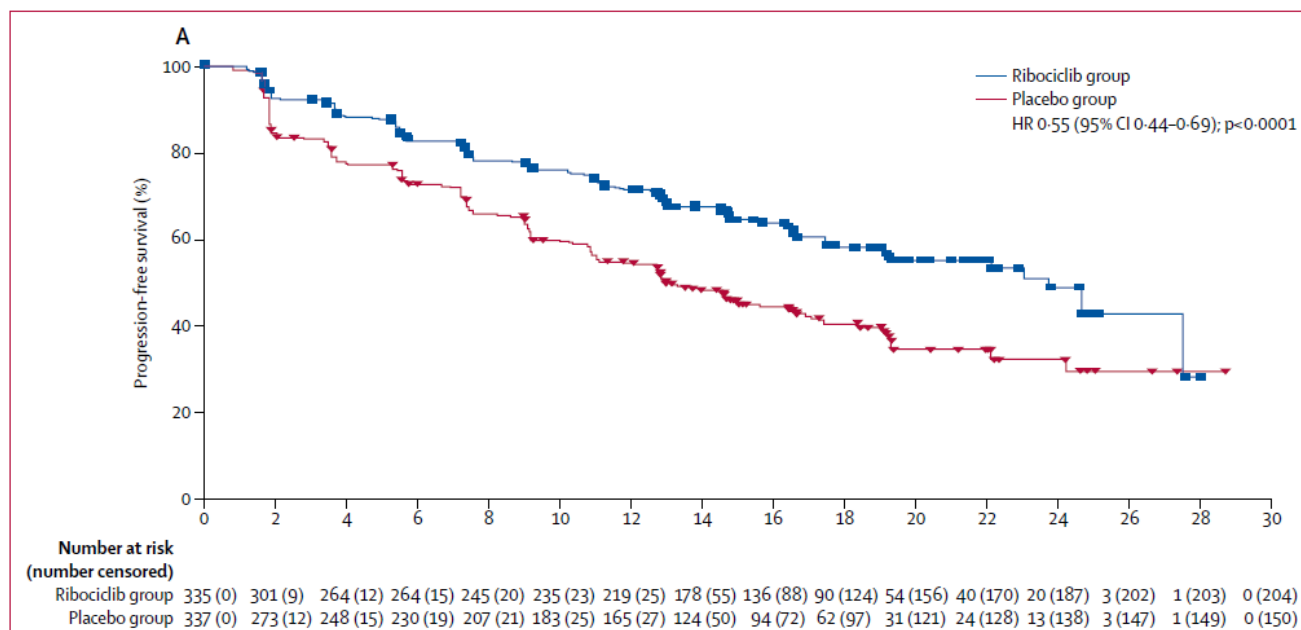
Znacznie dłuższe przeżycie bez progresji choroby w grupie przyjmującej rybocyklib niż w grupie placebo w porównaniu do wyników badania MONALEESA-7 oraz o około 29% niższe ryzyko zgonu w grupie otrzymującej rybocyklib wskazują, że istnieje znacząca korzyść kliniczna z zastosowania rybocyklibu wraz z leczeniem hormonalnym w porównaniu z samą terapią hormonalną. Nie odnotowano żadnych nowych skutków ubocznych dotyczących toksyczności rybocyklibu.

### **MONALEESA-7 (Tripathy 2018)**

Wyniki dotyczące skuteczności wykazały statystycznie znamienne poprawę w odniesieniu do PFS u pacjentek otrzymujących rybocyklib + NSAId/tamoksyfen + goserelinę w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi placebo + NSAId/tamoksyfen + goserelinę (HR= 0,553 [95%CI: 0,441; 0,694], p= 9,83x10<sup>-8</sup>) przy klinicznie znaczącym wpływie leczenia. Mediana PFS wyniosła 23,8 miesiąca (95% CI: 19,2; NE) u pacjentek leczonych rybocyklibem plus NSAId/tamoksyfenem plus gosereliną oraz 13,0 miesięcy (95% CI: 11,0; 16,4) u pacjentek otrzymujących placebo plus NSAId/tamoksyfen plus goserelinę.

Wyniki dotyczące PFS oparte na niezależnej, centralnej ocenie radiologicznej dokonanej przy braku znajomości przydziału do grup leczenia i obejmujące losowo dobraną podgrupę około 40% pacjentek poddanych randomizacji potwierdzały wyniki pierwotnej analizy skuteczności opartej na ocenie badacza (HR=0,427; 95% CI: 0,288- 0,633). W chwili przeprowadzania pierwotnej analizy PFS dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były gotowe, przy 89 (13%) zgonach (HR=0,916 [95% CI: 0,601; 1,396]).

Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) według oceny badacza w oparciu o kryteria RECIST w. 1.1. był większy w grupie otrzymującej rybocyklib (40,9%; 95% CI: 35,6; 46,2) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (29,7%; 95% CI: 24,8; 34,6, p=0,00098). Obserwowany odsetek korzyści klinicznych (ang. clinical benefit rate, CBR) był większy w grupie otrzymującej rybocyklib (79,1%; 95% CI: 74,8; 83,5) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (69,7%; 95% CI: 64,8; 74,6, p=0,002).



**Rysunek 3. MONALEESA-7 – wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS w całej populacji na podstawie oceny badacza, mediana rybocyklib 23,8 miesiąca, placebo 13,0 miesiący**

W analizie podgrupy obejmującej 495 pacjentek, które otrzymywały rybocyklib lub placebo w skojarzeniu z NSAİ plus gosereliną, mediana PFS wyniosła 27,5 miesiąca (95% CI: 19,1; NE) w podgrupie otrzymującej produkt rybocyklib plus NSAİ i 13,8 miesiąca (95% CI: 12,6; 17,4) w podgrupie otrzymującej placebo plus NSAİ [HR=0,569; 95% CI: 0,436; 0,743]. Wyniki uzyskane w podgrupie otrzymującej rybocyklib plus NSAİ były spójne we wszystkich podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, rasę, wcześniejszą chemioterapię adjuwantową/neoadjuwantową lub terapię hormonalną, zajęcie wątroby i(lub) płuc oraz chorobę rozlaną ograniczoną do kości.

**Tabela 9. MONALEESA-7 – Wyniki dotyczące skuteczności (ORR, CBR) na podstawie oceny badacza u pacjentek, które otrzymywały NSAİ**

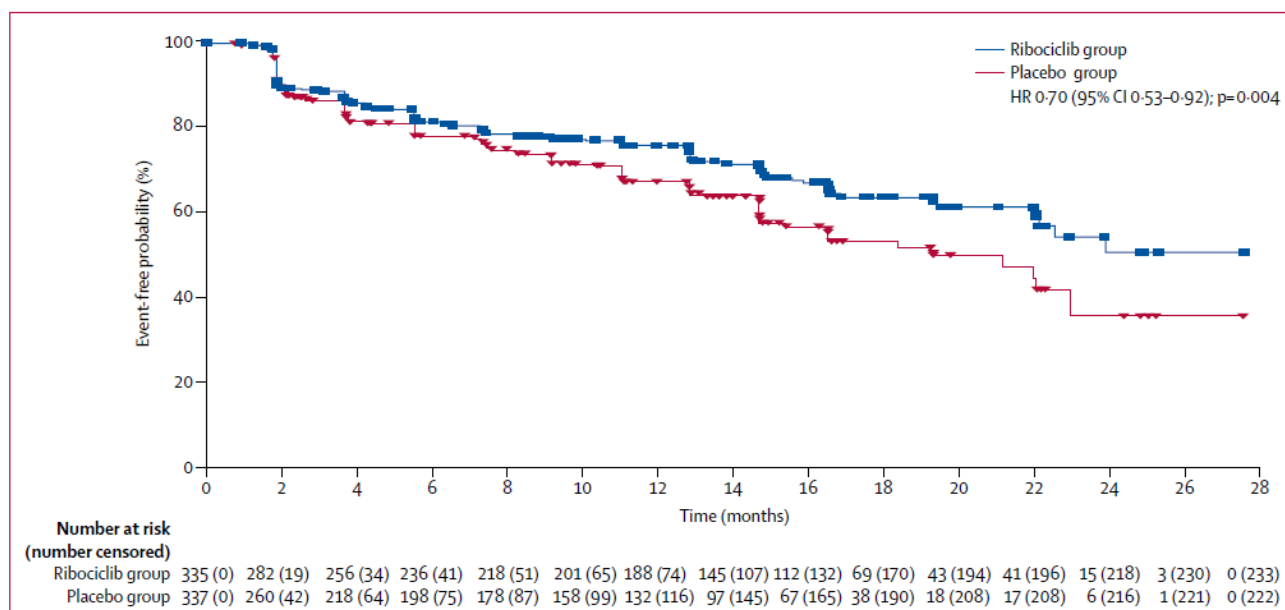
Analiza	Rybocyklib plus NSAİ plus goserelina (%; 95% CI)	Placebo plus NSAİ plus goserelina (%; 95% CI)
<b>Pełna analizowana grupa</b>	<b>N=248</b>	<b>N=247</b>
<b>Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)<sup>a</sup></b>	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
<b>Odsetek korzyści klinicznej (CBR)<sup>b</sup></b>	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
<b>Pacjentki z chorobą mierzalną</b>	<b>N=192</b>	<b>N=199</b>
<b>Całkowity odsetek odpowiedzi<sup>a</sup></b>	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
<b>Odsetek korzyści klinicznej<sup>b</sup></b>	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)

<sup>a</sup>ORR: odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą + odpowiedzią częściową  
<sup>b</sup>CBR: odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą + odpowiedzią częściową + (choroba stabilna lub odpowiedź niepełna/choroba niepostępująca przez ≥24 tygodnie)

Wśród wszystkich pacjentów mediana czasu ekspozycji na badany lek (tj. od pierwszej dawki do ostatniej dawki w momencie odcięcia danych) wyniosła 15,2 miesiący (IQR 9,0–19,8) w grupie rybocyklibu i 12,0 miesiący (4,6–17,4) w grupie placebo. Najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia była progresja choroby u 122 (36%) z 335 pacjentów w grupie otrzymującej rybocyklib oraz u 174 (52%) z 337 pacjentów w grupie placebo; decyzja pacjenta / lekarza odpowiednio u 22 (7%) i 27 (8%) pacjentów; i zdarzenia niepożądane odpowiednio u 12 (4%) i 10 (3%) pacjentów. Przerwy w przyjmowaniu rybocyklibu lub placebo wystąpiły u 255 (77%) z 333 pacjentów otrzymujących rybocyklib i 126 (38%) z 335 otrzymujących placebo. Zmniejszenie dawki rybocyklibu lub placebo zastosowano u 117 (35%) pacjentów otrzymujących rybocyklib i 21 (6%) otrzymujących placebo, najczęściej z powodu zdarzeń niepożądanych (odpowiednio u 104 [31%] i 17 [5%] pacjentów).

Mediana czasu do ≥10% pogorszenia stanu zdrowia, mierzona ogólnym stanem zdrowia/skalą jakości życia EORTC QLQ-C30, nie została osiągnięta (95% CI 22,2 miesiący - nie osiągnięto) w grupie rybocyklibu w porównaniu z 21,2 miesiąca (95% CI 15,4–23,0 miesiący) w grupie placebo (HR=0,70, 95% CI 0,53–0,92; p=0,004). Klinicznie znaczącą (> 5 punktów) poprawę w stosunku do wartości wyjściowej oceny bólu EORTCQLQ

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).



**Rysunek 4. Wykres Kaplana-Meiera w odniesieniu do pogorszenia stanu zdrowia mierzona ogólnym stanem zdrowia / skalą jakości życia EORTC QLQ-C30**

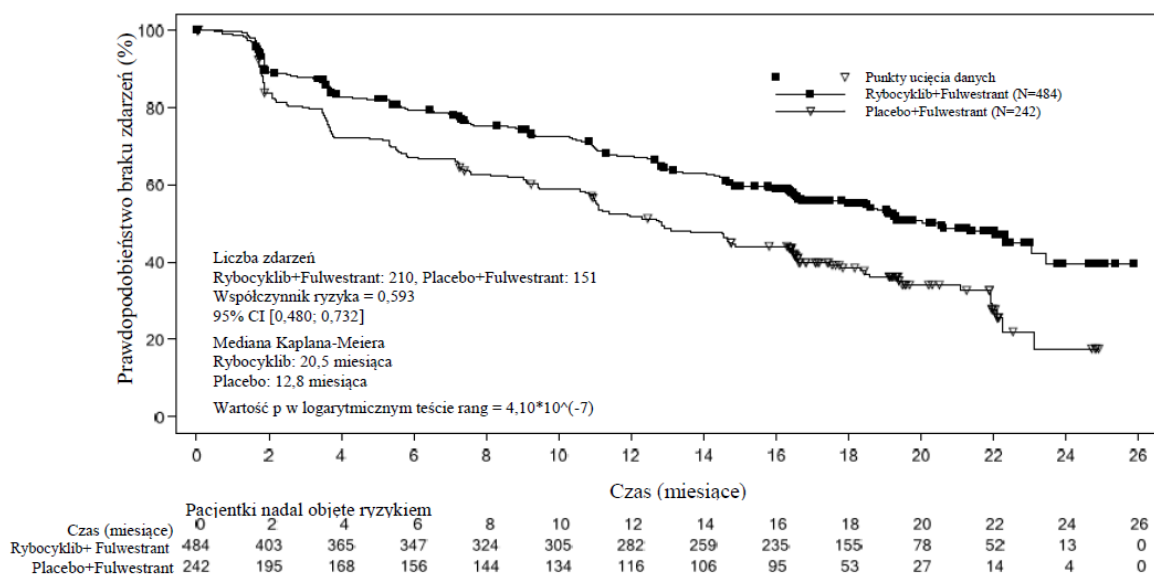
### **MONALEESA-3 (ChPL Kisqali, Slamon 2018)**

Do badania włączono pacjentki otrzymujące leczenie pierwszego i drugiego rzutu (z których u 19,1% występowała choroba rozsiana de novo). Przed rozpoczęciem udziału w badaniu 42,7% pacjentek otrzymywało chemioterapię w leczeniu adjuwantowym, a 13,1% pacjentek otrzymywało chemioterapię w leczeniu neoadjuwantowym; 58,5% pacjentek otrzymywało wcześniej terapię hormonalną w leczeniu adjuwantowym, 1,4% pacjentek otrzymywało terapię hormonalną w leczeniu neoadjuwantowym, a 21% pacjentek otrzymywało wcześniej terapię hormonalną z powodu zaawansowanego raka piersi. W badaniu u 21,2% pacjentek występowała choroba ograniczona do kości, a u 60,5% choroba z zajęciem narządów trzewnych.

Badanie osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy podczas analizy pierwotnej przeprowadzonej po wystąpieniu 361 zdarzeń przeżycia bez progresji choroby (PFS) w oparciu o ocenę badacza i przy użyciu kryteriów RECIST w. 1.1 w pełnej analizowanej grupie (wszystkie pacjentki losowo przydzielone do grup terapeutycznych). W pełnej analizowanej grupie wyniki pierwotnej oceny skuteczności wykazywały statystycznie znamienne poprawę w odniesieniu do PFS u pacjentek otrzymujących rybocyklib plus fulwestrant w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi placebo plus fulwestrant (współczynnik ryzyka 0,593, 95% CI: 0,480, 0,732, wartość p w jednostronnym logarytmicznym teście rang ze stratyfikacją wyniosła  $4,1 \times 10^{-7}$ ) przy szacunkowym 41% zmniejszeniu względnego ryzyka progresji lub zgonu na korzyść grupy otrzymującej rybocyklib plus fulwestrant.

Mediana PFS wyniosła 20,5 miesiąca (95% CI: 18,5; 23,5) u pacjentek leczonych rybocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem oraz 12,8 miesiąca (95% CI: 10,9; 16,3) u pacjentek otrzymujących placebo w skojarzeniu z fulwestrantem [HR= 0,593 (95%CI: 0,480; 0,732; P < .001)].

Spójne efekty leczenia zaobserwowano w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych [HR= 0,577 (95%CI: 0,415; 0,802)], a także u pacjentów, którzy otrzymali do jednej linii wcześniejszej terapii hormonalnej w zaawansowanej chorobie [HR= 0,565 (95%CI: 0,428; 0,744)].



Rysunek 5. MONALEESA-3 – Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS na podstawie oceny badacza

Wyniki dotyczące PFS oparte na niezależnej, centralnej ocenie radiologicznej dokonanej przy braku znajomości przydziału do grup leczenia i obejmujące losowo dobraną podgrupę około 40% pacjentek poddanych randomizacji potwierdzały wyniki pierwotnej analizy skuteczności opartej na ocenie badacza (współczynnik ryzyka 0,492; 95% CI: 0,345; 0,703).

W chwili przeprowadzania pierwotnej analizy PFS dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były gotowe, przy 120 (16,5%) zgonach (HR 0,670 [95% CI: 0,465; 0,964]).

Tabela 10. MONALEESA-3 – Wyniki dotyczące skuteczności (ORR, CBR) na podstawie oceny badacza

Analiza	Kisqali plus fulwestrant (%, 95% CI) N=484	Placebo plus fulwestrant (%, 95% CI) N=242
<b>Pełna analizowana grupa</b>		
<b>Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)<sup>a</sup></b>	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
<b>Odsetek korzyści klinicznej (CBR)<sup>b</sup></b>	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
<b>Pacjentki z chorobą mierzalną</b>	<b>N=379</b>	<b>N=181</b>
<b>Całkowity odsetek odpowiedzi</b>	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
<b>Odsetek korzyści klinicznej<sup>b</sup></b>	69,4 (64,8; 74,0)	59,7 (52,5; 66,8)

<sup>a</sup>ORR: odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą + odpowiedzią częściową

<sup>b</sup>CBR: odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą + odpowiedzią częściową + (choroba stabilna lub odpowiedź niepełna/choroba niepostępująca przez  $\geq 24$  tygodnie)

W podgrupie pacjentek, które nie otrzymały wcześniej leczenia z powodu choroby rozianej/zaawansowanej, współczynnik ryzyka wyniósł 0,577 (95% CI: 0,415; 0,802), a mediana PFS nie została osiągnięta w grupie otrzymującej rybocyklib i wyniosła 18,3 miesiąca (95% CI: 14,8; 23,1) w grupie placebo.

W podgrupie pacjentek, które wcześniej otrzymały maksymalnie jedną linię leczenia z powodu choroby rozianej/zaawansowanej, współczynnik ryzyka wyniósł 0,565 (95% CI: 0,428; 0,744), a mediana PFS wyniosła 14,6 miesiąca (95% CI: 12,5; 18,5) i 9,1 miesiąca (95% CI: 6,1; 11,1) odpowiednio w grupie otrzymującej rybocyklib i placebo. W tej podgrupie współczynnik ryzyka dla pacjentek poddawanych leczeniu drugiego rzutu, które wcześniej otrzymały terapię hormonalną z powodu zaawansowanego raka piersi wyniósł 0,539 (95% CI: 0,333; 0,873) przy medianie PFS wynoszącej 18,8 miesiąca (95% CI: 12,5; NE) i 11,4 miesiąca (95% CI: 3,7; 16,3) odpowiednio w grupie leczonej rybocyklibem i w grupie placebo.

Współczynniki ryzyka oparte na analizie predefiniowanych podgrup pacjentek leczonych rybocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem wykazały spójne korzyści w różnych podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, wcześniejsze leczenie (w chorobie wczesnej lub zaawansowanej), wcześniejsze adjuwantowe/neoadjuwantowe chemioterapie lub terapię hormonalne, zajęcie wątroby i (lub) płuc lub chorobę rozisaną ograniczoną do kości.



## 7. Bezpieczeństwo stosowania

### **MONALEESA-7 (Im 2019)**

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%).

### **MONALEESA-7 (Tripathy 2018)**

Spśród zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. (wykrywane u  $\geq 10\%$  pacjentów w każdej z grup) najczęściej raportowano neutropenię (u 203 [61%] z 335 pacjentów w grupie rybocyklibu i u 12 [4%] z 337 pacjentów w grupie placebo), leukopenię (u 48 [14%] i u 4 [1%] pacjentów oraz wzrost aminotransferazy alaninowej u 18 [5%] i u 5 [1%] pacjentów odpowiednio w grupie rybocyklibu i placebo). Gorączka neutropeniczna wystąpiła u siedmiu (2%) z 335 pacjentów w grupie rybocyklibu i u 2 (1%) z 337 pacjentów w grupie placebo. Zakażenia dowolnego stopnia zgłoszono u 156 (47%) z 335 pacjentów w grupie rybocyklibu i u 124 (37%) z 337 pacjentów w grupie placebo. Najczęstsze były zakażenia stopnia 1. lub 2. górnych dróg oddechowych (11% i 9%, odpowiednio dla grup rybocyklibu i placebo), infekcje dróg moczowych (odpowiednio 9% i 8% rybocyklibu i placebo). Zakażenia stopnia 3. zgłaszano u 13 (4%) z 335 pacjentów w grupie rybocyklibu i u 4 (1%) z 337 pacjentów w grupie placebo. Nie zanotowano zakażeń stopnia 4.

W badaniu obserwowane średnie wydłużenie QTcF względem wartości wyjściowych było o około 10 ms większe w podgrupie stosującej tamoksyfen + placebo niż w podgrupie stosującej NSAİ + placebo, co wskazuje na efekt samego tamoksyfenu na wydłużenie QTcF, co z kolei mogło przyczynić się do uzyskania wartości QTcF obserwowanej w grupie stosującej rybocyklib + tamoksyfen. W grupie otrzymującej placebo wydłużenie odstępu QTcF o  $>60$  ms względem wartości wyjściowych wystąpiło u 6/90 (6,7%) pacjentów otrzymujących tamoksyfen i u żadnego pacjenta otrzymującego NSAİ. Wydłużenie odstępu QTcF o  $>60$  ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 14/87 (16,1%) pacjentów otrzymujących rybocyklib + tamoksyfen oraz u 18/245 (7,3%) pacjentów otrzymujących rybocyklib + NSAİ.

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 60 (18%) z 335 pacjentów w grupie rybocyklibu i u 39 (12%) z 337 pacjentów w grupie placebo. Łącznie 15 (4%) z tych zdarzeń w grupie rybocyklibu i 6 (2%) w grupie placebo było związanych z leczeniem. Zanotowano 11 zgonów, w tym u 5 [1%] z 335 pacjentów w grupie rybocyklibu oraz u 6 [2%] z 337 pacjentów w grupie placebo, w trakcie lub 30 dni po leczeniu. Większość zgonów była spowodowana progresją raka piersi (u 3 [1%] pacjentów w grupie rybocyklibu i u 6 pacjentów [2%] w grupie placebo). Pozostałe 2 zgony w grupie rybocyklibu wystąpiły z powodu krwotoku śródczaszkowego w leczeniu przeciwnakrępowym u 1 pacjenta i krwotoku z rany u drugiego pacjenta. Nie zanotowano zgonów związanych z leczeniem.

Najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych było zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (u 7 [2%] z 335 pacjentów w grupie rybocyklibu i u 0 z 337 pacjentów w grupie placebo), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (odpowiednio dla grupy rybocyklibu i placebo u 4 [1%] i u 1 [ $<1\%$ ] pacjentów), uszkodzenie wątroby indukowane leczeniem (odpowiednio dla grupy rybocyklibu i placebo u 3 [1%] i u 1 [ $<1\%$ ]) oraz przedłużone QTcF (odpowiednio dla grupy rybocyklibu i placebo u 1 [ $<1\%$ ] i 2 [1%] pacjentów).

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

#### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Ogólną ocenę profilu bezpieczeństwa produktu Kisqali oparto na zestawie danych zbiorczych uzyskanych od 1065 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Kisqali w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym (N=582 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy oraz N=483 w skojarzeniu z fulwestrantem) i którzy zostali włączeni do randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (MONALEESA-2, MONALEESA-7 podgrupa stosująca NSAİ i MONALEESA-3) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego lub rozsiańego raka piersi.

Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie produktem Kisqali w zestawie danych zbiorczych z badań III fazy wyniosła 16,5 miesiąca, przy czym u 61,7% pacjentów ekspozycja trwała  $\geq 12$  miesięcy.

Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych, bez względu na ich przyczynę, wystąpiło u 37,3% pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w badaniach klinicznych III fazy, niezależnie od leczenia skojarzonego oraz trwałe przerwanie leczenia zgłoszono u 7,0% pacjentów otrzymujących produkt Kisqali i dowolne leczenie skojarzone w badaniach klinicznych III fazy.

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

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

**Tabela 11. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas terapii rybocyklibem wg ChPL Kisqali**

Działanie niepożądane	Częstość występowania
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Zakażenia <sup>1</sup>	Bardzo często
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość	Bardzo często
Limfopenia, małopłytkowość, gorączka neutropeniczna	Często
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Zmniejszony apetyt	Bardzo często
Hipokalcemia, hipokaliemia, hipofosfatemia	Często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Ból głowy, zawroty głowy	Bardzo często
Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często
<b>Zaburzenia oka</b>	
Nasilone łzawienie, suchość oka	Często
<b>Zaburzenia serca</b>	
Omdlenie	Często
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Duszność, kaszel	Bardzo często
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha <sup>2</sup>	Bardzo często
Zaburzenia smaku, niestrawność	Często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Hepatotoksyczność <sup>3</sup>	Często
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Łysienie, wysypka <sup>4</sup> , świąd	Bardzo często
Rumień, suchość skóry, bielactwo nabyte	Często
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Ból pleców	Bardzo często
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, osłabienie, gorączka	Bardzo często
Suchość jamy ustnej, ból jamy ustnej i gardła	Często
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby <sup>5</sup>	Bardzo często
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym	Często

<sup>1</sup>Zakażenia: zakażenia układu moczowego, zakażenia układu oddechowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica ( $< 1\%$ ).

<sup>2</sup>Ból brzucha: ból brzucha, ból w górnej części brzucha.

<sup>3</sup>Hepatotoksyczność: uszkodzenie komórek wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby ( $< 1\%$ ), hepatotoksyczność, niewydolność wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby (jeden przypadek).

<sup>4</sup>Wysypka: wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka ze świądem.

<sup>5</sup>Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby: zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi.

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania****Krytyczna choroba z przerzutami do narządów trzewnych**

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rybocyklibu u pacjentów z krytyczną chorobą z przerzutami do narządów trzewnych.

**Neutropenia**

W zależności od stopnia nasilenia neutropenii, może być konieczne wstrzymanie leczenia produktem Kisqali, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Kisqali.

**Toksyczność dla wątroby i dróg żółciowych**

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Kisqali należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Po rozpoczęciu leczenia należy monitorować parametry czynności wątroby.

W zależności od stopnia nasilenia wzrostu aktywności aminotransferaz, może zajść konieczność wstrzymania, zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia produktem Kisqali. Nie opracowano zaleceń dla pacjentów z wyjściowo zwiększoną aktywnością AspAT/AlAT stopnia 3 lub wyższego.

**Wydłużenie odstępu QT**

W badaniu E2301 (MONALEESA-7), wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 14/87 (16,1%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Kisqali w skojarzeniu z tamoksyfenem oraz u 18/245 (7,3%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Kisqali w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI). Produkt leczniczy Kisqali nie jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z tamoksyfenem.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie EKG. Leczenie produktem Kisqali należy rozpoczynać tylko u pacjentów z wartością QTcF niższą niż 450 ms. EKG należy powtórzyć w około 14. dniu pierwszego cyklu i na początku drugiego cyklu, a następnie wykonywać EKG w zależności od wskazań klinicznych.

Właściwa kontrola stężenia elektrolitów w surowicy (m.in. potasu, wapnia, fosforu i magnezu) powinno mieć miejsce przed rozpoczęciem leczenia, na początku każdego z pierwszych 6 cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Wszelkie nieprawidłowości należy skorygować przed rozpoczęciem leczenia produktem Kisqali i podczas leczenia produktem Kisqali.

Należy unikać stosowania produktu Kisqali u pacjentów z wydłużonym odstępem QT lub pacjentów z istotnym ryzykiem wydłużenia odstępu QTc. Dotyczy to pacjentów: z zespołem długiego QT; z niekontrolowaną lub poważną chorobą serca, w tym przebyłym niedawno zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dławicą piersiową lub bradyarytmią; z zaburzeniami stężenia elektrolitów.

Należy unikać stosowania produktu Kisqali z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc i (lub) z silnymi inhibitorami CYP3A4, ponieważ może to prowadzić do istotnego klinicznie wydłużenia odstępu QTcF. Jeżeli nie można uniknąć leczenia silnym inhibitorem CYP3A4, dawkę należy zmniejszyć do 400 mg raz na dobę.

Na podstawie obserwowanego wydłużenia odstępu QT w czasie leczenia, może zajść konieczność wstrzymania, zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia produktem Kisqali.

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

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

Natomiast odnaleziono komunikat na stronie Agencja Żywności i Leków (USA).

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) ostrzega, że Ibrance (palbociclib), Kisqali (rybociclib) i Verzenio (abemaciclib) stosowane w leczeniu niektórych pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi mogą powodować rzadkie, ale ciężkie zapalenie płuca. Zatwierdzono nowe ostrzeżenia o tym ryzyku w informacji o przepisywanych lekach i ulotce dla pacjenta dla całej klasy tych leków zależnych od cyklin kinazy 4/6 (CDK 4/6). Ogólna korzyść z inhibitorów CDK 4/6 jest nadal większa niż ryzyko, gdy jest stosowana zgodnie z zaleceniami.

Inhibitory CDK 4/6 to klasa leków na receptę, które są stosowane w połączeniu z terapiami hormonalnymi w leczeniu osób dorosłych z dodatnim receptorem hormonu (HR), ludzkim naskórkowym czynnikiem wzrostu 2 (HER2), zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, który rozprzestrzenił się na inne części ciała. Inhibitory CDK 4/6 blokują niektóre cząsteczki zaangażowane w promowanie wzrostu komórek rakowych. FDA zatwierdziła Ibrance w 2015 r., Kisqali i Verzenio w 2017 r. Wykazano, że inhibitory CDK 4/6 poprawiają przeżycie wolne od progresji.

Źródło: FDA 2019 <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-severe-lung-inflammation-ibrance-kisqali-and-verzenio-breast-cancer> [dostęp: 08.10.2019].



## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Kisqali jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących jednostek chorobowych:

- 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).

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

## 9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. (poz. 65) w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.09.2019 r. produkt leczniczy Kisqali (ibrutynib) jest refundowany w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”, u kobiet po menopauzie z potwierdzonym histologicznie zaawansowanym rakiem piersi bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi.

Zgodnie z ww. Obwieszczeniem MZ lek Ibrance (palbocyklib) - zarejestrowany w leczeniu raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, lek z grupy inhibitorów CDK4/6 - został objęty refundacją w leczeniu zaawansowanego raka piersi w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”. Kryteria kwalifikacji leczeniem palbocyklibem obejmują m.in.:

- stan przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore niespełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego;
- w przypadku skojarzenia palbocyklibu z fulwestrantem progresja raka piersi
  - a) w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającejLUB
  - b) w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu.

Razem ze Zleceniem MZ nie dostarczono Agencji informacji, które jednoznacznie pozwalałyby stwierdzić, iż pacjent wskazany w Zleceniu MZ, kwalifikowałby się do leczenia w ramach ww. programu lekowego.

Cena hurtowa brutto produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), kapsułki twarde, 200 mg, 63 szt.. wg Obwieszczenia MZ wynosi 12 417,30 PLN. Jest to jedyna refundowana wielkość opakowania. Nie zidentyfikowano leków generycznych preparatu Kisqali (rybocyklib). W omawianym wskazaniu lek nie był przedmiotem oceny Agencji. Nie odnaleziono komunikatów DGL dot. rzeczywistego kosztu NFZ ponoszonego na refundację rybocyklibu.

Selekcji komparatorów dokonano na podstawie odszukanych wytycznych praktyki klinicznej, w których omówiono sposób postępowania w terapii zaawansowanego raka piersi u pacjentek przed menopauzą przedstawionych w rozdziale 11 niniejszego opracowania („Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”). Zgodnie z odszukanymi wytycznymi obok rybocyklibu w leczeniu raka piersi w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego, można stosować m.in. palbocyklib, a także abemacyklib.

Przedstawiona w Zleceniu MZ wartość netto jednego opakowania preparatu Kisqali á 63 tabl. o mocy 200 mg wynosi [REDAKTOWANE]. 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. [REDAKTOWANE]

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 Verzenios (abemacyklib) - Zlecenie 192/2019 i 193/2019 w BIP AOTMiT i ChPL Verzenios. 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 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. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Dane kosztowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii alternatywnych

Parametr	Rybocyklib	Palbocyklib	Abemacyklib
Założenia	3 miesiące = 84 dni; 1 rok = 365 dni		
Źródło	Zlecenie MZ <sup>#&amp;</sup>	Obwieszczenie MZ <sup>§&amp;</sup>	Obwieszczenie MZ <sup>§*</sup>
	Dane z Wniosku ref. dla leku Verzenios (abemacyklib) <sup>@^</sup>		
Koszt 3-miesięcznej terapii [tys. PLN]	■	37,25	31,09
Koszt rocznej terapii [tys. PLN]	■	161,87	135,08

<sup>#</sup>Wartość netto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ.

<sup>&</sup>Dawkowanie na podstawie Zlecenia MZ oraz ChPL Kisqali: Zalecana dawka wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

<sup>§</sup>Na podstawie ceny hurtowej brutto przedstawionej w Obwieszczeniu MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r. Ibrance (pa bocyklib) – uwzględniono wyłącznie koszty opak. dla dawki 125 mg pa bocyklibu. Koszty opakowań dla wszystkich dawek palbocyklibu w Obwieszczeniu MZ są jednakowe.

<sup>\*</sup>Dawkowanie na podstawie ChPL Ibrance: Zalecana dawka palbocyklibu to 125 mg podawane raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni. Leczenie produktem leczniczym Ibrance należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

<sup>@</sup>Na podstawie danych zawartych we wniosku refundacyjnym dla leku Verzenios (abemacyklib) - Zlecenie 192/2019 i 193/2019 w BIP AOTMiT.

<sup>^</sup>Dawkowanie na podstawie ChPL Verzenios: 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. Produkt leczniczy Verzenios powinien być przyjmowany nieprzerwanie, dopóki leczenie przynosi pacjentce korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

## 10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie liczby pacjentek ze wznową/progresją >12 mies. od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej (lub brakiem uzupełniającej HTH) i liczby pacjentek ze wznową/progresją w trakcie lub <12 mies. po zakończeniu adjuwantowej HTH [redacted], oszacowanej w analizie wpływu na budżet dołączonej do wniosku o refundację leku Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestranem – Zlecenie 107/2017<sup>1</sup> oraz odsetka pacjentek z rakiem piersi w stadium zaawansowanym w stanie przed- i około menopauzalnym wyznaczonym na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych zawartego w analizie wpływu na budżet dołączonego do wniosku o refundację leku Kisqali (rybocyklib) – Zlecenie 174/2018<sup>2</sup> tj. [redacted]. Ostatecznie określono, iż liczba pacjentek mogących stosować rybocyklib w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego wynosi [redacted].

<sup>1</sup> <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5097-107-2017-zlc> [dostęp: 08.10.2019 r.]

<sup>2</sup> <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5709-174-2018-zlc> [dostęp: 08.10.2019 r.]

Należy ostrożnie interpretować oszacowaną liczebność populacji docelowej. Istnieje niepewność w stosunku do rzeczywistej liczby pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, które kwalifikowałyby się do leczenia rybocyklibem w omawianym wskazaniu. Ekspert kliniczny – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej – dr n. med. Beata Jagielska nie wskazała liczebności populacji docelowej.

Obliczenia dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leków oszacowane w rozdziale nr 9 „Konkurencyjność cenowa”. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego kosztu oraz wielkości populacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Parametr	Rybocyklib	Palbocyklib	Abemacyklib
Założenia	3 miesiące = 84 dni; 1 rok = 365 dni; liczebność populacji docelowej = [redacted]		
Źródło	Zlecenie MZ <sup>#</sup>	Obwieszczenie MZ <sup>§</sup>	Obwieszczenie MZ <sup>§*</sup>
	Dane z Wniosku ref. dla leku Verzenios (abemacykl b) <sup>@</sup>		
Koszt 3-miesięcznej terapii [mln PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt rocznej terapii [mln PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

<sup>#</sup>Wartość netto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ.

<sup>§</sup>Na podstawie ceny hurtowej brutto przedstawionej w Obwieszczeniu MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r. Ibrance (pa bocyklib) – uwzględniono wyłącznie koszty opak. dla dawki 125 mg pa bocyklibu. Koszty opakowań dla wszystkich dawek palbocyklibu w Obwieszczeniu MZ są jednakowe.

<sup>@</sup>Na podstawie danych zawartych we wniosku refundacyjnym dla leku Verzenios (abemacykl b) - Zlecenie 192/2019 i 193/2019 w BIP AOTMiT.

Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ) leczenia rybocyklibem wyniesie:

- [redacted] (w skali 3 miesięcy);
- [redacted] (w skali 1 roku);

## 11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dokonano aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych w analizie weryfikacyjnej Agencji dotyczącej wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku:

- Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” OT.4351.33.2017 – Zlecenie 107/2017 w BIP AOTMiT
- Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z letrozolem w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” OT.4351.34.2017 – Zlecenie 106/2017 w BIP AOTMiT

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji i jednostki chorobowej: premenopausal breast cancer)

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 01.10.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego w terapii zaawansowanego raka piersi u pacjentek przed menopauzą. Na podstawie najnowszych wytycznych (PTOK 2018, NCCN 2019 i ESO-ESMO 2018) można wskazać, że schematy oparte na inhibitorach CDK 4/6 (w tym rybocyklibie), są preferowanymi opcjami leczenia w populacji pacjentek zgodnej ze zleceniem MZ. W rekomendacjach wydanych wcześniej (ASCO 2016) nie odniesiono się do terapii rybocyklibem, jednakże zaleca się w nich stosowanie palbocyklibu – leku z grupy inhibitorów CDK 4/6. Należy zaznaczyć, iż Kisqali (rybocyklib) został zarejestrowany przez EMA 22.08.2017 r.

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 IA lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym można zastosować tamoksyfen [III, C], skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 [I, B] lub eksemestan w połączeniu z inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR — ewerolimusem [I, B].

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 (odpowiednio kategoria 1 i kategoria 2A). 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.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOK 2018<sup>#</sup></b> Aktualizacja na dzień 14.02.2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka piersi.</p> <p><u>Hormonoterapia przed menopauzą</u></p> <p>U chorych przed menopauzą nie stosuje się IA bez równoczesnej supresji jajników. Analog GnRH zastosowany u chorych na raka piersi ER+ w połączeniu z tamoksyfenem lub eksemestanem wydłuża czas do nawrotu nowotworu u chorych &lt; 35. rż., chorych z cechą N+ lub z wysokim wskaźnikiem proliferacji, a także chorych, u których wcześniejsza uzupełniająca CHT nie spowodowała wystąpienia menopauzy. Podawanie analogów GnRH w odstępach miesięcznych pozwala uzyskać lepszą supresję hormonalną. Supresja jajników w połączeniu z doustnymi lekami hormonalnymi wiąże się jednak z obniżeniem libido oraz większym ryzykiem wystąpienia osteopenii i osteoporozy.</p> <p>U chorych przed menopauzą i z przeciwwskazaniami do stosowania tamoksyfenu stosuje się skojarzenie IA z analogami GnRH (obecnie jedynym lekiem refundowanym w tym wskazaniu jest goserelina). W przypadku złej tolerancji zarówno tamoksyfenu, jak i IA, można kontynuować do 5 lat leczenie wyłącznie analogiem GnRH.</p> <p><u>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)</u></p> <p>Zaleca się stosowanie podobnego leczenia hormonalnego u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, przy czym u chorych przed menopauzą konieczne jest zapewnienie skutecznej supresji jajników [II, B].</p> <p><u>Rak piersi ER i/lub PgR-dodatni, HER2-ujemny.</u></p> <p>U chorych przed menopauzą wykonanie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej (analog GnRH) hamuje mitogenne działanie estrogenu oraz pozwala rozszerzyć zakres HT o leki stosowane u chorych po menopauzie.</p> <p>W HT (terapia hormonalna) zaawansowanego raka piersi, oprócz stosowanej u chorych przed menopauzą supresji jajników, stosuje się tamoksyfen, IA i fulwestrant, a w kolejnych liniach HT — octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny. Rodzaj HT zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej oraz ewentualnych przeciwwskazań do jej stosowania (podobnie jak w HT w leczeniu okołoperacyjnym). Całkowity czas przeżycia (OS) chorych otrzymujących w I linii leczenia IA jest nieznacznie dłuższy w porównaniu z leczonymi tamoksyfenem. Zastosowanie fulwestrantu w wysokiej dawce pozwala uzyskać dłuższy czas do progresji (PFS) w porównaniu z leczeniem letrozolem. Znamienne wydłużenie PFS w I linii HT umożliwi także dodanie do letrozolu jednego z inh bitorów cyklinozależnych kinaz 4/6 (CDK4/6) — palbocyklibu, rybocyklibu czy abemacyklibu (leki obecnie nier refundowane), a u chorych z progresją po wcześniejszej HT — dodanie inhibitora CDK4/6 do fulwestrantu. U chorych z progresją w trakcie leczenia niesteroidowym IA połączenie eksemestanu z inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR — ewerolimusem (lek nier refundowany) — pozwala uzyskać wydłużenie PFS w porównaniu z monoterapią eksemestanem, kosztem większej toksyczności i bez istotnego wpływu na OS.</p> <p><u>Rekomendacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych przed menopauzą wskazane jest wykonanie chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji [I, B].</li> <li>• W I linii leczenia zaawansowanego ER+/HER2– raka piersi można zastosować tamoksyfen [I, B], fulwestrant w wysokiej dawce [I, B], IA [I, B] lub skojarzenie letrozolu z inh bitorem CDK4/6.</li> <li>• 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 [I, B] lub IA [II, B].</li> <li>• U chorych z progresją w trakcie leczenia IA lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym można zastosować tamoksyfen [III, C], <b>skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6</b> [I, B] lub eksemestan w połączeniu z inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR — ewerolimusem [I, B].</li> <li>• W kolejnych liniach leczenia, w zależności od uprzednio zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen lub fulwestrant [II, B]. W wybranych przypadkach można zastosować octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny [III, C].</li> </ul>
<p><b>NCCN 2019</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania pochodzących od przemysłu farmaceutycznego</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka piersi.</p> <p>Pacjentki przed menopauzą, bez masywnego rozsiewu skutkującego niewydolnością narządów trzewnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u których zastosowano uprzednio leczenie hormonalne w ciągu ostatniego roku: zaleca się ablację lub supresję jajników, plus inną terapię hormonalną ± <b>CDK 4/6 inhibitor</b> lub inhibitor mTOR (patrz terapie systemowe wskazane poniżej).</li> <li>• u których nie zastosowano uprzednio leczenia hormonalnego w ciągu ostatniego roku: zaleca się ablację lub supresję jajników, plus terapię hormonalną ± CDK 4/6 inhibitor lub selektywny modulator receptora estrogenowego (patrz terapie systemowe wskazane poniżej).</li> </ul> <p>Leczenie hormonalne należy kontynuować do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p><u>Terapia systemowa ER+ i/lub PR + choroby nawrotowej lub w stadium IV, u pacjentek HER2- i po menopauzie lub przed menopauzą, lecz poddane ablacji albo supresji jajników.</u></p> <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitor aromatazy + CDK 4/6 inh bitor (abemacyklib, pa bocyklib lub <b>rybocyklib</b>) (kategoria 1)<sup>a,b</sup>;</li> <li>• fulwestrant + CDK 4/6 inhibitor (abemacyklib, pa bocyklib lub <b>rybocyklib</b>) (kategoria 1)<sup>a,b</sup>;</li> <li>• fulwestrant + alpelisib w przypadku nowotworów z mutacją PIK3CA (kategoria 1)<sup>c</sup>.</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• selektywny modulator receptora estrogenowego (fulwestrant, kategoria 1)<sup>d</sup>;</li> <li>• niesteroidowy inh bitor aromatazy (anastrozol, letrozol);</li> <li>• selektywny modulator receptora estrogenowego (tamoksyfen lub toremifen);</li> <li>• steroidowy inaktywator aromatazy (eksemestan);</li> <li>• eksemestan + ewerolimus<sup>a,e</sup>;</li> <li>• fulwestrant + ewerolimus;</li> <li>• tamoksyfen + ewerolimus.</li> </ul> <p><u>Schematy użyteczne w określonych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rybocyklib + tamoksyfen (kategoria 1)<sup>f</sup>;</li> <li>• octan megestrolu;</li> <li>• fluoksymesteron;</li> <li>• etynyloestradiol;</li> <li>• abemacyklib<sup>a,g</sup>.</li> </ul> <p><sup>a</sup>Jeżeli progresja choroby następuje podczas terapii schematem zawierającym inh bitor CDK4/6, brak jest danych popierających zastosowanie w kolejnej linii leczenia z innym inhibitorem CDK4/6. Podobnie, gdy progresja następuje podczas terapii schematem zawierającym ewerolimus, brak jest danych popierających zastosowanie kolejnej linii terapii zawierającej ewerolimus.</p> <p><sup>b</sup>Inhibitory CDK 4/6 (abemacyklib, palbocyklib lub <b>rybocyklib</b>) w połączeniu z inhibitorem aromatazy (anastrozol, letrozol lub eksemestan) lub fulwestrantem mogą być rozważane jako opcja pierwszej linii leczenia u kobiet po menopauzie lub przed menopauzą (poddanych ablacji albo supresji jajników za pomocą agonisty LHRH) z HR+, HER2- przerzutowym nowotworem. Fulwestrant był łączony z inhibitorem CDK4/6 (tj. palbocyklibem, rybocyklibem) w pierwszej linii terapii w dwóch badaniach RCT.</p> <p><sup>c</sup>Bezpieczeństwo alpelisibu u pacjentów z cukrzycą typu I i II nie zostało ustalone.</p> <p><sup>d</sup>Jedno badanie (S0226) u kobiet z HR+ rakiem piersi oraz bez uprzedniej: chemioterapii, terapii preparatami biologicznymi lub hormonoterapii choroby przerzutowej wykazało, że dodanie fulwestrantu do anastrozolu wiązało się z wydłużeniem czasu do progresji choroby. Analiza podgrup sugeruje, iż pacjentki bez uprzedniej terapii adjuwantowej tamoksyfenem oraz z czasem od diagnozy wynoszącym więcej niż 10 lat doświadczyły największych korzyści. Dwa badania o podobnym projekcie (FACT i SOFEA) nie wykazały poprawy w czasie do progresji choroby w przypadku dodania fulwestrantu do anastrozolu.</p> <p><sup>e</sup>Połączenie eksemestanu z ewerolimusem może być rozważane u pacjentek spełniających kryteria włączenia do badania BOLERO-2 (progresja w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub podczas terapii niesteroidowym inhibitorem aromatazy).</p> <p><sup>f</sup>Rybocyklib + tamoksyfen nie są rozważane jako preferowane opcje pierwszej linii leczenia ze względu na ryzyko przedłużenia odcinka QTc, lecz połączenie to może być rozważane w pewnych okolicznościach jako opcja pierwszej linii leczenia z supresją lub ablacją jajników dla kobiet przed menopauzą z HR+, HER2- przerzutowym rakiem piersi.</p> <p><sup>g</sup>Wskazany po progresji choroby podczas uprzedniej terapii hormonalnej i uprzednio stosowanej chemioterapii w leczeniu choroby przerzutowej.</p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>Kategoria dowodów: 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>
<p><b>ESO-ESMO 2018*</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak zewnętrznych źródeł finansowania. Przedstawiono konflikty interesów autorów</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanego raka piersi (ABC, ang. advanced breast cancer).</p> <p>Odpowiednie zahamowanie czynności jajników lub ablacja jest w pewnym stopniu kontrowersyjną, ale kluczową kwestią w leczeniu pacjentek przed menopauzą z ER+ ABC.</p> <p><u>Estrogen receptor+ (ER+)/HER2- (luminalny) zaawansowany rak piersi [LoE/ GoR, Konsensus, MCBS<sup>^#</sup>].</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia endokrynną (ET) jest zalecaną opcją w leczeniu choroby HR+, także w przypadku obecności przerzutów do narządów trzewnych, jeżeli brak jest masywnego rozsiewu skutkującego niewydolnością narządów trzewnych (ang. visceral crisis) lub podejrzenia/potwierdzenia oporności na leczenie hormonalne [I/A, 93%];</li> <li>• Wiele badań dotyczących ER+ ABC nie obejmowało kobiet przed menopauzą. Pomimo tego, zaleca się, aby młode kobiety z ER+ ABC miały odpowiednio przeprowadzoną supresję/ablację czynności jajników (ang. ovarian function suppression, OFS; ovarian function ablation OFA), a następnie były poddane leczeniu w taki sam sposób jak kobiety po menopauzie, terapiami endokrynnymi oraz z terapiami celowanymi lub bez nich [Opinia ekspercka/A, 95%];</li> <li>• W przypadku kobiet przed menopauzą, dla których zdecydowano się zastosować ET, preferowanym wyborem jest OFS/OFA w połączeniu z dodatkowym ET [I/A, 93%];</li> <li>• Preferowaną terapią endokrynną stosowaną w I linii zależy od rodzaju i czasu trwania adjuwantowej ET, jak również od czasu, jaki upłynął od jej zakończenia; może to być: IA, tamoksyfen lub fulwestrant, dla kobiet</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>w wieku przed- i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, mężczyzn (najlepiej za pomocą agonisty LHRH) i kobiet po menopauzie [I/A, 84%];</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dodanie inhibitora CDK 4/6 do IA</b> (w wytycznych wymieniono palbocyklib, <b>rybocyklib</b> oraz abemacyklib), u pacjentów poddanych uprzednio lub niepoddanych uprzednio ET, doprowadziło do znaczącej poprawy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (10 miesięcy), przy akceptowalnym profilu toksyczności, tym samym jest preferowaną opcją terapeutyczną dla kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, mężczyzn (najlepiej za pomocą agonisty LHRH) i kobiet po menopauzie. Pacjenci, u których doszło do nawrotu &lt;12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej IA, nie zostali włączeni do opublikowanych badań i kombinacja ta może nie być dla nich odpowiednia. Wyniki w zakresie OS są nadal oczekiwane. Mierzona jakość życia była porównywalna do tej u pacjentów stosujących samą ET [I/A, 90%, MCBS: 3];</li> <li>• <b>Dodanie inhibitora CDK 4/6</b> (w wytycznych wymieniono palbocyklib, <b>rybocyklib</b> oraz abemacyklib) do fulwestrantu u pacjentów poddanych uprzednio ET doprowadziło do znaczącej poprawy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (6-7 miesięcy), a także do poprawy mierzonej jakości życia i jest jedną z preferowanych opcji leczenia, jeżeli pacjent nie był wcześniej leczony za pomocą inhibitora CDK 4/6 dla kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, kobiet po menopauzie i mężczyzn. Wyniki w zakresie OS są nadal oczekiwane [I/A, 90%, MCBS: 4];</li> <li>• Dodanie ewerolimusu do IA jest ważną opcją dla niektórych pacjentów - dla kobiet przed i w okresie menopauzy z OFS / OFA, mężczyzn (najlepiej z agonistą LHRH) i kobiet po menopauzie, wcześniej leczonych za pomocą ET, ponieważ znacznie przedłuża PFS, aczkolwiek brak jest dowodów w zakresie OS. Decyzja o leczeniu musi uwzględniać toksyczność związaną z tym połączeniem, brak istotnych statystycznie korzyści w zakresie OS, koszty i dostępności leczenia [I/B, 88%, MCBS: 2].</li> <li>• Tamoksyfen lub fulwestrant mogą być także kojarzone z ewerolimusem [II/B, 80%];</li> <li>• Konieczne jest odpowiednie zapobieganie, ścisłe monitorowanie i proaktywne leczenie zdarzeń niepożądanych, szczególnie u starszych pacjentów leczonych ewerolimusem ze względu na zwiększoną częstość występowania zgonów toksycznych zgłoszonych w badaniu BOLERO-2 [I/B, 97%];</li> <li>• Optymalna sekwencja terapii hormonalnej jest niepewna. Zależy ona od tego, które substancje były wcześniej stosowane [w terapii (neo)adjuwantowej lub w leczeniu zaawansowanej choroby], obciążenia chorobą, preferencji pacjenta, kosztów i dostępności leczenia. Dostępne opcje dla kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, mężczyzn (najlepiej za pomocą agonisty LHRH) i kobiet po menopauzie obejmują: IA, tamoksyfen, fulwestrant, IA/fulwestrant + inhibitor CDK 4/6, IA/tamoksyfen/fulwestrant + ewerolimus. W późniejszych liniach leczenia można również stosować octan megestrolu i estradiol, a także powtórzenie wcześniej stosowanych schematów [I/A 95%];</li> <li>• Nie jest obecnie wiadomo, w jakim stopniu porównywalne są ze sobą oraz z chemioterapią różne połączenia ET + terapii celowanych. Trwają badania;</li> <li>• Obecnie nie ma zatwierdzonych biomarkerów prognostycznych, innych niż status HR, aby identyfikować pacjentów, którzy nie/skorzystają z dodania do ET środka celowanego (tj. inhibitora CDK 4/6, inhibitora mTOR) i żaden z badanych biomarkerów nie jest gotowy do stosowania w praktyce klinicznej. Prace badawcze muszą być kontynuowane. [I/E, 95%];</li> <li>• Połączenie niesteroidowego IA i fulwestrantu jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów po menopauzie spowodowało znaczącą poprawę zarówno PFS, jak i OS w porównaniu z samym IA w jednym badaniu III fazy i wykazało brak korzyści w drugiej próbie klinicznej o podobnej konstrukcji. Analiza podgrup sugeruje, że korzyść była ograniczona do pacjentów bez uprzedniej ekspozycji na adjuwantową ET (tamoksyfen). Na podstawie tych danych połączenie ET może być oferowane niektórym pacjentkom z ABC bez uprzedniej ekspozycji na adjuwantową ET [II/C, tak: 33%, nie: 53%, wtrzymanie od głosu: 14%];</li> <li>• Połączenie chemioterapii i ET nie wykazało wpływu na przeżycie całkowite i powinno być przeprowadzane wyłącznie w ramach badania klinicznego [II/D 100%];</li> <li>• Terapia endokrynną po chemioterapii (podtrzymująca ET), stosowana w celu utrzymania korzyści jest uzasadnioną opcją, choć nie została oceniona w randomizowanych badaniach klinicznych.[III/B, 88%].</li> </ul> <p>^LoE - poziom dowodów (ang. available level of evidence); GoR - stopień rekomendacji (ang. grade of recommendation); Konsensus – odsetek członków panelu eksperckiego zgadzających się ze stwierdzeniem.  *ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), narzędzie mogące pomóc onkologom dokonywać najbardziej efektywnego doboru leczenia przeciwnowotworowego w stosunku do potrzeb chorych. Wyniki A i B (dla terapii, które skutkują wyleczeniem) oraz 5 i 4 (dla terapii, które nie skutkują wyleczeniem) stanowią stopień oceny świadczący o znaczącej poprawie.</p>
<p><b>ASCO 2016</b>  <b>Źródło finansowania:</b>  Przedstawiono konflikty interesów autorów</p>	<p>Wytyczne dotyczą zastosowania hormonoterapii w leczeniu HR+ przerzutowego raka piersi (MBC, ang. metastatic breast cancer).</p> <p><u>Kluczowe rekomendacje ASCO dotyczące leczenia HR+ przerzutowego raka piersi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonoterapia powinna być oferowana wszystkim pacjentkom, których nowotwór wykazuje jakikolwiek poziom ekspresji receptorów estrogenowych lub progesteronowych;</li> <li>• Zalecenia dotyczące leczenia powinny być oparte na podstawie rodzaju leczenia adjuwantowego, czasu wolnego od choroby i nasilenia choroby w momencie nawrotu. Specyficzny czynnik hormonalny może być użyty ponownie, jeśli nawrót wystąpi 12 miesięcy od ostatniego leczenia;</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy zalecić leczenie hormonalne, jako leczenie początkowe, u pacjentek z HR+ przerzutowym rakiem piersi, z wyjątkiem pacjentek z chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu lub u których wystąpił szybki nawrót trzewny podczas adjuwantowego leczenia endokrynnego;</li> <li>• Leczenie należy podawać do czasu uzyskania jednoznacznych dowodów progresji choroby, udokumentowanych w badaniu obrazowym, badaniu przedmiotowym lub do czasu wystąpienia objawów związanych z chorobą;</li> <li>• Nie zaleca się stosowania połączenia hormonoterapii z chemioterapią;</li> <li>• Pacjentów należy zachęcać do rozważenia udziału w badaniach klinicznych, w tym pacjentów otrzymujących leczenie w pierwszej linii.</li> </ul> <p><u>Terapia I linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobietom po menopauzie z HR+ przerzutowym rakiem piersi powinno się zaproponować leczenie inhibitorem aromatazy (IA) jako część hormonoterapii I linii;</li> <li>• Skojarzona terapia hormonalna z niesteroidowym IA i 500 mg fulwestrantu i z planem podawania (ang. loading schedule) mogą być oferowane pacjentkom z przerzutowym rakiem piersi bez uprzedniej ekspozycji na adjuwantową hormonoterapię;</li> <li>• Kobietom w okresie przedmenopauzalnym z HR+ przerzutowym rakiem piersi należy zaproponować supresję lub ablację jajników i terapię hormonalną, ponieważ współczesne środki hormonalne badano jedynie u kobiet po menopauzie.</li> </ul> <p><u>Terapia II-linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekwencyjną terapię hormonalną należy oferować pacjentom z chorobą odpowiadającą na leczenie hormonalne, z wyjątkiem przypadków szybkiej progresji z zaburzeniami czynności narządów; brak rekomendacji co do kolejności stosowania określonych leków;</li> <li>• Gdy podawany jest fulwestrant, należy go podawać przy użyciu dawki 500 mg i zgodnie z harmonogramem leczenia (rozpoczęcie leczenia, dzień 15, dzień 28, a następnie raz na miesiąc).</li> </ul> <p><u>Terapia celowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niesteroidowe IA i palbocyklib mogą być oferowane kobietom po menopauzie z nieleczonym HR+ MBC, ponieważ wykazano wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS), lecz nie w zakresie przeżycia całkowitego, w porównaniu z letrozolem stosowanym w monoterapii;</li> <li>• Eksemestan + ewerolimus mogą być oferowane kobietom po menopauzie z HR+ MBC, które podczas uprzedniego leczenia niesteroidowym IA, poddane były lub niepoddane były uprzednio jednemu schematowi chemioterapii, przed lub po terapii fulwestrantem, ponieważ wykazano wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS), lecz nie w zakresie przeżycia całkowitego, w porównaniu z eksemestaniem stosowanym w monoterapii;</li> <li>• Fulwestrant i palbocyklib mogą być oferowane pacjentkom, u których progresja nastąpiła podczas terapii IA, gdy był lub nie był stosowany wcześniej schemat chemioterapii, ponieważ wykazano wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS), lecz nie w zakresie przeżycia całkowitego, w porównaniu z fulwestrantem stosowanym w monoterapii. Terapia powinna być ograniczona do pacjentów bez uprzedniej ekspozycji na inhibitory CDK 4/6;</li> <li>• Obecnie nie należy stosować profilowania genomowego, ani profilowania ekspresji genów, aby wybrać leczenie pacjentek z HR+ MBC.</li> </ul>

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

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

#Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono według następujących kryteriów:

1. Jakość naukowych dowodów: 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

2. Kategorie rekomendacji: A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C — Wskazania określone indywidualnie

### Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Jako komparatory wybrano **palbocyklib** oraz **abemacyklib**. Są one wskazywane obok rybocyklibu, jako leki z grupy inhibitorów CDK 4/6, we wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych wydanych po dacie rejestracji preparatu Kisqali (rybocyklib) przez EMA 22 sierpnia 2017 r. (PTOK 2018, NCCN 2019, ESO-ESMO 2018). W wytycznych tych 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. Brak jest też badań bezpośrednio porównujących abemacyklib, palbocyklib i rybocyklib w leczeniu zaawansowanego raka piersi.

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

### **Skuteczność palbocyklibu oraz abemacyklibu na podstawie ChPL**

#### **Skuteczność palbocyklibu we wskazaniu rak piersi u kobiet w okresie przed-, około- i pomenopauzalnym na podstawie ChPL**

##### Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-3: IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do fulwestrantu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, wielośrodkowym 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.

Ogółem 521 kobiet w okresie przed-, około- i pomenopauzalnym, u których progresja choroby nastąpiła w czasie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowej terapii hormonalnej lub w czasie bądź w ciągu 1 miesiąca od zakończenia wcześniejszej hormonoterapii w zaawansowanym stadium choroby, przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub do grupy pacjentek otrzymujących placebo w skojarzeniu z fulwestrantem i poddano stratyfikacji w zależności od udokumentowanej wrażliwości na wcześniejszą terapię hormonalną, statusu menopauzalnego na wejściu do badania (okres przed- i okołomenopauzalny w porównaniu do okresu pomenopauzalnego) i obecności przerzutów do narządów trzewnych. Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym otrzymywały goserelinę, agonistę LHRH. Pacjentki z zaawansowanym, objawowym masywnym rozsiewem do narządów trzewnych, które były narażone w krótkim czasie na powikłania zagrażające życiu (w tym pacjentki z rozległymi, niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

Pacjentki przez cały czas były poddawane ustalonemu leczeniu aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów choroby, niedopuszczalnej toksyczności, śmierci lub wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym, którekolwiek nastąpiło pierwsze. Zmiany między grupami leczenia nie było dozwolone.

Pacjentki z grup otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz placebo w skojarzeniu z fulwestrantem zostały bardzo dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych i prognostycznych. Mediana wieku pacjentek włączonych do tego badania wynosiła 57 lat (zakres 29; 88). W każdej grupie leczenia większość pacjentek była rasy białej, wykazywała udokumentowaną wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną i była po menopauzie. Około 20% pacjentek było w wieku przed- lub okołomenopauzalnym. U wszystkich pacjentek zastosowano wcześniejsze leczenie systemowe, a większość pacjentek w każdej grupie leczenia otrzymywała wcześniej chemioterapię z powodu pierwotnej diagnozy. U ponad połowy pacjentek (62%) stan wydolności fizycznej według klasyfikacji ECOG wynosił 0,60% i występowały przerzuty do narządów trzewnych. Wcześniej poddawanych więcej niż 1 schematowi leczenia hormonalnego z powodu pierwotnej diagnozy było 60% pacjentek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez progresji choroby według oceny badacza oszacowany na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Wspomagające analizy PFS były oparte na niezależnej

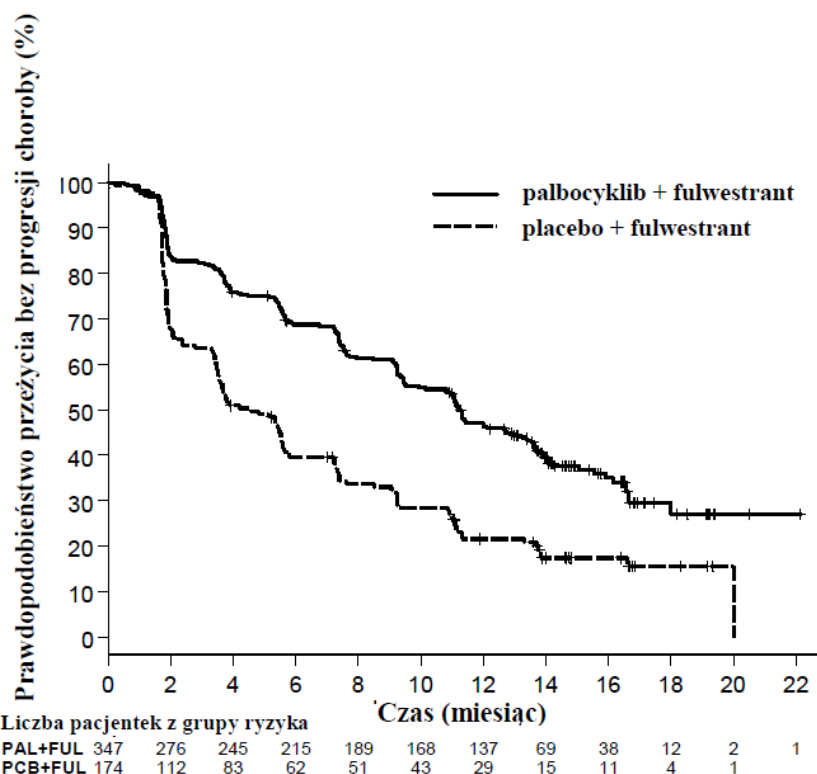
centralnej ocenie radiologicznej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OR, CBR, OS, bezpieczeństwo oraz czas do pogorszenia (TTD) nasilenia bólu.

W badaniu zrealizowano pierwszorzędowy punkt końcowy, wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby ocenianego przez badacza podczas analizy okresowej przeprowadzanej po osiągnięciu 82% planowanych zdarzeń PFS; wyniki przekroczyły określoną wcześniej granicę skuteczności wyznaczoną metodą Haybittle-Peto ( $\alpha=0,00135$ ), wykazując statystycznie istotnie wydłużenie PFS oraz klinicznie istotny wpływ leczenia.

Tabela 15. Wyniki dotyczące skuteczności – PALOMA-3 (ocena badacza, populacja pacjentek ITT)

	Zaktualizowana analiza (termin odcięcia danych: 23.10.2015)	
	IBRANCE plus fulwestrant (N=347)	Placebo plus fulwestrant (N=174)
<b>Przeżycie bez progresji choroby (PFS)</b>		
Liczba zdarzeń (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediana [miesiące (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p	0,497 (0,398; 0,620), $p<0,000001$	
<b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (choroba mierzalna) [% (95% CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)

N = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania; OR = obiektywna odpowiedź; CBR = odsetek korzyści klinicznych; PFS = przeżycie bez progresji choroby. Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych oparto na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1.



Rysunek 6. MONALEESA-3 – Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS na podstawie oceny badacza

FUL = fulwestrant; PAL = palbocyklib; PCB = placebo

Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach pacjentek zdefiniowanych za pomocą

czynników stratyfikacji i charakterystyki wyjściowej. Taki efekt był wyraźnie zauważalny u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym (HR = 0,46 [95% CI: 0,28;0,75]) i u kobiet w okresie pomenopauzalnym (HR = 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]), i u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych (HR = 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) oraz u pacjentek bez przerzutów do narządów trzewnych (HR = 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Korzyści z leczenia odnotowano również niezależnie od wcześniej stosowanych rzutów leczenia w chorobie nowotworowej z przerzutami: 0 rzutów (HR = 0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 rzut (HR = 0,46 [95%CI: 0,32; 0,64]), 2 rzuty (HR = 0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) lub 3 rzuty i więcej (HR = 0,59 [95% CI: 0,28;1,22]).

**Tabela 16. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w badaniu PALOMA-3 w chorobie z lub bez przerzutów do narządów trzewnych (populacja ITT)**

	Choroba z przerzutami do narządów trzewnych		Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych	
	IBRANCE plus fulwestrant (N=206)	Placebo plus fulwestrant (N=105)	IBRANCE plus fulwestrant (N=141)	Placebo plus fulwestrant (N=69)
OR [% , (95% CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, Mediana [miesiące (zakres)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

N = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź oparta na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu.

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  $\geq 10$  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 miesiący w porównaniu do 2,8 miesiący; HR = 0,64 [95% CI: 0,49; 0,85]; p < 0,001).

Zródło: ChPL Ibrance.

### **Skuteczność abemacyklibu we wskazaniu rak piersi u kobiet w okresie przed-, około- i pomenopauzalnym na podstawie ChPL**

#### Badanie fazy 3. MONARCH 2 z losowym doбором chorych: Verzenios stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Verzenios 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. Pacjentki przydzielano w sposób losowy w stosunku 2:1 do grupy leczonej produktem Verzenios podawanym w dawce 150 mg dwa razy na dobę łącznie z fulwestrantem podawanym w dawce 500 mg w miesięcznych odstępach, z dodatkową dawką 500 mg dwa tygodnie po pierwszej dawce lub do grupy otrzymującej placebo łącznie z fulwestrantem stosowanym według tego samego schematu. Pierwszorzędownym punktem końcowym był oceniany przez badaczy według kryteriów RECIST 1.1 czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) i czas przeżycia całkowitego (OS).

Mediana wieku pacjentek włączonych do badania wyniosła 60 lat (przedział 32–91 lat). W obu grupach terapeutycznych większość pacjentek stanowiły kobiety rasy białej i kobiety, które nie stosowały wcześniej chemioterapii z powodu z przerzutami. 17% pacjentek było w wieku około- lub przedmenopauzalnym i stosowało agonistę GnRH w celu zahamowania czynności jajników. U około 56% pacjentek stwierdzono przerzuty w narządach mięszkowych. U około 25% pacjentek wykazano pierwotną oporność na hormonoterapię (progresja choroby w trakcie terapii hormonalnej w ciągu pierwszych 2 lat stosowania hormonoterapii adiuwantowej lub w ciągu pierwszych 6 miesięcy stosowania pierwszej linii hormonoterapii z powodu raka piersi



z przerzutami), a u większości oporność na hormonoterapię rozwinęła się w okresie późniejszym. 59% pacjentek stosowało ostatnią hormonoterapię w ramach terapii (neo)adiuwantowej, a 38% z powodu choroby z przerzutami. W badaniu tym osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący poprawy w zakresie PFS.

**Tabela 17. MONARCH 2: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności (ocena badacza, grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])**

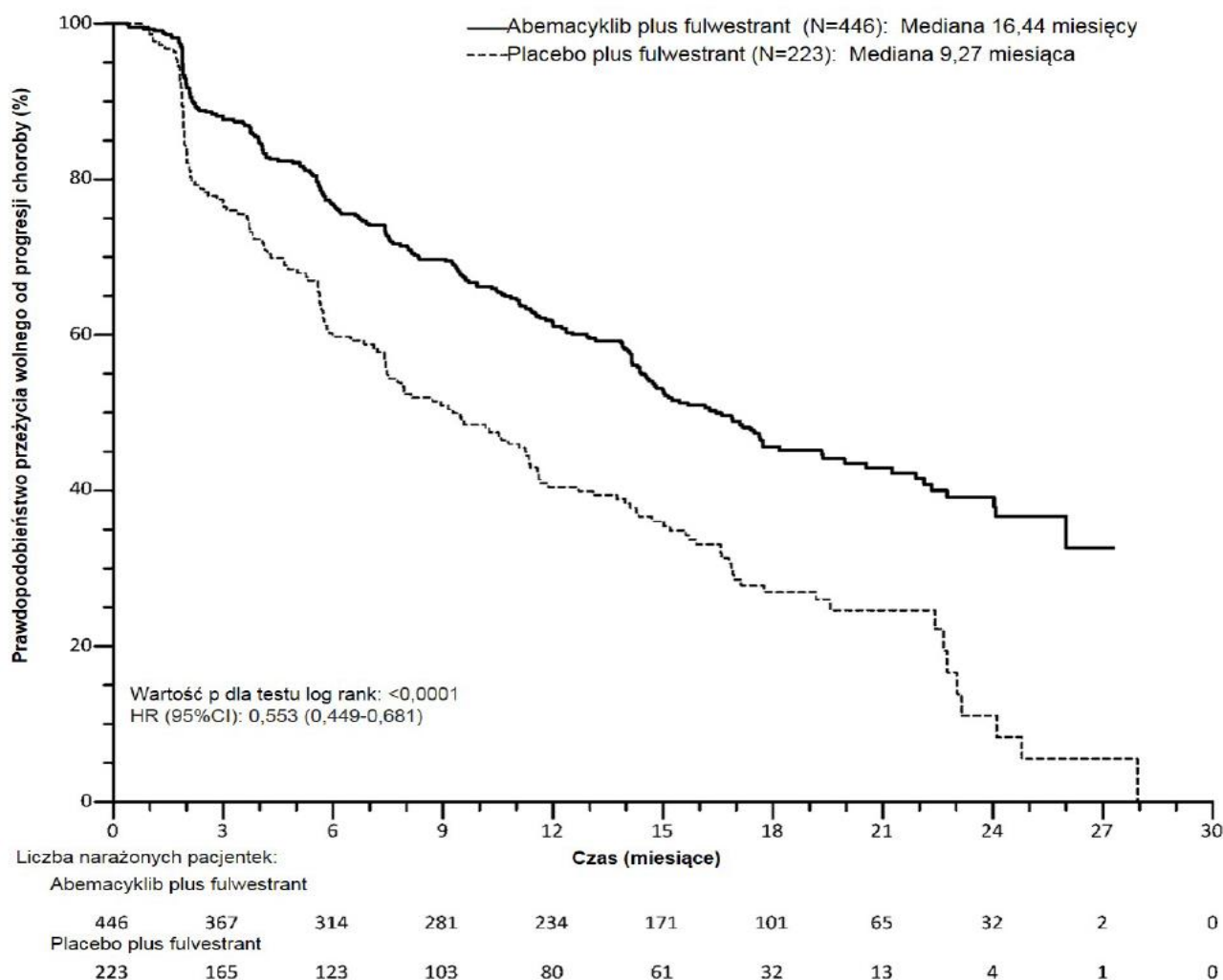
	<b>Verzenio z fulwestranem</b>	<b>Placebo z fulwestranem</b>
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby</b>	<b>N=446</b>	<b>N=223</b>
Ocena badacza, liczba zdarzeń (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Mediana [miesiące] (95% CI)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p	0,553 (0,449; 0,681), p=0,0000001	
Niezależna analiza radiologiczna, liczba zdarzeń (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Mediana [miesiące] (95% CI)	22,4 (18,3; NU)	10,2 (5,8; 14,0)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p	0,460 (0,363; 0,584); p < 0,0000001	
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie<sup>a</sup> [%] (95% CI)</b>	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie [miesiące] (95%CI)	NU (18,05; NU)	25,6 (11,9; 25,6)
<b>Odpowiedź obiektywna u pacjentek z mierzalnymi zmianami chorobowymi<sup>a</sup></b>	<b>N=318</b>	<b>N=164</b>
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie <sup>b</sup> [%] (95% CI)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Odpowiedź całkowita, (%)	3,5	0
Odpowiedź częściowa, (%)	44,7	21,3
<b>Wskaźnik korzyści klinicznej<sup>c</sup> (mieralne zmiany chorobowe) [%] (95% CI)</b>	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

a Mierzalne zmiany chorobowe określone na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1

b Odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa

c Odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa + stabilizacja choroby przez ≥6 miesięcy

N = liczba pacjentek; CI (ang. confidence interval) = przedział ufności; NU=nie uzyskano



**Rysunek 7. MONARCH 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena badacza, grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])**

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. Wartość HR wyniosła 0,854 (95% CI: 0,598; 1,221),  $p=0,3886$ .

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  $\geq 65$  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 miękkich, (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 współczynnik ryzyka wyniósł 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.



## 12. Opinie ekspertów

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 18. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii

Ekspert	Dr n. med. Beata Jagielska - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie medyczne obecnie stosowane w Polsce	<i>Hormonoterapia oraz chemioterapia w zależności od rodzaju zmian, ich lokalizacji i dynamiki choroby.</i>
Technologia najtańsza	<i>Hormonoterapia oraz chemioterapia w zależności od rodzaju zmian, ich lokalizacji i dynamiki choroby.</i>
Technologia najskuteczniejsza	<p><i>Rybocyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy u chorych mających wskazania do hormonoterapii</i>  <i>Dane z badania klinicznego</i>  <i>Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 23,8 miesięcy (95% CI 19,2 - nie osiągnięto) w grupie rybocyklibu w porównaniu z 13,0 miesiąca (11,0-0,16,4) w grupie placebo (95% CI 0,44-0,69; p &lt;0,0001). Zdarzeniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia zgłaszanymi u ponad 10% pacjentów w obu grupach były neutropenia (203 [61%] z 335 pacjentów w grupie rybocyklibu i 12 [4%] z 337 w grupie placebo) i leukopenia (48 [14%] i cztery [1%]). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 60 (18%) z 335 pacjentów w grupie otrzymującej rybocyklib i 39 (12%) z 337 w grupie placebo, z których odpowiednio 15 (4%) i sześć (2%). 12 (4%) z 335 pacjentów w grupie otrzymującej rybocyklib i dziesięć (3%) z 337 w grupie placebo przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie wystąpiły zgony związane z leczeniem. Wystąpiło 11 zgonów (pięć [1%] w grupie przyjmującej rybocyklib i sześć [2%] w grupie placebo) w trakcie lub w ciągu 30 dni po leczeniu, z których większość była spowodowana progresją choroby.</i></p>
Technologia rekomendowana	<i>Hormonoterapia oraz chemioterapia w zależności od rodzaju zmian ich lokalizacji i dynamiki choroby. Wytyczne Esmo oraz PTOK</i>
Skuteczność praktyczna	<p><i>Dane z badania klinicznego</i>  <i>Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 23,8 miesięcy (95% CI 19,2 - nie osiągnięto) w grupie rybocyklibu w porównaniu z 13,0 miesiąca (11,0-0,16,4) w grupie placebo (95% CI 0,44-0,69; p &lt;0,0001). Zdarzeniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia zgłaszanymi u ponad 10% pacjentów w obu grupach były neutropenia (203 [61%] z 335 pacjentów w grupie rybocyklibu i 12 [4%] z 337 w grupie placebo) i leukopenia (48 [14%] i cztery [1%]). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 60 (18%) z 335 pacjentów w grupie otrzymującej rybocyklib i 39 (12%) z 337 w grupie placebo, z których odpowiednio 15 (4%) i sześć (2%). 12 (4%) z 335 pacjentów w grupie otrzymującej rybocyklib i dziesięć (3%) z 337 w grupie placebo przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie wystąpiły zgony związane z leczeniem. Wystąpiło 11 zgonów (pięć [1%] w grupie przyjmującej rybocyklib i sześć [2%] w grupie placebo) w trakcie lub w ciągu 30 dni po leczeniu, z których większość była spowodowana progresją choroby.</i>  <a href="https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PHS1470-2045(18)30292-4/fulltext">https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PHS1470-2045(18)30292-4/fulltext</a></p>
Rokowania pacjentów	<i>Rokowanie jest niekorzystne</i>
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby	<i>Ból, obniżenie stopnia sprawności, wyniszczenie, przedwczesny zgon</i>
Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii	<i>Analiza korzyści do ryzyka jest akceptowalna — dane z badań Klinicznych</i>

## 13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
<b>Im 2019</b>	Im SA, Lu YS, Bardia A et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2019 Jul 25;381(4):307-316.
<b>Slamon 2018</b>	Dennis J. Slamon et. Al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. <i>J Clin Oncol</i> . 2018 Aug 20;36(24):2465-2472.
<b>Tripathy 2018</b>	Tripathy D, Im SA, Colleoni M. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2018 Jul;19(7):904-915.
Wytyczne kliniczne	
<b>ASCO 2016</b>	Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, Fallowfield L, Fowble B, Ingle JN, Jahanzeb M, Johnston SR, Korde LA, Khatcheressian JL, Mehta RS, Muss HB, Burstein HJ. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. <i>J Clin Oncol</i> . 2016 Sep 1;34(25):3069-103. <a href="http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2016.67.1487">http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2016.67.1487</a> [dostęp: 02.10.2019 r.]
<b>ESMO 2018</b>	F Cardoso, E Senkus, A Costa, E Papadopoulos, M Aapro, F André, N Harbeck, B Aguilar Lopez, C H Barrios, J Bergh, L Biganzoli, C B Boers-Doets, M J Cardoso, L A Carey, J Cortés, G Curigliano, V Diéras, N S El Saghir, A Eniu, L Fallowfield, P A Francis, K Gelmon, S R D Johnston, B Kaufman, S Koppkar, I E Krop, M Mayer, G Nakigudde, B V Offerens, S Ohno, O Pagani, S Paluch-Shimon, F Penault-Llorca, A Prat, H S Rugo, G W Sledge, D Spence, C Thomssen, D A Vorobiof, B Xu, L Norton, E P Winer; 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) <sup>†</sup> , <i>Annals of Oncology</i> , Volume 29, Issue 8, 1 August 2018, Pages 1634–1657. <a href="https://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/4th-ESO-ESMO-International-Consensus-Guidelines-for-Advanced-Breast-Cancer-ABC-4">https://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/4th-ESO-ESMO-International-Consensus-Guidelines-for-Advanced-Breast-Cancer-ABC-4</a> [dostęp: 02.10.2019 r.]
<b>NCCN 2019</b>	National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 3.2019 — September 6, 2019.
<b>PTOK 2018</b>	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al. Breast cancer. <i>Oncol Clin Pract</i> 2018; 14. DOI: 10.5603/OC.P.2018.0027. Aktualizacja na dzień 14.02.2019 r. <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf</a> [dostęp: 01.10.2019 r.]
Pozostałe publikacje	
<b>AWA Kisqali OT.4331.37.2018</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kisqali, ribociclibum, tabletki powlekane, 200 mg, 63 tabl., EAN 5909991336769, w ramach programu lekowego "Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10: C50)". OT.4331.37.2018. Data ukończenia: 08.11.2018. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/174/AWA/174_AWA_OT.4331.37.2018_Kisqali_ribociclib_2018.11.08.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/174/AWA/174_AWA_OT.4331.37.2018_Kisqali_ribociclib_2018.11.08.pdf</a> [dostęp: 07.10.2019 r.]
<b>AWA Nr: OT.4351.33.2017</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” Nr: OT.4351.33.2017. Data ukończenia: 2 listopada 2017 r. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/107/AWA/107_OT.4351.33.2017_IBRANCE_[pa_bocyklib]+fulvestrant_BIP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/107/AWA/107_OT.4351.33.2017_IBRANCE_[pa_bocyklib]+fulvestrant_BIP.pdf</a> [dostęp: 03.10.2019 r.]
<b>ChPL Ibrance</b>	Charakterystyka Produktu leczniczego Ibrance. Ostatnia aktualizacja: 08.07.2019 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 07.10.2019 r.]
<b>ChPL Kisqali</b>	Charakterystyka Produktu leczniczego Kisqali. Ostatnia aktualizacja 30.01.2019 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 03.10.2019 r.]
<b>ChPL Verzenio</b>	Charakterystyka Produktu leczniczego Verzenio. Ostatnia aktualizacja: 21.01.2019 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 07.10.2019 r.]
<b>EPAR Kisqali</b>	EPAR Kisqali (aktualizacja z 30.01.2019) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali</a> [dostęp w dniu 08.10.2019].
<b>FDA 2019</b>	Amerykańska ds. Żywności i Leków (FDA). Komunikat bezpieczeństwa o lekach Ibrance (palbociclib), Kisqali (rybociclib) i Verzenio (abemaciclib) skierowany do pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi <a href="https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-severe-lung-inflammation-ibrance-kisqali-and-verzenio-breast-cancer">https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-severe-lung-inflammation-ibrance-kisqali-and-verzenio-breast-cancer</a> [dostęp w dniu 08.10.2019].
<b>Rekomendacja nr 118/2018 z dnia 21 listopada 2018 r.</b>	Rekomendacja nr 118/2018 z dnia 21 listopada 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)”
<b>Stanowisko RP nr 120/2018 z dnia 19 listopada 2018 r.</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2018 z dnia 19 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)”

## 14. Załączniki

### 14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2019)

Search	Query	Items found
#18	Search ((((((ribociclib[Title/Abstract] OR LEE011[Title/Abstract] OR Kisqali[Title/Abstract]))) OR "r bociclib" [Supplementary Concept])) AND (((Breast[Title/Abstract] AND ((Tumor*[Title/Abstract] OR Neoplasm*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract]))) OR "Breast Neoplasms"[Mesh])) AND (((Premenopausal Period[Title/Abstract] OR Pre-Menopause[Title/Abstract] OR Pre-menopausal Period[Title/Abstract]))) OR "Premenopause"[Mesh]))	3
#17	Search (((Premenopausal Period[Title/Abstract] OR Pre-Menopause[Title/Abstract] OR Pre-menopausal Period[Title/Abstract]))) OR "Premenopause"[Mesh]	7765
#16	Search (Premenopausal Period[Title/Abstract] OR Pre-Menopause[Title/Abstract] OR Pre-menopausal Period[Title/Abstract])	298
#15	Search "Premenopause"[Mesh]	7546
#12	Search (((Breast[Title/Abstract] AND ((Tumor*[Title/Abstract] OR Neoplasm*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract]))) OR "Breast Neoplasms"[Mesh]))	386508
#11	Search (Breast[Title/Abstract] AND ((Tumor*[Title/Abstract] OR Neoplasm*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract])))	322467
#10	Search (Tumor*[Title/Abstract] OR Neoplasm*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract])	2655540
#9	Search Breast[Title/Abstract]	412590
#7	Search "Breast Neoplasms"[Mesh]	281345
#4	Search (((ribociclib[Title/Abstract] OR LEE011[Title/Abstract] OR Kisqali[Title/Abstract]))) OR "ribociclib" [Supplementary Concept]	278
#3	Search (ribociclib[Title/Abstract] OR LEE011[Title/Abstract] OR Kisqali[Title/Abstract])	260
#2	Search "ribociclib" [Supplementary Concept]	107

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2019)

# ▲	Searches	Results
1	exp ribociclib/	931
2	(ribociclib or LEE011 or Kisqali).ab,kw,ti.	599
3	1 or 2	990
4	exp breast tumor/	473490
5	Breast.ab,kw,ti.	530910
6	(Tumor* or Neoplasm* or Cancer*).ab,kw,ti.	3257832
7	5 and 6	442178
8	4 or 7	553643
9	exp premenopause/	19311
10	(Premenopausal Period or Pre-Menopause or Pre-menopausal Period).ab,kw,ti.	476
11	9 or 10	19486
12	3 and 8 and 11	52

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2019)

ID	Search	Hits
#1	(ribociclib OR LEE011 OR Kisqali):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	161
#2	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	11883
#3	(Breast):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	45098
#4	(Tumor* OR Neoplasm* OR Cancer*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	187772
#5	#3 and #4	35675
#6	#2 or #5	35677
#7	MeSH descriptor: [Premenopause] explode all trees	838
#8	(Premenopausal Period OR Pre-Menopause OR Pre-menopausal Period):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1311
#9	#7 or #8	1950
#10	#1 and #6 and #9	3

## 14.2. Diagram selekcji badań

