



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Kisqali (rybocyklib)**
w ramach programu lekowego:
B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.67.2019

Data ukończenia: 17.01.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ANS	anastrozol
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CTH	chemioterapia (ang. chemotherapy)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DoR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. Ddration of response)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ER+/-	Obecność/brak receptorów estrogenowych
EWE	ewerolimus
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FLV	fulwestrant
GOS	goserelina (ang. goserelin)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. Human Epidermal Growth Factor Type 2)
HER2-	brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HR+	obecność receptorów hormonalnych (ang. hormone receptor positive)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
HTH	hormonoterapia (ang. hormonotherapy)
IA	inhibitory aromatazy

ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
LHRH	agonista gonadoliberyny
LTR	letrozol
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PALB	palbocyklib
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression-free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
PR+/-	obecność/brak receptorów progesteronowych
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RBC	rybocyklib
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDI	względna intensywność dawki (ang. relative dose intensity)
RECIST	Kryteria odpowiedzi oceny na leczenie antynowotworowe (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SD	stabilna choroba (ang. stable disease)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
ST	terapia standardowa (ang. standard therapy)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TMX	tamoksyfen (ang. tamoxifen)
TTF	czas, po którym można stwierdzić niepowodzenie leczenia (ang. time to treatment failure)
TTP	czas do progresji choroby (ang. time to progression)
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. time to response)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	47
4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	47

4.3.	Komentarz Agencji	49
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	52
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	52
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	52
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	61
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	73
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	75
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	75
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	76
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	76
5.4.	Komentarz Agencji	76
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	78
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	78
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	78
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	80
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	83
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	84
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	86
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	87
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	90
6.4.	Komentarz Agencji	90
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	91
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	92
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	93
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	96
11.	Kluczowe informacje i wnioski	97
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	102
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	103
14.	Źródła.....	104
15.	Załączniki.....	106

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 28.11.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1279.2019.29.MO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane, 200 mg, 63 tabl., kod EAN: 05909991336769
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenia raka piersi (ICD-10 C50)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane, 200 mg, 63 tabl. –
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlandia

Wnioskodawca

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15,

02-674 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 28.11.2019, znak PLR.4600.1279.2019.29.MO (data wpływu do AOTMiT 28.11.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane, 200 mg, 63 tabl., kod EAN: 05909991336769;

we wskazaniu: w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenia raka piersi (ICD-10 C50)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.12.2019, znak OT.4331.67.2019.TT.MR.9. Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.12.2019.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem lub inhibitorem aromatazy w terapii HER2-ujemnego, hormonowrażliwego zaawansowanego raka piersi, ██████████, Kraków – lipiec 2019.
- Analiza efektywności klinicznej. Rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem lub inhibitorem aromatazy w terapii HER2-ujemnego, hormonowrażliwego zaawansowanego raka piersi, ██████████, Kraków – lipiec 2019.
- Analiza ekonomiczna. Rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem lub inhibitorem aromatazy w terapii HER2-ujemnego, hormonowrażliwego zaawansowanego raka piersi, ██████████, Kraków – lipiec 2019.
- Analiza wpływu na system ochrony. Rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem lub inhibitorem aromatazy w terapii HER2-ujemnego, hormonowrażliwego zaawansowanego raka piersi, ██████████, Kraków – lipiec 2019.
- Analiza racjonalizacyjna. Rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem lub inhibitorem aromatazy w terapii HER2-ujemnego, hormonowrażliwego zaawansowanego raka piersi, ██████████, Kraków – lipiec 2019.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Kisqali (rybocyklib) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT znak OT.4331.67.2019.TT.MR.9.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane, 200 mg, 63 tabl., kod EAN: 05909991336769
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE42
Substancja czynna	rybocyklib
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenia raka piersi (ICD-10 C50)”
Dawkowanie	<p>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.</p> <p>Produkt Kisqali należy stosować w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg lub innym inhibitorem aromatazy lub z fulwestrantem w dawce 500 mg.</p> <p>Gdy produkt leczniczy Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z 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).</p> <p>Gdy produkt leczniczy Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem, fulwestrant jest podawany domięśniowo w dniu 1., 15. i 29., a następnie raz na miesiąc. Więcej informacji o fulwestrancie, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL).</p>
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<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. Ponadto, w warunkach in vivo przeciwnowotworowe działanie rybocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem było oceniane u myszy z niedoborem odporności, które otrzymały heteroprzeszczep ludzkiego raka piersi ZR751 ER+ i leczenie skojarzone z fulwestrantem spowodowało całkowite zahamowanie wzrostu guza.</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. W przedklinicznych modelach testowanych dotychczas, nienaruszone białko pRb było wymagane do aktywności rybocyklibu.</p>

Źródło: ChPL Kisqali.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2017, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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 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).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Źródło: ChPL Kisqali.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Kisqali był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

W 2019 roku przedmiotem oceny Agencji było zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), tabletki á 200 mg we wskazaniu rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (raport nr OT.422.83.2019, zlecenie nr 222/2019 w BIP Agencji).

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 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 322/2019 z dnia 14 października 2019 roku	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <u>zasadne finansowanie</u> ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kisqali (rybocyklib), tabletki á 200 mg we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego, pod warunkiem stosowania u chorych w dobrym stanie ogólnym, z rakiem zaawansowanym, obecnością receptorów hormonalnych. Zdaniem Rady, przed przystąpieniem chorej do programu ratunkowego dostępu do technologii lekowych, należy ponownie ocenić możliwość jej włączenia do niedawno rozszerzonego programu, opisanego w załączniku B.9 do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2019-08-30.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek</p> <p>Wniosek w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kisqali (rybocykl b) dotyczy chorej w wieku przedmenopauzalnym, w której przeprowadzono 4 cykle chemioterapii AC, następnie stosowano hormonoterapię, inhibitory aromatazy + goserelinę. Rada nie dysponuje danymi dotyczącymi statusu HER komórek guza chorej (dodatni vs. ujemny) ani szczegółowymi danymi dotyczącymi dotychczasowego przebiegu leczenia. Rada nie uzyskała też informacji, które jednoznacznie pozwalałyby stwierdzić, iż chora wskazana w Zleceniu MZ, nie kwalifikuje się do leczenia w ramach programu lekowego, opisanego w załączniku B.9 do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2019-08-30. Należy jednak zaznaczyć, że niekontrolowana progresja choroby w trakcie hormonoterapii zaawansowanego raka piersi prowadzi do uogólnienia choroby, pogorszenia stanu ogólnego pacjenta i w konsekwencji do śmierci.</p> <p>Skuteczność kliniczna i praktyczna</p> <p>Nie odnaleziono badań ściśle spełniających kryteria włączenia. Jednocześnie, zbliżona do opisywanej sytuacja kliniczna obejmowała chorych włączonych do badania MONALEESA-7 w którym stosowano rybocyklib lub placebo w połączeniu z tamoksyfenem i gosereliną lub niesteroidowym inhibitorem aromatazy i gosereliną w leczeniu kobiet w wieku przedmenopauzalnym z obecnością receptorów hormonalnych, HER2-ujemnym, zaawansowanym rakiem piersi). Przeżycie całkowite (OS) w 42 mies. wynosiło 70,2% w grupie rybocykl bu i 46,0% w grupie placebo. Odsetek chorych, które przeżyły do 42 mies. badania i nie wykazywały progresji choroby podczas leczenia terapią drugiej linii wyniósł 54,6% w grupie rybocyklibu</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>i 37,8% w grupie placebo.</p> <p>Na podstawie wyników badania MONALEESA-7 oraz wyników innych badań, rybocyklib zarejestrowano do stosowania w leczeniu kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. hormone receptor - HR positive), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 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 gonadotropiny (LHRH).</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania</p> <p>Lek jest dość dobrze tolerowany. Spośród odnotowanych w badaniu MONALEESA-7 zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu o szczególnym znaczeniu klinicznym należy wymienić neutropenię (u około 60% chorych), działania toksyczne wątrobowo-żółciowe (u 11% chorych) i wydłużony odstęp QT (1,8% chorych).</p>
<p>Opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 83/2019 z dnia 17 października 2019 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym.</p> <p>Nie odnaleziono badań w populacji pacjentów przed menopauzą, u których rybocyklib stanowiłby kolejną linię leczenia. Jednakże interpretując zapisy ChPL Kisqali można wnioskować, że lek Kisqali może być stosowany we wnioskowanej populacji. Wskazanie to zostało zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków na podstawie dwóch dostępnych badań.</p> <p>W ramach badania gdzie porównano rybocyklib vs placebo w połączeniu z tamoksyfenem i gosereliną lub niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI) i gosereliną w leczeniu kobiet w wieku przedmenopauzalnym z obecnością receptorów hormonalnych, HER2-ujemnym, zaawansowanym rakiem piersi) wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w populacji ogólnej, gdzie mediana przeżycia nie została osiągnięta w grupie rybocyklibu, a w grupie placebo wynosiła 40,9 miesięcy. Wykazano również wydłużenie przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej, gdzie mediana nie została osiągnięta w grupie rybocyklibu, a w grupie placebo wynosiła 32,3 miesięcy.</p> <p>W ramach badania, gdzie porównywano rybocyklib w połączeniu z fulwestrantem w leczeniu mężczyzn i kobiet po menopauzie z obecnością receptorów hormonalnych, HER2-ujemnym, zaawansowanym rakiem piersi, którzy nie otrzymali lub otrzymali tylko jedną linię wcześniejszego leczenia hormonalnego wykazano istotnie statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej o 7,7 msc – mediana w grupie rybocyklibu wynosiła 20,5 msc vs 12,8 msc w grupie placebo.</p> <p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi obok rybocyklibu wskazany jest abemacyklib oraz abemacyklib. Są to leki z grupy inhibitorów CDK 4/6. W wytycznych nie wskazuje się na wybrany lek z grupy inhibitorów CDK 4/6, który byłby najskuteczniejszy lub wykazywałby najlepszy profil bezpieczeństwa.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2018 z dnia 19 listopada 2018 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości <u>uznaje za niezasadne objęcie refundacją</u> 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.</p> <p>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 wyższą do dodania rybocyklibu do letrozolu w porównaniu z letrozolem, jedynie w zakresie wydłużenia okresu choroby bez progresji przyjętego do pierwszorzędowny 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>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 118/2018 z dnia 21 listopada 2018 r.</p>	<p>Prezes Agencji <u>nie rekomenduje objęcia refundacją</u> 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 monoterpią letrozolem) oraz PO25 (porównujące tamoksifen z letrozolem).</p> <p>Zgodnie z wynkami 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 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 dwudziestokrotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 4. stopnia prowadzących do zaprzestania terapii oraz ponad sześćdziesięciokrotnie 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 istotnie 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>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane, 200 mg, 63 tabl. – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa – 1195.0 Rybocyklib
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Program lekowy: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>[Redacted content]</p>
Kryteria uniemożliwiające udział w leczeniu rybocyklibem	<p>[Redacted content]</p> <p>9) [Redacted content]</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie skojarzone pa bocyklibem lub rybocyklibem z inhibitorem aromatazy lub z fulwestrantem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym w ocenie lekarza, które nie ustępują po zastosowaniu przerwy w leczeniu oraz redukcji dawki leku.

Schemat dawkowania leków w programie	Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklidem lub rybocyklidem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub w skojarzeniu z fulwestrantem: Dawkowanie palbocyklidu i rybocyklidu w programie oraz modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z aktualną ChPL na dzień wydania decyzji.
Badania przy kwalifikacji do leczenia rybocyklidem	<ul style="list-style-type: none"> a) badanie immunohistochemiczne i/lub metodą hybrydyzacji in situ receptorowego białka HER2 oraz obecności receptorów ER/PR; b) morfologia krwi z rozmazem; c) oznaczenie stężenia kreatyniny; d) oznaczenie aktywności ALAT; e) oznaczenie aktywności AspAT; f) oznaczenie stężenia bilirubiny; g) oznaczenie stężenia estradiolu u kobiet w wieku <55 lat h) RTG lub KT lub MR klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; i) USG lub KT lub MR jamy brzusznej (wykonane w ciągu ostatnich 4 tygodni) - wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian; j) scyntygrafia kośćca w zależności od oceny sytuacji klinicznej; k) EKG z oceną odstępu QT; l) KT lub MR mózgu (tyko gdy są wskazania kliniczne). m) test ciążowy u chorych przed i okolo menopauzalnych
Monitorowanie leczenia rybocyklidem	<ul style="list-style-type: none"> a) Badania wykonywane co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, na początku każdego z 4 kolejnych cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych: <ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi z rozmazem; • poziom stężenia kreatyniny; • poziom aktywności ALAT; • poziom aktywności AspAT; • stężenie bilirubiny • stężenie elektrolitów b) EKG należy wykonać w około 14. dniu pierwszego cyklu i na początku drugiego cyklu, a następnie wykonywać je w zależności od wskazań klinicznych. c) Badania wykonywane nie rzadziej, niż co 3 miesiące; <ul style="list-style-type: none"> • RTG lub KT lub MR klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian); • USG lub KT lub MR jamy brzusznej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian); • lub inne badanie obrazowe w zależności od oceny sytuacji klinicznej; <p>Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

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

Wnioskowany program lekowy stanowi rozszerzenie obecnie finansowanego programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” o możliwość leczenia pacjentów rybocyklidem z zaawansowanym rakiem piersi, obejmującą:

[Redacted text]

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 okolo menopauzalnym leczenie hormonalne należy stosować w skojarzeniu z agonistami gonadoliberyny (LHRH).”

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: 07.01.2020].

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
- fulwestrantem 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 [dostęp w dniu 07.01.2020].

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Epidemiologia

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

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

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

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

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest starszy wiek, a w dalszej kolejności: pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończony 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).

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

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

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

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

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

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Dokonano aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych w dwóch opracowaniach Agencji dotyczących stosowania leku Kisqali w zaawansowanym raku piersi:

- Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.37.2018. Zlecenie 174/2018 w BIP AOTMiT.
- 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 – Zlecenie 222/2019 w BIP AOTMiT

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);

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).

Nie rozważano rekomendacji dla leku Kisqali w ramach obecnie finansowanego ze środków publicznych wskazania tj. u kobiet po menopauzie, w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2018* Aktualizacja na dzień 14.02.2019 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka piersi.</p> <p><u>Leczenie miejscowych lub regionalnych nawrotów.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wyłączne leczenie systemowe chorych z miejscowym lub regionalnym nawrotem raka piersi jest dopuszczalne jedynie wówczas, gdy nie ma możliwości zastosowania metod miejscowych (III, C). <p><u>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV).</u></p> <p>U chorych na rozsialego raka piersi z cechą ER+ najczęściej stosuje się HT.</p> <p>Rodzaj HT zależy od rodzaju uzupełniającej HT i czasu, jaki upłynął od jej zakończenia. W przypadku uzyskania obiektywnej odpowiedzi lub długotrwałej stabilizacji pod wpływem I linii HT stosuje się kolejne linie HT. Łączenie kilku rodzajów HT nie zwiększa skuteczności leczenia; wyjątkiem jest kojarzenie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej z innymi formami HT u chorych przed menopauzą, które jest skuteczniejsze od leczenia jedną metodą.</p> <ul style="list-style-type: none"> U chorych z cechą ER+ należy w pierwszej kolejności zastosować HT (II, A). Zaleca się stosowanie podobnej HT u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, przy czym u chorych przed menopauzą konieczne jest zapewnienie skutecznej supresji jajników (II, B). U chorych z cechą ER+ chemioterapię (CHT) stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów mięszszowych (tzw. visceral crisis) (III, B). Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT (III, B). Jeśli u chorych z cechą ER+ leczenie rozpoczęto od CHT, po jej zakończeniu należy rozważyć zastosowanie podtrzymującej HT (IV, C). Odpowiedź w trakcie HT i CHT należy oceniać co 2–3 miesiące, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w leczeniu, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej (IV, A). Hormonoterapię i leczenie anty-HER2 należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (II, B), a CHT — do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub nietolerowanej toksyczności (I, B). <p><u>Rak piersi ER i/lub PgR-dodatni, HER2-ujemny.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U chorych przed menopauzą wskazane jest wykonanie chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji (I, B). 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 inhibitorem CDK4/6. 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]. 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 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].
<p>NCCN 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania pochodzących od przemysłu farmaceutycznego</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka piersi.</p> <p><u>Leczenie systemowe choroby nawrotowej lub w stadium IV, ER+ i/lub PR+, HER2-.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Brak masywnego zajęcia narządów mięszszowych (ang. visceral crisis) oraz zastosowana uprzednio jedna linia terapii hormonalnej w przeciągu ostatnich 12 miesięcy: <ul style="list-style-type: none"> pacjentki przed menopauzą: <ul style="list-style-type: none"> ablacja lub supresja jajników plus inna terapia hormonalna ± CDK 4/6 inhibitor, inhibitor mTOR; pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> inna terapia hormonalna ± CDK 4/6 inhibitor inhibitor mTOR Brak masywnego zajęcia narządów mięszszowych (ang. visceral crisis) oraz brak uprzedniej terapii hormonalnej w przeciągu ostatnich 12 miesięcy: <ul style="list-style-type: none"> pacjentki przed menopauzą: <ul style="list-style-type: none"> ablacja lub supresja jajników plus terapia hormonalna ± CDK 4/6 inhibitor selektywny modulator receptora estrogenowego; pacjentki po menopauzie: <ul style="list-style-type: none"> IA + CDK 4/6 inhibitor (kategoria 1),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> – fulwestrant + CDK 4/6 inhibitor (kategoria 1)^{mmm}, – IA, – selektywny modulator receptora estrogenowego, – selektywny inhibitor ekspresji receptora estrogenowego (ang. Selective ER down-regulator). <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-, po menopauzie lub w stanie przedmenopauzalnym, lecz poddane ablacji albo supresji jajników.</u></p> <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitor aromatazy + CDK 4/6 inhibitor (abemacykl b, palbocykl b lub rybocyklib) (kategoria 1)^{a,b}; • fulwestrant + CDK 4/6 inhibitor (abemacykl b, palbocykl b lub rybocyklib) (kategoria 1)^{a,b}; • fulwestrant + alpelisib w przypadku nowotworów z mutacją PIK3CA (kategoria 1)^c; • selektywny inhibitor ekspresji receptora estrogenowego (ang. Selective ER down-regulator), (fulwestrant, kategoria 1)^d; • niesteroidowy inhibitor aromatazy (anastrozol, letrozol); • selektywny modulator receptora estrogenowego (tamoksyfen lub toremifen); • steroidowy inaktywator aromatazy (eksemestan); • eksemestan + ewerolimus^{a,e}; • fulwestrant + ewerolimus; • tamoksyfen + ewerolimus. <p><u>Schematy użyteczne w określonych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rybocykl b + tamoksyfen (kategoria 1)^f; • octan megestrolu; • fluoksymesteron; • etynyloestradiol; • abemacykl^{a,g}. <hr/> <p>^{mmm} Fulwestrant był łączony z inhibitorem CDK4/6 (tj. palbocykl b, rybocyklibem) w pierwszej linii terapii w dwóch badaniach RCT.</p> <p>^a Jeżeli progresja choroby następuje podczas terapii schematem zawierającym inhibitor CDK4/6, brak jest danych wspierających zastosowanie 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>^b Inhibitory CDK 4/6 (abemacykl b, palbocykl b lub rybocyklib) 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. palbocykl b, rybocyklibem) w pierwszej linii terapii w dwóch badaniach RCT.</p> <p>^c Bezpieczeństwo alpelisibu u pacjentów z cukrzycą typu I i niekontrolowaną typu II nie zostało ustalone.</p> <p>^d 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>^e 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>^f Rybocyklib + tamoksyfen nie są uznane 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>^g 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>ESO-ESMO 2018*</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak zewnętrznych źródeł finansowania.</p> <p>Przedstawiono</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanego raka piersi (ABC, ang. advanced breast cancer).</p> <p><u>Estrogen receptor+ (ER+)/HER2- (luminalny) zaawansowany rak piersi [LoE/ GoR, Konsensus, MCBS[¶]].</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia endokrynną (ET) jest preferowaną 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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
konflikty interesów autorów	<p>hormonalne [I/A, 93%];</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiele badań dotyczących ER+ ABC nie obejmowało kobiet przed w stanie przedmenopauzalnym. 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 hormonalnymi oraz z terapiami celowanymi lub bez nich [Opinia ekspercka/A, 95%]; • W przypadku kobiet przed menopauzą, dla których zdecydowano się zastosować ET, preferowanym wyborem jest OFS/OFA w połączeniu z dodatkowym ET [I/A, 93%]; • Tamoksyfen stosowany w monoterapii jest jedyną dostępną opcją leczenia hormonalnego u kobiet w stanie przedmenopauzalnym, które odmawiają przeprowadzenia OFS/OFA. Jednakże panel ekspertów uważa, iż jest to mniej skuteczna opcja leczenia [I/D, 92%]; • 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 w wieku przed- i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, mężczyzn (najlepiej za pomocą agonisty LHRH) i kobiet po menopauzie [I/A, 84%]; • Dodanie inhibitora CDK 4/6 do IA (w wytycznych wymieniono palbocyklid, rybocyklid oraz abemacyklid b), u pacjentów poddanych uprzednio lub niepoddanych uprzednio ET, doprowadziło do znaczącej poprawy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (10 miesięcy), przy akceptowalnym profilu toksyczności, tym samym jest preferowaną opcją terapeutyczną dla kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, mężczyzn (najlepiej za pomocą agonisty LHRH) i kobiet po menopauzie. Pacjenci, u których doszło do nawrotu <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]; • Dodanie inhibitora CDK 4/6 do fulwestrantu (w wytycznych wymieniono palbocyklid, rybocyklid oraz abemacyklid b) 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]; • 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]. • Tamoksyfen lub fulwestrant mogą być także kojarzone z ewerolimusem [I/B, 80%]; • 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%]; • Nie jest obecnie wiadomo, w jakim stopniu porównywalne są ze sobą oraz z chemioterapią różne połączenia ET + terapii celowanych. Trwają badania; • 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%]; • 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%]; • Połączenie chemioterapii i ET nie wykazało wpływu na przeżycie całkowite i powinno być przeprowadzane wyłącznie w ramach badania klinicznego [II/D 100%]; • 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%]. <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.</p> <p>#ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), narzędzie mogące pomóc onkologom dokonywać najbardziej efektywnego doboru leczenia przeciwnowotworowego w stosunku do potrzeb chorych. Wynik A i B</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	(dla terapii, które skutkują wyleczeniem) oraz 5 i 4 (dla terapii, które nie skutkują wyleczeniem) stanowią stopień oceny świadczący o znaczącej poprawie.
<p>ASCO 2016 <u>Źródło finansowania:</u> Przedstawiono konflikt 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"> Hormonoterapia powinna być oferowana wszystkim pacjentkom, których nowotwór wykazuje jakiegokolwiek poziom ekspresji receptorów estrogenowych lub progesteronowych; 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; 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 gwałtowny nawrót trzewny podczas uzupełniającego leczenia hormonalnego; Leczenie należy podawać do czasu uzyskania jednoznacznych dowodów progresji choroby, udokumentowanych w badaniu obrazowym, badaniu przedmiotowym lub do czasu wystąpienia objawów związanych z chorobą; Nie zaleca się stosowania połączenia hormonoterapii z chemioterapią; Pacjentów należy zachęcać do rozważenia udziału w badaniach klinicznych, w tym pacjentów otrzymujących leczenie w pierwszej linii. <p><u>Terapia I linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kobietom po menopauzie z HR+ przerzutowym rakiem piersi powinno się zaproponować leczenie inhibitorem aromatazy (IA) jako część hormonoterapii I linii; 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; 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. <p><u>Terapia II-linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sekwencyjną terapię hormonalną należy oferować pacjentom z chorobą odpowiadającą na leczenie hormonalne, z wyjątkiem przypadków gwałtownej progresji z zaburzeniami czynności narządów; brak rekomendacji co do kolejności stosowania określonych leków; 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). <p><u>Terapia celowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Niesteroidowy IA i palbocycloby b 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; 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; Fulwestrant i palbocycloby b 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; <p>Obecnie nie należy stosować profilowania genomowego, ani profilowania ekspresji genów, aby wybrać leczenie pacjentek z HR+ MBC.</p>

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

*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

*Poziomy dowód: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem 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

Wyszukiwanie przeprowadzono 30.12.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego w ocenianych wskazaniach (PTOK 2018, NCCN 2019, ESO-ESMO 2018 i ASCO 2016).

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 złożonym wnioskiem refundacyjnym. W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne wskazania, w których rybocyklib jest rekomendowany.

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 pierwotnie zarejestrowany przez EMA 22.08.2017 r. Wytyczne ESO-ESMO 2018 opublikowano 19.07.2018 r., tj. przed poszerzeniem wskazań rejestracyjnych przez EMA (17.12.2018 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.

Tabela 8. Podsumowanie rekomendacji klinicznych do stosowania leku Kisqali (rybocyklib)

Wnioskowana populacja i interwencja			PTOK 2018 (Aktualizacja 14.02.2019)	ESO-ESMO 2018*	NCCN 2019	
Rybocyklib	+ IA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	Wskazanie objęte finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”			
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	+ FLV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

* Wytyczne opublikowane 19.07.2018 r., tj. przed poszerzeniem wskazań rejestracyjnych przez EMA (17.12.2018 r.)

+ - rybocyklib w odpowiednim skojarzeniu jest rekomendowany

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych oraz 1 przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano odpowiedzi.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.12.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 105), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- program lekowy „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”, Załącznik B.9. obejmuje,
 - Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem (nowotwór HER2+);
 - Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią (nowotwór HER2+);

- Leczenie trastuzumabem emtanzyną chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (nowotwór HER2+);
 - Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (nowotwór HER2+);
 - Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (nowotwór HER2+);
 - Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem (nowotwór HR+, HER2-).
- w ramach chemioterapii dostępnych dla pacjenta bezpłatnie: capecytabinum, carboplatinum, cisplatinum, cyclophosphamidum, cytarabinum, docetaxelum, doxorubicinum, doxorubicinum liposomanum, doxorubicinum liposomanum pegylatum, epirubicinum, etoposidum, fluorouracilum, fulvestrantum, gemcitabinum, ifosfamidum, methotrexatum, mitomycinum, paclitaxelum, tamoxifenum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum;
 - w ramach wykazu leków dostępnych na receptę (odpłatność dla pacjenta w zależności od leku) refundowane są (zakres wskazań objętych refundacją): anastrozol, letrozol (nowotwory złośliwe – rak piersi w II rzucie hormonoterapii, wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii), eksemestan (nowotwory złośliwe; rak piersi w II rzucie hormonoterapii); goserelina, leuprorelina, medroksyprogesteron (nowotwory złośliwe - rak piersi), metotreksat (nowotwory złośliwe).

Zgodnie z ww. obwieszczeniem dodatkowo objęto refundacją leki z grupy limitowej 132.0 „Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy” we wskazaniu: „Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL”

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Interwencja: RBC + FLV +/- agonista LHRH: <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia FLV +/- agonista LHRH • PALB + FLV +/- agonista LHRH Interwencja: RBC + IA +/- agonista LHRH: <ul style="list-style-type: none"> • IA/TMX +/- agonista LHRH • PALB + IA +/- agonista LHRH 	<div style="background-color: yellow; height: 100px; width: 100%;"></div>	Wybór monoterapii FLV +/- agonista LHRH i PALB + FLV +/- agonista LHRH, jako komparatorów dla RBC + FLV +/- agonista LHRH uznano za zasadny. Jednocześnie biorąc pod uwagę cel AKL Wnioskodawcy: „(...) ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Kisqali (RBC, rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV, ang. fulvestrant) <u>lub z inhibitorem aromatazy (IA)</u> (...)” wybór IA/TMX +/- agonista LHRH i PALB + IA +/- agonista LHRH jako komparatorów dla RBC + IA +/- agonista LHRH uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz są refundowane w Polsce.

Komentarz AOTMiT

W analizie klinicznej przedstawiono porównanie RBC + IA vs IA oparte na danych klinicznych dotyczących stosowania IA [redacted]. Tym samym nie przedstawiono porównania z refundowanym komparatorem w zakresie leczenia pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie hormonalne z powodu zaawansowanego raka piersi.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej wg Wnioskodawcy

„Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Kisqali® (RBC, rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV, ang. fulvestrant) lub z inhibitorem aromatazy (IA) stosowanego w leczeniu kobiet z HER2-ujemnym (ang. human epidermal growth factor receptor 2), hormonowrażliwym (HR+), uogólnionym (przerzutowym) lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi.”

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[Redacted]	[Redacted]	Populacja zgodna z uzgodnionym programem lekowym (UPL).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> RBC + FLV +/- agonista LHRH RBC + IA +/- agonista LHRH 	Terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa	Zgodnie z UPL oraz ChPL Kisqali
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> monoterapia FLV +/- agonista LHRH PALB + FLV +/- agonista LHRH IA/TMX +/- agonista LHRH PALB + IA +/- agonista LHRH 		Komentarz dot. doboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie wolne od progresji (PFS) Odpowiedź na leczenie Jakość życia Toksyczność terapii 	-	Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Randomizowane badania kliniczne (RCT) Badania obserwacyjne Przeglądy systematyczne dla interwencji 	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, opisy pojedynczych przypadków, opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne do badań opublikowanych w postaci pełnych tekstów 	-	Brak uwag.

Dodatkowo Wnioskodawca dokonał przeglądu dla porównania pośredniego RBC + FLV vs PALB + FLV; RBC + IA vs TMX i RBC + IA vs PALB + IA, ze względu na nieodszukanie prac bezpośrednio porównujących rybocyklib z palbocyklibem i tamoksyfenem. Pozostałe kryteria selekcji badań pozostały tożsame z wymienionymi w tabeli powyżej.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

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

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejesty badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/home.nov>, <http://www.apotex.com/ca/en/rnd/studies.asp>, <https://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/ST/Submission/Search>),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną (American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society for Medical Oncology (ESMO), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)), Polska Unia Onkologii (PUO),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA, NICE).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej dla RBC + IA i RBC + FLV przeprowadzono 5 listopada 2018 roku (aktualizacja 1.: 13 lutego 2019 roku, aktualizacja 2.: 2 kwietnia 2019 roku, aktualizacja 3: 11 września 2019 roku). Przeszukanie dla porównania pośredniego z TMX przeprowadzono 10 kwietnia 2019 roku

(aktualizacja: 25 września 2019 roku). Natomiast przeszukanie dla porównania pośredniego z PALB + IA oraz PALB + FLV przeprowadzono 13 września 2019 roku.

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 12 grudnia 2019 r.

W wyniku wyszukiwania aktualizującego analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych prac, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano 6 badań z randomizacją, w tym:

- 1 RCT dla porównania RBC + FLV vs FLV w populacji pacjentek po menopauzie (MONALEESA-3),
- 1 RCT dla porównania RBC + HTH (IA/TMX) vs HTH (IA/TMX) w populacji pacjentek w okresie przed- i okołomenopauzalnym (MONALEESA-7; gdzie obecna była stratyfikacja odnośnie do zastosowanego rodzaju HTH i 74% pacjentek stosowało IA a 26% stosowało TMX),
- 2 RCT dla porównania IA (LTR/TMX) vs TMX (PO25: porównanie LTR vs TMX, Bonnetterre 2001: porównanie ANS vs TMX) umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego dla RBC + IA vs TMX przez wspólną grupę referencyjną IA,
- 2 RCT dla porównania PALB + IA vs IA oraz PALB + FLV vs FLV (PALOMA2, PALOMA3) umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego dla RBC + IA vs PALB + IA oraz RBC + FLV vs PALB + FLV.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
RBC + FLV vs FLV			
MONALEESA-3 (Slamon 2018, Slamon 2019) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals	Wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku). Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RBC w skojarzeniu z FLV w porównaniu z FLV (stosowanym w skojarzeniu z PLC) u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi. Testowana hipoteza wyjściowa: superiority Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji: 20,4 mies. (cut-off: 3 listopada 2017 roku). Ocena bezpieczeństwa była prowadzona przez przynajmniej 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leczenia. Interwencja: RBC + FLV <ul style="list-style-type: none"> • RBC: doustnie w dawce 600 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); dopuszczalna redukcja dawki (w tym przerwanie oraz maksymalnie 2-krotna 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w okresie pomenopauzalnym oraz mężczyźni w wieku ≥ 18 lat; • Potwierdzony histologicznie i/lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, hormonowrażliwy (HR+, z obecnością receptora estrogenowego ER+ i/lub progesteronowego PR+, potwierdzoną przez lokalne laboratorium w oparciu o wynik ostatniej biopsji) z ujemnym statusem genu HER2 (HER2-, w oparciu o wynik ostatniej biopsji); • Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność co najmniej jednej, głównie litycznej zmiany w kościach; • Prawidłowy stan szp ku kostnego i narządów wewnętrznych; • Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; • Zgoda na udział w badaniu; Dodatkowe kryteria włączenia do I linii leczenia:	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentek z CR lub PR), • korzyść kliniczna (CBR ang. clinical benefit rate, odsetek pacjentek z najlepszą odpowiedzią na leczenie trwającą ≥ 24 tyg.), • toksyczność terapii, • jakość życia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>redukcja), która związana była z występowaniem AE;</p> <ul style="list-style-type: none"> FLV: domięśniowo w dawce 500 mg w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni z dodatkową dawką w 15 dniu 1. cyklu; redukcja dawki nie była dopuszczalna <p>Komparator: PLC + FLV</p> <ul style="list-style-type: none"> PLC: doustnie w dawce 600 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); FLV: domięśniowo w dawce 500 mg w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni z dodatkową dawką w 15 dniu 1. cyklu; redukcja dawki nie była dopuszczalna 	<ul style="list-style-type: none"> nowozdiagnozowany (de novo) zaawansowany miejscowo lub przerzutowy rak piersi; nawrót >12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH przy braku leczenia z powodu zaawansowanej miejscowo lub przerzutowo choroby; <p>Dodatkowe kryteria włączenia do II linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nawrót ≤12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH przy braku leczenia z powodu zaawansowanej miejscowo lub przerzutowo choroby (wczesny nawrót); nawrót >12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH z kolejną progresją po 1 linii HTH (antagonistami estrogenu lub IA) z powodu zaawansowanej choroby; zaawansowany miejscowo lub przerzutowo rak piersi w momencie diagnozy, którego progresja wystąpiła po 1 linii HTH z powodu zaawansowanej choroby przy braku wcześniejszej terapii (neo)adjuwantowej z powodu wczesnej choroby; <p><u>Liczba pacjentów</u> RBC + FLV: 484 PLC + FLV: 242</p>	
RBC + IA vs IA			
<p>MONALEESA-7 (Tripathy 2018) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku).</p> <p>Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RBC w skojarzeniu z IA/TMXa w porównaniu z IA/TMX (stosowanymi w skojarzeniu z PLC) u pacjentek w okresie pre- lub perimenopauzalnym z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.</p> <p>Testowana hipoteza wyjściowa: superiority</p> <p>Okres obserwacji: pierwsza analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: 19,2 mies. (IQR 16,2–23,2; cut-off: 20 sierpnia 2017 roku).</p> <p>Druga analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: 34,6 mies. (minimum 28 mies.).</p> <p>Ocena bezpieczeństwa była prowadzona przez przynajmniej 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leczenia</p> <p>Interwencja: RBC + HTH</p> <ul style="list-style-type: none"> RBC: doustnie w dawce 600 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety w okresie pre- lub perimenopauzalnym w wieku ≥18 i <60 lat; Potwierdzony histologicznie i/lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, hormonowrażliwy (HR+, z obecnością receptora estrogenowego ER+ i/lub progesteronowego PR+, w oparciu o wynik ostatniej biopsji, analiza przeprowadzona przez lokalne laboratorium) z ujemnym statusem genu HER2 (HER2-, w oparciu o wynik ostatniej biopsji, status potwierdzony hybrydyzacją in situ lub wyn k 0, 1+ lub 2+ w badaniu IHC, przeprowadzonym przez lokalne laboratorium); Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność co najmniej jednej, głównie litycznej zmiany w kościach; Prawidłowy stan szp ku kostnego i narządów wewnętrznych; Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; 6). Zgoda na udział w badaniu; 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentek z CR lub PR), korzyść kliniczna (CBR ang. clinical benefit rate, odsetek pacjentek z najlepszą odpowiedzią na leczenie trwającą ≥24 tyg.), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, od momentu randomizacji do momentu osiągnięcia CR lub PR) oraz długość trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, od momentu osiągnięcia CR lub PR

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>28 dni); dopuszczalna redukcja dawki (w tym przerwanie oraz maksymalnie 2-krotna redukcja), która związana była z występowaniem AE;</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMX: doustnie w dawce 20 mg na dzień stosowany codziennie; redukcja dawki nie była dopuszczalna; • IA: LTR doustnie w dawce 2,5 mg na dzień lub ANS doustnie w dawce 1 mg na dzień stosowany codziennie, redukcja dawki nie była dopuszczalna; • GOS: podskórną 3,6 mg na dzień w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni; redukcja dawki nie była dopuszczalna <p>Komparator: PLC + HTH</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC: doustnie w dawce 600 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); • TMX: doustnie w dawce 20 mg na dzień stosowany codziennie; redukcja dawki nie była dopuszczalna; • IA: LTR doustnie w dawce 2,5 mg na dzień lub ANS doustnie w dawce 1 mg na dzień stosowany codziennie, redukcja dawki nie była dopuszczalna; • GOS: podskórną 3,6 mg na dzień w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni; redukcja dawki nie była dopuszczalna 	<p>Liczba pacjentów RBC + HTH: 335 PLC + HTH: 337</p>	<p>do momentu progresji choroby lub zgonu związanego z chorobą),</p> <ul style="list-style-type: none"> • toksyczność terapii, • jakość życia
LTR vs TMX (dla porównania pośredniego RBC + IA vs TMX)			
<p>PO25 (Mouridsen 2001, 2003, 2004; Irish 2005; Henr ksen 2009; Lipton 2003; Riemsma 2010) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, podwójnie pozorowane (double dummy) badanie III fazy w układzie grup równoległych</p> <p>Badanie kliniczne porównujące LTR z TMX u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z hormonowrażliwym (HR+) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.</p> <p>Testowana hipoteza wyjściowa: superiority</p> <p>Okres obserwacji: Mediana okresu obserwacji: około 18 mies. (pierwotna analiza, cut-off: marzec 2000 roku) Mediana okresu obserwacji: 32 mies. (aktualizacja wyników, cut-off: wrzesień 2001 roku) Interwencja: LTR + PLC</p> <p>LTR w dawce 2,5 mg p.o. podawane codziennie do momentu wystąpienia progresji lub innych okoliczności zmuszających do zaprzestania</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w okresie pomenopauzalnym; • Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany (stadium III wg kryterium American Joint Committee on Cancer) niekwalif kujący się do leczenia chirurgicznego lub radiologicznego, lub przerzutowy; • Choroba mierzalna, z wyjątkiem przypadków choroby blastycznej kości (zmiany niemierzalne), zmiany w kościach określane jako możliwe do zmierzenia, jeżeli mają co najmniej 50% zmian litycznych (zmiany poniżej 50% były poddawane tylko ocenie progresji choroby, bez oceny odpowiedzi na leczenie); • Obecność receptorów ER+ i/lub PR+ (do badania włączano także pacjentek o nieznanym 	<ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji (TTP, czas od randomizacji do najwcześniejszego momentu progresji choroby), • czas do odpowiedzi na leczenie (TTR, pacjentki z odpowiedzią czas od randomizacji do najwcześniejszego momentu odpowiedzi na leczenie), • czas do niepowodzenia leczenia (TTF, czas od randomizacji do najwcześniejszego momentu progresji choroby, rezygnacji z leczenia z jakiegokolwiek powodu, wycofania zgody na leczenie, utraty w FU lub zgonu z jakiegokolwiek powodu), • odpowiedź na leczenie

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	leczenia + PLC odpowiadające TMX (tabletki, metoda podwójnego pozorowania, double-dummy) Komparator: TMX + PLC TMX w dawce 20 mg p.o. podawane codziennie do momentu wystąpienia progresji lub innych okoliczności zmuszających do zaprzestania leczenia + PLC odpowiadające LTR (tabletki, metoda podwójnego pozorowania, double-dummy)	statusie ER i PR w przypadku, gdy nie jest znane żadne badanie, które wykazało pozytywny lub negatywny wynik dotyczący statusu ER i PR); <ul style="list-style-type: none"> Dozwolone stosowanie uprzednio jednego schematu CTH, pod warunkiem wystąpienia progresji choroby w ciągu 3 mies. Przed rozpoczęciem badania; Stan sprawności co najmniej 50 wg skali Karnofsky'ego (0–2 wg skali WHO); Dozwolone leczenie przerzutów do kości bisfosfonianami w czasie randomizacji lub na początku cross-over, gdy udokumentowano progresję choroby w kościach; Zgoda na udział w badaniu <u>Liczba pacjentów</u> LTR + PLC: 453 TMX + PLC: 454	(ORR, odsetek pacjentek z CR lub PR), korzyść kliniczna (CBR, ang. clinical benefit rate, odsetek pacjentek z najlepszą odpowiedzią na leczenie trwającą ≥24 tyg.), <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), toksyczność terapii

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie C AKL Wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy zostały opisane w Aneksie C AKL Wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

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

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanego badania klinicznego MONALEESA-3 i MONALEESA-7

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie
MONALEESA-3		
Procedura randomizacji	niskie	Podano informację o randomizacji oraz jej metodzie: zwalidowany system generujący losowy przydział pacjentek w układzie 2:1 ze stratyfikacją.
Utajnienie randomizacji	niskie	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentek do grup: system IRT (ang. Interactive Response Technology)
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	niskie	Zastosowano zaślepienie (pacjentka, badacz, personel medyczny) przeprowadzone w sposób poprawny
Zaślepienie oceny wyników	niskie	Zastosowano zaślepienie osób oceniających wyniki przeprowadzone w sposób poprawny
Kompletność danych	niskie	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o utracie pacjentek z badania, nie podano informacji o metodzie imputacji brakujących danych
Selektywna prezentacja wyników	niejasne	Brak dostępnego protokołu do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowane w sposób poprawny
Inne czynniki	niskie	Badanie wolne od innych błędów systematycznych
MONALEESA-7		
Procedura randomizacji	niskie	Podano informację o randomizacji oraz jej metodzie: z wykorzystaniem permutowanych bloków w układzie 1:1 ze stratyfikacją

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie
Utajnienie randomizacji	niskie	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentek do grup: system IRT (ang. Interactive Response Technology)
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	niskie	Zastosowano zaślepienie (pacjentka, badacz, personel medyczny) przeprowadzone w sposób poprawny
Zaślepienie oceny wyników	niskie	Zastosowano zaślepienie osób oceniających wyniki przeprowadzone w sposób poprawny
Kompletność danych	niskie	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o utracie pacjentek z badania, nie podano informacji o metodzie imputacji brakujących danych
Selektywna prezentacja wyników	niskie	Dostępny protokół do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowane w sposób poprawny
Inne czynniki	niskie	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- [Redacted]
- Badanie MONALEESA-7 obejmuje stosowanie w ramach HTH jednego z IA (LTR lub ANS) lub TMX. Interwencją ocenianą w ramach niniejszej analizy było skojarzenie RBC + IA, które otrzymywała większość pacjentek włączonych do badania (74%). Co więcej, rodzaj przypisanej HTH, tj. IA lub TMX był jednym z czynników względem którego przeprowadzono stratyfikację w badaniu, a znaczna większość wyników badania MONALEESA-7 obejmująca skuteczność i bezpieczeństwo terapii jest dostępna dla wnioskowanej interwencji RBC + IA (OS, PFS, odpowiedź na leczenie, toksyczność terapii, ogólna jakość życia pacjentek).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- [Redacted]
- [Redacted]

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- Brak porównania bezpośredniego z częścią komparatorów (RBC + IA vs TMX, RBC + FLV vs PALB + FLV oraz RBC + IA vs PALB + IA), co spowodowało konieczność przeprowadzenia wnioskowania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera:
 - Odnotowano różnice pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego RBC + IA vs TMX, z których najważniejsze dotyczyły populacji pacjentek (status menopauzalny, HR oraz HER2), definicji punktów końcowych, mediany okresu obserwacji oraz kryteriów oceny progresji choroby. Jednak przeprowadzone analizy w podgrupach odnośnie do HR oraz HER2 wykazały że wyniki badania są spójne zarówno w populacjach ogólnych badań dla TMX jak i w również w populacji pacjentek z rakiem piersi HR+ lub HER2/neu w normie.
 - Odnotowano różnice pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego RBC + FLV vs PALB + FLV. Przyczyną różnic mogły być rozbieżności związane z populacjami pacjentek w badaniach (status menopauzalny, wiek, wcześniejsze leczenie) oraz dostępne okresy obserwacji. Trzeba jednak podkreślić, że badania MONALEESA-3 oraz PALOMA-3 stanowią

najlepsze dostępne źródło danych dla RBC i PALB skojarzonych z FLV. A podobne podejście (porównanie pośrednie na bazie badań PALOMA-3 i MONALEESA-3) przyjęto w innych opublikowanych przeglądach systematycznych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak badań head to head porównującymi bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo rybocyklibu z innymi inhibitorami CDK 4/6 (palbocyklib) w populacji wnioskowanej.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- 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= 9,83x10⁻⁸] – 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.
- Brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania rybocyklibu w populacji kobiet [REDACTED].

Tabela 13. Wskazanie dowodów naukowych dla wnioskowanej populacji i odpowiedniego skojarzenia RBC

Populacja i interwencja				Wskazanie dowodów naukowych
Rybocyklib	+ IA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	+ FLW	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* 14% w obu grupach otrzymywało wcześniejszą CTH z powodu zaawansowanej choroby

** wykluczono pacjentki, u których wcześniej zastosowano CTH z powodu zaawansowanej choroby (z wyjątkiem (neo)adjuwantowej CTH)

Dodatkowo do badań MONALEESA-3 oraz MONALEESA-7 włączano pacjentów w stanie sprawności 0 lub 1 wg ECOG (w stanie sprawności 2 wg ECOG włączono tylko 1 pacjenta do grupy PLC w badaniu MONALEESA-7). [REDACTED]

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

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

Analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa rybocyklikbu (RBC) przeprowadzono w porównaniu do następujących opcji terapeutycznych:

RBC + FLV

- vs FLV (porównanie bezpośrednie MONALEESA-3)
- vs PALB + FLV (porównanie pośrednie PALOMA-3)

RBC+IA

- vs IA (porównanie bezpośrednie MONALEESA-7);
- vs TMX (porównanie pośrednie PO25, Bonnetterre 2001, MONALEESA-7);
- vs PALB+IA (porównanie pośrednie PALOMA-2).

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

RBC + FLV vs FLV (MONALEESA-3)

- Przeżycie wolne od progresji

Stosowanie RBC + FLV w porównaniu z FLV przyczyniło się do istotnego statystycznie (IS) wydłużenia przeżycia wolnego od progresji, zarówno w ocenie badacza (20,5 mies. vs 12,8 mies.), jak i zaślepionej niezależnej komisji (NR vs 10,9 mies.). Ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie RBC + FLV było o 51% niższe niż w grupie kontrolnej. Ponadto w grupie pacjentek otrzymujących terapię RBC + FLV w porównaniu z grupą kontrolną ryzyko wystąpienia kolejnej progresji (PFS2) było niższe o 33%.

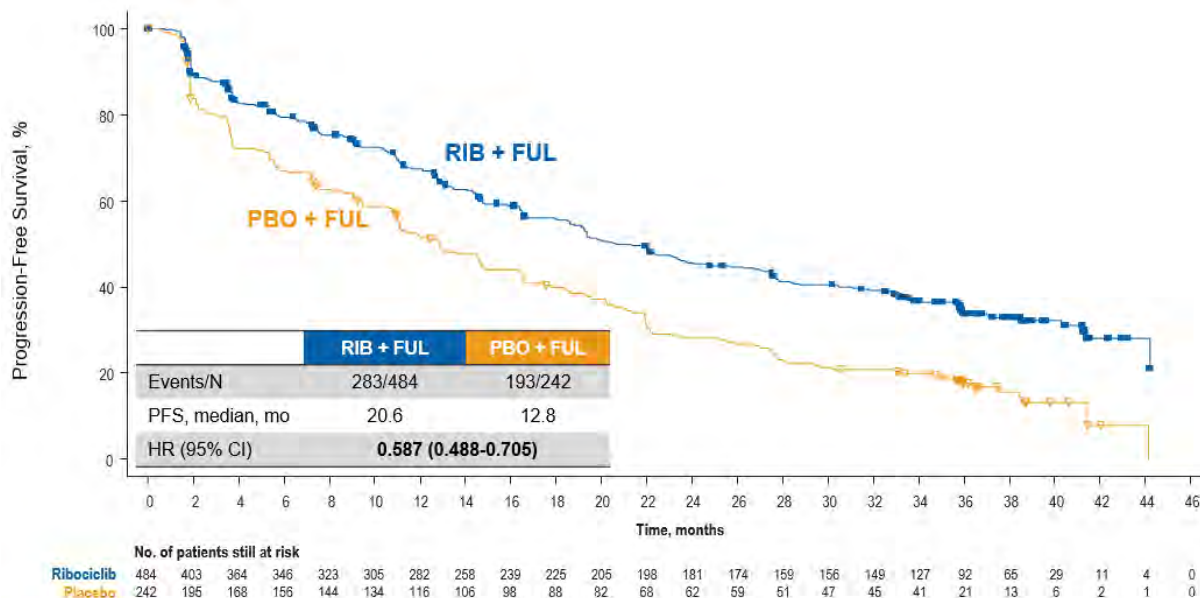
Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Populacja	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	
			N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
Ocena zaślepionej niezależnej komisji a								
PFS	20,4 mies.	Ogółem	193	NR [18,2; NR]	97	10,9 mies. [3,8; 17,2]	0,492 [0,345; 0,703]	bd
Ocena badacza								
PFS	20,4 mies.	Ogółem	484	20,5 mies. [18,5; 23,5]	242	12,8 mies. [10,9; 16,3]	0,593 [0,480; 0,732]	<0,001
	39,4 mies.	Ogółem	484	20,6 mies. [bd; bd]	242	12,8 mies. [bd; bd]	0,587 [0,488; 0,705]	bd
PFS2 ^b	20,4 mies.	Ogółem	484	NR [26 mies.; NR]	242	25,1 mies. [24,1; NR]	0,667 [0,502; 0,887]	bd
	39,4 mies.	Ogółem	484	39,8 mies. [bd; bd]	242	29,4 mies. [bd; bd]	0,670 [0,542; 0,830]	bd
PFS	20,4 mies.	I linia (A)	238	NR [bd; bd]	129	18,3 mies. [bd; bd]	0,577 [0,415; 0,802]	bd
	39,4 mies.	I linia (A)	238	33,6 mies. [bd; bd]	129	19,2 mies. [bd; bd]	0,546 [0,415; 0,718]	bd
	20,4 mies.	II linia (C)	99	18,8 mies. [bd; bd]	38	11,4 mies. [bd; bd]	0,539 [0,333; 0,873]	bd
	20,4 mies.	Wczesny nawrót (B)	137	13,1 mies. [bd; bd]	71	8,6 mies. [bd; bd]	0,591 [0,422; 0,830]	bd

Punkt	Mediana	Populacja	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	
			N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	P
	20,4 mies.	II linia (C) lub wczesny nawrót (B)	236	14,6 mies. [bd; bd]	109	9,1 mies. [bd; bd]	0,565 [0,428; 0,744]	bd
	39,4 mies.	II linia (C) lub wczesny nawrót (B)	236	14,6 mies. [bd; bd]	109	9,1 mies. [bd; bd]	0,571 [0,443; 0,737]	bd

bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. not reached) a) Ocena 40% losowo wybranych pacjentek.

b) PFS2 – definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń: progresja w trakcie kolejnej linii terapii; zgon.



Rysunek 1. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja ogółem

- Przeżycie całkowite

W pierwszej analizie pośredniej (mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.) dane dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe. Liczba zgonów w grupie RBC + FLV oraz FLV wynosiła odpowiednio 70 zgonów (15%) oraz 50 zgonów (21%), a wyniki nie przekroczyły wcześniej określonej wartości granicznej O'Brien-Fleminga. Jednakże dane pochodzące z raportu EMA 2019 wskazywały na przewagę RBC + FLV nad FLV w ocenie przeżycia całkowitego. Zgodnie z danymi pochodzącymi z raportu NICE 2019 mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta zarówno w podgrupie pacjentek leczonych w ramach I linii leczenia (A), z wczesnym nawrotem (B), jak i w II linii leczenia (C).

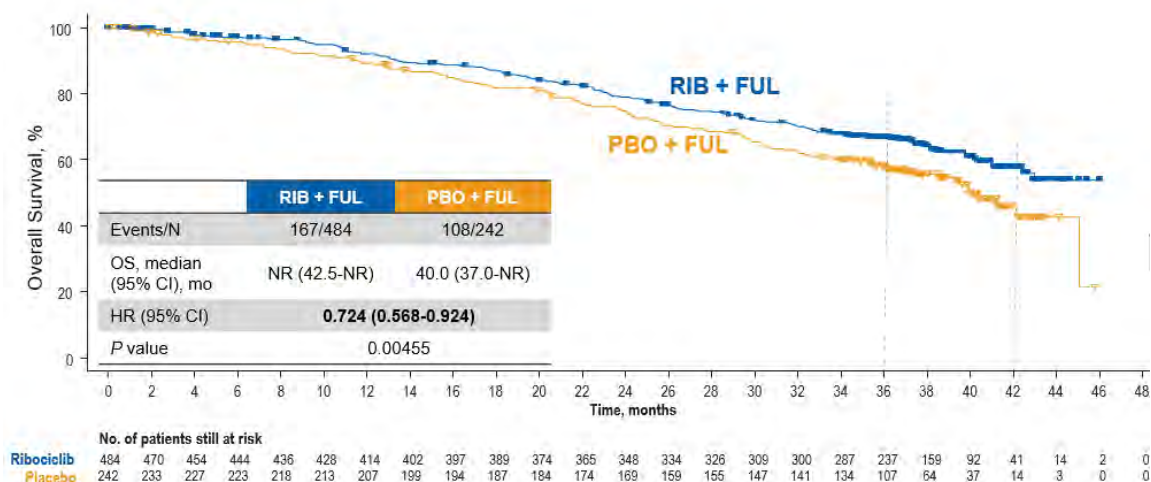
Wyniki dla przeżycia całkowitego dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 39,4 mies. przekroczyły wcześniej określoną wartość graniczną O'Brien-Fleminga (liczba zgonów w grupie RBC + FLV: 167 (35%); w grupie FLV: 108 (45%)) i potwierdziły istotną statystycznie przewagę RBC + FLV nad FLV odnośnie do przeżycia całkowitego. W ramieniu RBC + FLV mediana przeżycia całkowitego wciąż nie została osiągnięta, natomiast w ramieniu FLV wyniosła 40,0 mies.

Tabela 15. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji	Populacja	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	P
20,4 mies.	Ogółem	484	NR [NR; NR]	242	NR [NR; NR]	0,670 [0,465; 0,964]	0,015
39,4 mies.	Ogółem	484	NR [42,5 mies.; NR]	242	40,0 mies. [37,0; NR]	0,724 [0,568; 0,924]	0,00455
	I linia (A)	238	NR [bd; bd]	129	45,1 mies. [bd; bd]	0,700 [0,479; 1,021]	bd
	II linia (C) lub wczesny nawrót (B)	236	40,2 mies. [bd; bd]	109	32,5 mies. [bd; bd]	0,730 [0,530; 1,004]	bd

Tabela 16. Liczba zgonów dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Populacja	RBC + FLV	FLV
Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.		
Ogółem	70/484 (15%)	50/242 (21%)
I linia (A)	19/238 (8%)	17/129 (13%)
Wczesny nawrót (B)	26/137 (19%)	20/71 (28%)
II linia (C)	24/99 (24%)	12/38 (32%)
Mediana okresu obserwacji: 39,4 mies.		
Ogółem	167/484 (35%)	108/242 (45%)
I linia (A)	63/237 (27%)	47/128 (37%)
II linia (C) lub wczesny nawrót (B)	102/237 (43%)	60/109 (55%)



Rysunek 2. Przeżycie całkowite dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+, HER2- – populacja ogółem

- Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentek, które uzyskały ogólną odpowiedź na leczenie był większy w grupie RBC + FLV niż w ramieniu FLV w ocenie zaślepionej niezależnej komisji (28% vs 16%) oraz w ocenie badacza (32% vs 22%), różnica pomiędzy grupami była IS. W grupie RBC + FLV większa niż w grupie FLV była także szansa na uzyskanie przez pacjentki częściowej odpowiedzi na leczenie. Ponadto wśród pacjentek otrzymujących terapię RBC + FLV szansa na uzyskanie korzyści klinicznej w ocenie zaślepionej niezależnej komisji była wyższa w porównaniu z grupą kontrolną (70% vs 49%). Przewaga RBC + FLV nad monoterapią FLV nie została jednoznacznie określona w odniesieniu do korzyści klinicznej oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza, dla których analiza wykazała brak IS dla parametru względnego (RR), natomiast wartość NNT wynosi odpowiednio 14 [7; 892] oraz 61 [34; 283]. Odnotowano natomiast IS mniej przypadków progresji choroby w grupie RBC + FLV w porównaniu z FLV, zarówno w ocenie badacza, jak i zaślepionej niezależnej komisji.

Tabela 17. Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ocena zaślepionej niezależnej komisji: Populacja ogółem				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	53/193 (28%)	15/97 (16%)	1,78 [1,06; 2,98]	NNT = 9 [5; 42]
Korzyść kliniczna (CBR)	135/193 (70%)	47/97 (49%)	1,44 [1,15; 1,81]	NNT = 5 [3; 11]
Całkowita odpowiedź (CR)	1/193 (1%)	1/97 (1%)	0,50 [0,03; 7,95]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Częściowa odpowiedź (PR)	52/193 (27%)	14/97 (14%)	1,87 [1,09; 3,19]	NNT = 8 [5; 32]
Stabilna choroba (SD)	53/193 (28%)	27/97 (28%)	0,99 [0,67; 1,46]	-0,004 [-0,11; 0,11]
Progresja choroby (PD)	15/193 (8%)	21/97 (22%)	0,36 [0,19; 0,66]	NNT = 8 [5; 21]
Niekompletna odpowiedź/brak progresji choroby (brak CR/PD)	59/193 (31%)	24/97 (25%)	1,24 [0,82; 1,86]	0,06 [-0,05; 0,17]

Punkt końcowy	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV	
Nieznana odpowiedź	13/193 (7%)	10/97 (10%)	0,65 [0,30; 1,44]	-0,04 [-0,11; 0,03]
Ocena badacza: Populacja ogółem				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	157/484 (32%)	52/242 (22%)	1,51 [1,15; 1,98]	NNT = 10 [6; 24]
Korzyść kliniczna (CBR)	340/484 (70%)	152/242 (63%)	1,12 [0,999; 1,25]	NNT = 14 [7; 892]
Całkowita odpowiedź (CR)	8/484 (2%)	0/242 (0%)	8,52 [0,49; 146,96]	NNT = 61 [34; 283]
Częściowa odpowiedź (PR)	149/484 (31%)	52/242 (22%)	1,43 [1,09; 1,89]	NNT = 11 [7; 38]
Stabilna choroba (SD)	161/484 (33%)	83/242 (34%)	0,97 [0,78; 1,20]	-0,01 [-0,08; 0,06]
Progresja choroby (PD)	48/484 (10%)	40/242 (17%)	0,60 [0,41; 0,89]	NNT = 16 [9; 82]
Niekompletna odpowiedź/brak progresji choroby (brak CR/PD)	88/484 (18%)	54/242 (22%)	0,81 [0,60; 1,10]	-0,04 [-0,10; 0,02]
Nieznana odpowiedź	30/484 (6%)	13/242 (5%)	1,15 [0,61; 2,17]	0,01 [-0,03; 0,04]
Ocena badacza: Populacja pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	155/379 (41%)	52/181 (29%)	1,42 [1,10; 1,85]	NNT = 9 [5; 26]
Korzyść kliniczna (CBR)	263/379 (69%)	108/181 (60%)	1,16 [1,01; 1,33]	NNT = 11 [6; 84]
Całkowita odpowiedź (CR)	6/379 (2%)	0/181 (0%)	6,23 [0,35; 109,92]	NNT = 64 [33; 1355]
Częściowa odpowiedź (PR)	149/379 (39%)	52/181 (29%)	1,37 [1,05; 1,78]	NNT = 10 [6; 43]
Stabilna choroba (SD)	161/379 (43%)	83/181 (46%)	0,93 [0,76; 1,13]	-0,03 [-0,12; 0,05]
Progresja choroby (PD)	40/379 (11%)	35/181 (19%)	0,55 [0,36; 0,83]	NNT = 12 [7; 45]
Nieznana odpowiedź	23/379 (6%)	11/181 (6%)	1,00 [0,50; 2,00]	-0,0001 [-0,04; 0,04]

- Zmniejszenie objętości guza

Odsetek pacjentek, u których odnotowano zmniejszenie objętości guza w 8 tygodniu leczenia był IS wyższy w grupie RBC + FLV w porównaniu z ramieniem FLV (48% vs 38%). Ponadto w grupie pacjentek otrzymujących RBC + FLV więcej pacjentek uzyskało najlepszą zmianę procentową dotyczącą zmniejszenia objętości guza względem wartości początkowej niż w ramieniu kontrolnym FLV (79% vs 66%).

Tabela 18. Zmniejszenie objętości guza względem wartości początkowej dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Parametr	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV		P
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	
Zmniejszenie objętości guza w 8 tygodniu	232/484 (48%)	92/242 (38%)	1,26 [1,05; 1,52]	11 [6; 43]	0,006
Najlepsza zmiana procentowa	272/344 (79%)	110/166 (66%)	1,19 [1,06; 1,35]	8 [5; 23]	bd

- Zaprzestanie terapii

Odsetek pacjentek zaprzestających leczenia niezależnie od przyczyny w grupie RBC + FLV był IS niższy niż w ramieniu FLV (75% vs 86%). W ramieniu RBC + FLV niższe było w porównaniu z grupą kontrolną ryzyko zaprzestania terapii z powodu progresji choroby, natomiast wyższe było ryzyko zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Tabela 19. Zaprzestanie terapii dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Przyczyna zaprzestania terapii	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.				
Ogółem	279/484 (58%)	165/242 (68%)	0,85 [0,75; 0,95]	NNT = 10 [6; 32]
Progresja choroby (PD)	193/484 (40%)	142/242 (59%)	0,68 [0,58; 0,79]	NNT = 6 [4; 9]
Zdarzenia niepożądane (AE)	41/484 (8%)	10/242 (4%)	2,05 [1,05; 4,02]	NNH = 23 [12; 123]
Decyzja lekarza	22/484 (5%)	7/242 (3%)	nd	nd
Decyzja pacjentki	21/484 (4%)	5/242 (2%)	nd	nd
Zgon	2/484 (<1%)	0/242 (0%)	2,51 [0,12; 51,98]	0,004 [-0,004; 0,01]
Naruszenie protokołu badania	1/484 (<1%)	1/242 (<1%)	nd	nd
Problem techniczny	0/484 (0%)	1/242 (<1%)	nd	nd

Przyczyna zaprzestania terapii	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV	
Mediana okresu obserwacji: 39,4 mies.				
Ogółem	362/484 (75%)	209/242 (86%)	0,87 [0,81; 0,93]	NNT = 9 [6; 17]
Progresja choroby (PD)	263/484 (54%)	184/242 (76%)	0,71 [0,64; 0,80]	NNT = 5 [4; 7]
Zdarzenia niepożądane (AE)	43/484 (9%)	9/242 (4%)	2,39 [1,18; 4,82]	NNH = 19 [11; 59]
Decyzja lekarza	28/484 (6%)	8/242 (3%)	nd	nd
Decyzja pacjentki	26/484 (5%)	6/242 (3%)	nd	nd
Zgon	2/484 (<1%)	1/242 (<1%)	1,00 [0,09; 10,97]	0,00 [-0,01; 0,01]
Naruszenie protokołu badania	1/484 (<1%)	1/242 (<1%)	nd	nd
Problem techniczny	0/484 (0%)	1/242 (<1%)	nd	nd

- Jakość życia

Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L oraz BPI-SF. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy ramionami badania odnośnie do średniej zmiany wyników w skali ogólnej jakości życia oraz bólu i czasu do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% względem wartości początkowej.

Tabela 20. Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ C30 w skali ogólnej jakości życia oraz bólu względem wartości początkowej dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zmiana względem wartości początkowej	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	P
	N	Średnia (zakres)	N	Średnia (zakres)	MD [95% CI]	
Ogólna jakość życia						
Od 1. do 19. cyklu leczenia	≥50	bd (3,6-4,9)	≥50	bd (1,3-4,3)	nd	bd
Zakończenia leczenia	184	-5,2 (bd)	113	-5,5 (bd)	0,3 (bd)	bd
Ból						
W 8 tygodniu leczenia	361	-4,2 (bd)	169	-2,9 (bd)	-1,3 (bd)	0,517

Tabela 21. Czas do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% względem wartości początkowej dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Komponent / skala	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30						
Ogółem	484	NR [bd]	242	22,4 mies. [bd]	0,721 [0,484; 1,074]	bd
Ogólna jakość życia	484	NR [22,1; NR]	242	19,4 mies. [16,6; NR]	0,80 [0,60; 1,05]	0,051
Zmęczenie	484	bd [bd; bd]	242	bd [bd; bd]	0,96 [0,71; 1,28]	bd
Ból	484	bd [bd; bd]	242	bd [bd; bd]	1,00 [0,69; 1,43]	bd
Kwestionariusz BPI-SF						
Najsilniejszy odczuwalny ból	484	25,4 mies. [bd; bd]	242	NR [bd; bd]	0,81 [0,58; 1,13]	0,108
Wskaźn k ciężkości bólu	484	25,4 mies. [bd; bd]	242	NR [bd; bd]	0,81 [0,60; 1,11]	0,099
	484	NR [bd]	242	NR [bd]	0,858 [0,554; 1,330]	bd
Wskaźn k zakłócania czynności przez ból	484	NR [bd; bd]	242	NR [bd; bd]	0,87 [0,63; 1,21]	0,206
Kwestionariusz EQ-5D-5L						
VAS	484	bd	242	bd	0,874 [0,657; 1,162]	0,178
Klasyfikacja ECOG						
Stan sprawności (PS)	484	NR [bd; bd]	242	NR [bd; bd]	0,864 [0,628; 1,188]	0,184

RBC + FLV vs PALB + FLV (MONALEESA-3 vs PALOMA-3)

Wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią RBC + FLV oraz PALB + FLV w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza (HR = 1,18 [0,89; 1,58]) jak i w ocenie niezależnej komisji (HR = 1,33 [0,74; 2,40]),

- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,89 [0,64; 1,26]),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (RR = 0,66 [0,37; 1,18]); porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniu dla porównania PALB + FLV vs FLV nie raportowano takich wyników.

Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		PFS, HR [95% CI]		
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
Populacja ogółem: ocena zaślepionej niezależnej komisji				
20,4 mies.	5,6 mies.	0,492 [0,345; 0,703]	0,27 [0,16; 0,46]	1,82 [0,96; 3,44]
	8,9 mies.		0,37 [0,23; 0,59]	1,33 [0,74; 2,40]
Populacja ogółem: ocena badacza				
20,4 mies.	5,6 mies.	0,593 [0,480; 0,732]	0,42 [0,32; 0,56]	1,41 [0,995; 2,00]
	8,9 mies.		0,46 [0,36; 0,59]	1,29 [0,93; 1,78]
	>15 mies.		0,497 [0,398; 0,620]	1,19 [0,88; 1,62]
39,4 mies.	5,6 mies.	0,587 [0,488; 0,705]	0,42 [0,32; 0,56]	1,40 [0,9999; 1,95]
	8,9 mies.		0,46 [0,36; 0,59]	1,28 [0,94; 1,74]
	>15 mies.		0,497 [0,398; 0,620]	1,18 [0,89; 1,58]
Populacja pacjentek z wczesnym nawrotem lub w II linii leczenia: ocena badacza				
20,4 mies.	5,6 mies.	0,565 [0,428; 0,744]	0,42 [0,32; 0,56]	1,35 [0,91; 1,99]
	8,9 mies.		0,46 [0,36; 0,59]	1,23 [0,85; 1,78]
	>15 mies.		0,497 [0,398; 0,620]	1,14 [0,80; 1,62]
39,4 mies.	5,6 mies.	0,571 [0,443; 0,737]	0,42 [0,32; 0,56]	1,36 [0,93; 1,98]
	8,9 mies.		0,46 [0,36; 0,59]	1,24 [0,87; 1,77]
	>15 mies.		0,497 [0,398; 0,620]	1,15 [0,82; 1,61]

Tabela 23. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		OS, HR [95% CI]		
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
Populacja ogółem				
20,4 mies.	44,8 mies.	0,670 [0,465; 0,964]	0,81 [0,64; 1,03]	0,83 [0,54; 1,28]
39,4 mies.		0,724 [0,568; 0,924]		0,89 [0,64; 1,26]
Populacja pacjentek z wczesnym nawrotem lub w II linii leczenia				
39,4 mies.	44,8 mies.	0,730 [0,530; 1,004]	0,81 [0,64; 1,03]	0,90 [0,61; 1,34]

Tabela 24. Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w ocenie badacza w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja ogółem

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
Odpowiedź na leczenie (ORR)				
20,4 mies.	5,6 mies.	1,51 [1,15; 1,98]	1,60 [0,83; 3,06]	0,95 [0,47; 1,92]
	8,9 mies.		2,21 [1,30; 3,75]	0,68 [0,38; 1,24]
	>15 mies.		2,29 [1,37; 3,81]	0,66 [0,37; 1,18]
Korzyść kliniczna (CBR)				
20,4 mies.	5,6 mies.	1,12 [0,999; 1,25]	1,79 [1,28; 2,52]	0,62 [0,44; 0,89]
	8,9 mies.		1,68 [1,38; 2,05]	0,67 [0,53; 0,84]
	>15 mies.		1,64 [1,35; 2,00]	0,68 [0,54; 0,86]

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
Całkowita odpowiedź (CR)				
20,4 mies.	8,9 mies.	8,52 [0,49; 146,96]	0,06 [0,003; 1,03]	152,37 [2,58; 9003,81]
Częściowa odpowiedź (PR)				
20,4 mies.	8,9 mies.	1,43 [1,09; 1,89]	3,01 [1,63; 5,55]	0,48 [0,24; 0,93]
Stabilna choroba (SD)				
20,4 mies.	8,9 mies.	0,97 [0,78; 1,20]	1,14 [0,97; 1,33]	0,85 [0,65; 1,12]

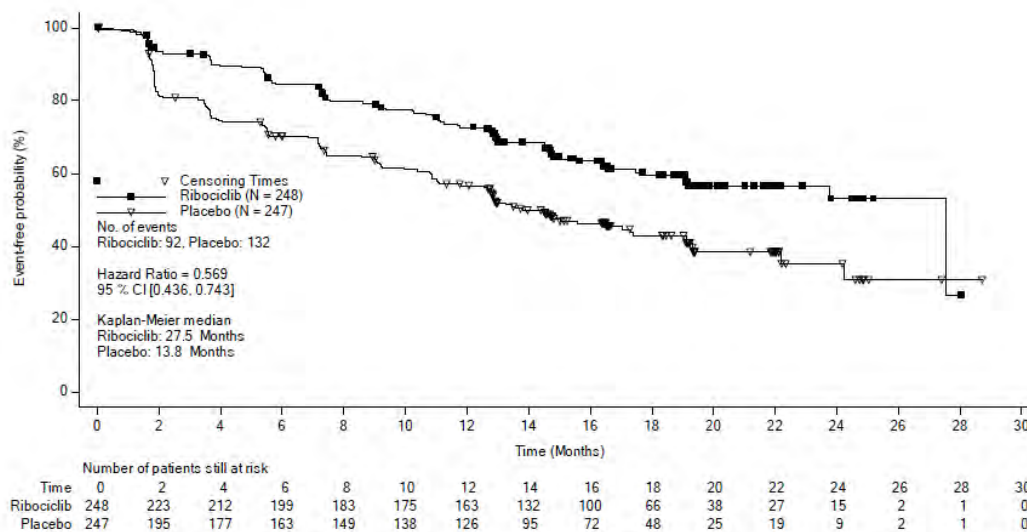
RBC + IA vs IA (MONALEESA-7)

- Przeżycie wolne od progresji

Dodanie RBC do IA przyczyniło się do IS wydłużenia przeżycia wolnego od progresji, jak i w ocenie badacza (27,5 mies. vs 13,8 mies.). Ryzyko wystąpienia progresji choroby wśród pacjentek otrzymujących RBC + IA było niższe niż w grupie kontrolnej o 43% w ocenie badacza.

Tabela 25. Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji	RBC + IA		IA		RBC + IA vs IA	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
Ocena badacza						
19,2 mies.	248	27,5 mies. [19,1; NR]	247	13,8 mies. [12,6; 17,4]	0,57 [0,44; 0,74]	bd



Rysunek 3. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

- Przeżycie całkowite

W pierwszej analizie pośredniej dane dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe. Wśród pacjentek otrzymujących w ramach hormonoterapii IA mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnym ramieniu badania. W populacji ogółem w grupie RBC + IA mediana przeżycia całkowitego również nie została osiągnięta, natomiast w ramieniu kontrolnym wyniosła 29,4 mies., różnica pomiędzy grupami nie była IS.

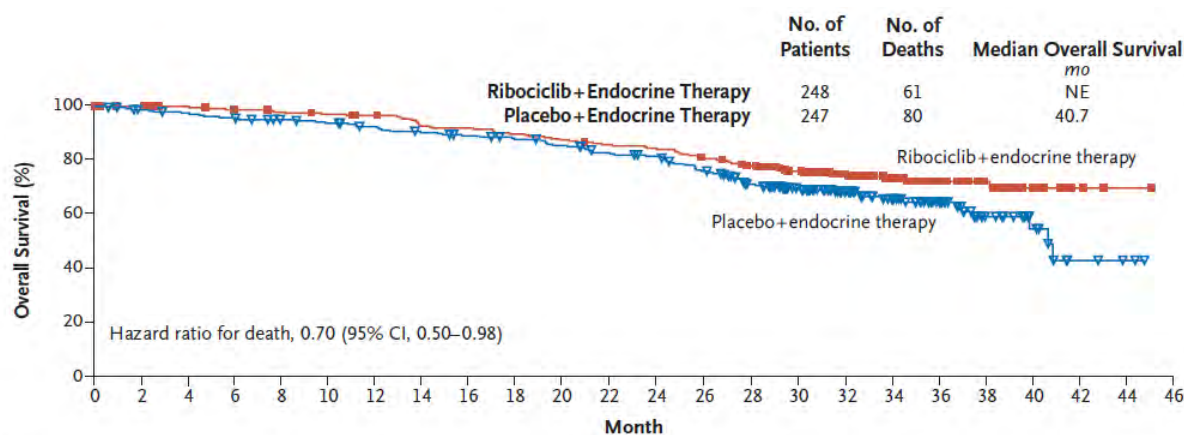
Tabela 26. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji	RBC + IA		IA		RBC + IA vs IA	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
19,2 mies.	248	NR [bd]	247	NR [bd]	0,798 [0,491; 1,295]	bd
34,6 mies.	248	NR [bd]	247	40,7 mies. [bd]	0,70 [0,50; 0,98]	bd

W drugiej analizie pośredniej przedstawiono dane dla dłuższego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji: 34,6 mies.). Odnotowano IS przewagę RBC + IA nad IA odnośnie do przeżycia całkowitego. Leczenie RBC w skojarzeniu z IA w porównaniu z IA wiązało się z 30-procentowym zmniejszeniem ryzyka zgonu, a mediana przeżycia całkowitego pacjentek leczonych RBC + IA nie została osiągnięta, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 40,7 mies.

Tabela 27. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Populacja		RBC + HTH		HTH		RBC + HTH vs HTH	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	P
Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.							
Przypisana HTH	IA	248	NR [bd]	247	NR [bd]	0,798 [0,491; 1,295]	bd
	TMX	87	NR [bd]	90	NR [bd]	1,384 [0,607; 3,158]	bd
Ogółem		335	NR [NR; NR]	337	29,4 mies. [28,2; NR]	0,916 [0,601; 1,396]	0,341
Mediana okresu obserwacji: 34,6 mies.							
Przypisana HTH	IA	248	NR [bd]	247	40,7 mies. [bd]	0,70 [0,50; 0,98]	bd
	TMX	87	NR [bd]	90	NR [bd]	0,79 [0,45; 1,38]	bd
Ogółem		335	NR [bd]	337	40,9 mies. [bd]	0,71 [0,54; 0,95]	0,00973

**No. at Risk**

Ribociclib	248	245	241	326	233	230	226	216	213	206	201	196	192	184	174	142	113	80	49	29	16	5	2	0
Placebo	247	240	236	232	225	221	215	209	204	199	193	183	179	165	145	116	87	67	46	24	12	4	2	0

Rysunek 4. Przeżycie całkowite dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek w rakiem piersi HR+ HER2-

- Odpowiedź na leczenie

W grupie RBC + IA w porównaniu z grupą IA odnotowano istotny statystycznie wyższy odsetek pacjentek z ogólną oraz częściową odpowiedzią na leczenie, a także odsetek pacjentek uzyskujących korzyść kliniczną.

Tabela 28. Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Populacja ogółem				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	97/248 (39%) ^b	72/247 (29%)	1,34 [1,05; 1,72]	NNT = 11 [6; 61]
Korzyść kliniczna (CBR)	199/248 (80%)	166/247 (67%)	1,19 [1,07; 1,33]	NNT = 8 [5; 19]

Punkt końcowy	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
			RR [95% CI]	NNT [95% CI]
Całkowita odpowiedź (CR)	7/248 (3%)	4/247 (2%)	1,74 [0,52; 5,88]	0,01 [-0,01; 0,04]
Częściowa odpowiedź (PR)	90/248 (36%)	68/247 (28%)	1,32 [1,02; 1,71]	NNT = 12 [6; 172]
Stabilna choroba (SD)	77/248 (31%)	82/247 (33%)	0,94 [0,72; 1,21]	-0,02 [-0,10; 0,06]

- Zmniejszenie objętości guza

Wyniki dotyczące zmniejszenia objętości guza dostępne są wyłącznie w populacji ogółem, niezależnie od przypisanej HTH (IA, TMX). Odsetek pacjentek w populacji ogółem, u których odnotowano zmniejszenie objętości guza w 8 tygodniu leczenia był IS wyższy w grupie RBC + HTH w porównaniu z ramieniem HTH (58% vs 48%). W grupie pacjentek otrzymujących RBC + HTH więcej pacjentek uzyskało najlepszą zmianę procentową dotyczącą zmniejszenia objętości guza względem wartości początkowej niż w grupie HTH (83% vs 71%).

Tabela 29. Zmniejszenie objętości guza względem wartości początkowej dla porównania RBC + HTH vs HTH w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Parametr	RBC + HTH	HTH	RBC + HTH vs HTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
Zmniejszenie objętości guza w 8 tyg.	193/335 (58%)	163/337 (48%)	1,19 [1,03; 1,37]	11 [6; 58]
Najlepsza zmiana procentowa	278/335 (83%)	239/337 (71%)	1,17 [1,08; 1,27]	9 [6; 18]

- Zaprzeszczenie terapii

Odsetek pacjentek zaprzestających terapii z powodu progresji choroby był niższy w grupie RBC + IA w porównaniu z ramieniem IA (35% vs 51%)

Tabela 30. Zaprzeszczenie terapii dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Przyczyna zaprzestania terapii	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Progresja choroby (PD)	87/248 (35%)	126/247 (51%)	0,69 [0,56; 0,85]	NNT = 7 [5; 14]

Mediana okresu obserwacji: 19,2 mies.

- Jakość życia

Mediana czasu do całkowitego pogorszenia ogólnej jakości życia była dłuższa w ramieniu RBC + IA niż w grupie kontrolnej (34,2 mies. vs 23,3 mies.), różnica ta była IS.

Tabela 31. Czas do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% od wartości początkowej dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Komponent / Skala	Mediana okresu obserwacji	RBC + IA		IA		RBC + IA vs IA	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30							
Ogólna jakość życia							
	34,6 mies.	248	34,2 mies. [bd; bd]	247	23,3 mies. [bd; bd]	0,69 [0,52; 0,91]	bd

Rybocyklib + IA vs TMX (MONALEESA-7 vs PO25/Bonneterre 2001)

Wykazano istotną statystycznie przewagę RBC + IA nad TMX w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2 i niezależnie od zastosowanego IA (HR = 0,41 [0,30; 0,55]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentek z HR+ rakiem piersi niezależnie od zastosowanego IA (HR = 0,43 [0,32; 0,57]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2 (HR = 0,68 [0,47; 0,99]),

- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2 i niezależnie od zastosowanego IA (HR = 1,69 [1,12; 2,54]); porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniach dla porównania RBC + IA vs IA oraz IA vs TMX nie raportowano takich wyników,
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza w populacji pacjentek z HR+ rakiem piersi (RR = 2,03 [1,40; 2,95]); porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniach dla porównania RBC + IA vs IA oraz IA vs TMX nie raportowano takich wyników.

Tabela 32. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz czas do progresji choroby (TTP) dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji		Zastosowany IA	PFS, HR [95%CI]	TTP, HR [95%CI]	PFS/TTP, HR [95%CI]
RBC + IA vs IA	TMX vs IA		RBC + IA vs IA	TMX vs IA	RBC + IA vs TMX
19,2 mies.	18 mies.	LTR	0,57 [0,44; 0,74]	1,43 [1,22; 1,67]	0,40 [0,29; 0,54]
	18,2 mies.	ANS		1,19 [0,82; 1,71]	0,48 [0,31; 0,75]
	MA: IA			1,39 [1,20; 1,61]	0,41 [0,30; 0,55]

Tabela 33. Mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czasu do progresji choroby (TTP) dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji		Zastosowany IA	OS, mediana [95% CI]	
RBC + IA vs IA	TMX vs IA		RBC + IA	TMX
19,2 mies.	18 mies.	LTR	27,5 mies. [19,1; NR]	6,0 mies. [bd]
	18,2 mies.	ANS		7,0 mies. [bd]

Tabela 34. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji		Zastosowany IA	OS, HR [95%CI]		
RBC + IA vs IA	TMX vs IA		RBC + IA vs IA	TMX vs IA	RBC + IA vs TMX
19,2 mies.	bd	LTR	0,798 [0,491; 1,295]	1,04 [0,92; 1,19]	0,77 [0,46; 1,27]
	18,2 mies.	ANS		bd	nd
	MA: IA			nd	nd
34,6 mies.	bd	LTR	0,70 [0,50; 0,98]	1,04 [0,92; 1,19]	0,67 [0,47; 0,96]
	32 mies.	LTR		bd	nd
	43,7 mies.	ANS		1,03 [0,87; 1,19]	0,68 [0,47; 0,99]
	MA: IA			nd	nd

Tabela 35. Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + IA vs TMX w ocenie badacza w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji		Zastosowany IA	RR [95%CI]		
RBC + IA vs IA	TMX vs IA		RBC + IA vs IA	TMX vs IA	RBC + IA vs TMX
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)					
19,2 mies.	18 mies.	LTR	1,34 [1,05; 1,72]	0,67 [0,53; 0,84]	2,00 [1,43; 2,81]
	18,2 mies.	ANS		0,93 [0,77; 1,14]	1,44 [1,05; 1,97]
	MA: IA			0,80 [0,57; 1,10]	1,69 [1,12; 2,54]
Korzyść kliniczna (CBR)					
19,2 mies.	18 mies.	LTR	1,19 [1,07; 1,33]	0,78 [0,67; 0,91]	1,53 [1,27; 1,84]
	18,2 mies.	ANS		0,91 [0,82; 1,02]	1,31 [1,12; 1,53]
	MA: IA			0,86 [0,78; 0,94]	1,40 [1,21; 1,61]
Całkowita odpowiedź (CR)					
19,2 mies.	18 mies.	LTR	1,74 [0,52; 5,88]	0,38 [0,20; 0,71]	4,57 [1,16; 17,93]
	18,2 mies.	ANS		0,77 [0,44; 1,36]	2,26 [0,59; 8,66]
	MA: IA			0,55 [0,36; 0,83]	3,17 [0,88; 11,45]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)					
19,2 mies.	18 mies.	LTR	1,32 [1,02; 1,71]	0,77 [0,59; 0,995]	1,72 [1,19; 2,50]

Mediana okresu obserwacji		Zastosowany	RR [95%CI]		
	18,2 mies.	ANS	0,95 [0,76; 1,19]	1,38 [0,98; 1,95]	
	MA: IA		0,87 [0,73; 1,03]	1,52 [1,11; 2,07]	
Stabilna choroba (SD)					
19,2 mies.	18 mies.	LTR	bd	nd	
	18,2 mies.	ANS	0,94 [0,72; 1,21]	trwająca ≥24 tyg.: 0,90 [0,73; 1,10]	1,04 [0,75; 1,45]
				trwająca <24 tyg.: 0,67 [0,30; 1,47]	1,40 [0,61; 3,22]
	MA: IA		nd	nd	



Rybocyklib + IA vs PALB + IA (MONALEESA-7 vs PALOMA-2)

Wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią RBC + IA oraz PALB + IA w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza (HR = 1,01 [0,73; 1,40] jak i w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,66 [0,39; 1,11]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,78 [0,47; 1,28]), przy czym wyniki dla grupy PALB + IA pochodziły z badania PALOMA-1,
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (RR = 1,13 [0,81; 1,56]); porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniach dla porównania RBC + IA vs IA oraz PALB + IA vs IA nie raportowano takich wyników.

Tabela 37. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		PFS, HR [95% CI]		
RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs PALB + IA
Ocena zaślepionej niezależnej komisji				
19,2 mies.	23 mies.		0,65 [0,51; 0,84]	0,62 [0,36; 1,05]
	37,3-37,6 mies.		0,611 [0,485; 0,769]	0,66 [0,39; 1,11]
Ocena badacza				
19,2 mies.	23 mies.	0,57 [0,44; 0,74]	0,58 [0,46; 0,72]	0,98 [0,70; 1,39]
	37,3-37,6 mies.		0,563 [0,461; 0,687]	1,01 [0,73; 1,40]

Tabela 38. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		OS, HR [95% CI]		
RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs PALB + IA
19,2 mies.	29,6 mies.	0,798 [0,491; 1,295]	0,813 [0,492; 1,345]	0,98 [0,49; 1,97]
34,6 mies.		0,70 [0,50; 0,98]		0,86 [0,47; 1,58]
19,2 mies.	bd	0,798 [0,491; 1,295]	0,897 [0,623; 1,294]	0,89 [0,48; 1,63]
34,6 mies.		0,70 [0,50; 0,98]		0,78 [0,47; 1,28]

Tabela 39. Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w ocenie badacza w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja ogółem

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs PALB + IA
Odpowiedź na leczenie (ORR)				
19,2 mies.	23 mies.	1,34 [1,05; 1,72]	1,19 [0,97; 1,47]	1,13 [0,81; 1,56]
Korzyść kliniczna (CBR)				
19,2 mies.	23 mies.	1,19 [1,07; 1,33]	1,22 [1,11; 1,34]	0,98 [0,85; 1,13]
Całkowita odpowiedź (CR)				
19,2 mies.	23 mies.	1,74 [0,52; 5,88]	0,90 [0,31; 2,65]	1,94 [0,38; 9,86]
Częściowa odpowiedź (PR)				
19,2 mies.	23 mies.	1,32 [1,02; 1,71]	1,24 [0,99; 1,54]	1,07 [0,76; 1,50]
Stabilna choroba (SD)				
19,2 mies.	23 mies.	0,94 [0,72; 1,21]	Trwająca ≥24 tyg.: 1,20 [0,98; 1,48]	0,78 [0,56; 1,08]
			Trwająca <24 tyg.: 0,59 [0,31; 1,10]	1,59 [0,81; 3,13]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

RBC + FLV vs FLV (MONALEESA-3)

Dodanie RBC do terapii FLV wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- AE ogółem (w tym także AE 3. oraz AE 4. stopnia),
- AE prowadzących do redukcji dawki RBC lub PLC,
- AE prowadzących do zaprzestania terapii,
- SAE ogółem (w tym także SAE 3. stopnia),
- SAE przypisanych do schematu leczenia/podejrzewanych o związek z leczeniem (ang. attributed to the study regimen).

Wśród pacjentek leczonych RBC + FLV w porównaniu z grupą FLV ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania było istotnie statystycznie wyższe odnośnie do:

- wydłużenia odstępu QT ogółem,
- wzrostu QTcF o >60 msek. względem wartości początkowej,
- zwiększenie stężenia ALT 3. stopnia,
- zwiększenie stężenia AST 3. stopnia.

Różnica pomiędzy terapią RBC + FLV a monoterapią FLV nie została jednoznacznie określona odnośnie do ryzyka zwiększenia stężenia ALT 4. stopnia oraz AST 4. stopnia, dla których wynik analizy wskazał na brak IS dla wyniku RR, natomiast wartości NNH wynoszą odpowiednio 53 [31; 199] oraz 80 [41; 1471].

Ponadto w grupie RBC + FLV IS wyższe niż w grupie FLV było ryzyko wystąpienia: neutropenii (w tym także 3. oraz 4. stopnia), nudności, biegunki, leukopenii (w tym także 3. stopnia), wymiotów (wynik dla 3. stopnia niejednoznaczny, RR = 7,50 [0,43; 130,77], NNH = 69 [37; 478]), zaparcie, kaszlu, świądu, łysienia, wysypki, anemii.

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy badanymi grupami odnośnie do występowania poszczególnych SAE. Wyjątkiem są niejednoznaczne wyniki dla anemii, neutropenii, nudności oraz zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym, dla których analizy wskazały na wynik RR nieistotny statystycznie, natomiast wartość NNH wyniosła odpowiednio 80 [41; 1471], 80 [41; 1471], 69 [37; 478] oraz 53 [31; 199].

Tabela 40. Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE ogółem	479/483 (99%)	231/241 (96%)	1,03 [1,01; 1,06]	NNH = 30 [16; 147]
AE 3. stopnia	309/483 (64%)	61/241 (25%)	2,53 [2,01; 3,17]	NNH = 2 [2; 3]

Punkt końcowy	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV	
AE 4. stopnia	69/483 (14%)	10/241 (4%)	3,44 [1,81; 6,56]	NNH = 9 [7; 16]
AE prowadzące do redukcji dawki	160/483 (33%)	8/241 (3%)	17,43 [8,67; 35,03]	NNH = 3 [2; 3]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	83/483 (17%)	15/241 (6%)	2,76 [1,63; 4,68]	NNH = 9 [6; 15]
SAE ogółem	138/483 (29%)	40/241 (17%)	1,72 [1,25; 2,36]	NNH = 8 [5; 17]
SAE 3. stopnia	91/483 (19%)	27/241 (11%)	1,68 [1,13; 2,51]	NNH = 13 [7; 42]
SAE 4. stopnia	23/483 (5%)	7/241 (3%)	1,64 [0,71; 3,77]	0,02 [-0,01; 0,05]
SAE przypisane do schematu leczenia/podejrzewane o związek z leczeniem	54/483 (11%)	6/241 (3%)	4,49 [1,96; 10,29]	NNH = 11 [8; 19]
Zgony ogółem	13/483 (3%)	8/241 (3%)	0,81 [0,34; 1,93]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Zgony z powodu progresji choroby (PD)	7/483 (1%)	7/241 (3%)	0,50 [0,18; 1,41]	-0,01 [-0,04; 0,01]

RBC + FLV vs PALB + FLV (MONALEESA-3 vs PALOMA-3)

W porównaniu pośrednim wykazano IS wyższe ryzyko wystąpienia SAE ogółem oraz SAE 3. stopnia wśród pacjentek otrzymujących RBC + FLV w porównaniu z terapią PALB + FLV.

Nie odnotowano natomiast IS różnic pomiędzy grupami odnośnie do:

- AE ogółem, w tym AE 3. stopnia i AE 4. stopnia,
- SAE 4. stopnia,
- zgonów ogółem oraz z powodu progresji choroby,
- szczegółowych AE (z wyjątkiem zmęczenia ogółem),
- szczegółowych SAE.

W ramieniu RBC + FLV w porównaniu z PALB + FLV wykazano istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia zmęczenia ogółem.

Tabela 41. Zdarzenia niepożądane (AE), zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. treatment-emergent AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania RBC + FLV vs PALB + FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs FLV	PALB + FLV vs FLV	RBC + FLV vs PALB + FLV
AE ogółem				
20,4 mies.	5,6 mies.	1,03 [1,01; 1,06]	1,10 [1,04; 1,16]	0,94 [0,89; 1,002]
	bd		TEAE ogółem: 1,09 [1,04; 1,14]	0,95 [0,90; 1,004]
AE 3. stopnia				
20,4 mies.	5,6 mies.	2,53 [2,01; 3,17]	3,60 [2,53; 5,11]	0,70 [0,46; 1,07]
AE 4. stopnia				
20,4 mies.	5,6 mies.	3,44 [1,81; 6,56]	6,15 [1,92; 19,66]	0,56 [0,15; 2,12]
SAE ogółem				
20,4 mies.	5,6 mies.	1,72 [1,25; 2,36]	0,69 [0,42; 1,12]	2,51 [1,40; 4,51]
	8,9 mies.		0,73 [0,48; 1,12]	2,35 [1,38; 4,00]
	bd		0,85 [0,57; 1,28]	2,02 [1,21; 3,37]
SAE 3. stopnia				
20,4 mies.	8,9 mies.	1,68 [1,13; 2,51]	0,75 [0,41; 1,37]	2,25 [1,09; 4,65]
SAE 4. stopnia				
20,4 mies.	8,9 mies.	1,64 [0,71; 3,77]	1,16 [0,30; 4,44]	1,41 [0,29; 6,82]
Zgony ogółem				
20,4 mies.	5,6 mies.	0,81 [0,34; 1,93]	1,00 [0,18; 5,39]	0,81 [0,12; 5,42]
	bd		0,66 [0,15; 2,94]	1,22 [0,22; 6,81]
Zgony z powodu progresji choroby				
20,4 mies.	5,6 mies.	0,50 [0,18; 1,41]	1,99 [0,22; 17,71]	0,25 [0,02; 2,81]

RBC + IA vs IA (MONALEESA-7)

Dodanie RBC do terapii IA, w porównaniu z terapią IA, wiązało się z IS wzrostem ryzyka wystąpienia:

- AE ogółem,
- AE 3-4. stopnia.

Przewaga RBC + IA nad IA była niejednoznaczna odnośnie do SAE podejrzewanych o związek z leczeniem, dla których wynik parametru względnego (RR) jest na granicy IS, natomiast wartość NNH wynosi 31 [15; 838].

W grupie RBC + IA IS wyższe niż w grupie IA było ryzyko wystąpienia: neutropenii (ogółem, 3. oraz 4. stopnia), nudności (ogółem), łysienia (ogółem), zmniejszenia liczby neutrofilów (ogółem, 3. oraz 4. stopnia), anemii (ogółem), zmniejszenia liczby białych krwinek (ogółem oraz 3. stopnia), leukopenii (ogółem oraz 3. stopnia), gorączki (ogółem), bezsenności (ogółem), świądu (ogółem), zwiększenia stężenia ALT i GGT (3. stopnia).

Zwiększone ryzyko wystąpienia biegunki 3. stopnia w grupie RBC + IA w porównaniu z ramieniem kontrolnym pozostaje niejasne. Wynik parametru względnego (RR) dla tego zdarzenia niepożądanego wskazuje na brak IS, natomiast wartość NNH wynosi 49 [25; 933].

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy badanymi grupami odnośnie do występowania poszczególnych SAE.

Tabela 42. Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania RBC + IA vs IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE ogółem	242/248 (98%)	229/247 (93%)	1,05 [1,01; 1,10]	NNH = 20 [11; 90]
AE 3–4. stopnia	191/248 (77%)	77/247 (31%)	2,47 [2,03; 3,01]	NNH = 2 [1; 2]
SAE ogółem	42/248 (17%)	33/247 (13%)	1,27 [0,83; 1,93]	0,04 [-0,03; 0,10]
SAE 3–4. stopnia	34/248 (14%)	27/247 (11%)	1,25 [0,78; 2,01]	0,03 [-0,03; 0,09]
SAE podejrzewane o związek z leczeniem	12/248 (5%)	4/247 (2%)	2,99 [0,98; 9,14]	NNH = 31 [15; 838]
Zgony ogółem	1/248 (<1%)	5/247 (2%)	0,20 [0,02; 1,69]	-0,02 [-0,04; 0,003]

Rybocyklib + IA vs TMX (MONALEESA-7 vs PO25/Bonneterre 2001)

W porównaniu pośrednim wykazano IS wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (AE ogółem) w grupie pacjentek leczonych RBC + IA w porównaniu z ramieniem TMX (porównanie wyłącznie z badaniem PO25).

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami RBC + IA oraz TMX odnośnie do: SAE ogółem, zgonów ogółem, szczegółowych AE, szczegółowych SAE.

Tabela 43. Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania RBC + IA vs TMX w terapii pacjentek z rakiem piersi

Mediana okresu obserwacji		Zastosowany IA	RR [95%CI]		
RBC + IA vs IA	TMX vs IA		RBC + IA vs IA	TMX vs IA	RBC + IA vs TMX
AE ogółem					
19,2 mies.	18 mies.	LTR	1,05 [1,01; 1,10]	0,97 [0,92; 1,01]	1,09 [1,02; 1,16]
	18,2 mies.	ANS		bd	nd
	MA: IA			nd	nd
SAE ogółem					
19,2 mies.	18 mies.	LTR	1,27 [0,83; 1,93]	1,05 [0,83; 1,33]	1,21 [0,74; 1,96]
	18,2 mies.	ANS		bd	nd
	MA: IA			nd	nd
Zgony ogółem					
19,2 mies.	18 mies.	LTR	0,20 [0,02; 1,69]	bd	nd
	18,2 mies.	ANS		0,69 [0,27; 1,81]	0,29 [0,03; 3,00]
	MA: IA			nd	nd

RBC + IA vs PALB + IA (MONALEESA-7 vs PALOMA-2)

W porównaniu pośrednim nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami RBC + IA oraz PALB + IA odnośnie do ryzyka wystąpienia: AE ogółem, w tym AE 3–4. stopnia, SAE ogółem, zgonów ogółem, szczegółowych AE (z wyjątkiem zmęczenia, uderzeń gorąca i bezsenności ogółem), szczegółowych SAE.

W ramieniu RBC + IA wykazano IS niższe niż w grupie PALB + IA ryzyko wystąpienia zmęczenia ogółem. Z kolei IS wyższe w ramieniu RBC + IA niż w ramieniu PALB + IA było ryzyko wystąpienia uderzeń gorąca ogółem oraz bezsenności ogółem.

Tabela 44. Zdarzenia niepożądane (AE), zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. treatment-emergent AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania RBC + IA vs PALB + IA w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji		RR [95% CI]		
RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs IA	PALB + IA vs IA	RBC + IA vs PALB + IA
AE ogółem				
19,2 mies.	23 mies.	1,05 [1,01; 1,10]	1,04 [1,005; 1,07]	1,02 [0,97; 1,07]
	37,3–37,6 mies.		1,03 [1,004; 1,06]	1,02 [0,97; 1,07]
AE 3-4. stopnia				
19,2 mies.	23 mies.	2,47 [2,03; 3,01]	3,07 [2,44; 3,87]	0,80 [0,59; 1,09]
SAE ogółem				
19,2 mies.	23 mies.	1,27 [0,83; 1,93]	1,55 [1,05; 2,30]	0,82 [0,46; 1,45]
	37,3–37,6 mies.		1,62 [1,14; 2,31]	0,78 [0,45; 1,36]
Zgony ogółem				
19,2 mies.	23 mies.	0,20 [0,02; 1,69]	1,25 [0,40; 3,94]	0,16 [0,01; 1,81]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólną ocenę profilu bezpieczeństwa produktu Kisqali oparto na 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 NSAI 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 ≥ 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 nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 45. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas terapii rybocyklibem wg ChPL Kisqali

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

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

²Ból brzucha: ból brzucha, ból w górnej części brzucha.

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

⁴Wysypka: wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka ze świądem.

⁵Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby: zwiększenie aktywności AIAT, 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 zająć 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 zająć 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 (ribociclib) 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: 09.01.2020].

4.3. Komentarz Agencji

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

RBC + FLV

- vs FLV (porównanie bezpośrednie MONALEESA-3)
- vs PALB + FLV (porównanie pośrednie PALOMA-3)

RBC+IA

- vs IA (porównanie bezpośrednie MONALEESA-7);
- vs TMX (porównanie pośrednie PO25, Bonnetterre 2001, MONALEESA-7);

- vs PALB+IA (porównanie pośrednie PALOMA-2).

Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie RBC + FLV vs FLV

Wykazano IS przewagę RBC + FLV nad FLV w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby niezależnie od linii leczenia zarówno w ocenie badacza (HR = 0,587 [0,488; 0,705]), jak i również w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,492 [0,345; 0,703]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w terapii I linii (HR = 0,546 [0,415; 0,718]), w terapii II linii (HR = 0,539 [0,333; 0,873]) oraz w terapii wczesnego nawrotu (HR = 0,591 [0,422; 0,830]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,724 [0,568; 0,924]),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie zarówno w ocenie badacza (RR = 1,51 [1,15; 1,98]; NNT = 10 [6; 24]), jak i również w ocenie niezależnej komisji (RR = 1,78 [1,06; 2,98]; NNT = 9 [5; 42]).

Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami odnośnie do jakości życia.

Porównanie pośrednie RBC + FLV vs PALB + FLV

Wykazano brak IS różnic pomiędzy terapią RBC + FLV oraz PALB + FLV w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza (HR = 1,18 [0,89; 1,58]) jak i w ocenie niezależnej komisji (HR = 1,33 [0,74; 2,40]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,89 [0,64; 1,26]),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (RR = 0,66 [0,37; 1,18]).

Porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniu dla porównania PALB + FLV vs FLV nie raportowano takich wyników.

Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami odnośnie do jakości życia, jednak porównanie to ze względu na dostępność danych było możliwe w oparciu o kilka pojedynczych punktów końcowych.

Porównanie bezpośrednie RBC + IA vs IA

Wykazano IS przewagę RBC + IA nad IA w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza (HR = 0,57 [0,44; 0,74]), jak i również w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,401 [0,251; 0,640]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,70 [0,50; 0,98]),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (RR = 1,34 [1,05; 1,72]; NNT = 11 [6; 61]).

Porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniu dla porównania RBC + IA vs IA nie raportowano takich wyników.

Wykazano IS przewagę terapii RBC + IA nad IA w odniesieniu do wydłużenia czasu do pogorszenia jakości życia. Mediana czasu do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% względem wartości początkowej była dłuższa w grupie RBC + IA w porównaniu z ramieniem IA.

Porównanie pośrednie RBC + IA vs TMX

Wykazano istotną statystycznie przewagę RBC + IA nad TMX w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2 i niezależnie od zastosowanego IA (HR = 0,41 [0,30; 0,55]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentek z HR+ rakiem piersi niezależnie od zastosowanego IA (HR = 0,43 [0,32; 0,57]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2 (HR = 0,68 [0,47; 0,99]),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2 i niezależnie od zastosowanego IA (HR = 1,69 [1,12; 2,54]); porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniach dla porównania RBC + IA vs IA oraz IA vs TMX nie raportowano takich wyników,
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza w populacji pacjentek z HR+ rakiem piersi (RR = 2,03 [1,40; 2,95]); porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniach dla porównania RBC + IA vs IA oraz IA vs TMX nie raportowano takich wyników.

Nie oceniano jakości życia pacjentek.

Porównanie pośrednie RBC + IA vs PALB + IA

Wykazano brak IS różnic pomiędzy terapią RBC + IA oraz PALB + IA w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza (HR = 1,01 [0,73; 1,40] jak i w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,66 [0,39; 1,11]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,78 [0,47; 1,28]), przy czym wyniki dla grupy PALB + IA pochodziły z badania PALOMA-1,
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (RR = 1,13 [0,81; 1,56]); porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniach dla porównania RBC + IA vs IA oraz PALB + IA vs IA nie raportowano takich wyników.

Nie oceniano jakości życia pacjentek.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie RBC + FLV vs FLV

Dodanie RBC do terapii FLV IS zwiększało ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym 3. oraz 4. stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym 3. stopnia oraz tych przypisanych do schematu leczenia/podejrzewanych o związek z leczeniem. W grupie RBC + FLV niższy był odsetek pacjentek zaprzestających terapii niezależnie od przyczyny oraz z powodu progresji choroby, natomiast wyższe było ryzyko zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Porównanie pośrednie RBC + FLV vs PALB + FLV

W ramieniu RBC + FLV IS wyższe było ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych 3. stopnia. Wykazano brak IS różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii bez względu na przyczynę oraz z powodu zdarzeń niepożądanych.

Porównanie bezpośrednie RBC + IA vs IA

W ramieniu RBC + IA wyższe niż w ramieniu IA było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz 3. 4. stopnia. Odsetek pacjentek zaprzestających leczenia z powodu progresji choroby był IS niższy w grupie RBC + IA w porównaniu z grupą kontrolną.

Porównanie pośrednie RBC + IA vs TMX

W ramieniu RBC + IA wyższe niż w ramieniu TMX było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. Odsetek pacjentek zaprzestających terapii bez względu na przyczynę był IS niższy w grupie RBC + IA niż w wśród pacjentek otrzymujących TMX.

Porównanie pośrednie RBC + IA vs PALB + IA

Nie wykazano IS różnic pomiędzy terapią RBC + IA oraz PALB + IA odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów ogółem, a także zaprzestania terapii bez względu na przyczynę oraz z powodu zdarzeń niepożądanych.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL Kisqali

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.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

„Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności Kisqali® (rybocyklib, RBC) w skojarzeniu z fulwestranem (FLV) lub z inhibitorem aromatazy (IA) stosowanego w leczeniu kobiet z HER2-ujemnym (ang. human epidermal growth factor receptor 2), hormonowrażliwym, uogólnionym (przerzutowym) lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi.”

Porównywane interwencje

Komparatorem dla interwencji Kisqali (rybocyklib, RBC) + FLV jest:

- monoterapia FLV,
- Palbocyklib (PALB) + FLV.

Natomiast komparatorem dla interwencji Kisqali (rybocyklib) + IA (tj. letrozol (LTR), anastrozol (ANS) lub eksemestan (EXE)) jest:

- Tamoksyfen (TMX) w I rzucie hormonoterapii,
- IA (tj. LTR, ANS lub EXE),
- PALB + IA.

Perspektywa

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

Technika analityczna

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

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 40-letnim horyzoncie czasowym, który odpowiada horyzontowi dożywoćniemu.

Model

W ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawca przedstawił dwa oddzielne modele dla porównania schematów RBC + FLV oraz RBC + IA względem odpowiednich komparatorów.

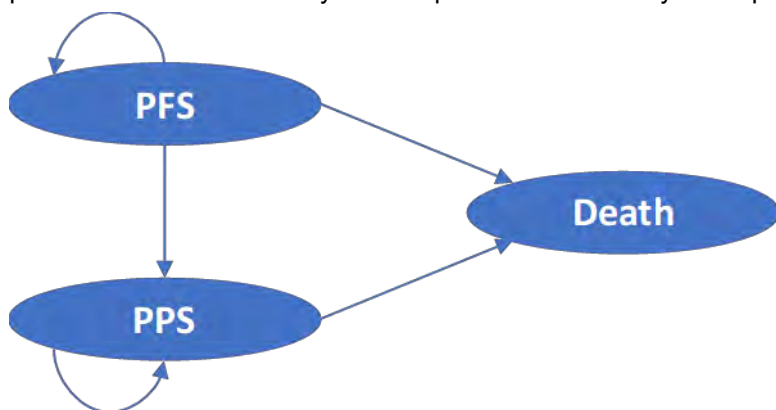
Dla porównania RBC + FLV względem komparatorów wykorzystano kohortowy model Markowa, natomiast dla porównania RBC + IA względem komparatorów przedłożono model o strukturze przeżycia podzielonego (ang. partitioned survival model). Modele opierają się na stanach zdrowia zdefiniowanych w oparciu o progresję choroby: stan PFS (stan wolny od progresji choroby, ang. progression-free survival), stan PPS (progresja, ang. post-progression survival) oraz zgon.

Modele dostarczone przez Wnioskodawcę zostały przez autorów analizy dostosowane do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych w zakresie zużycia zasobów i kosztów (w tym kosztów związanych z leczeniem w ramach uzgodnionego programu lekowego) oraz wprowadzenia zmian pozwalających dostosować model do polskich zaleceń przeprowadzenia analizy ekonomicznej. W analizie przyjęto długość

cyklu wynoszący 28 dni. Wnioskodawca zastosował korektę połowy cyklu, zakładając, że zdarzenia mogą wystąpić średnio w połowie każdego cyklu modelu.

Porównanie RBC + FLV względem komparatorów

Stanem początkowym w przedstawionym kohortowym modelu Markowa jest stan wolny od progresji. Pacjent pozostaje w tym stanie aż do progresji choroby lub zgonu. Pacjent pozostaje w stanie progresji choroby aż do wystąpienia zgonu. Koszty oraz użyteczności wyznaczone są w oparciu o dane dotyczące dyskontynuacji leczenia w czasie. Wyróżniono zgon z dwóch przyczyn: jako następstwo przerzutowego raka piersi lub z innego powodu. Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.

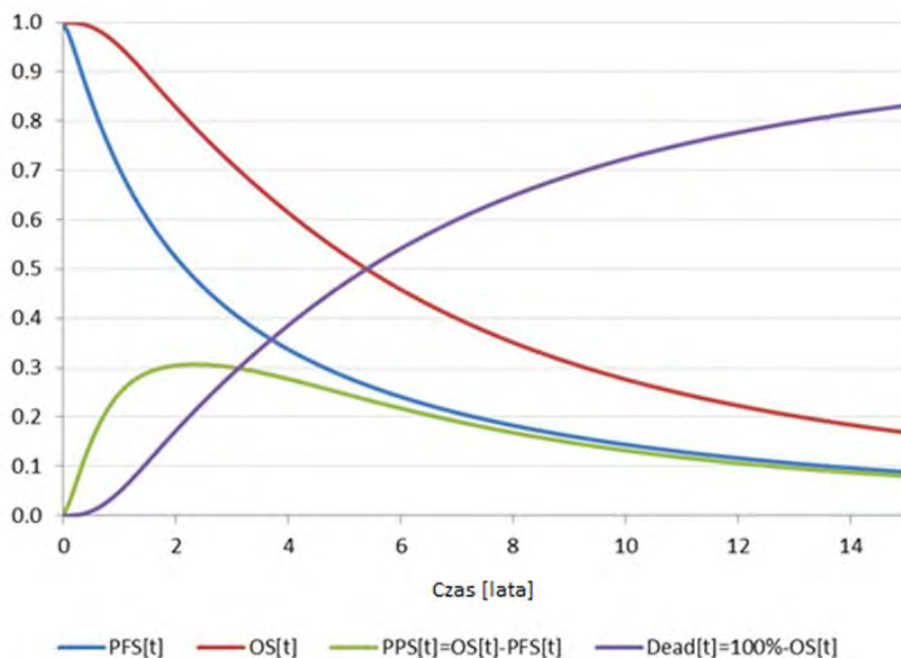


Rysunek 5. Schemat struktury modelu Wnioskodawcy dla porównania RBC + FLV względem komparatorów

Porównanie RBC + IA względem komparatorów

W modelu z wykorzystaniem techniki „partitioned survival” wykorzystuje się dane kliniczne w zakresie PFS i OS. Pacjent w momencie rozpoczęcia modelowania przypisany jest do stanu wolnego od progresji, z którego może następnie przejść do stanu progresji lub stanu zgonu. Koszty oraz efekty zdrowotne obliczane są na podstawie informacji o czasie dyskontynuacji leczenia oraz czasie spędzonym w danym stanie zdrowia.

W ramach niniejszej analizy utożsamiono efektywność schematu RBC + IA z efektywnością RBC + NSAI oraz efektywność IA z efektywnością NSAI. Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 6. Schemat struktury modelu Wnioskodawcy dla porównania RBC + IA względem komparatorów

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z zapisami zaproponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego. Na podstawie danych badania MONALEESA-3 (dla porównania RBC + FLV vs komparator)

oraz badania MONALEESA-7 (dla porównania RBC + IA vs komparatory) określono średni wiek oraz powierzchnię ciała pacjentek włączanych do odpowiednich modeli.

Dane Głównego Urzędu Statystycznego posłużyły do określenia prawdopodobieństwa zgonu pacjentów w populacji Polski, tak aby śmiertelność pacjentek z populacji docelowej była nie niższa niż śmiertelność w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy.

Skuteczność kliniczna

Podstawowe wartości dotyczące skuteczności tj. przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie po progresji (PPS) i czas trwania leczenia (TTD) pochodzą z badań MONALEESA-3 i MONALEESA-7. Wnioskodawca na potrzeby analizy dokonał modelowania wyników badań poza ich horyzont czasowy poprzez ekstrapolację odpowiednich krzywych Kaplana-Meiera. Wyniki modelowania następnie zostały zaimplementowane do modelu.

Dopasowanie do wyników modelowania dla krzywych parametrycznych autorzy analizy ocenili wg kryterium informacyjnego AIC (ang. Akaike information criterion), kryterium informacyjnego: AIC (ang. Akaike Information Criterion), AICc (ang. corrected Akaike Information Criterion), BIC (ang. Bayesian information criterion), oceny wizualnej oraz zasadności klinicznej długookresowych projekcji.

Tabela 46. Dane wejściowe do modeli Wnioskodawcy – skuteczność kliniczna

Technologia lekowa	Parametr	Przyjęty model parametryczny	Źródło
Porównanie RBC + FLV względem komparatorów			
RBC + FLV	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Rozkład log normalnego typu „restricted”	Indywidualne dane pacjenckie z badania MONALEESA-3* dla ramienia RBC + FLV
	Przeżycie po progresji (PPS)	Rozkład Weibulla	
	Rozkład zdarzeń krzywej PFS: progresja / zgon	Stały w czasie podział zdarzeń wg krzywej PFS	Dane z badania MONALEESA-3* z poszczególnych półrocznych dla ramienia RBC + FLV
	Czas trwania leczenia (TTD)	Modelu RCS + rozkład Weibulla typu „restricted”.	Indywidualne dane pacjenckie z badania MONALEESA-3* dotyczące czasu przerwania leczenia dla ramienia RBC + FLV
FLV	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Rozkład log normalnego typu „restricted”	Indywidualne dane pacjenckie z badania MONALEESA-3* dla ramienia FLV
	Przeżycie po progresji (PPS)	Rozkład Weibulla	Analiza krzywych PPS z badaniu MONALEESA-3* ujawniła, że krzywe te dla obu ramion z badania nie różniły się statystycznie między sobą (wartość p w teście log rank: p = 0,7079).
	Rozkład zdarzeń krzywej PFS: progresja / zgon	Stały w czasie podział zdarzeń wg krzywej PFS	Dane z badania MONALEESA-3* z poszczególnych półrocznych dla ramienia FLV
	Czas trwania leczenia (TTD)	RCS + rozkład Weibulla typu „restricted”.	Indywidualne dane pacjenckie z badania MONALEESA-3* dotyczące czasu przerwania leczenia dla ramienia FLV
PALB + FLV			
Porównanie RBC + IA względem komparatorów			
RBC + IA	Przeżycie wolne od progresji	Rozkład log normalny typu „restricted”	Indywidualne dane pacjenckie z badania MONALEESA-7 [^] dla ramienia RBC+IA
	Przeżycie całkowite (OS)	Rozkład RCS log-logistyczny typu „unrestricted”	
	Czas trwania leczenia (TTD)	Model log-normalnego typu „restricted”	
IA	Przeżycie wolne od progresji	Rozkład log normalny typu „restricted”	Indywidualne dane pacjenckie z badania MONALEESA-7 [^] dla ramienia IA
	Przeżycie całkowite	Rozkład RCS log-logistyczny typu „unrestricted”	
	Czas trwania leczenia	Model Gompertza typu „restricted”	
TMX	Przeżycie wolne od progresji	Współczynnik HR = 3,05 dla porównania TMX vs RBC + IA	Zgodnie z modelem oryginalnym, tj. opartym na badaniu MONALEESA-7 [^]
	Przeżycie całkowite	Współczynnik HR = 1,67 dla porównania TMX vs RBC + IA	

	Czas trwania leczenia	Przekształcenie krzywej PFS dla RBC + IA przez HR = 3,20	
PALB + IA	[redacted]		
	[redacted]		
	[redacted]		
Goserelina	Czas trwania leczenia	Modelu Weibulla typu „restricted” dla ramienia RBC + IA lub IA	Indywidualne dane pacjenckie z badania MONALEESA-7 [^] dla odpowiednich ramion. Przyjęto, iż krzywa TTD GOS dla PALB+IA będzie tożsama jak dla krzywej RBC+IA. Dla terapii tamoksyfenem przyjęto, że krzywa TTD dla gosereliny będzie taka sama, jak dla TMX.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków;
- koszty podania;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty kolejnych linii po progresji choroby;
- koszty opieki terminalnej;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty leków

Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

Wnioskowana cena zbytu netto preparatu Kisqali wynosi [redacted]. Świadczeniobiorca w ramach programu lekowego otrzymuje lek bezpłatnie (całość kosztu pokrywa płatnik publiczny). W analizie uwzględniono zaproponowany dla preparatu Kisqali instrument podziału ryzyka. Szczegóły przedstawiono w rozdziale „3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania”. Cena efektywna opakowania Kisqali po zastosowaniu RSS wynosi [redacted].

W modelu uwzględniono redukcję dawki leków poprzez zaimplementowanie danych z badań MONALEESA-3 i MONALEESA-7. Dawkowanie komparatorów oraz poszczególnych substancji czynnych w uwzględnionych schematach II linii leczenia zaawansowanego raka piersi przyjęto zgodnie z charakterystykami ich produktów leczniczych oraz opinią ekspertów z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT.

Koszty jednostkowe FLV, IA, TMX oraz GOS wyznaczono na podstawie Obwieszczenia MZ oraz na podstawie danych NFZ raportowanych w komunikatach DGL zaczerpniętych z serwisu IkarPro oraz komunikacie DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii. Cenę rzeczywistą palbocyklibu odszukano w danych o przetargach na zakup leku przez szpitale.

Koszty podania

Przyjęto, iż koszt podania leków w postaci doustnej (tj. RBC, PALB, LTR, ANS, EXE i TMX) nie będzie związany z dodatkowymi kosztami ze strony płatnika publicznego. Koszt podania leków z katalogu chemioterapii (w tym FLV) oraz koszt podania GOS przyjęto na podstawie danych NFZ.

Koszty monitorowania terapii

Koszt monitorowania w okresie leczenia rybocyklibem i palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem lub inhibitorami aromatazy stosowanymi w ramach programu lekowego wyznaczono w oparciu o obowiązującą wycenę procedury „Diagnostyka w programie leczenia raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu”.

Koszty monitorowania leczenia schematów chemioterapii wyznaczono na podstawie wyceny świadczenia: Okresowa ocena skuteczności chemioterapii. Koszty monitorowania podczas hormonoterapii wyznaczono za metodyką przedstawioną w analizie ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT (AE Ewerolimus). W analizie uwzględniono również koszt monitorowania leczenia pacjenta, który nie uzyskał progresji oraz nie otrzymuje leczenia, równy kosztowi wizyty u specjalisty.

Koszty kolejnych linii po progresji choroby

Koszty po wystąpieniu progresji choroby wyznaczono na podstawie danych dotyczących wartości refundacji ponoszonych przez NFZ przedstawionych w komunikatach DGL oraz na podstawie założeń dot. rozpowszechnienia poszczególnych terapii i długości ich trwania wykorzystanych przy szacowaniu kosztów przedstawionych powyżej. W analizie założono możliwość stosowania hormonoterapii lub chemioterapii po progresji choroby. Uwzględniono stosowanie jednej linii leczenia po progresji. W ramach kosztów progresji liczono także miesięczne koszty monitorowania pacjentek otrzymujących kolejne linie leczenia.

Koszty opieki terminalnej

Koszty opieki terminalnej wyznaczono w oparciu o wycenę świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym. Jest on naliczany w modelu jednorazowo i obejmuje ostatnie 2 tygodnie życia pacjenta.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono na podstawie wyników badań:

- MONALEESA-3 – dla schematów RBC + FLV oraz FLV;
- PALOMA-3 – dla schematu PALB + FLV;
- MONALEESA-7 - dla schematów RBC + IA, IA oraz PALB + IA (przyjęto założenie o jednakowym występowaniu działań niepożądanych jak dla schematu RBC + IA);
- Bachelot 2012 – dla schematu TMX;

w zakresie zdarzenia niepożądane stopnia co najmniej 3 stopnia, które występowały u co najmniej 5% pacjentów dla co najmniej jednej z interwencji, za oryginalnymi modelami. Dodatkowo za modelami oryginalnym wyodrębniono neutropenię bezobjawową.

Na podstawie danych NFZ (katalog, statystyki JGP) oraz pracy Ługowska 2012 (w której przedstawiono koszty leczenia neutropenii oraz biegunki) oraz przyjętych założeń (koszt neutropenii bezobjawowej, bólu i zapalenia nerwów obwodowych wynos 0,00 PLN).

Tabela 47 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelach

Zdarzenie niepożądane	RBC + IA	IA	TMX	PALB + IA	RBC + FLV	FLV	PALB + FLV
Anemia	■	■	■	■	■	■	■
Zmniejszona liczba leukocytów	■	■	■	■	■	■	■
Biegunka	■	■	■	■	■	■	■
Zmęczenie	■	■	■	■	■	■	■
Zwiększony poziom ALT	■	■	■	■			
Infekcja	■	■	■	■	■	■	■
Neutropenia	■	■	■	■	■	■	■
Neutropenia bezobjawowa	■	■	■	■	■	■	■
Ból	■	■	■	■			
Zapalenie nerwów obwodowych	■	■	■	■			
Zapalenie jamy ustnej	■	■	■	■	■	■	■

Szczegółowe wartości kosztów zaimplementowanych do modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – koszty

Parametr	Wartość [PLN]		Źródło
Koszty leków			
Cena zbytu netto bez RSS Kisqali (rybocykl b)			Dane Wnioskodawcy
Cena efektywna opakowania Kisqali z RSS			
Cena efektywna opakowania PALB z RSS			
Koszty podania			
Koszt podania RBC, PALB, LTR, ANS, EXE i TMX - leki w postaci doustnej	0,00		Założenie Wnioskodawcy
Koszt podania leków w chemioterapii oraz fulwestrantu	389,92		Kod świadczenia: 5.08.05.0000175. Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A
Koszt podania gosereliny	72,01		Kod świadczenia: 5.30.00.0000012. W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu
Koszty monitorowania terapii - koszt miesięczny			
Koszt monitorowania dla schematów RBC+FLV, RBC+IA, PALB+FLV i PALB+IA	268,17		Kod świadczenia: 5.08.08.0000131. Diagnostyka w programie leczenia raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu
Koszt monitorowania – chemioterapia	135,20		Kod świadczenia: 5.08.05.0000008. Okresowa ocena skuteczności chemioterapii
Koszty monitorowania poza programem lekowym – hormonoterapia	235,60		AE Ewerolimus
Koszt monitorowania w stanie PFS, bez leczenia	36,54		Kod świadczenia: 02.1240.001.02. Świadczenie w zakresie onkologii
Koszty kolejnych linii po progresji choroby – koszt miesięczny			
Koszt terapii po progresji choroby Model dla porównania RBC + FLV względem komparatorów	p. NFZ	824,00	Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie danych NFZ
	p. Wspólna	829,022	
Koszt terapii po progresji choroby Model dla porównania RBC + IA względem komparatorów	p. NFZ	1 807,00	
	p. Wspólna	1 826,00	
Koszt monitorowania terapii po progresji choroby	RBC + FLV vs komparatory	193,67	
	RBC + IA vs komparatory	157,51	
Koszty opieki terminalnej			
Średni koszt opieki terminalnej	3 032,64		Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie kosztów produktów rozliczeniowych: „Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym” i „Osobodzień w hospicjum domowym”
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych ≥ 3. stopnia			
Anemia	2 094,84		Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie: dokonanych założeń, danych NFZ (katalog, statystyki JGP) oraz pracy Ługowska 2012
Zmniejszona liczba leukocytów	36,54		
Biegunka	3 044,02		
Zmęczenie	36,54		
Zwiększony poziom ALT	3 571,79		
Infekcja	1 907,86		
Neutropenia	6 142,64		
Zapalenie jamy ustnej	1 003,30		
Neutropenia bezobjawowa	0,00		
Ból	0,00		
Zapalenie nerwów obwodowych	0,00		

Użyteczności stanów zdrowia

W celu odszukania wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przeprowadzono przegląd systematyczny pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie MEDLINE (poprzez Pubmed).

Wnioskodawca ostatecznie przyjął wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelach uzyskane na podstawie wieloczynnikowej analizy regresji z wykorzystaniem danych pochodzących z badania MONALEESA-3 (model dla RBC + FLV) i MONALEESA-7 (model dla RBC + IA). Spadek jakości życia związany z wiekiem oszacowano na podstawie odpowiednich danych dotyczących populacji ogólnej Polski z prac Golicki 2015a i Golicki 2015b dla skali EQ-5D-3L i skali EQ-5D-5L. Wartości użyteczności pochodzące z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego uwzględniono w analizie wrażliwości.

Na podstawie wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa założono że użyteczności stanu zdrowia w przypadku terapii PALB + FLV będą jednakowe jak dla terapii RBC + FLV; użyteczności stanu zdrowia terapii PALB + IA będą jednakowe jak dla terapii RBC + IA, a użyteczności stanu zdrowia terapii TMX będą jednakowe jak dla terapii IA.

W badaniu MONALEESA-3 jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Za autorami oryginalnego modelu wartości użyteczności pochodzące z poziomu pacjenta przeliczono na użyteczności w skali EQ-5D-3L z wykorzystaniem brytyjskich norm użyteczności.

W badaniu MONALEESA-7 jakość życia również mierzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Za autorami oryginalnego modelu wartości użyteczności pochodzące z poziomu pacjenta przeliczono na użyteczności w skali EQ-5D-5L z wykorzystaniem kanadyjskich norm użyteczności.

Wpływ występowania zdarzeń niepożądanych na użyteczności stanów zdrowia ujęty został w sposób pośredni, poprzez zróżnicowanie użyteczności stanu zdrowia bez progresji pomiędzy ocenianą interwencją a odpowiednimi komparatorami. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 49. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – użyteczności

Parametr modelu	Wartość	Przedział ufności (95%)	SE
Wartości użyteczności dla porównania RBC + FLV vs FLV - MONALEESA-3			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartości użyteczności dla porównania RBC + IA vs IA - MONALEESA-7			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Porównanie RBC + FLV względem komparatorów

Tabela 50. Wyniki analizy podstawowej. Porównanie RBC + FLV względem komparatorów - perspektywa NFZ

Parametr	RBC +FLV	FLV	PALB +FLV
Zestawienie wyników zdrowotnych wyznaczonych w modelu			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zestawienie kosztów wyznaczonych w modelu z RSS / bez RSS [PLN]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite - różnica względem RBC + FLV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki analizy podstawowej z RSS / bez RSS			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki dla porównanie RBC + FLV względem komparatorów z perspektywy wspólnej są zbieżne z wynikami z perspektywy NFZ. Szczegółowe wyniki analizy z perspektywy wspólnej w skróconej postaci przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Skrócone wyniki analizy podstawowej. Porównanie RBC + FLV względem komparatorów – p. Wspólna

Parametr	RBC +FLV	FLV	PALB +FLV
Zestawienie wyników zdrowotnych wyznaczonych w modelu			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	RBC + FLV	FLV	PALB + FLV
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
Zestawienie kosztów wyznaczonych w modelu z RSS / bez RSS [PLN]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki analizy podstawowej z RSS / bez RSS			
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]

Porównanie RBC + IA względem komparatorów

Tabela 52. Wyniki analizy podstawowej. Porównanie RBC + IA względem komparatorów - perspektywa NFZ

Parametr	RBC + IA	IA	TMX	PALB + IA
Zestawienie wyników zdrowotnych wyznaczonych w modelu				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zestawienie kosztów wyznaczonych w modelu z RSS / bez RSS [PLN]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki analizy podstawowej z RSS / bez RSS				
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]



Wyniki dla porównania RBC + IA względem komparatorów z perspektywy wspólnej są zbieżne z wynikami z perspektywy NFZ. Szczegółowe wyniki analizy z perspektywy wspólnej w skróconej postaci przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Skrócone wyniki analizy podstawowej. Porównanie RBC + IA względem komparatorów – p. Wspólna

Parametr	RBC + IA	IA	TMX	PALB + IA
Zestawienie wyników zdrowotnych wyznaczonych w modelu				
LY				
Różnica względem RBC + IA [LYG]				
QALY				
Różnica względem RBC + IA				
Zestawienie kosztów wyznaczonych w modelu z RSS / bez RSS [PLN]				
Koszty leków				
Koszty całkowite				
Koszty całkowite - różnica względem RBC + IA				
Wyniki analizy podstawowej z RSS / bez RSS				
ICER [PLN / LYG]				
ICUR [PLN / QALY]				
CER [PLN / LYG]				
CUR [PLN / QALY]				

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Porównanie RBC + FLV względem komparatorów

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez Wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy przedstawiono w tabeli poniżej.

Wartość progowej ceny zbytu netto jest jednakowa dla wariantu z i bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.

¹ 139 953 PLN/QALY – próg aktualny na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

Tabela 54. Wyniki analizy progowej Wnioskodawcy. Porównanie RBC + FLV względem komparatorów

Nazwa, zawartość opakowania, EAN	Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy [PLN]	
	RBC + FLV vs FLV	
	p. NFZ	p. Wspólna
Kisqali (rybocyklib), 200 mg, 63 tabl., EAN: 05909991336769		

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej badań RCT wskazujących na przewagę RBC + FLV w porównaniu do schematu PALB + FLV w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji dla porównania ze schematem PALB + FLV.

Porównanie RBC + IA względem komparatorów

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez Wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy przedstawiono w tabeli poniżej.

Wartość progowej ceny zbytu netto jest jednakowa dla wariantu z i bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.

Tabela 55. Wyniki analizy progowej Wnioskodawcy. Porównanie RBC + IA względem komparatorów

Nazwa, zawartość opakowania, EAN	Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy [PLN]			
	RBC + IA vs IA		RBC + IA vs TMX	
	p. NFZ	p. Wspólna	p. NFZ	p. Wspólna
Kisqali (rybocyklib), 200 mg, 63 tabl., EAN: 05909991336769				

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej badań RCT wskazujących na przewagę RBC + IA w porównaniu do schematu PALB + IA w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji dla porównania ze schematem PALB + FLV.

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej badań RCT wskazujących na przewagę RBC + IA w porównaniu do TMX (przedstawiono bezpośrednie porównanie RBC + TMX vs TMX) w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji dla porównania ze schematem TMX.

W ramach uzupełnień względem wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił aktualizację oszacowań z wykorzystaniem obowiązującego progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość tj. 147 024 PLN/QALY (3 x 49 008 PLN za QALY) z perspektywy NFZ. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Wyniki analizy progowej Wnioskodawcy. Aktualizacja wysokości progu – p. NFZ

Nazwa, zawartość opakowania, EAN	Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy [PLN]		
	RBC + FLV vs FLV	RBC + IA vs IA	RBC + IA vs TMX
Kisqali (rybocyklib), 200 mg, 63 tabl., EAN: 05909991336769	■	■	■

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości (analizę jednokierunkową oraz analizę probabilistyczną). Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości i wyniki generowane przez zmienione parametry względem analizy podstawowej, których zmiana wpływa na co najmniej +/- 10% na zmianę wartości ICUR lub różnicy kosztów w stosunku do wyniku analizy podstawowej przedstawiono poniżej.

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

Ze względu na nieznaczne różnice w wynikach analizy z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej postanowiono przedstawić wyniki analizy wrażliwości wyłącznie z perspektywy NFZ. Dla analizy probabilistycznej przedstawiono wyniki wyłącznie w wariancie z RSS.

Porównanie RBC + FLV względem komparatorów - jednokierunkowa analiza wrażliwości

Tabela 57. Wybrane scenariusze i wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości. Porównanie RBC + FLV względem komparatorów - perspektywa NFZ

RBC + FLV vs FLV z RSS / bez RSS						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

RBC + FLV vs FLV z RSS / bez RSS							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RBC + FLV vs PALB + FLV z RSS / bez RSS							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Porównanie RBC + FLV względem komparatorów – probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]



Rysunek 7. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania RBC + FLV vs FLV w wariancie z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ

Porównanie RBC + IA względem komparatorów - jednokierunkowa analiza wrażliwości

Tabela 58. Wybrane scenariusze i wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości. Porównanie RBC + IA względem komparatorów - perspektywa NFZ

RBC + IA vs IA z RSS / bez RSS						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RBC + IA vs TMX z RSS / bez RSS						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RBC + IA vs PALB + IA z RSS / bez RSS							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Porównanie RBC + IA względem komparatorów – probabilistyczna analiza wrażliwości



Rysunek 8. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania RBC + IA vs IA w wariacie z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ





Rysunek 9. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania RBC + IA vs TMX w wariancie z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 59. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Kisqali (rybocyklib) są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” W analizie klinicznej przedstawiono porównanie RBC + IA vs IA oparte na danych klinicznych dotyczących stosowania IA Tym samym nie przedstawiono porównania z refundowanym komparatorem w zakresie leczenia pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie hormonalne z powodu zaawansowanego raka piersi.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów efektywności (CEA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa schematów RBC w porównaniu z komparatorami pochodzą z badań MONALEESA-3 i MONALEESA-7. Patrz komentarz analityków przedstawiony w rozdz. 4.1.4. AWA „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie ekonomicznej przyjęto 40-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywnotniemu.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie Wnioskodawca przyjął wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelach uzyskane na podstawie wieloczynnikowej analizy regresji z wykorzystaniem danych pochodzących z badania MONALEESA-3 (model dla RBC + FLV) i MONALEESA-7 (model dla RBC + IA).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- „Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o dwa modele dostarczone przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnych modeli, wynikające np. z ich struktury czy też przyjmowanych upraszczających założeń, stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.”

- „Parametry dotyczące PFS, PPS, OS oraz TTD dla porównywanych interwencji określono na podstawie danych z badań klinicznych. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywotnim konieczna była ich ekstrapolacja.”
- „Jak wspomniano powyżej, dla porównania RBC + FLV względem FLV oraz dla porównania RBC + IA względem IA wykorzystano dane z badań przeprowadzonych w populacji węższej niż populacja docelowa analizy. Dla porównania RBC + IA względem TMX wykorzystano dane kliniczne zaimplementowane do oryginalnego modelu. Dla porównania schematów leczenia z RBC względem schematów leczenia z PALB przyjęto taką samą skuteczność dla interwencji i komparatora na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie stanowią ograniczenia niniejszej analizy.”
- W analizie uwzględniono rozpowszechnienie hormonoterapii oraz chemioterapii stosowanych w kolejnej linii terapii po niepowodzeniu interwencji/komparatora. Nie określono rozpowszechnienia dalszych linii terapii ze względu na mnogość możliwych opcji terapeutycznych oraz ich zbieżność z opcjami uwzględnionymi w obliczeniach. Ze względu na konstrukcję modelu uwzględnienie terapii po progresji choroby wpływa wyłącznie na ponoszone koszty (leki, podanie, monitorowanie), nie ma natomiast znaczenia dla parametrów dotyczących skuteczności i tym samym nie przekłada się na wyniki w zakresie LY oraz QALY. W celu określenia kosztu terapii po progresji choroby w niniejszej analizie ekonomicznej wykorzystano m.in. dane z analizy dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT, która dotyczyła populacji chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej.”
- „W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych z badań klinicznych MONALEESA-3 i MONALEESA-7, różnicując użyteczności w zależności od zastosowanej terapii. W ten sposób uwzględniono spadek jakości życia związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Dla PALB przyjęto użyteczności na poziomie wartości właściwych dla RBC, pośrednio zrównując obie terapie również w zakresie spadku użyteczności z powodu występowania zdarzeń niepożądanych. Podobne ograniczenie dotyczy terapii TMX, dla której przyjęto użyteczności właściwe dla IA.”
- Do wyznaczenia ceny efektywnej rybocyklibu (Kisqali®) oraz palbocyklibu konieczne było wykorzystanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet. Tym samym wszelkie ograniczenia analizy wpływu na budżet, mające wpływ na obliczoną cenę efektywną, przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.”
- „W analizie koszty po progresji naliczono od momentu wystąpienia progresji do końca życia, zgodnie z modelem oryginalnym. Koszty uwzględnione po wystąpieniu progresji choroby mają niewielki wpływ na wyniki, co wykazano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności Kisqali (rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV) lub z inhibitorem aromatazy (IA) stosowanego w leczeniu kobiet z HER2-ujemnym (ang. human epidermal growth factor receptor 2), hormonowrażliwym, uogólnionym (przerzutowym) lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Parametry kliniczne uzyskane z badań, na których oparto analizę ekonomiczną (MONALEESA-3 i MONALEESA-7) modelowano poza ich horyzont, z czym wiąże się niepewność w stosunku do rzeczywistego stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oszacowanych w analizie.

Należy jednak mieć na uwadze różnice dotyczące populacji wnioskowanej i populacji włączonej do ww. badań oraz heterogeniczność badań w zakresie populacji dla porównań RBC+FLV vs PALB+FLV i RBC+IA vs PALB +IA. Szczegółowe uwagi przedstawiono w rozdz. 4.1.3.2. AWA Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy i 4.1.4. AWA „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”. Wskazane ograniczenia mogą stanowić przesłanki sugerujące, iż przeprowadzone oszacowania w dokonany zakresie nie są uzasadnione.

Biorąc pod uwagę ww. ograniczenia lek Kisqali został zarejestrowany przez EMA do stosowania we wskazanej populacji docelowej. Także zgodnie z najnowszymi wytycznymi NCCN 2019 i ESO-ESMO 2018 schematy oparte na inhibitorach CDK 4/6 (w tym rybocyklibie), są preferowanymi opcjami leczenia w populacji pacjentek zgodnej ze złożonym wnioskiem refundacyjnym [ESO-ESMO 2018] patrz rodz. 3.4.1. AWA „Rekomendacje i wytyczne kliniczne”.

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy zostały przedstawione w rozdziale 5.3. AWA „Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy”.

Struktura modelu

W ramach kosztów terapii po progresji terapii IA, TMX i FLV stosowanych w I linii terapii zaawansowanego raka piersi nie uwzględniono kosztów terapii inhibitorami CDK (obecnie finansowany PALB + FLV lub w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej PALB + IA lub PALB + FLV). Nieuwzględnienie ww. kosztów jest podejściem konserwatywnym, gdyż zwiększałoby koszty stosowania komparatorów zmniejszając inkrementalne koszty między terapiami.

Technologie alternatywne

Jako komparator uwzględniono FLV i PALB + FLV dla interwencji RBC + FLV oraz TMX w I rzucie hormonoterapii, IA i PALB + IA dla interwencji RBC + IA. Wg analityków Agencji dokonany wybór komparator jest zasadny. Patrz uwagi Agencji zawarte w rozdziale AWA „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

Jednakże w analizie klinicznej przedstawiono porównanie RBC + IA vs IA oparte na danych klinicznych dotyczących stosowania IA. Tym samym nie przedstawiono porównania z refundowanym komparatorem w zakresie leczenia pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie hormonalne z powodu zaawansowanego raka piersi.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Koszty

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych od 1 stycznia 2020 r. inhibitory aromatazy zostały objęte refundacją we wskazaniu „Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu”.

Użyteczności

Użyteczności pochodzące z poziomu pacjenta przeliczono na użyteczności w skali EQ-5D-3L z wykorzystaniem brytyjskich norm użyteczności lub przeliczono na użyteczności w skali EQ-5D-5L z wykorzystaniem kanadyjskich norm użyteczności. Nie wyjaśniono przyczyny zastosowania odmiennych norm użyteczności. Nie rozważano także wykorzystania polskich norm użyteczności.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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

Wnioskodawca opisuje, że przeprowadzenie walidacji wewnętrznej zostało przeprowadzone przez twórców oryginalnego modelu oraz podczas prac związanych z dostosowaniem modelu do warunków polskich.

Walidację konwergencji przeprowadzono poprzez zestawienie wyników modelu ekonomicznego z wynikami innych modeli dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Dla porównanie RBC + FLV względem komparatorów nie odnaleziono publikacji z wynikami innych modeli dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Dla porównanie RBC + IA względem komparatorów odnaleziono osiem analiz ekonomicznych. W większości odnalezionych publikacji różnice w zakresie metodyki modelowania oraz odmiennie zdefiniowana populacja docelowa był przyczyną różnic w wynikach w porównaniu z wymiankami analizy Wnioskodawcy.

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności wyników modelowania z opublikowanymi wynikami badań obserwacyjnych. Wydaje się, że uzyskana w modelu skuteczność jest spójna z odnalezionymi danymi.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności Kisqali (rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV) lub z inhibitorem aromatazy (IA) stosowanego w leczeniu kobiet z HER2-ujemnym (ang. human epidermal growth factor receptor 2), hormonowrażliwym, uogólnionym (przerzutowym) lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Parametry kliniczne uzyskane z badań, na których oparto analizę ekonomiczną (MONALEESA-3 i MONALEESA-7) modelowano poza ich horyzont, z czym wiąże się niepewność w stosunku do rzeczywistego stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oszacowanych w analizie.

Należy jednak mieć także na uwadze różnice dotyczące populacji wnioskowanej i populacji włączonej do ww. badań oraz heterogeniczność badań w zakresie populacji dla porównań RBC+FLV vs PALB+FLV i RBC+IA vs PALB +IA. Wskazane ograniczenia mogą stanowić przesłanki sugerujące, iż przeprowadzone oszacowania w dokonanym zakresie nie są uzasadnione.

Porównanie RBC + FLV względem komparatorów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Porównanie RBC + IA względem komparatorów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki dla porównanie RBC + FLV względem komparatorów z perspektywy wspólnej są zbieżne z wynikami z perspektywy NFZ.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. budget impact analysis) jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego (PPL) produktu Kisqali® (rybocyklib, RBC) w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV) lub z inhibitorem aromatazy (IA) stosowanego w leczeniu kobiet z HER2-ujemnym (ang. human epidermal growth factor receptor 2), hormonowrażliwym, uogólnionym (przerzutowym) lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi.”

Perspektywa

W analizie uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjentów (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2020-2021).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib) ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej – 1195.0 Rybocyklib, poprzez dopisanie rybocyklibu do istniejącego programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”.

Scenariusze

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat RBC będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu raka piersi w części populacji, w której lek ten obecnie jest refundowany w ramach obowiązującego programu lekowego B.9., tj.

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

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że RBC będzie finansowany w populacji docelowej w ramach UPL w części populacji z rakiem piersi, w której lek ten obecnie nie jest refundowany, tj.



Udziały poszczególnych schematów HTH stosowanych w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi zdiagnozowanym w latach 2020-2021 w przypadku wprowadzenia refundacji RBC (scenariusz nowy) w populacji docelowej analizy określono na podstawie wyników przeprowadzonego przez Wnioskodawcę badania ankietowego. W analizie podstawowej uwzględniono średnie ze wszystkich uzyskanych w tym zakresie odpowiedzi.

Tabela 60. Udziały schematów HTH stosowanych w populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi - scenariusz nowy, wariant podstawowy

Populacja pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym			Populacja pacjentek w wieku pomenopauzalnym		
Schemat	I linia	II linia	Schemat	I linia	II linia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W analizie wrażliwości rozważono wariant F1, w którym założono, że wszystkie pacjentki z populacji docelowej w scenariuszu nowym będą stosować inhibitory CDK4/6, przy czym udziały terapii opartych na FLV, IA oraz TMX założone w scenariuszu istniejącym będą przejmowane przez odpowiednie terapie oparte na RBC (udziały terapii FLV i FLV + GOS będą przejmowane przez terapie RBC + FLV oraz RBC + FLV + GOS, zaś udziały IA i TMX oraz IA + GOS i TMX + GOS odpowiednio przez terapie RBC + IA oraz RBC + IA + GOS), a udziały terapii zawierających PALB pozostaną na niezmiennym poziomie. Wartości uwzględnione w analizie wrażliwości zamieszczono poniżej.

Tabela 61. Udziały schematów HTH stosowanych w populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi - scenariusz nowy, wariant F1

Populacja pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym			Populacja pacjentek w wieku pomenopauzalnym		
Schemat	I linia	II linia	Schemat	I linia	II linia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet zawiera jednokierunkową analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla parametrów modelu związanych z: liczebnością pacjentek, rozpowszechnieniem hormonoterapii, udziałami terapii, dawkowaniem RBC, kosztami leczenia po progresji. Na podstawie oszacowań analizy wrażliwości wyróżniono warianty skrajne – minimalny oraz maksymalny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z zapisami UPL jako [REDACTED]:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, przyjęto następujące założenia oparte na odnalezionych źródłach danych:

- Liczebność populacji pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym w latach 2020-2021 wyznaczono, kompilując dane pochodzące z map potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych dla Polski (MPZ) i raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczące zapadalności na raka piersi w latach 1999-2016 w Polsce oraz wyniki pracy Więckowska 2015 dotyczące udziałów poszczególnych stopni zaawansowania choroby w momencie diagnozy.
- Na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego przez Wnioskodawcę wyznaczono: odsetki pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi HR+ HER2-; odsetki pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi HR+ HER2- i brakiem przeciwskażeń do zastosowania inhibitorów CDK4/6.
- Wartości ww. odsetków skompilowano z wyznaczoną liczbą pacjentek z rakiem piersi w stadium zaawansowanym zdiagnozowanym w kolejnych latach analizy w Polsce, otrzymując liczbę pacjentek dotychczas nieleczonych w zaawansowanym stadium raka piersi HER2- HR+ spełniających kryteria kwalifikacji do terapii RBC w latach 2020-2021.
- Oprócz w/w grupy pacjentek populacja docelowa analizy obejmuje również pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi zdiagnozowanym w Polsce przed rokiem 2020, które w kolejnych latach analizy będą mogły zakwalifikować się do leczenia w ramach UPL, o ile spełnią kryteria kwalifikacji do programu. Liczbę pacjentek z rakiem piersi HER2- HR+ zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym w kolejnych latach 1999-2019 wyznaczono w sposób analogiczny jak dla lat 2020-2021.
- W celu wyznaczenia, ile spośród tych pacjentek przeżyło od momentu diagnozy zaawansowanego raka piersi do 2020 roku, w którym założono wprowadzenie refundacji Kisqali® w ramach UPL, Wnioskodawca wykorzystał dane z publikacji Nowikiewicz 2015 dotyczących przeżycia całkowitego chorych z rakiem piersi w zależności od stopnia zaawansowania choroby.
- Uzyskane liczby skumulowano dla lat 1999-2019, a następnie skompilowano z odsetkami pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- oraz z brakiem przeciwskażeń do zastosowania inhibitorów CDK4/6 przytoczonymi powyżej, otrzymując liczbę pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- w stadium zaawansowanym zdiagnozowanym przed rokiem 2020 i spełniających w roku 2020 kryteria kwalifikacji do terapii RBC.

W ramach analizy wrażliwości rozważono 6 wariantów oszacowania liczebności populacji docelowej (warianty A1 – A3 oraz B1 – B3).

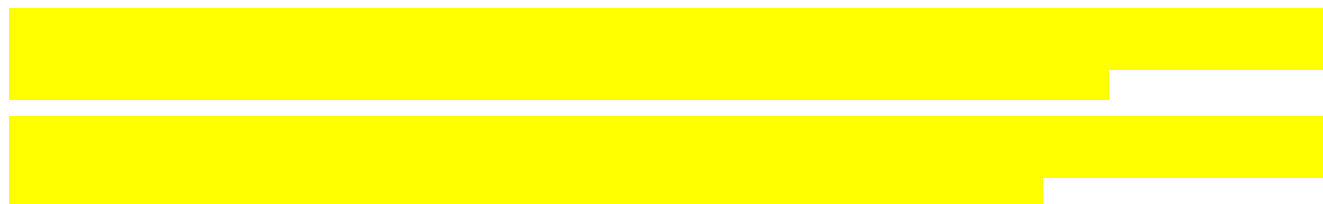


Tabela 62. Liczebność populacji docelowej w scenariuszu istniejącym i nowym

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem następujących bezpośrednich kosztów medycznych różnicujących oceniane technologie medyczne:

- koszty leków,
- koszty chemioterapii,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty leczenia po progresji choroby,
- koszty opieki terminalnej.

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej (przedstawione w rozdziale 5.1.2. „Dane wejściowe do modelu”). Zużycie zasobów w analizie oszacowano z uwzględnieniem danych dotyczących: przepływu pacjentów między kolejnymi liniami leczenia, dawkowania leków. W celu oszacowania wydatków związanych z leczeniem RBC oraz innych wydatków ponoszonych w populacji docelowej w obliczeniach wykorzystano wyniki analizy ekonomicznej w zakresie czasu trwania terapii oraz odsetków pacjentów pozostających w stanach: „brak progresji choroby”, „progresja choroby” i „zgon”. Przyjęto, że długość cyklu wynosi 28 dni, co daje 13 cykli w roku.

Tabela 63. Cena produktu Kisqali [PLN]

Nazwa leku	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Maksymalna cena hurtowa brutto
Kisqali	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
				[redacted]

Koszty jednostkowe uwzględnione w analizie są zgodne z obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 roku.

Koszty jednostkowe FLV, ANS, LTR, EXE, TMX oraz GOS wyznaczono na podstawie wykazu leków refundowanych (WLR), na podstawie danych refundacyjnych NFZ raportowanych w komunikatach DGL zaczerpniętych z serwisu IkarPro oraz komunikacie DGL z dnia 2 października 2019 roku dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii.

Wskazania refundacyjne dla LTR i ANS obejmują stosowanie tych leków w ramach pierwszej linii terapii jedynie w przypadku wczesnego raka piersi. W zaawansowanym raku piersi stosowanie tych leków, jak również stosowanie EXE, finansowane jest jedynie w ramach drugiej linii leczenia. Pozostałe substancje (TMX, FLV) finansowane są niezależnie od linii leczenia, w której są stosowane. Przyjęto zatem, że koszty terapii LTR,

ANS, EXE stosowanymi w I linii leczenia są ponoszone w całości przez pacjenta, zaś w II linii terapii zgodnie z obowiązującymi zasadami refundacyjnymi.

Tabela 64. Parametry kosztowe uwzględnione w analizie Wnioskodawcy (z RSS) [PLN]

Kategoria kosztowa	Wartość
Koszty terapii	
Cena opakowania produktu Kisqali	
Koszty terapii PALB (na cykl)	
Koszty terapii IA (na cykl) - I linia	0,00
Koszty terapii IA (na cykl) - II linia	53,04
Koszty terapii GOS (na cykl)	172,00
Koszty terapii TMX (na cykl)	13,00
Koszty terapii FLV (na cykl)	1667,45
Koszty terapii GOS (na cykl)	72,01
Koszty terapii FLV (na cykl)	358,69
Koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania	
Koszt monitorowania terapii zawierającej RBC (na cykl)	246,69
Koszt monitorowania terapii IA, IA+GOS (na cykl)	216,73
Koszt monitorowania terapii TMX, TMX+GOS (na cykl)	216,73
Koszt monitorowania terapii FLV, FLV+GOS (na cykl)	124,37
Koszt monitorowania przed progresją (na cykl)	33,62
Koszty leczenia działań niepożądanych	
Koszt leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem IA, IA+GOS	232,42
Koszt leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem TMX, TMX+GOS	99,41
Koszt leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem FLV, FLV+GOS	98,38
Koszt leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem PALB+FLV, PALB+FLV+GOS	105,62
Koszt leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem PALB+IA, PALB+IA+GOS	303,75
Koszt leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem RBC - populacja przed menopauzą	303,75
Koszt leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem RBC - populacja po menopauzie	88,98
Pozostałe parametry kosztowe	
Koszt leczenia po progresji - populacja przed menopauzą (na cykl)	1662,43
Koszt leczenia po progresji - populacja po menopauzie (na cykl)	757,82
Koszt opieki terminalnej	2789,78
Całkowity koszt terapii CTH (obejmuje koszty leków, podania i monitorowania) - populacja przed menopauzą	10787,44
Całkowity koszt terapii CTH (obejmuje koszty leków, podania i monitorowania) - populacja po menopauzie	10716,70
Wartość współczynnik RDI - populacja przed menopauzą	-
Wartość współczynnik RDI - populacja po menopauzie	-

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Tabela 66. Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika publicznego oraz płatnika i pacjentów [mln PLN]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 67. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Populację docelową zdefiniowano zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego PL. Liczebność populacji docelowej wyznaczono, kompilując dane z raportów KRN, publikacji „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski”, badań obserwacyjnych oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 polskich ekspertów w zakresie onkologii. Uwagi dot. liczebności populacji zawarto w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”. Dodatkowo patrz komentarz analityczny - rozdz. 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji” APD AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2020-2021). Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozpowszechnienie RBC oraz pozostałych terapii stosowanych w leczeniu pacjentek z populacji docelowej określono na podstawie wyników badania ankietowego. Udziały leków z grupy IA oraz TMX określono na podstawie danych sprzedażowych, odnoszących się do populacji szerszej niż określona w niniejszej analizie. Biorąc pod uwagę ograniczenia z tym związane, Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości w tym zakresie.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zarówno w analizie klinicznej jak i ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy za technologie alternatywną przyjęto leki obecnie stosowane w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”. W analizie Wnioskodawcy uwzględniono koszty jednostkowe FLV, ANS, LTR, EXE, TMX oraz GOS.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Według danych NFZ Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: C50 z rozszerzeniami (główne bądź współistniejące) wyniosła od 178 352 do 201 068 w latach 2014 – 2017. Powyższe dane nie zawierają informacji nt. zawężenia populacji, zgodnej z UPL.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib) ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej – 1195.0 Rybocyklib, poprzez dopisanie rybocyklibu do istniejącego programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości. Na podstawie oszacowań analizy wrażliwości wyróżniono warianty skrajne.

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

Ograniczenia wg Wnioskodawcy:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, wykorzystano dane z raportów KRN, MPZ, badań obserwacyjnych i badania ankietowego. Uwzględnione dane posiadają pewne ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wyniki analizy. Jednocześnie w oszacowaniu przyjęto podejście konserwatywne, zawyżające oszacowaną wielkość populacji docelowej. Przeprowadzono także analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Rozpowszechnienie RBC oraz pozostałych terapii stosowanych w leczeniu pacjentek z populacji docelowej określono na podstawie wyników badania ankietowego. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Udziały leków z grupy IA oraz TMX określono na podstawie danych sprzedażowych, odnoszących się do populacji szerszej niż określona w niniejszej analizie. Ze względu na niski koszt miesięcznej terapii tymi lekami założenie to nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.
- U pacjentek stosujących terapię RBC możliwe jest zmniejszenie dawki w trakcie leczenia. Decyzja podejmowana jest indywidualnie w zależności od stanu zdrowia pacjenta. W obliczeniach uwzględniono dane z badania klinicznego dotyczące odsetków pacjentów otrzymujących poszczególne dawki w kolejnych cyklach leczenia. Rzeczywiste zużycie w populacji docelowej może być odmienne od uwzględnionego w analizie.
- U pacjentek leczonych PALB, u których wystąpiły objawy nietolerancji leczenia, może być konieczne zmniejszenie dawki leku. W analizie nie zostały uwzględnione obliczenia w tym zakresie z uwagi na fakt, że redukcja dawki PALB wiąże się z koniecznością zakupu nowego opakowania preparatu Ibrance (o mniejszej dawce jednostkowej), a koszt wydanej pacjentowi niewykorzystanej części opakowania, które było dotychczas stosowane, ponosi płatnik. Przyjęte założenie jest zatem konserwatywne, jednocześnie jego wpływ na wyniki analizy jest niewielki.
- Przyjęto, że w skład CTH, będącej alternatywną do ocenianej technologią stosowaną u pacjentek z populacji docelowej, wchodzi te same schematy, co w skład CTH stosowanej po progresji choroby określonej na podstawie założeń analizy ekonomicznej. W świetle braku alternatywnych danych dotyczących terapii stosowanych w ramach CTH w leczeniu zaawansowanego raka piersi w Polsce wykorzystane dane cechują się maksymalnym możliwym poziomem wiarygodności.
- W analizie utożsamiono efektywność schematów zawierających NSAI (RBC + NSAI + GOS, NSAI + GOS) określoną na podstawie wyników z badań klinicznych z efektywnością odpowiednich schematów zawierających IA (odpowiednio RBC + IA + GOS, IA + GOS), co zostało podyktowane wnioskami z analizy klinicznej wskazującymi, że nie ma różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi lekami z grupy IA (LTR, ANS, EXE).
- Wyniki analizy ekonomicznej dla schematów placebo + IA + GOS oraz placebo + FLV przyjęto w analizie BIA dla schematów IA+ GOS oraz monoterapii FLV.
- Ze względu na brak rozróżnienia w modelu ekonomicznym efektywności terapii stosowanych w I i II linii leczenia zaawansowanego raka piersi, w analizie BIA przypisano te same odsetki pacjentów pozostających w wyróżnionych stanach zdrowia zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej dla danego schematu niezależnie od linii leczenia.
- Ze względu na brak danych dotyczących odsetków pacjentów pozostających w wyróżnionych stanach zdrowia dla terapii FLV + GOS w populacji pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym oraz IA i TMX w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym, przyjęto dla nich te same wartości co dla schematów odpowiednio FLV w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym oraz IA + GOS i TMX + GOS w populacji pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym.

- W związku z wykorzystaniem w analizie BIA wyników analizy ekonomicznej ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy BIA.
- W analizie przyjęto, że rok ma 13 cykli 28-dniowych, co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z zapisami UPL. Dodatkowo patrz komentarz analityczny - rozdz. 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji” APD AWA.

Liczebność populacji docelowej

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono, kompilując dane z raportów KRN, publikacji „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski”, badań obserwacyjnych oraz badania ankietowego.

W oszacowaniu w pierwszej kolejności Wnioskodawca uwzględnił dane z opublikowanych badań, następnie w przypadku ich niedostępności – wyniki badania ankietowego. Przy szacowaniu wielkości populacji docelowej stosowano podejście konserwatywne. Z uwagi na ograniczoną dostępność danych, ograniczenia odnalezionych źródeł danych oraz konieczność przyjęcia szeregu założeń w celu odzwierciedlenia kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego, uzyskane wyniki mogą odbiegać od rzeczywistości.

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przetestował alternatywne wartości uwzględnione w oszacowaniu wielkości populacji docelowej, mające na celu ocenę wpływu niepewności związanej z tym parametrem na wyniki analizy. Modyfikacja omawianych parametrów powoduje zmianę wielkości populacji docelowej od 4% do 37%.

Struktura modelu

Rozpowszechnienie hormonoterapii oraz udziału poszczególnych schematów terapeutycznych stosowanych w populacji docelowej w przypadku zachowania aktualnego statusu refundacyjnego preparatu Kisqali oraz w przypadku poszerzenia zakresu jego refundacji w kolejnych latach analizy były jednym z kluczowych czynników determinujących wyniki analizy, a zarazem obciążonych największą niepewnością.

Biorąc pod uwagę koszty terapii alternatywnych stosowanych w leczeniu raka piersi w Polsce, wyniki analizy wpływu na budżet zależą przede wszystkim od rozpowszechnienia terapii RBC i PALB.

Z uwagi na brak danych historycznych rozpowszechnienie RBC oraz pozostałych terapii stosowanych w leczeniu pacjentek z populacji docelowej określono na podstawie wyników badania ankietowego. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.

Dawkowanie RBC w populacji docelowej jest zindywidualizowane i zależne od stanu zdrowia pacjenta. W obliczeniach uwzględniono dane z badań klinicznych MONALEESA-3 oraz MONALEESA-7 dotyczące odsetków pacjentów stosujących poszczególne dawki leku w kolejnych cyklach leczenia. Rzeczywiste zużycie w populacji docelowej może być odmienne od uwzględnionego w analizie.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib) ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej – 1195.0 Rybocyklib, poprzez dopisanie rybocyklibu do istniejącego programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”.

Koszty

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej (przedstawione w rozdziale 5.1.2. „Dane wejściowe do modelu”). Zużycie zasobów w analizie oszacowano z uwzględnieniem danych dotyczących: przepływu pacjentów między kolejnymi liniami leczenia, dawkowania leków. W celu oszacowania wydatków związanych z leczeniem RBC oraz innych wydatków ponoszonych w populacji docelowej w obliczeniach wykorzystano wyniki analizy ekonomicznej w zakresie czasu trwania terapii oraz odsetków pacjentów pozostających w stanach: „brak progresji choroby”, „progresja choroby” i „zgon”.

Wpływ większości parametrów na wyniki analizy testowano w analizie wrażliwości.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W tabelach poniżej przedstawiono poszczególne warianty testowane w analizie wrażliwości oraz wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy.

Tabela 68. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru		
		Pacjentki zdiagnozowane przed rokiem 2020	Pacjentki zdiagnozowane w roku 2020	Pacjentki zdiagnozowane w roku 2021
Liczebność populacji docelowej	Wariant A0	■	■	■
	Wariant A1	■	■	■
	Wariant A2	■	■	■
	Wariant A3	■	■	■
	Wariant B1	■	■	■
	Wariant B2	■	■	■
	Wariant B3	■	■	■
Rozpowszechnienie hormonoterapii	Wariant C0	Przed menopauzą: 100% Po menopauzie: 100%	■	
	Wariant C1	Przed menopauzą: 100% Po menopauzie: 100%	■	
	Wariant C2	Przed menopauzą: 100% Po menopauzie: 100%	■	
Udziały terapii w scenariuszu istniejącym	Wariant D0	■	■	
	Wariant D1	■	■	
Udziały leków z grupy IA	Wariant E0	ANS 33%, LTR 64%, EXE 3%		
	Wariant E1	ANS 0%, LTR 100%, EXE 0%		
Udziały terapii w scenariuszu nowym	Wariant F0	■	■	

Parametr	Wariant	Wartość parametru		
		Pacjentki zdiagnozowane przed rokiem 2020	Pacjentki zdiagnozowane w roku 2020	Pacjentki zdiagnozowane w roku 2021
	Wariant F1			
Udziały terapii stosowanych przez pacjentki zdiagnozowane przed rokiem 2020	Wariant G0			
	Wariant G1			
Dane z analizy ekonomicznej	Wariant H0	Modelowanie przebiegu leczenia na podstawie krzywej TTD, rozkład RCS log-logistyczny typu „unrestricted” dla krzywej OS dla RBC+IA oraz IA		
	Wariant H1	Modelowanie przebiegu leczenia na podstawie krzywej PFS, rozkład RCS log-logistyczny typu „unrestricted” dla krzywej OS dla RBC+IA oraz IA		
	Wariant H2	Modelowanie przebiegu leczenia na podstawie krzywej TTD, rozkład Weibulla typu „restricted” dla krzywej OS dla RBC+IA oraz IA		
Dawkowanie RBC	Wariant I0	Zgodnie z rozkładem dawek w badaniach M3 i M7		
	Wariant I1	Z uwzględnieniem RDI: przed menopauzą 94%, po menopauzie 92%		
Koszty leczenia po progresji	Wariant J0	Przed menopauzą: NFZ 1662,43 zł; NFZ + pacjent 1680,21 zł Po menopauzie: NFZ 757,82 zł; NFZ + pacjent 763,01 zł		
	Wariant J1	Dwukrotne zmniejszenie kosztów		
	Wariant J2	Dwukrotne zwiększenie kosztów		

Na podstawie wyników analizy wrażliwości określono wariant minimalny i maksymalny dla całkowitych wydatków inkrementalnych oszacowanych w analizie. Przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka w wariantcie minimalnym (wariant D1) założono, że w populacji docelowej są stosowane jedynie leki refundowane. W wariantcie maksymalnym (wariant B1) przyjęto minimalne wartości wskazane przez ekspertów w odpowiedzi na pytania dotyczące parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej. Wariant B1 okazał się być wariantem minimalnym przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka. Przy braku RSS w wariantcie maksymalnym (wariant F1) założono, że w sytuacji objęcia refundacją produktu Kisqali pacjentki z populacji docelowej będą stosować tylko inhibitory CDK4/6.

Tabela 69. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS – analiza wrażliwości [mln PLN]

Wariant analizy	Wydatki na Kisqali		Wydatki całkowite	
	2020	2021	2020	2021
Podstawowy				
A1				
A2				

Wariant analizy	Wydatki na Kisqali		Wydatki całkowite	
A3				
B1 (maksymalny)				
B2				
B3				
C1				
C2				
D1 (minimalny)				
E1				
F1				
G1				
H1				
H2				
I1				
J1				
J2				

Tabela 70. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS – analiza wrażliwości [mln PLN]

Wariant analizy	Wydatki na Kisqali		Wydatki całkowite	
	2020	2021	2020	2021
Podstawowy				
A1				
A2				
A3				
B1 (minimalny)				
B2				
B3				
C1				
C2				
D1				
E1				
F1 (maksymalny)				
G1				
H1				
H2				
I1				
J1				
J2				

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z zapisami UPL. Dodatkowo patrz komentarz analityczny - rozdz. 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji” APD AWA.

Biorąc pod uwagę koszty terapii alternatywnych stosowanych w leczeniu raka piersi w Polsce, wyniki analizy wpływu na budżet zależą przede wszystkim od rozpowszechnienia terapii RBC i PALB.

Dodatkowo patrz komentarz zawarty w rozdz. 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy”.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych oraz 1 przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano odpowiedzi.

Dodatkowo patrz komentarz analityczny - rozdz. 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji” APD AWA.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Kisqali (rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem lub inhibitorem aromatazy w terapii HER2-ujemnego, hormonowrażliwego zaawansowanego raka piersi, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.12.2019 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Kisqali i rybocyklib. Nie wyszukiwano rekomendacji dla leku Kisqali w ramach obecnie finansowanego ze środków publicznych wskazania tj. u kobiet po menopauzie, w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 dokumentów dot. leku Kisqali zgodne z wnioskowanym zakresem rozszerzenia programu lekowego.

W sprecyzowanych wskazaniach (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej) pozytywne rekomendacje dla leku Kisqali wydało francuskie HAS, angielskie NICE oraz szkockie SMC. W dokumentach IQWIG z 2019 r. wskazano, iż dodatkowa korzyść, dla większości ocenianych wskazań, nie została udowodniona. NCPE w wyniku szybkiego przeglądu nie zaleca, aby rybocyklib był brany pod uwagę w celu objęcia refundacją po zaproponowanej cenie. Dodatkowo na stronie AWMSG odnaleziono informację, że produkt Kisqali spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.

Tabela 72. Rekomendacje refundacyjne dla Kisqali (rybocyklib)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2019	<p>Produkt spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.*</p> <p>Wskazanie: leczenie 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> <p>* http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3412 [dostęp: 18.12.2019 r.]</p>
HAS 2019a	<p>Rekomendacje Komisji dla preparatu Kisqali (rybocyklib):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w połączeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy, letrozolem lub anastrozolem oraz przy braku zagrażającej życiu choroby trzewnej: Komisja wydaje pozytywną opinię w sprawie włączenia KISQALI do wykazu leków refundowanych oraz do wykazu leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach u kobiet przed menopauzą z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HR+/HER2-, bez objawowej choroby trzewnej zagrażającej życiu, jako wstępne leczenie oparte na terapii hormonalnej w połączeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (letrozol lub anastrozol) i agonistą LHRH. • w połączeniu z eksemestanem: Komisja negatywnie ocenia włączenie KISQALI do wykazu leków podlegających refundacji oraz do wykazu leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach u kobiet przed menopauzą z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HR+/HER2-, bez objawowej choroby trzewnej zagrażającej życiu, jako początkowa terapia hormonalna w połączeniu z steroidowym inhibitorem aromatazy (eksemestan) i agonistą LHRH. • niezależnie od połączenia (steroidowy lub niesteroidowy inhibitor aromatazy), w przypadku zagrażającej życiu choroby trzewnej: Komisja negatywnie ocenia włączenie Kisqali do wykazu leków podlegających refundacji oraz do wykazu leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach u kobiet przed menopauzą z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HR + / HER2-, w przypadku objawowego ataku trzewnego zagrażającego życiu.

























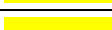
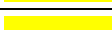
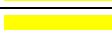
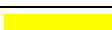
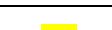


Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<ul style="list-style-type: none"> • Proponowany poziom refundacji: 100% • Inne: Komisja chce ponownie ocenić KISQALI na podstawie wyników przeżycia całkowitego badania MONALEESA-7, jak tylko dostępne będą zaktualizowane sprawozdania z badania klinicznego.
HAS 2019b	<p>Rekomendacje Komisji dla preparatu Kisqali (rybocyklilb):</p> <ul style="list-style-type: none"> • U kobiet po menopauzie bez zagrażającej życiu objawowej choroby trzewnej: Komisja wydaje pozytywną opinię w sprawie włączenia KISQALI (rybocyklilb) w połączeniu z fulwestrantem, jako leczenie hormonalne I linii lub u kobiet wcześniej leczonych hormonoterapią, do wykazu leków refundowanych oraz do wykazu leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach, u kobiet po menopauzie cierpiących na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, RH+/HER2-, bez objawowej choroby trzewnej, która zagraża życiu oraz w dawkach zgodnych z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. • Proponowany poziom refundacji: 100% • U kobiet po menopauzie z zagrażającą życiu objawową chorobą trzewną oraz u kobiet nie w stanie pomenopauzalnym: Komisja odradza włączenie KISQALI, w połączeniu z fulwestrantem, jako początkowej terapii hormonalnej lub u kobiet wcześniej leczonych hormonoterapią, do wykazu leków refundowanych oraz do wykazu leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach, u kobiet przed menopauzą cierpiących na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, RH+/HER2- i / lub z objawową chorobą trzewną, która zagraża życiu oraz w dawkach zgodnych z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.
IQWIG 2019	<p>Korzyść z terapii rybocyklilbem u kobiet z HR+/HER2- zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi rozważano biorąc pod uwagę następujące wskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety po menopauzie, jako leczenie hormonalne I rzutu. Odpowiednia terapia porównawcza: anastrozol lub letrozol lub fulwestrant lub, jeśli to konieczne, tamoksyfen, gdy inhibitory aromatazy nie są odpowiednie (A1). Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści: dodatkowa korzyść nie została udowodniona dla rybocyklilbu stosowanego w połączeniu z fulwestrantem. • Kobiety przed lub w okresie około menopauzalnym, jako leczenie hormonalne I rzutu. Odpowiednia terapia porównawcza: tamoksyfen w połączeniu z inhibitorem funkcji jajników (A2). Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści: dodatkowa korzyść nie została udowodniona dla rybocyklilbu stosowanego w połączeniu z fulwestrantem lub inhibitorem aromatazy. • Kobiety po menopauzie, które wcześniej otrzymywały leczenie hormonalne. Odpowiednia terapia porównawcza: inna terapia hormonalna w zależności od wcześniejszej terapii; tamoksyfen, anastrozol, fulwestrant (tylko dla pacjentów z nawrotem lub postępem po leczeniu antyestrogenowym), letrozol (tylko dla pacjentów z nawrotem lub postępem po leczeniu antyestrogenowym), eksemestan (tylko dla pacjentów z postępem po leczeniu antyestrogenowym), ewerolimus w połączeniu z eksemestaniem (tylko u pacjentów bez objawowych przerzutów trzewnych po przejściu na niesteroidowy inhibitor aromatazy) - (B1). Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści: dodatkowa korzyść nie została udowodniona dla rybocyklilbu stosowanego w połączeniu z fulwestrantem lub inhibitorem aromatazy. • Kobiety przed lub w okresie około menopauzalnym, które wcześniej otrzymywały leczenie hormonalne. Odpowiednia terapia porównawcza: Leczenie hormonalne określone przez lekarza z uwzględnieniem odpowiednich wskazań rejestracyjnych. Tamoksyfen, letrozol, eksemestan, octan megestrolu i octan medroksyprogesteronu są zatwierdzone w ocenianym wskazaniu terapeutycznym (B2). Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści: dodatkowa korzyść nie została udowodniona dla rybocyklilbu stosowanego w połączeniu z fulwestrantem; Wskazanie mniejszej korzyści dla rybocyklilbu stosowanego w połączeniu z inhibitorem aromatazy.
IQWIG 2019a Uzupełnienie	<p>Korzyść z terapii rybocyklilbem w połączeniu z fulwestrantem u kobiet z HR+/HER2- zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi rozważano biorąc pod uwagę następujące wskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A1, A2, B1, B2* - Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści: dodatkowa korzyść nie została udowodniona. <hr/> <p>* Patrz opis populacji wskazany w rekomendacji IQWIG 2019a</p>
IQWIG 2019b Uzupełnienie	<p>Korzyść z terapii rybocyklilbem w połączeniu z inhibitorem aromatazy u kobiet z HR+/HER2- zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi rozważano biorąc pod uwagę następujące wskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A2, B1* - Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści: dodatkowa korzyść nie została udowodniona. • B2* - Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści: Wskazanie mniejszej korzyści. <hr/> <p>* Patrz opis populacji wskazany w rekomendacji IQWIG 2019a</p>
NICE 2019	<p>Rybocyklilb w skojarzeniu z fulwestrantem jest rekomendowany do stosowania w ramach Funduszu leków przeciwnowotworowych (ang. Cancer Drugs Fund), jako opcja leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. hormone receptor positive, HR), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2) jako leczenie hormonalne drugiego rzutu, pod warunkiem, iż:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eksemestan plus ewerolimus jest najbardziej odpowiednią terapią alternatywną dla zależnego od cyklin inhibitora kinazy 4 i 6 (CDK 4/6) <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> • spełnione są warunki umowy dostępu (ang. managed access agreement) dla rybocyklilbu stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Podczas ustaleń technicznych uzgodniono, że ocena będzie koncentrować się na osobach, u których progresja wystąpiła do 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego lub po 1 linii terapii hormonalnej w przypadku zaawansowanej choroby. Główną technologią alternatywną dla tej populacji jest eksemestan plus ewerolimus. • Dowody z badań klinicznych sugerują, że w porównaniu z samym fulwestrantem, rybocyklilb z fulwestrantem

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>wydłuża czas do wystąpienia progresji choroby u osób, które wcześniej były leczone hormonalnie. Nie wiadomo, czy rybocykl b wydłuża czas przeżycia całkowitego, ponieważ ostateczne wyniki badań nie są jeszcze dostępne. Wyniki porównania pośredniego rybocyklibu i fulwestrantu z eksemestanem i ewerolimusem cechują się dużą niepewnością.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oszacowania stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych są również bardzo niepewne i przekraczają zakres, który NICE zwykle uważa za akceptowalny dla wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego rybocykl b z fulwestrantem nie może być zalecany do rutynowego stosowania w ramach NHS <p>Rybocykl b z fulwestrantem może potencjalnie być efektywny kosztowo dla populacji uwzględnionej w tej ocenie, ale potrzeba więcej danych, aby rozwiązać wątpliwości dotyczące dowodów klinicznych. Dlatego rybocykl b z fulwestrantem jest zalecany dla tej populacji w ramach Funduszu leków przeciwnowotworowych, podczas zbierania tych danych.</p>
SMC 2019	<p>Rybocykl b (Kisqali) został zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland.</p> <p><u>Wskazanie będące przedmiotem oceny:</u> Leczenie 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 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) zgodnie z lokalną praktyką.</p> <p><u>Ograniczenie SMC:</u> Kobiety, u których nawrót choroby nastąpił podczas lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonalnego leczenia (neo) adjuwantowego lub u tych, u których progresja wystąpiła podczas pierwszej linii leczenia hormonalnego zaawansowanego raka piersi.</p> <p>Rybocykl b w skojarzeniu z fulwestrantem znacznie zwiększył przeżycie bez progresji w porównaniu z monoterapią hormonalną u kobiet z rakiem piersi z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.</p> <p>Rekomendacja SMC uwzględnia korzyści systemu z dostępu pacjentów ze zniżki ustalonej w ramach PAS (ang. patient access scheme), która poprawia użyteczność kosztową rybocyklibu skojarzonego z fulwestrantem. Rekomendacja ta zależy od stałej dostępności PAS w ramach NHS Scotland lub od ceny katalogowej równoważnej lub niższej.</p>
NCPE 2018	<p>Wynik szybkiego przeglądu*: Pełna ocena HTA nie jest zalecana. NCPE zaleca, aby rybocykl b nie był brany pod uwagę w celu objęcia refundacją po zaproponowanej cenie. To zalecenie należy rozważyć, uwzględniając również kryteria określone w ustawie o zdrowiu (Pricing and Supply of Medical Goods Act) z 2013 r.</p> <hr/> <p>* http://www.ncpe.ie/drugs/ribociclib-kisqali-updated-license/ [dostęp: 27.12.2019 r.]</p>

AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group; HAS - Haute Autorité de santé; IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NCPE - National Centre for Pharmacoeconomics; NICE - The National Institute for Health and Care Excellence; SMC - Scottish Medicines Consortium

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 73. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie dotyczy	
Belgia	Nie	Nie dotyczy	
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	
Cypr	Tak	Pełna refundacja u kobiet okołomenopauzalnych w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy, zgody indywidualne u kobiet w wieku pomenopauzalnym w skojarzeniu z fulwestrantem	
Czechy	Tak	Zgody indywidualne	
Dania	Nie	Nie dotyczy	
Estonia	Nie	Nie dotyczy	
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	
Francja	Nie	Nie dotyczy	
Grecja	Nie	Nie dotyczy	
Hiszpania	Tak	Brak ograniczeń	
Holandia	Tak	Brak ograniczeń	
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	
Islandia	Tak	Brak ograniczeń	
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	
Litwa	Nie	Nie dotyczy	
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	
Łotwa	Tak	Brak ograniczeń	
Malta	Nie	Nie dotyczy	
Niemcy	Tak	Brak ograniczeń	
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	
Węgry	Nie	Nie dotyczy	
Wielka Brytania	Tak	Tylko u kobiet okołomenopauzalnych w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy	
Włochy	Nie	Nie dotyczy	

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 09.01.2020 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Kisqali (rybocyklib) 200 mg jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej. Lek jest finansowany w jednym kraju o zbliżonym do Polski PKB per capita – na Łotwie.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 28.11.2019, znak PLR.4600.1279.2019.29.MO (data wpłynięcia do AOTMiT 28.11.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane, 200 mg, 63 tabl., kod EAN: 05909991336769;

we wskazaniu: w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenia raka piersi (ICD-10 C50)”.

Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Wybór monoterapii FLV +/- agonista LHRH i PALB + FLV +/- agonista LHRH, jako komparatorów dla RBC + FLV +/- agonista LHRH uznano za zasadny.

Jednocześnie biorąc pod uwagę cel AKL Wnioskodawcy: „(...) ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Kisqali (RBC, rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV, ang. fulvestrant) lub z inhibitorem aromatazy (IA) (...)” wybór IA/TMX +/- agonista LHRH i PALB + IA +/- agonista LHRH jako komparatorów dla RBC + IA +/- agonista LHRH uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz są refundowane w Polsce.

W analizie klinicznej przedstawiono porównanie RBC + IA vs IA oparte na danych klinicznych dotyczących stosowania [redacted].

Tym samym nie przedstawiono porównania z refundowanym komparatorem w zakresie leczenia pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie hormonalne z powodu zaawansowanego raka piersi.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Porównanie bezpośrednio RBC + FLV vs FLV

Wykazano IS przewagę RBC + FLV nad FLV w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby niezależnie od linii leczenia zarówno w ocenie badacza (HR = 0,587 [0,488; 0,705]), jak i również w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,492 [0,345; 0,703]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w terapii I linii (HR = 0,546 [0,415; 0,718]), w terapii II linii (HR = 0,539 [0,333; 0,873]) oraz w terapii wczesnego nawrotu (HR = 0,591 [0,422; 0,830]),

- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,724 [0,568; 0,924]),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie zarówno w ocenie badacza (RR = 1,51 [1,15; 1,98]; NNT = 10 [6; 24]), jak i również w ocenie niezależnej komisji (RR = 1,78 [1,06; 2,98]; NNT = 9 [5; 42]).

Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami odnośnie do jakości życia.

Porównanie pośrednie RBC + FLV vs PALB + FLV

Wykazano brak IS różnic pomiędzy terapią RBC + FLV oraz PALB + FLV w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza (HR = 1,18 [0,89; 1,58]) jak i w ocenie niezależnej komisji (HR = 1,33 [0,74; 2,40]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,89 [0,64; 1,26]),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (RR = 0,66 [0,37; 1,18]).

Porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniu dla porównania PALB + FLV vs FLV nie raportowano takich wyników.

Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami odnośnie do jakości życia, jednak porównanie to ze względu na dostępność danych było możliwe w oparciu o kilka pojedynczych punktów końcowych.

Porównanie bezpośrednie RBC + IA vs IA

Wykazano IS przewagę RBC + IA nad IA w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza (HR = 0,57 [0,44; 0,74]), jak i również w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,401 [0,251; 0,640]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,70 [0,50; 0,98]),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (RR = 1,34 [1,05; 1,72]; NNT = 11 [6; 61]).

Porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniu dla porównania RBC + IA vs IA nie raportowano takich wyników.

Wykazano IS przewagę terapii RBC + IA nad IA w odniesieniu do wydłużenia czasu do pogorszenia jakości życia. Mediana czasu do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% względem wartości początkowej była dłuższa w grupie RBC + IA w porównaniu z ramieniem IA.

Porównanie pośrednie RBC + IA vs TMX

Wykazano istotną statystycznie przewagę RBC + IA nad TMX w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2 i niezależnie od zastosowanego IA (HR = 0,41 [0,30; 0,55]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentek z HR+ rakiem piersi niezależnie od zastosowanego IA (HR = 0,43 [0,32; 0,57]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2 (HR = 0,68 [0,47; 0,99]),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2 i niezależnie od zastosowanego IA (HR = 1,69 [1,12; 2,54]); porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniach dla porównania RBC + IA vs IA oraz IA vs TMX nie raportowano takich wyników,
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza w populacji pacjentek z HR+ rakiem piersi (RR = 2,03 [1,40; 2,95]); porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniach dla porównania RBC + IA vs IA oraz IA vs TMX nie raportowano takich wyników.

Nie oceniano jakości życia pacjentek.

Porównanie pośrednie RBC + IA vs PALB + IA

Wykazano brak IS różnic pomiędzy terapią RBC + IA oraz PALB + IA w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza (HR = 1,01 [0,73; 1,40]) jak i w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,66 [0,39; 1,11]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,78 [0,47; 1,28]), przy czym wyniki dla grupy PALB + IA pochodzą z badania PALOMA-1,

- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (RR = 1,13 [0,81; 1,56]); porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniach dla porównania RBC + IA vs IA oraz PALB + IA vs IA nie raportowano takich wyników.

Nie oceniano jakości życia pacjentek.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie RBC + FLV vs FLV

Dodanie RBC do terapii FLV IS zwiększało ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym 3. oraz 4. stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym 3. stopnia oraz tych przypisanych do schematu leczenia/podejrzewanych o związek z leczeniem. W grupie RBC + FLV niższy był odsetek pacjentek zaprzestających terapii niezależnie od przyczyny oraz z powodu progresji choroby, natomiast wyższe było ryzyko zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Porównanie pośrednie RBC + FLV vs PALB + FLV

W ramieniu RBC + FLV IS wyższe było ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych 3. stopnia. Wykazano brak IS różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii bez względu na przyczynę oraz z powodu zdarzeń niepożądanych.

Porównanie bezpośrednie RBC + IA vs IA

W ramieniu RBC + IA wyższe niż w ramieniu IA było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz 3. i 4. stopnia. Odsetek pacjentek zaprzestających leczenia z powodu progresji choroby był IS niższy w grupie RBC + IA w porównaniu z grupą kontrolną.

Porównanie pośrednie RBC + IA vs TMX

W ramieniu RBC + IA wyższe niż w ramieniu TMX było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. Odsetek pacjentek zaprzestających terapii bez względu na przyczynę był IS niższy w grupie RBC + IA niż w wśród pacjentek otrzymujących TMX.

Porównanie pośrednie RBC + IA vs PALB + IA

Nie wykazano IS różnic pomiędzy terapią RBC + IA oraz PALB + IA odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów ogółem, a także zaprzestania terapii bez względu na przyczynę oraz z powodu zdarzeń niepożądanych.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL Kisqali

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.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności Kisqali (rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV) lub z inhibitorem aromatazy (IA) stosowanego w leczeniu kobiet z HER2-ujemnym (ang. human epidermal growth factor receptor 2), hormonowrażliwym, uogólnionym (przerzutowym) lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Parametry kliniczne uzyskane z badań, na których oparto analizę ekonomiczną (MONALEESA-3 i MONALEESA-7) modelowano poza ich horyzont, z czym wiąże się niepewność w stosunku do rzeczywistego stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oszacowanych w analizie.

Należy jednak mieć także na uwadze różnice dotyczące populacji wnioskowanej i populacji włączonej do ww. badań oraz heterogeniczność badań w zakresie populacji dla porównań RBC+FLV vs PALB+FLV i RBC+IA vs PALB +IA. Wskazane ograniczenia mogą stanowić przesłanki sugerujące, iż przeprowadzone oszacowania w dokonanym zakresie nie są uzasadnione.

Porównanie RBC + FLV względem komparatorów

Porównanie RBC + IA względem komparatorów

Wyniki dla porównanie RBC + FLV względem komparatorów z perspektywy wspólnej są zbieżne z wynikami z perspektywy NFZ.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez Wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy przedstawiono w tabeli poniżej. Wartość progowej ceny zbytu netto jest jednakowa dla wariantu z i bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.

Nazwa, zawartość opakowania, EAN	Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy [PLN]				
	Kisqali (rybocyklib), 200 mg, 63 tabl., EAN: 05909991336769	RBC + FLV vs FLV			
p. NFZ		p. Wspólna			
[redacted]		[redacted]			
RBC + IA vs IA					
p. NFZ		p. Wspólna	p. NFZ	p. Wspólna	
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej badań RCT wskazujących na przewagę RBC + FLV w porównaniu do schematu PALB + FLV oraz RBC + IA w porównaniu do schematu PALB + IA w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji dla porównania ze schematem PALB + FLV.

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej badań RCT wskazujących na przewagę RBC + IA w porównaniu do TMX (przedstawiono bezpośrednie porównanie RBC + TMX vs TMX) w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji dla porównania ze schematem TMX.

W ramach uzupełnień względem wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił aktualizację oszacowań z wykorzystaniem obowiązującego progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość tj. 147 024 PLN/QALY (3 x 49 008 PLN za QALY) z perspektywy NFZ. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Nazwa, zawartość opakowania, EAN	Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy [PLN]		
	RBC + FLV vs FLV	RBC + IA vs IA	RBC + IA vs TMX
Kisqali (rybocyklib), 200 mg, 63 tabl., EAN: 05909991336769			

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z zapisami UPL. Dodatkowo patrz komentarz analityczny - rozdz. 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji” APD AWA.

Biorąc pod uwagę koszty terapii alternatywnych stosowanych w leczeniu raka piersi w Polsce, wyniki analizy wpływu na budżet zależą przede wszystkim od rozpowszechnienia terapii RBC i PALB.

Dodatkowo patrz komentarz zawarty w rozdz. 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy”.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz komentarz analityczny - rozdz. 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji” APD AWA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W sprecyzowanych wskazaniach (szczegóły przedstawiono w rozdz. 9. AWA „Przegląd rekomendacji refundacyjnych”) pozytywne rekomendacje dla leku Kisqali wydało francuskie HAS, angielskie NICE oraz szkockie SMC. W dokumentach IQWiG z 2019 r. wskazano, iż dodatkowa korzyść, dla większości ocenianych wskazań, nie została udowodniona. NCPE w wyniku szybkiego przeglądu nie zaleca, aby rybocyklib był brany pod uwagę w celu objęcia refundacją po zaproponowanej cenie. Dodatkowo na stronie AWMSC odnaleziono informację, że produkt Kisqali spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 74. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	NIE	Patrz komentarz AOTMiT zawarty w rozdziale 4.1. AWA „Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy”.
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie klinicznej przedstawiono porównanie RBC + IA vs IA oparte na danych klinicznych dotyczących stosowania [Redacted]. Tym samym nie przedstawiono porównania z refundowanym komparatorem w zakresie leczenia pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie hormonalne z powodu zaawansowanego raka piersi.</p>	NIE	Patrz komentarz AOTMiT zawarty w rozdziale 3.6. AWA „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
<p>Analiza racjonalizacyjna nie zawiera przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań (§ 7. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie racjonalizacyjnej nie przedstawiono oszacowań dla wyników analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka.</p>	NIE	Brak

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ograniczenia założeń analiz Wnioskodawcy względem wytycznych HTA zawarto w poszczególnych rozdziałach AWA.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

MONALEESA-3 Slamon 2018	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.
MONALEESA-3 Slamon 2019	Dennis J. Slamon et. Al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Dec 11;1-11.
MONALEESA-7 Im 2019	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.
MONALEESA-7 Tripathy 2018	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.
Mouridsen 2001	Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Jänicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, i in. (2001) Superior Efficacy of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Study of the International Letrozole Breast Cancer Group. <i>JCO</i> 19(10):2596–2606.
Mouridsen 2001	Mouridsen H, Sun Y, Gershanovich M, Perez-Carrion R, Smith R, Chaudri-Ross H, Lang R, Brady C, Dugan M. (2001) Final survival analysis of the double-blind, randomized, multinational phase III trial of letrozole (Femara) compared to tamoxifen as first-line hormonal therapy for advanced breast cancer. Abstract 9. <i>Breast cancer research and treatment</i> 69(3):211.
Mouridsen 2003	Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Jaenicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, i in. (2003) Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. <i>J. Clin. Oncol.</i> 21(11):2101–2109.
PO25 Mouridsen 2004	Mouridsen H, Sun Y, Gershanovich M, Perez-Carrion R, Becquart D, Chaudri-Ross HA, Lang R. (2004) Superiority of letrozole to tamoxifen in the first-line treatment of advanced breast cancer: evidence from metastatic subgroups and a test of functional ability. <i>Oncologist</i> 9(5):489–496.
Mouridsen 2004	Mouridsen H, Chaudri-Ross HA. (2004) Efficacy of First-Line Letrozole Versus Tamoxifen as a Function of Age in Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer. <i>The Oncologist</i> 9(5):497–506
Irish 2005	Irish W, Sherrill B, Cole B, Gard C, Glendenning GA, Mouridsen H. (2005) Quality-adjusted survival in a crossover trial of letrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. <i>Ann. Oncol.</i> 16(9):1458–1462.
Henriksen 2009	Henriksen KL, Rasmussen BB, Lykkesfeldt AE, Møller S, Ejlersen B, Mouridsen HT. (2009) An ER activity profile including ER, PR, Bcl-2 and IGF-IR may have potential as selection criterion for letrozole or tamoxifen treatment of patients with advanced breast cancer. <i>Acta Oncologica</i> 48(4):522–531.
Lipton 2003	Lipton A, Ali SM, Leitzel K, Demers L, Harvey HA, Chaudri-Ross HA, Brady C, Wyld P, Carney W. (2003) Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. <i>J. Clin. Oncol.</i> 21(10): 1967–1972.
Riemsma 2010	Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, Lykopoulos K, Amonkar MM, Rea DW, Kleijnen J. (2010) Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. <i>Breast Cancer Res. Treat.</i> 123(1):9–24.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO 2016	Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, Fallowfield L, Fowble B, Ingle JN, Jahanzeb M, Johnston SR, Korde LA, Khatcheressian JL, Mehta RS, Muss HB, Burstein HJ. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. <i>J Clin Oncol.</i> 2016 Sep 1;34(25):3069-103. http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2016.67.1487 [dostęp: 31.12.2019 r.]
ESO-ESMO 2018	F Cardoso, E Senkus, A Costa, E Papadopoulos, M Aapro, F André, N Harbeck, B Aguilar Lopez, C H Barrios, J Bergh, L Biganzoli, C B Boers-Doets, M J Cardoso, L A Carey, J Cortés, G Curigliano, V Diéras, N S El Saghir, A Eniu, L Fallowfield, P A Francis, K Gelmon, S R D Johnston, B Kaufman, S Koppikar, I E Krop, M Mayer, G Nakigudde, B V Offersen, S Ohno, O Pagani, S Paluch-Shimon, F Penault-Llorca, A Prat, H S Rugo, G W Sledge, D Spence, C Thomssen, D A Vorobiof, B Xu, L Norton, E P Winer; 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) [†] , <i>Annals of Oncology</i> , Volume 29, Issue 8, 1 August 2018, Pages 1634–1657. https://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/4th-ESO-ESMO-International-Consensus-Guidelines-for-Advanced-Breast-Cancer-ABC-4 [dostęp: 31.12.2019 r.]
HAS 2019a	Haute Autorité de santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Avis 4 septembre 2019. Ribociclib. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17601_KISQALI_IA chez femme non m%C3%A9nopaus%C3%A9e PIC EI Avis3 CT17601.pdf [dostęp: 27.12.2019 r.]

HAS 2019b	Haute Autorité de santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Avis 10 juillet 2019. Ribociclib. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17566_KISQALI_fulvestrant_PIC_EI_Avis2_CT17566.pdf [dostęp: 27.12.2019 r.]
IQWiG 2019	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 752. Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Version: 1.0. 11.04.2019. Auftrag: A19-06.
IQWiG 2019a	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Reports – Commission No. A19-45. Ribociclib (breast cancer; combination with fulvestrant) – Addendum to Commission A19-06. Version: 1.0. 17 June 2019.
IQWiG 2019b	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Reports – Commission No. A19-46. Ribociclib (breast cancer; combination with an aromatase inhibitor) – Addendum to Commission A19-06. Version: 1.0. 14 June 2019.
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 3.2019 — September 6, 2019.
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence. Ribociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer. Technology appraisal guidance. Published: 14 August 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ta593/resources/ribociclib-with-fulvestrant-for-treating-hormone-receptorpositive-her2negative-advanced-breast-cancer-pdf-82607262057925 [dostęp: 27.12.2019 r.]
PTOK 2018	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. http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf [dostęp: 31.12.2019 r.]
SMC 2019	Scottish Medicines Consortium. ribociclib 200mg film-coated tablets (Kisqali®). SMC2198. 04 October 2019. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4888/ribociclib-kisqali-final-october-2019-for-website.pdf [dostęp: 27.12.2019 r.]

Pozostałe publikacje

AE Ewerolimus	Analiza ekonomiczna. Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. MAHTA Sp. z o.o. (2016)
AWA Ibrance Zlecenie 106/2017 w BIP AOTMiT	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 106/2017. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/106/AWA/106_OT.4351.34.2017_IBRANCE_[pa_bocykli_b]+letrozol_C50_2017.11.02_BIP.pdf [dostęp: 14.01.2020 r.]
AWA Kisqali OT.4331.37.2018	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. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/174/AWA/174_AWA_OT.4331.37.2018_Kisqali_ribociclib_2018.11.08.pdf [dostęp: 31.12.2019 r.]
ChPL Kisqali	Charakterystyka Produktu leczniczego Kisqali. Ostatnia aktualizacja 16.10.2019 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 31.12.2019 r.]
Golicki 2015a	Golicki D, Niewada M. (2015) EQ-5D-5L Polish population norms. <i>Archives of Medical Science</i> 1:191–200.
Golicki 2015b	Golicki D, Niewada M. (2015) General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. <i>Pol. Arch. Med. Wewn.</i> 125(1–2):18–26.
Ługowska 2012	Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Anna Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: Epidemiology, Standard of Care and Treatment Related Costs. <i>Journal of Health Policy and Outcomes Research</i> (nr 2):41–47.
Opracowanie Kisqali. OT.422.83.2019	Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.83.2019. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/222/RPT/222_ot_422.83.2019_opracowanie_rdtl_kisqali_c50.pdf [dostęp: 31.12.2019 r.]
Więckowska 2015	Więckowska B. Proces leczenia w Polsce – analizy i modele Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych Tom I: Onkologia. 2015.

15. Załączniki

- Zał. 1. Strategie wyszukiwania Agencji.
- Zał. 2. Uzgodniony projekt programu lekowego.
- Zał. 3. Analiza problemu decyzyjnego. Rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem lub inhibitorem aromatazy w terapii HER2-ujemnego, hormonowrażliwego zaawansowanego raka piersi, [REDACTED], Kraków – lipiec 2019.
- Zał. 4. Analiza efektywności klinicznej. Rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem lub inhibitorem aromatazy w terapii HER2-ujemnego, hormonowrażliwego zaawansowanego raka piersi, [REDACTED], Kraków – lipiec 2019.
- Zał. 5. Analiza ekonomiczna. Rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem lub inhibitorem aromatazy w terapii HER2-ujemnego, hormonowrażliwego zaawansowanego raka piersi, [REDACTED], Kraków – lipiec 2019.
- Zał. 6. Analiza wpływu na system ochrony. Rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem lub inhibitorem aromatazy w terapii HER2-ujemnego, hormonowrażliwego zaawansowanego raka piersi, [REDACTED], Kraków – lipiec 2019.
- Zał. 7. Analiza racjonalizacyjna. Rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem lub inhibitorem aromatazy w terapii HER2-ujemnego, hormonowrażliwego zaawansowanego raka piersi, [REDACTED], Kraków – lipiec 2019.
- Zał. 8. Uzupełnienie do raportu HTA dla Kisqali (rybocyklib) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT znak OT.4331.67.2019.TT.MR.9.