



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Verzenios (abemacyklib)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.56.2022

Data ukończenia: 29.12.2022 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Eli Lilly Polska sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Eli Lilly Polska sp. z o.o.).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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

<b>ABE</b>	abemacyklib
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AGO</b>	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CDK4</b>	kinaza zależna od cyklin 4 (ang. cyclin-dependent kinase 4)
<b>CDK6</b>	kinaza zależna od cyklin 6 (ang. cyclin-dependent kinase 6)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DRFS</b>	przeżycia wolne od przerzutów odległych od choroby (ang. distant recurrence free survival)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FACIT</b>	Ocena funkcjonalna terapii chorób przewlekłych (ang. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GRADE</b>	skala oceny nasilenia AE's
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HER2-</b>	niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HR+</b>	wykazujący ekspresję receptora hormonalnego (ang. hormone receptor)
<b>HT</b>	hormonoterapia
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)

<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IDFS</b>	przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. Invasive Disease Free Survival)
<b>ITT</b>	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to treat population)
<b>Ki-67</b>	marker komórkowej proliferacji
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977 z późn. zm.)
<b>LHRH</b>	agonista hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. luteinizing hormone-releasing hormone)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NMR</b>	nawrót choroby bez przerzutów (ang. non-metastatic recurrence)
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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. 2014 poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r., poz. 74):
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)

<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	24
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	26
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>27</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	37

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	37
4.3.	Komentarz Agencji .....	37
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>39</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	39
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	39
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	40
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	43
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	43
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	43
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	44
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	45
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	46
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	46
5.4.	Komentarz Agencji .....	47
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>48</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	48
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	48
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	48
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	49
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	50
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	51
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	52
6.4.	Komentarz Agencji .....	52
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>53</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>54</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>55</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>58</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>59</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>62</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>63</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>64</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>67</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	14.10.2022 r. PLR.4500.849.2022.22.PTO PLR.4500.848.2022.20.PTO PLR.4500.847.2022.20.PTO
---	---

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 50 mg, 70 sztuk, GTIN 05014602500979
    - Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 100 mg, 70 sztuk, GTIN 05014602500986
    - Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 150 mg, 70 sztuk, GTIN 05014602500993
  - Wnioskowane wskazanie:  
zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na 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:

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

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny  
Eli Lilly Nederland B.V.,  
Papendorpseweg 83,  
3528BJ Utrecht, Holandia

---

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

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 14.10.2022 r., znak: PLR.4500.849.2022.22.PTO, PLR.4500.848.2022.20.PTO, PLR.4500.847.2022.20.PTO (data wpływu do AOTMiT 14.10.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.11.2022 r., znak OT.4231.56.2022.DPM.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 16.12.2022 r. (z dnia 16.12.2022 r.).

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią, [REDACTED] Warszawa 2022 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią, [REDACTED] Warszawa 2022 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią [REDACTED]
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią, [REDACTED] Warszawa 2022 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią, [REDACTED] Warszawa 2022 r.
- Odpowiedź na pismo dot. niezgodności względem minimalnych wymagań dla leku Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią [REDACTED] Warszawa 2022 r.

### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 50 mg, 70 sztuk, GTIN 05014602500979</li> <li>Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 100 mg, 70 sztuk, GTIN 0501460250098</li> <li>Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 150 mg, 70 sztuk, GTIN 05014602500993</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	Kod ATC: L01EF03, Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych
<b>Substancja czynna</b>	Abemacyklib
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi A(ICD-10:C50)”
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka abemacyklibu to 150 mg dwa razy na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z terapią hormonalną.
<b>Droga podania</b>	Doustnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Abemacyklib jest silnym i wybiórczym inhibitorem zależnych od cyklin kinaz typu 4. i 6. (CDK4 i CDK6), a w analizach enzymatycznych najsilniej hamuje cyklinę D1/CDK4. Abemacyklib uniemożliwia fosforylację białka retinoblastomy (ang. retinoblastoma protein, Rb), blokując w cyklu komórkowym przejście od fazy G1 do fazy S podziałów komórkowych, co prowadzi do zahamowania rozrostu guza. W liniach komórkowych raka piersi z dodatnią ekspresją receptora estrogenowego długotrwale zahamowanie przez abemacyklib miejsca docelowego uniemożliwiało ponowną aktywację procesu fosforylacji Rb, powodując starzenie się i apoptozę komórek. W warunkach in vitro linie komórek nowotworowych niewykazujących ekspresji Rb i pozbawionych Rb są na ogół mniej wrażliwe na abemacyklib. W modelach ksenograftu raka piersi abemacyklib podawany bez przerwy raz na dobę w stężeniach znaczących klinicznie sam lub łącznie z lekami przeciwestrogenowymi powodował zmniejszenie rozmiarów zmiany nowotworowej.

Źródło: ChPL Verzenios

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2018 r. (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania</u> Produkt leczniczy Verzenios w skojarzeniu z hormonoterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. hormone receptor, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. Dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu.</li> <li><u>Zaawansowany rak piersi lub rak piersi z przerzutami</u> Verzenios jest wskazany w leczeniu kobiet chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. hormone receptor, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestranem w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego lub u kobiet, które wcześniej stosowały terapię hormonalną.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy Verzenios jest oznaczony znakiem czarnego trójkąta. Oznacza to, że lek jest objęty dodatkowym monitorowaniem, w celu szybkiego zidentyfikowania nowych informacji o bezpieczeństwie. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs): Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu

	leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust.7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
--	--

Zgodnie z danymi Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oprócz ocenianej interwencji do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dopuszczone są inne postaci i wielkości opakowań:

- tabletki powlekane 50 mg opakowanie o zawartości: 14 tabletek, 168 tabletek, 28x1 tabletki (dawka jednostkowa), 28 tabletek, 56 tabletek, 42 tabletki
- tabletki powlekane 100 mg opakowanie o zawartości: 14 tabletek, 168 tabletek, 28x1 tabletki (dawka jednostkowa), 28 tabletek, 56 tabletek, 42 tabletki
- tabletki powlekane 150 mg opakowanie o zawartości: 14 tabletek, 168 tabletek, 28x1 tabletki (dawka jednostkowa), 28 tabletek, 56 tabletek, 42 tabletki

Źródło: ChPL Verzenios, strona EMA

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Verzenios (abemacyklib) nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu (tj. w leczeniu wczesnego raka piersi HR+, HER2-). Był natomiast przedmiotem oceny w AOTMiT w 2019 r. w leczeniu przerzutowego raka piersi (nr w BIP AOTMiT: 192/2019 i 193/2019).

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 50 mg, 70 sztuk, GTIN 05014602500979: [redacted]</li> <li>• Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 100 mg, 70 sztuk, GTIN 0501460250098: [redacted]</li> <li>• Verzenios (abemacykl b), tabletki powlekane 150 mg, 70 sztuk, GTIN 05014602500993: [redacted]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek stosowany w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	1210.0, Abemacykl b
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Treść proponowanego programu lekowego przedstawiona poniżej odnosi się jedynie do wnioskowanej technologii medycznej – Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z hormonoterapią w leczeniu wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi. Należy jednak pamiętać, iż wnioskowane jest dołączenie leku Verzenios do istniejącego programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach którego refundacją objęte są następujące substancje czynne: trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią, pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, trastuzumab emtanzyna, pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, trastuzumab, lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną, abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, abemacyklib w skojarzeniu fulwestrantem, palbocyklil w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, palbocyklil w skojarzeniu fulwestrantem, rybocyklil w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy, rybocyklil w skojarzeniu fulwestrantem, alpelisyb w skojarzeniu fulwestrantem, talazoparyb oraz sacytuzumab gowitekan (patrz też rozdz. 3.5. niniejszej AWA).

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

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zgodne z kryteriami selekcji programu lekowego: "Leczenie abemacyklbem chorych na wczesnego raka piersi HR+, HER2-z wysokim ryzykiem nawrotu"
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>W programie finansuje się leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) HR+, HER2-ujemnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem nawrotu inhibitorem CDK4/6 abemacyklbem w skojarzeniu z hormonoterapią. (...)</p> <p><b>2. Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje:</b></p> <p><b>2.1. Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi abemacyklbem w skojarzeniu z hormonoterapią - uzupełniające leczenie inhibitorem CDK4/6 abemacyklbem w skojarzeniu z hormonoterapią dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem nawrotu.</b></p> <p><b>Kryteria kwalifikacji wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Wiek powyżej 18 roku życia.</li> <li>2) Potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi.</li> <li>3) Udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych <math>\geq 1\%</math>.</li> <li>4) Udokumentowany brak nadmiernej ekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik <math>/0</math> lub <math>1+</math> w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik <math>-/-</math> w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)).</li> <li>5) Stwierdzenie następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie:       <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 4</math> zajęte pachowe węzły chłonne, albo</li> <li>- 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów:           <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wielkość zmiany nowotworowej <math>\geq 5</math> cm,</li> <li>b) stopień złośliwości histologicznej G3</li> </ol> </li> </ul> </li> <li>6) Przebyte leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii.</li> <li>b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające).</li> </ol> </li> <li>7) Sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG.</li> <li>8) Wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią.</li> <li>9) Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka piersi.</li> <li>10) W przypadku współistnienia u pacjenta innych aktywnych nowotworów złośliwych albo wcześniejszego zachorowania na jakikolwiek nowotwór złośliwy dopuszcza się włączenie do programu po uzyskaniu zgody Konsultanta Krajowego lub Konsultanta Wojewódzkiego, o ile leczenie miało charakter radykalny lub nie miało charakteru radykalnego, ale uzyskano całkowitą remisję.</li> </ol> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
<b>Maksymalne dawkowanie substancji leczniczych obecnych w programie lekowym i czas leczenia</b>	<p>Maksymalna dawka dobową abemacyklbu: 300 mg/dobę (codziennie, 1 cykl trwa 28 dni).</p> <p>Dawka dobową inhibitorów aromatazy lub antagonisty estrogenosowanych w skojarzeniu z abemacyklbem</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) letrozol: 2,5mg/dobę</li> <li>b) anastrozol: 1 mg/dobę</li> <li>c) eksemestan: 25 mg/ dobę</li> <li>d) tamoksyfen: 20 mg/dobę</li> </ol> <p>U kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną inhibitorem aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący</p>

	<p>(LHRH).W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z abemacyklibem, jego podawanie może być czasowo wstrzymane, a hormonoterapia może być kontynuowana. Modyfikacje dawkowania stosowanych leków zgodnie z Charakterystyką Produktów Leczniczych.</p> <p>Całkowity czas aktywnej terapii uzupełniającej abemacyklibem trwa:</p> <p>a) maksymalnie 24 miesiące (1 cykl leczenia trwa 4 tygodnie).</p> <p>lub</p> <p>b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4 kolumny ŚWIADCZENIOBIORCY.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach możliwe jest ponowne podjęcie leczenia uzupełniającego abemacyklibem po przerwie trwającej dłużej niż 60 dni. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wykluczenie sytuacji, w których przerwy spowodowane zostały wystąpieniem działań niepożądanych lub progresją choroby.</p>
<b>Wykaz badań przy kwalifikacji</b>	<p>a) Badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej)</p> <p>b) morfologia krwi z rozmazem</p> <p>c) stężenie kreatyniny</p> <p>d) aktywność <i>AlAT</i></p> <p>e) aktywność <i>AspAT</i></p> <p>f) stężenie bilirubiny</p> <p>g) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed-i okołomenopauzalnym</p> <p>h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej w celu wykluczenia przerzutów odległych</p> <p>i) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR w celu wykluczenia przerzutów odległych</p> <p>j) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej) w celu wykluczenia przerzutów odległych</p> <p>k) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>Poniższe badania wykonuje się co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, na początku kolejnych 2 cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem</p> <p>b) stężenie kreatyniny</p> <p>c) aktywność <i>AlAT</i></p> <p>d) aktywności <i>AspAT</i></p> <p>e) stężenie bilirubiny</p> <p>Badania wykonywane co 12 miesięcy w celu wykrycia nawrotu:</p> <p>a) mammografia, w razie potrzeby uzupełniona o USG piersi lub MR.</p> <p>W przypadku podejrzenia nawrotu należy wykonać diagnostykę obrazową w zależności od sytuacji klinicznej (decyzja należy do lekarza prowadzącego).</p>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Produkt leczniczy Verzenios ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej, [REDAKTOWANE].

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym wnioskowanego leku.

## 3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: C50 – Nowotwór złośliwy piersi

### Definicja

Rak piersi (rak sutka) to nowotwór złośliwy powstający z komórek gruczołu piersiowego, który początkowo rozwija się w obrębie piersi, a w dalszym przebiegu może dawać przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych. Jest to najczęstszy nowotwór złośliwy występujący u kobiet. Rak piersi jest heterogennym nowotworem o różnych cechach biologicznych, rokowaniu i podatności na leczenie.

Rak piersi nie jest chorobą jednorodną, lecz dzieli się na kilka podtypów biologicznych związanych z ekspresją receptorów steroidowych i receptora HER2, obecnych w komórce raka. Cechą wspólną tej choroby jest pierwotna lokalizacja w obrębie gruczołu piersiowego.

Źródło: Pieńkowski 2014

Do najważniejszych czynników ryzyka należą:

- płeć (rak piersi występuje 100 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn);
- wiek (ryzyko wzrasta wraz z wiekiem, przy czym najwyższe jest w grupie wiekowej 50-70 lat);
- nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2);
- rodzinne występowanie raka piersi (zwłaszcza w młodszym wieku);
- menopauza w późnym wieku;
- *menarche* we wczesnym wieku;
- długotrwała hormonalna terapia zastępcza (szczególnie zawierająca skojarzenie estrogenu i gestagenu);
- długotrwała antykoncepcja hormonalna (w niewielkim stopniu);
- nadwaga i otyłość w okresie pomenopauzalnym;
- ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego (radioterapia na obszar klatki piersiowej przed 30. r.ż.);
- niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi (atypowa hiperplazja, nienaciekająca neoplazja zrazikowa).

Źródło: Krzakowski 2020

### Klasyfikacja

Histopatologiczna klasyfikacja raka piersi wprowadzona przez Światową Organizację Zdrowia dzieli zasadniczo nowotwory piersi na raki przedinwazyjne (nienaciekające, *in situ*) oraz inwazyjne (naciekające) w zależności od ograniczenia zmiany nowotworowej w obrębie komórek nabłonkowych lub jej dalszego rozprzestrzenienia się (naciekania).

- **przedinwazyjny rak piersi (*in situ*)** jest zmianą przednowotworową – nie jest to jeszcze rak, ale może się rozwinąć i stać się naciekającą formą raka piersi. W tego typu nowotworze komórki nowotworowe znajdują się w przewodach mlekowych, ale nie rozprzestrzeniły się do zdrowej tkanki piersi.
- **naciekający rak piersi** to nazwa nadana nowotworowi, który rozprzestrzenił się poza przewodami (naciekający przewodowy rak piersi) lub zrazikami (naciekający zrazikowy rak piersi).

Podział raka piersi ze względu na zaawansowanie choroby:

- **Wczesny rak piersi** (rak piersi w stopniu 0-IIA): guz nie rozprzestrzenił się poza pierś i węzły chłonne pachowe. Nowotwory te są zwykle operacyjne i pierwszym etapem leczenia jest chirurgiczne usunięcie nowotworu, chociaż wielu pacjentów jest poddanych także przedoperacyjnemu (neoadjuwantowemu) leczeniu systemowemu.
- **Miejscowo zaawansowany rak piersi** (stopień IIB-III): rak rozprzestrzenił się do pobliskich tkanek lub węzłów chłonnych. U zdecydowanej większości pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, terapię rozpoczyna się od leczenia systemowego. W zależności od tego, jak daleko rozprzestrzenił się nowotwór, miejscowo zaawansowane guzy mogą być operacyjne albo nieoperacyjne (w takim przypadku operacja może być nadal wykonana, jeśli guz zmniejszy się po leczeniu systemowym).
- **Przerzutowy, uogólniony rak piersi** (stopień IV): rak rozprzestrzenił się do innych części ciała, takich jak kości, wątroba lub płuca.
- **Zaawansowany rak piersi**: zaawansowany rak piersi jest terminem używanym do opisanego zarówno miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi, jak i przerzutowego raka piersi.

Źródło: ESMO 2019

Wzrost niektórych guzów jest stymulowany przez hormony: estrogeny i progesteron. W związku z tym, w przypadku nowotworów piersi określa się obecność / status receptorów:

- estrogenowych (ER)
- progesteronowych (PgR),
- HER2.

Guzy, które nie mają ER, PgR lub wysokich poziomów HER2 są określane jako nowotwory potrójnie ujemne (TNBC, ang. triple negative breast cancer).

Źródło: AWA OT.4231.44.2021

Na podstawie oceny ekspresji genów wyróżnia się biologiczne podtypy raka piersi: luminalny A, luminalny B (gorsze rokowanie niż typ luminalny A, raki niżej zróżnicowane, rzadsze występowanie receptorów hormonalnych), HER2-dodatni (nieluminalny – większość raków z amplifikacją (wieloma kopiami) genu HER2) oraz bazalny (większość (60%) bez ekspresji receptorów hormonalnych i HER2 „potrójnie ujemny” – najgorzej rokujący). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Źródło: AWA Talzenna OT.4231.47.2021

**Tabela 5. Molekularne podtypy raka piersi**

Podtyp	Definicja zastępcza	Cechy
Luminalny A	Luminalny A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER-dodatni</li> <li>• HER2-ujemny</li> <li>• Niski poziom Ki67</li> <li>• Wysoki poziom PgR</li> <li>• Charakterystyka molekularna niskiego ryzyka (jeśli dostępna)</li> </ul>
Luminalny B	Luminalny B (HER2-ujemny)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER-dodatni</li> <li>• HER2-ujemny</li> <li>• Wysoki poziom Ki67 lub niski poziom PgR</li> <li>• Charakterystyka molekularna niskiego ryzyka (jeśli dostępna)</li> </ul>
	Luminalny B (HER2-dodatni)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER-dodatni</li> <li>• HER2-dodatni</li> <li>• Dowolny poziom Ki67</li> <li>• Dowolny poziom PgR</li> </ul>
Z nadekspresją HER2	HER2-dodatni (nieluminalny)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2-dodatni</li> <li>• Brak ER i PgR</li> </ul>
Bazalny	Potrójnie ujemny (przewodowy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2-ujemny</li> <li>• ER i PgR- ujemne</li> </ul>

Źródło: ESMO 2019

### Epidemiologia

Nowotwór piersi jest najczęściej występującym nowotworem na świecie – według danych GLOBOCAN w 2020 r. zdiagnozowano 2,26 mln nowych przypadków raka piersi, co stanowiło ok. 11,7% wszystkich rozpoznanych nowotworów. U kobiet rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem i główną przyczyną zgonów z powodu raka.

Źródło: GLOBOCAN 2020

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce — stanowił 23% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów w 2019 roku. Ogółem w 2019 r. odnotowano 19 620 zachorowań na raka piersi u kobiet (współczynnik zachorowalności 553,4/100 000) oraz 149 u mężczyzn.

Dane dotyczące zachorowalności na raka piersi w 2019 roku w Polsce wskazują, że nowotwór ten jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych wśród kobiet w wieku od 45 do 79 lat. Zachorowalność na raka

piersi wzrasta liniowo z wiekiem między 25. a 69. rokiem życia, przy czym szczyt zachorowań przypada na wiek 65-69 lat. Powyżej 65-69. roku życia częstość zachorowań zmniejsza się.

Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że nowotwór złośliwy sutka w populacji kobiet stanowił drugą najczęściej występującą przyczynę zgonów (15,1%) na nowotwory złośliwe, zaraz po nowotworze płuc. Ogółem w 2019 roku odnotowano 6 951 (współczynnik umieralności 15,0/100 000) i 83 zgonów z powodu raka piersi, odpowiednio u kobiet i mężczyzn.

Źródło: KRN ONLINE, Szczeklik 2021

### Rokowanie

Nieleczony rak piersi prowadzi do zgonu. W zależności od cech biologicznych jego tempo wzrostu może być powolne lub szybkie; stopniowo może prowadzić do owrzodzeń skóry, destrukcji gruczołu oraz struktur sąsiednich (np. ściany klatki piersiowej). W przypadku wystąpienia zakażenia lub masywnego krwawienia może dojść do przyspieszonej śmierci. Jeśli chora/y żyje dłużej, pojawiają się przerzuty odległe.

W większości przypadków nawrót choroby występuje w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia. W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu odsetki pięcioletnich przeżyć osiągają 95% dla stopnia I, 50% dla stopnia II, 25% dla III stopnia i maleją do <5% dla IV stopnia zaawansowania, uśredniony odsetek pięcioletnich przeżyć dla Polski wynosi 74%.

Źródło: Krzakowski 2020

Za szczególnie narażoną na ryzyko nawrotu choroby grupę pacjentów uważa się osoby, u których występują następujące czynniki predykcyjne ryzyka nawrotu:

- wielkość guza,
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka,
- przerzuty w węzłach chłonnych pachy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami,
- stan receptorów ER i PgR oraz HER2,
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych,
- wskaźnik proliferacji Ki67,
- podtyp biologiczny,
- ekspresja limfocytów naciekających nowotwór (ang. tumor infiltrating lymphocytes, TILs).

Źródło: PTOK 2020

Aktualnie powszechnie stosowanym standardem praktyki klinicznej w przypadku wczesnego raka piersi HR+, HER2-obniżającym ryzyko nawrotu choroby jest adjuwantowe stosowanie hormonoterpii. Jednak u niektórych pacjentów, już w ciągu pierwszych 2 lat adjuwantowego leczenia rozwija się pierwotna oporność na hormonoterapię, skutkując nawrotem choroby lokalnej, regionalnej lub w postaci przerzutów odległych. Z tego powodu, pomimo aktualnie dostępnych metod leczenia, u 20-3-% pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+, HER2- dochodzi do nawrotu choroby, często z przerzutami odległymi, czyniąc chorobę nieuleczalną i nieuchronnie prowadząc do ich śmierci – 12-14% kobiet z ER+ wczesnym rakiem piersi umiera w ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy.

Źródło: NCCN 2021, Winer 2021, EBCTCG 2005, EBCTCG 2015

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.



Tabela 6. Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział Gliwice	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	Dr n. med. Michał Wiśniewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz
Dorośli pacjenci, z rozpoznaniem wczesnego HR- dodatniego, HER2- ujemnego raka piersi	Obecna liczba chorych w Polsce	110 000	Ok. 250 000 (wszyscy z rakiem piersi). Zakładając, że ok. 80% z nich ma wczesnego raka piersi, a ok 70% hormonozależnego HER2- raka będzie to ok. 140 000 (ta liczba nie jest związana z ocenianym problemem zdrowotnym, który dotyczy chorych z nowo rozpoznaną diagnozą po zabiegu operacyjnym i wysokim ryzykiem nawrotu).	Ok. 68 000
	Liczba nowych zachorowań wciągu roku w Polsce	14 000	Ok. 15 000 (ok. 24 000 nowych zachorowań na taka piersi rocznie, z czego ok. 80% to stadium wczesne, a ok. 70% rak hormonozależny HER2-).	Ok. 10 000
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	I rok 5% II rok 15%	I rok ok. 20 %  II rok ok. 10-15% z liczby nowych zachorowań na wczesnego HR+, HER2- raka piersi to pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu.	Nie wskazano
	Źródło danych	"KRN, szacunki własne"	"Globocan, szacunki własne"	szacunki własne na podstawie danych KRN za 2019 (chorobowość i zachorowalność) oraz za 2016 r. (stadium zaawansowania w chwili diagnozy),
Dorośli pacjenci, z rozpoznaniem wczesnego HR- dodatniego, HER2- ujemnego raka piersi i wysokim ryzykiem rozwoju	Obecna liczba chorych w Polsce	22 000	Zakładając wysokie ryzyko u ok. 10-15% chorych, czyli ok. 15 000 – 22 000 tys. (ta liczba nie jest związana z ocenianym problemem zdrowotnym, który dotyczy chorych z nowo rozpoznaną diagnozą po zabiegu operacyjnym).	Ok. 13 000
	Liczba nowych zachorowań wciągu roku w Polsce	3000	Docelowo ok. 2 000 chorych (wysokie ryzyko u ok. 10- 15%).	Ok. 2 000
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	I rok 60% II 80%	I rok ok. 700 osób II rok ok. 1 200 osób	I rok 80% II rok 90%

<b>Ekspert</b>		<b>Dr n. med. Wiesław Bal</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział Gliwice	<b>Dr n. med. Joanna Streb</b> Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	<b>Dr n. med. Michał</b> <b>Wiśniewski</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz
	Źródło danych	"KRN, szacunki własne"	"szacunki własne"	"szacunki własne"

#### Dane NFZ

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2014-2021 odnotowano 178 294, 187 522, 194 552, 200 971, 206 931, 216 372, 209 249 oraz 214 712 pacjentów  $\geq 18$  r.ż. z rakiem piersi (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C50. W ramach programu lekowego B.9 „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” w latach 2017-2021 leczono odpowiednio: 6 883, 7 341, 8 077, 10 216 oraz 12 021. Dane za pierwszą połowę roku 2022 nie są jeszcze dostępne.

**Tabela 7. Liczebność populacji z rakiem piersi (ICD-10 C50) wg danych NFZ**

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10 w roku:	Liczba pacjentów $\geq 18$ r.ż. (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C50	Liczba pacjentów $\geq 18$ r.ż. (niepowtarzające się numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego B.9*
<b>2014</b>	178 294	-
<b>2015</b>	187 522	-
<b>2016</b>	194 552	-
<b>2017</b>	200 971	6 883
<b>2018</b>	206 931	7 341
<b>2019</b>	216 372	8 077
<b>2020</b>	209 249	10 216
<b>2021</b>	214 712	12 021

\* dane pochodzą ze strony statystyki.nfz.gov.pl

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z wczesnym rakiem piersi HR+ i HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu, przeszukano następujące źródła danych:

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
- Medycyna Praktyczna (MP) <https://www.mp.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/home>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): <https://beta.asco.org/>;
- National Cancer Institute (NIH): <https://www.cancer.gov/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 8.12.2022 r. Wykorzystano słowa kluczowe: wczesny rak piersi / early breast cancer. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne za pomocą wyszukiwarki internetowej google. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów z wytycznymi: polskimi z 2020 roku (PTOK), europejskimi z 2019 roku (ESMO), amerykańskimi z 2022 (ASCO i NCCN)

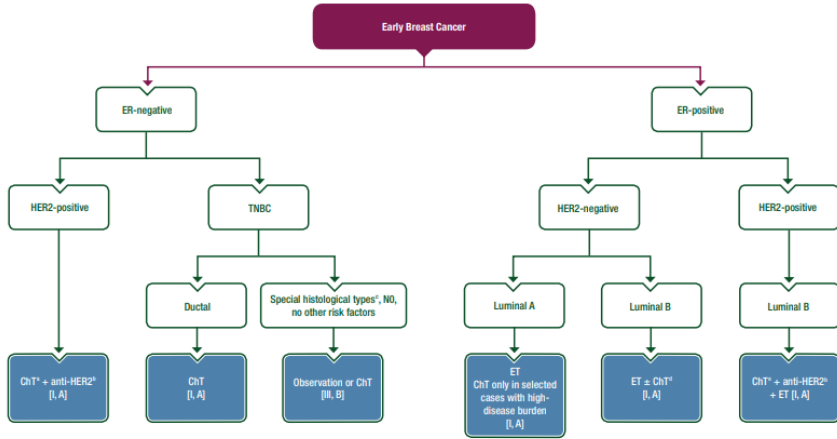
oraz brytyjskimi z 2018 r. (NICE) i niemieckimi z 2021 roku (AGO). Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych od 2018 roku.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																										
PTOK 2020 (Polska)	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia wczesnego raka piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu</b></p> <p><b>Leczenie raków przedinwazyjnych (stopień 0)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U chorych z cechą HR+ należy zastosować pooperacyjną hormonoterapię: tamoksyfen u chorych przed menopauzą, tamoksyfen lub inhibitor aromatazy IA u chorych po menopauzie (I, A).</li> </ul> <p><b>Leczenie chorych w stopniach I i II</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W rakach o fenotypie HR+/HER2 – leczeniem uzupełniającym z wyboru jest hormonoterapia (I, A), a wskazania do zastosowania dodatkowo chemioterapii określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych (II, B).</li> </ul>																										
	<p><b>Tabela 9. Wybór uzupełniającego leczenia systemowego z uwzględnieniem biologicznych podtypów raka, określonych na podstawie oceny IHC [PTOK 2020]</b></p> <table border="1" data-bbox="327 757 1291 1189"> <thead> <tr> <th>Podtyp raka piersi</th> <th>Leczenie</th> <th>Uwagi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Luminalny A</td> <td>HT</td> <td>CHT w przypadku zajęcia &gt; 4 węzłów chłonnych lub innych czynników ryzyka</td> </tr> <tr> <td>Luminalny B, HER2-</td> <td>HT ± CHT (większość chorych)</td> <td>Zastosowanie CHT i jej rodzaj są zależne od nasilenia ekspresji receptorów hormonalnych, stopnia ryzyka i preferencji chorych</td> </tr> <tr> <td>Luminalny B, HER2+</td> <td>CHT + trastuzumab + HT</td> <td>Brak danych na temat leczenia bez zastosowania CHT</td> </tr> <tr> <td>Nieluminalny HER2+</td> <td>CHT + trastuzumab</td> <td>Trastuzumab zalecany od stopnia T1b (średnica &gt; 5 mm)<sup>1</sup> i u chorych z pN+</td> </tr> <tr> <td>Rak trójjemny, bez specjalnego typu (dawny przewodowy)</td> <td>CHT</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Specjalne typy histologiczne (tab. 5)</td> </tr> <tr> <td>ER+</td> <td>HT</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ER-</td> <td>CHT</td> <td>We wczesnym (T1–2N0) raku apokrynowym i gruczolowo-torbielowatym można zrezygnować z CHT</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podstawowym lekiem hormonalnym u chorych przed menopauzą jest tamoksyfen przyjmowany przez 5–10 lat (I, A).</li> <li>U chorych, u których w trakcie leczenia tamoksyfenem doszło do potwierdzonej biochemicznie menopauzy, można kontynuować hormonoterapię z zastosowaniem IA.</li> <li>Przedłużenie stosowania HT powyżej 5 lat można zastosować u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych (II, B).</li> <li>U chorych po menopauzie z rozpoznaniem luminalnego A lub luminalnego B HER2–raka piersi leczeniem z wyboru jest hormonoterapia.</li> <li>W hormonoterapii pooperacyjnej chorych po menopauzie stosuje się tamoksyfen przez 5–10 lat, IA lub sekwencję tych leków.</li> <li>Z wyjątkiem chorych o niskim ryzyku nawrotu hormonoterapia pooperacyjna powinna przynajmniej w części zawierać IA.</li> <li>W hormonoterapii pooperacyjnej IA można stosować od początku oraz po 2–3 lub 5 latach leczenia tamoksyfenem.</li> <li>Przedłużenie HT powyżej 5 lat należy rozważyć u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych (II, B).</li> </ul> <p><b>Leczenie uzupełniające raka piersi u mężczyzn</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W HT uzupełniającej u mężczyzn należy podawać tamoksyfen przez 5–10 lat (III, A).</li> <li>Pozostałe zasady leczenia uzupełniającego są identyczne jak dla raka piersi u kobiet (III, A).</li> </ul>	Podtyp raka piersi	Leczenie	Uwagi	Luminalny A	HT	CHT w przypadku zajęcia > 4 węzłów chłonnych lub innych czynników ryzyka	Luminalny B, HER2-	HT ± CHT (większość chorych)	Zastosowanie CHT i jej rodzaj są zależne od nasilenia ekspresji receptorów hormonalnych, stopnia ryzyka i preferencji chorych	Luminalny B, HER2+	CHT + trastuzumab + HT	Brak danych na temat leczenia bez zastosowania CHT	Nieluminalny HER2+	CHT + trastuzumab	Trastuzumab zalecany od stopnia T1b (średnica > 5 mm) <sup>1</sup> i u chorych z pN+	Rak trójjemny, bez specjalnego typu (dawny przewodowy)	CHT		Specjalne typy histologiczne (tab. 5)			ER+	HT		ER-	CHT
Podtyp raka piersi	Leczenie	Uwagi																									
Luminalny A	HT	CHT w przypadku zajęcia > 4 węzłów chłonnych lub innych czynników ryzyka																									
Luminalny B, HER2-	HT ± CHT (większość chorych)	Zastosowanie CHT i jej rodzaj są zależne od nasilenia ekspresji receptorów hormonalnych, stopnia ryzyka i preferencji chorych																									
Luminalny B, HER2+	CHT + trastuzumab + HT	Brak danych na temat leczenia bez zastosowania CHT																									
Nieluminalny HER2+	CHT + trastuzumab	Trastuzumab zalecany od stopnia T1b (średnica > 5 mm) <sup>1</sup> i u chorych z pN+																									
Rak trójjemny, bez specjalnego typu (dawny przewodowy)	CHT																										
Specjalne typy histologiczne (tab. 5)																											
ER+	HT																										
ER-	CHT	We wczesnym (T1–2N0) raku apokrynowym i gruczolowo-torbielowatym można zrezygnować z CHT																									

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<p style="text-align: center;">P — pertuzumab; T — trastuzumab; T-DM1 — trastuzumab emtanzyna; TNBC (triple-negative breast cancer) — rak trójjęmny</p> <p><b>Ryc. 1. Ogólne zasady okołoperacyjnego leczenia systemowego we wczesnym raku piersi</b>  <i>Jakość dowodów naukowych</i>  <i>I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z lodowym 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 praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów.</i>  <i>Kategorie rekomendacji</i>  <i>A – Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej, B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej, C – Wskazania określone indywidualnie.</i></p>																		
<p><b>ESMO 2019 (Europa)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia wczesnego raka piersi</b></p> <p>Decyzję o włączeniu systemowego leczenia (neo)adiuwantowego należy podejmować na podstawie przewidywanej wrażliwości na poszczególne typy leczenia, korzyści z ich stosowania oraz indywidualnego ryzyka nawrotu choroby [V, A]. W ostatecznej decyzji należy również uwzględnić: przewidywaną krótko- i długoterminową toksyczność leczenia, wiek biologiczny pacjenta, ogólny stan zdrowia, choroby współistniejące oraz preferencje chorego [V, A]. Systemowe leczenie uzupełniające należy rozpocząć bez zbędnej zwłoki, ponieważ dane wskazują na istotny spadek skuteczności, gdy jest rozpoczynane &gt;12 tyg. po operacji [I, A]</p> <p><b>Tabela 10. Zalecenia dotyczące leczenia systemowego wczesnych podtypów raka piersi</b></p> <table border="1" data-bbox="319 1456 1444 1904"> <thead> <tr> <th>Podtyp raka piersi</th> <th>Zalecana terapia</th> <th>Uwagi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Luminal A-podobny</td> <td>W większości przypadków zastosowanie samej terapii hormonalnej</td> <td>Rozważyć chemioterapię w przypadku dużego obciążenia guzem (≥ 4 LN, T3 lub wyższy)</td> </tr> <tr> <td>Luminal B-podobny (HER2-ujemny)</td> <td>W większości przypadków zastosowanie chemioterapii a następnie terapii hormonalnej</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Luminal B-podobny (HER2-dodatni)</td> <td>Chemioterapia + anti-HER2, a następnie zastosowanie terapii hormonalnej u wszystkich pacjentów</td> <td>W przypadku przeciwwskazań do stosowania chemioterapii można rozważyć terapię hormonalną + anti-HER2, choć nie istnieją dane randomizowane.</td> </tr> <tr> <td>HER2-dodatni (nie luminalny)</td> <td>Chemioterapia + anti-HER2</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Potrójnie ujemny (przewodowy)</td> <td>Chemioterapia</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszystkie raki luminalnopodobne powinny być leczone z zastosowaniem hormonoterapii (I, A).</li> <li>• Większość nowotworów luminalnych typu A nie wymaga chemioterapii, z wyjątkiem pacjentów z dużym obciążeniem chorobą (I, A).</li> </ul>	Podtyp raka piersi	Zalecana terapia	Uwagi	Luminal A-podobny	W większości przypadków zastosowanie samej terapii hormonalnej	Rozważyć chemioterapię w przypadku dużego obciążenia guzem (≥ 4 LN, T3 lub wyższy)	Luminal B-podobny (HER2-ujemny)	W większości przypadków zastosowanie chemioterapii a następnie terapii hormonalnej	-	Luminal B-podobny (HER2-dodatni)	Chemioterapia + anti-HER2, a następnie zastosowanie terapii hormonalnej u wszystkich pacjentów	W przypadku przeciwwskazań do stosowania chemioterapii można rozważyć terapię hormonalną + anti-HER2, choć nie istnieją dane randomizowane.	HER2-dodatni (nie luminalny)	Chemioterapia + anti-HER2	-	Potrójnie ujemny (przewodowy)	Chemioterapia	-
Podtyp raka piersi	Zalecana terapia	Uwagi																	
Luminal A-podobny	W większości przypadków zastosowanie samej terapii hormonalnej	Rozważyć chemioterapię w przypadku dużego obciążenia guzem (≥ 4 LN, T3 lub wyższy)																	
Luminal B-podobny (HER2-ujemny)	W większości przypadków zastosowanie chemioterapii a następnie terapii hormonalnej	-																	
Luminal B-podobny (HER2-dodatni)	Chemioterapia + anti-HER2, a następnie zastosowanie terapii hormonalnej u wszystkich pacjentów	W przypadku przeciwwskazań do stosowania chemioterapii można rozważyć terapię hormonalną + anti-HER2, choć nie istnieją dane randomizowane.																	
HER2-dodatni (nie luminalny)	Chemioterapia + anti-HER2	-																	
Potrójnie ujemny (przewodowy)	Chemioterapia	-																	

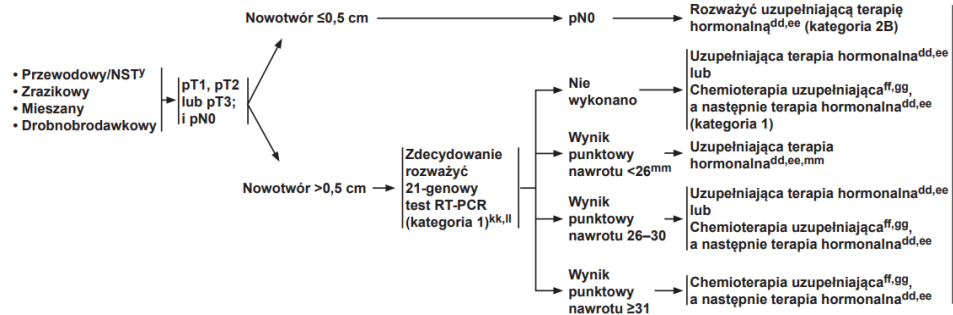
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zastosowanie chemioterapii u chorych z rakiem luminalnym B, HER2-ujemnym zależy od indywidualnego ryzyka nawrotu, przypuszczalnej odpowiedzi na hormonoterapię oraz preferencji pacjenta (V, A).</li> <li>U kobiet przed menopauzą standardem postępowania jest stosowanie tamoksyfenu przez 5-10 lat (I, A).</li> <li>W przypadku pacjentek, u których dojdzie do menopauzy w ciągu pierwszych 5 lat stosowania tamoksyfenu, należy rozważyć zmianę na letrozol, w zależności od przewidywanego ryzyka późnego nawrotu (II, A).</li> <li>U chorych z grupy wysokiego ryzyka można rozważyć zastąpienie tamoksyfenu IA, a w przypadku jego zastosowania konieczne jest prowadzenie skutecznej supresji czynności jajników, z regularną biochemiczną kontrolą stężenia estrogenów (I, A).</li> <li>Rola supresji czynności jajników u chorych &lt; 35. roku życia niewymagających chemioterapii nie jest jasna, ale gorsze wyniki leczenia młodych pacjentów z wczesnym luminalnym rakiem piersi sugerują stosowanie najskuteczniejszej hormonoterapii (tj. połączenia z supresją czynności jajników) (III, A).</li> <li>U kobiet po menopauzie za standardowe leczenie uważa się stosowanie IA (zarówno niesteroidowych, jak i steroidowych) oraz tamoksyfenu (I, A).</li> <li>U kobiet po menopauzie IA mogą być stosowane na początku (zarówno niesteroidowe i eksemestan), po 2-3 latach stosowania tamoksyfenu (niesteroidowe i eksemestan) lub jako przedłużona terapia adjuwantowa, po 5 latach stosowania tamoksyfenu (letrozol i anastrozol) (I, A).</li> <li>Przedłużona terapia adjuwantowa powinna być omówiona ze wszystkimi pacjentami z wyjątkiem tych, u których ryzyko nawrotu jest bardzo małe (I, A), ale optymalny czas trwania i schemat hormonoterapii adjuwantowej nie są obecnie znane. Korzyści z zastosowania IA przez ponad 5 lat są minimalne (I, C).</li> </ul>  <p><b>Ryc. 2. Wybór systemowego leczenia (neo)adiuwantowego na podstawie ekspresji markera i fenotypu wewnętrznego</b></p> <p><b>Poziom dowodów:</b> I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliz z dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności; II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań, w których wykazano nieheterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><b>Stopnie rekomendacji:</b> A – mocne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane postępowanie; B – mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane postępowanie; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalne postępowanie; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności i lub na niekorzystny wpływ, generalnie nie zalecane postępowanie; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wpływ, nigdy niezalecane postępowanie.</p>
AGO 2021 (Niemcy)	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia wczesnego raka piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu</b></p> <p>Hormonoterapia adjuwantowa u pacjentek przed i po menopauzie.</p> <p>Pacjenci przed menopauzą. Wstępna uzupełniająca terapia hormonalna (rok 1-5):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tamoksyfen 5 lat (niskie ryzyko nawrotu) [++];</li> <li>Tamoksyfen + OFS 2-5 lat (średnie ryzyko nawrotu) [++];</li> <li>IA+ OFS przez 5 lat (wysokie ryzyko nawrotu) [+];</li> <li>Samo GnRH (tylko, jeśli istnieje istotne przeciwwskazanie do stosowania tamoksyfenu vs. brak terapii) [+],</li> </ul> <p>Pacjenci po menopauzie: wstępna uzupełniająca terapia hormonalna (lata 1-5):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IA przez pierwsze 5lat [++]:</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NSAİ w raku zraz kowym [+];</li> <li>• Wysokie ryzyko nawrotu [+];</li> <li>• Terapia sekwencyjna przez pierwsze 5 lat (u pacjentek po menopauzie IA powinny zostać wprowadzone w ciągu pierwszych pięciu lat) [++];</li> <li>• Tamoksyfen (2-3 lata), a następnie IA do 5 lat [++];</li> <li>• IA (2-3 lata), a następnie tamoksyfen do 5 lat [++];</li> <li>• Tamoksyfen 20 mg dziennie przez 5 lat (tamoksyfen można podawać pacjentom z bardzo niskim ryzykiem nawrotu lub w przypadku przeciwwskazań do IA) [+].</li> </ul> <p><b>Terapia uzupełniająca inhibitorami CDK 4 i 6 u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Abemacyklib przez 2 lata + standardowa terapia hormonalna</b> (na podstawie badania MonarchE) [+/-];</li> <li>• Palbocyklib przez 2 lata + standardowa terapia hormonalna (na podstawie badania Pallas) [-];</li> <li>• Palbocyklib przez 1 rok + standardowa terapia hormonalna (na podstawie badania PenelopeB) [-].</li> </ul> <p>Pacjenci przed menopauzą, wydłużona uzupełniająca terapia hormonalna (6–10 lat) w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoksyfen stosowany przez 5 lat, a następnie przez kolejne 5 lat [++];</li> <li>• IA przez 2-5 lat, po 5 latach stosowania tamoksyfenu, u pacjentek przedmenopauzalnych, u których w trakcie leczenia doszło do menopauzy [+];</li> <li>• Tamoksyfen stosowany przez 5 lat, po 5 latach leczenia hormonalnego z supresją jajników [+];</li> </ul> <p>Pacjenci po menopauzie, wydłużona uzupełniająca terapia hormonalna (6–10lat) w przypadku wysokiego nawrotu ryzyka nawrotu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoksyfen stosowany przez 5 lat, a następnie przez kolejne 5 lat [+];</li> <li>• IA przez 2-5 lat, po 5 latach stosowania tamoksyfenu [++];</li> <li>• po wstępnej terapii IA, przedłużenie terapii hormonalnej IA o 2–5 lat, przerwanie leczenia hormonalnego na okres do 3 miesięcy podczas stosowania wydłużonej hormonoterapii z IA [+/-].</li> </ul> <div data-bbox="319 1160 1276 1758" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;"><b>HR-positive/HER2-negative Metastatic Breast Cancer: Endocrine-based First Line Treatment</b></p> <p style="font-size: small;">AI, aromatase inhibitor; CDK4/6i, CDK4/6 inhibitor; GnRHa, GnRH agonist; HR, hormone receptor; mBC, metastatic breast cancer</p> </div>

Ryc. 3. Algorytm postępowania w przerzutowym HR+, HER2 ujemnym raku piersi

Stopnie rekomendacji:

++ – dane badanie lub interwencja terapeutyczna są wysoce korzystne dla pacjentów, mogą być zalecane bez ograniczeń i powinny być przeprowadzone; + – dane badanie lub interwencja terapeutyczna mają ograniczone korzyści dla pacjentów i mogą być przeprowadzone; +/- – dane badanie lub interwencja terapeutyczna nie wykazały korzyści dla pacjentów i mogą być przeprowadzone tylko w indywidualnych przypadkach. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy nie można wydać ogólnego zalecenia; -- dane badanie lub interwencja terapeutyczna mogą być niekorzystne dla pacjentów i mogą nie być wykonywane; - - - dane badanie lub interwencja terapeutyczna są wyraźnie niekorzystne dla pacjentów i powinny być unikane lub pominięte w każdym przypadku.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia wczesnego raka piersi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zalecenia dotyczące leczenia adjuwantowego należy oprzeć na wielodyscyplinarnej ocenie zespołowej czynników prognostycznych i predykcyjnych oraz możliwego ryzyka i korzyści leczenia</li> <li>Tamoksyfen jest zalecany jako początkowa adjuwantowa terapia hormonalna dla mężczyzn i kobiet w wieku przedmenopauzalnym z inwazyjnym rakiem piersi ER-dodatnim.</li> <li>Zaleca się stosowanie inhibitora aromatazy jako wstępną uzupełniającą terapię hormonalną kobietom po menopauzie z inwazyjnym ER-dodatnim rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu choroby jest średnie lub wysokie. Tamoksyfen jako propozycja leczenia dla kobiet z niskim ryzykiem nawrotu choroby lub jeśli inhibitory aromatazy nie są tolerowane lub są przeciwwskazane. Ryzyko można oszacować za pomocą szeregu standardowych narzędzi i wiedzy klinicznej</li> <li>Należy rozważyć przedłużoną terapię (całkowity czas trwania terapii hormonalnej ponad 5 lat) inhibitorem aromatazy u kobiet po menopauzie z ER-dodatnim inwazyjnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu choroby jest niskie i które przyjmowały tamoksyfen przez 2 do 5 lat.</li> <li>Należy rozważyć wydłużenie czasu trwania terapii tamoksyfenem powyżej 5 lat zarówno u kobiet przed menopauzą, jak i po menopauzie z ER-dodatnim inwazyjnym rakiem piersi.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</i></p>
<p>ASCO 2021, 2022 (USA)</p>	<p><b>Abemacyklib z terapią hormonalną w leczeniu wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Na podstawie analizy przeprowadzonej przez FDA, autorzy wytycznych ASCO wskazali, iż stosowanie abemacyklibu (w dawce 150 mg dwa razy na dobę, przez okres dwóch lat) w skojarzeniu z hormonoterapią można zaoferować pacjentom z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, wysokim ryzykiem nawrotu i wynikiem Ki-67 <math>\geq 20\%</math> (jakość dowodu umiarkowana, siła zaleceń: silne).</li> </ul> <p>Na podstawie wyników badania Harbeck 2021, zdaniem autorów wytycznych ASCO, można zaoferować stosowanie abemacyklibu przez 2 lata i hormonoterapii przez <math>\geq 5</math> lat w szerszej populacji ITT u chorych po resekcji guza, z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych z wysokim ryzykiem nawrotu, zdefiniowanym jako <math>\geq 4</math> węzły chłonne pachowe z przerzutami lub obecność przerzutów do 1-3 węzłów chłonnych pachowych i jedną lub więcej z następujących cech: stopień złośliwości histologicznej G3, wielkość guza <math>\geq 5</math> cm lub indeks Ki-67 <math>\geq 20\%</math> (typ: oparty na dowodach, korzyści przeważają nad szkodami; jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna).</p>
<p>NCCN 2022 (USA)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia raka piersi</b></p> <p>Po leczeniu chirurgicznym należy rozważyć wdrożenie uzupełniającego leczenia systemowego. U pacjentek z rakiem piersi we wczesnym stadium stosuje się systemową terapię adjuwantową w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu nowotworu. Decyzja często opiera się na indywidualnym ryzyku nawrotu i przewidywanej wrażliwości na określone leczenie (np. status ER/PR i HER2). Decyzja o zastosowaniu systemowego leczenia uzupełniającego wymaga rozważenia i zbilansowania ryzyka nawrotu choroby z samą terapią miejscową, wielkością korzyści z zastosowania terapii uzupełniającej, toksycznością terapii oraz chorobami współistniejącymi. Proces decyzyjny wymaga współpracy zespołu opieki zdrowotnej z pacjentem.</p> <p>Pacjenci z guzami HR-dodatnimi i HER2-ujemnymi otrzymują uzupełniającą terapię hormonalną w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu, a ci, u których stwierdzono wysokie ryzyko wznowy odległej pomimo uzupełniającej terapii hormonalnej, otrzymują chemioterapię uzupełniającą. Przyrostowa korzyść z dodania chemioterapii adjuwantowej do terapii hormonalnej u pacjentów z niskim klinicznym ryzykiem nawrotu (takich jak pacjenci z bardzo małymi guzami o niskim stopniu złośliwości, bez przerzutów do węzłów chłonnych) jest stosunkowo niewielka. Decyzja, czy zastosować chemioterapię uzupełniającą u pacjentów z guzami HR+, HER2-ujemnymi, opiera się na wielu czynnikach, w tym statusie węzłów chłonnych, wielkości, stopniu zaawansowania, nacieku naczyń chłonnych, wieku, chorobach współistniejących i/lub wynikach ekspresji genów przy użyciu testów wielogenowych.</p>  <p><b>Ryc. 4. Systemowe leczenie uzupełniające: rak z węzłem niezajętym / zajęтым z dodatnim receptorem hormonalnym HER2-ujemny (wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej)</b></p> <p>W przypadku uzupełniającej terapii hormonalnej: rozważyć leczenie uzupełniające bisfosfonianami u chorych po menopauzie (naturalnej lub indukowanej) otrzymujących leczenie uzupełniające.</p> <p>W przypadku chemioterapii uzupełniającej: chemioterapię i terapię hormonalną stosowaną jako leczenie uzupełniające należy podawać sekwencyjnie z terapią hormonalną po chemioterapii. Dostępne dane sugerują, że terapia hormonalna sekwencyjna lub równoczesna z RT jest dopuszczalna.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Uzupełniająca terapia hormonalna</u></p> <p>Okres przedmenopauzalny w momencie rozpoznania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoksyfen przez 5 lat ± supresja lub ablacja jajników; <ul style="list-style-type: none"> <li>- Okres pomenopauzalny → inhibitor aromatazy przez 5 lat lub rozważyć tamoksyfen przez dodatkowe 5 lat, do ukończenia 10 lat terapii.</li> <li>-Okres przedmenopauzalny → rozważyć tamoksyfen przez dodatkowe 5 lat, do ukończenia 10 lat terapii lub brak dalszej terapii hormonalnej,</li> </ul> </li> <li>• Inhibitor aromatazy przez 5 lat + supresja lub ablacja jajników.</li> </ul> <p>Okres pomenopauzalny w momencie rozpoznania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitor aromatazy przez 5 lat → rozważyć inhibitor aromatazy przez dodatkowe 3–5 lat,</li> <li>• Inhibitor aromatazy przez 5 lat → rozważyć inhibitor aromatazy przez dodatkowe 3–5 lat,</li> <li>• Tamoksyfen przez 2–3 lata → Inhibitor aromatazy do ukończenia 5 lat terapii hormonalnej lub aż do 5 lat podawania inhibitora aromatazy.</li> <li>• Tamoksyfen przez 4,5 – 6 lat → Inhibitor aromatazy przez 5 lat lub rozważyć tamoksyfen przez dodatkowe 5 lat, do ukończenia 10 lat terapii.</li> </ul> <p>Kobiety z przeciwwskazaniem do stosowania inhibitorów aromatazy, które odrzucają inhibitory aromatazy lub które nie tolerują inhibitorów aromatazy → tamoksyfen przez 5 lat lub rozważyć tamoksyfen przez okres do 10 lat.</p> <p><u>Kategorie dowodów:</u></p> <p>1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.</p>

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w leczeniu wczesnego raka piersi HR+, HER2-ujemnego preferowane jest stosowanie uzupełniającej hormonoterapii: w przypadku chorych osób przed menopauzą – tamoksyfen, a u chorych osób po menopauzie – tamoksyfen lub inhibitor aromatazy (PTOK 2020, ESMO 2019, AGO 2021, NICE 2018). W wytycznych ESMO 2019 wskazano, że wszystkie raki luminalnopodobne powinny być leczone z zastosowaniem hormonoterapii.

W dwóch z odnalezionych wytycznych odnoszono się do stosowania abemacyklibu w leczeniu wczesnego raka piersi. W wytycznych ASCO 2022, na podstawie analizy przeprowadzonej przez FDA, wskazano, że stosowanie abemacyklibu (w dawce 150 mg dwa razy na dobę, przez okres dwóch lat) w skojarzeniu z hormonoterapią można zaoferować pacjentom z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, wysokim ryzykiem nawrotu. W wytycznych AGO 2021 wskazano, że w terapii uzupełniającej inhibitorami CDK 4 i 6 u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, można zastosować abemacyklib przez okres 2 lata łącznie z stosowaniem standardowej terapii hormonalnej.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział Gliwice	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka W dziedzinie onkologii klinicznej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	Dr n. med. Michał Wiśniewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz
<b>Technologie medyczne aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoksyfen</li> <li>• Inhibitor aromatazy</li> <li>• Chemioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonoterapia w monoterapii (inhibitory aromatazy/tamoksyfen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonoterapia (tamoksyfen lub inhibitor aromatazy) +/- agonista LHRH</li> <li>• Obserwacje</li> </ul>



Ekspert		Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział Gliwice	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka W dziedzinie onkologii klinicznej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	Dr n. med. Michał Wiśniewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz
Odsetek pacjentów stosujących	aktualnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tamoksyfen - 20%</li> <li>Inh bitor aromatazy -80%</li> <li>Chemioterapia – 70%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hormonoterapia w monoterapii (inhibitory aromatazy/tamoksyfen) – 100% (wyjątek stanowią pacjentki z przeciwwskazaniami lub nietolerancją, ew. brak zgody chorego).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hormonoterapia (tamoxifen lub inh bitor aromatazy) +/- agonista LHRH - 98%</li> <li>Obserwacje &lt;2%</li> </ul>
	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tamoksyfen - 20%</li> <li>Inh bitor aromatazy - 80%</li> <li>Chemioterapia - 70%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Po objęciu refundacją abemacyklibu, monoterapia hormonoterapią będzie stopniowo zastępowana leczeniem skojarzonym hormonoterapią + abemacyklib. Po około 2 latach stosowania, hormonoterapia w monoterapii może stanowić ok. 30-40%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hormonoterapia (tamoxifen lub inh bitor aromatazy) +/- agonista LHRH - 78%</li> <li>Obserwacje &lt;2%</li> </ul>
Najtańsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu		<ul style="list-style-type: none"> <li>Tamoksyfen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hormonoterapia w monoterapii (inhibitory aromatazy/tamoksyfen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obserwacje</li> </ul>
Najskuteczniejsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu		<ul style="list-style-type: none"> <li>Inh bitor aromatazy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hormonoterapia w monoterapii (inhibitory aromatazy/tamoksyfen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hormonoterapia (tamoxifen lub inh bitor aromatazy) +/- agonista LHRH</li> </ul>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2022.111), obecnie finansowane we wnioskowanym wskazaniu, ze środków publicznych w Polsce są:

- tamoksyfen (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe; Nowotwór złośliwy sutka),
- anastrozol (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe – Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii),
- letrozol (zakres wskazań objętych refundacją Nowotwory złośliwe – Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Hormonoterapia (tamoksyfen, anastrozol, letrozol)</p>	<p>„Analizowany problem decyzyjny dotyczy leczenia uzupełniającego (pooperacyjnego) chorych na HR-dodatniego HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, z wykorzystaniem abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią.</p> <p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi leczeniem pierwszego wyboru w rozważanym wskazaniu jest hormonoterapia: tamoksyfen, anastrozol, letrozol oraz eksemestan. Sposób hormonoterapii u kobiet przed i po menopauzie jest podobny, z tą różnicą, że w przypadku kobiet przed menopauzą wymagane jest wprowadzenie skutecznej supresji jajników.</p> <p>W odniesieniu do chemioterapii, należy zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznymi (NCCN 2022) uzupełniająca chemioterapia zalecana jest na etapie przed wdrożeniem uzupełniającej terapii hormonalnej, a więc we wcześniejszej linii leczenia, tym samym nie stanowi komparatora dla wnioskowanej interwencji. Znajduje to również odzwierciedlenie w projekcie badania monarchE, które dopuszczało uprzednie stosowanie chemioterapii, przed zastosowaniem skojarzenia ABE+HT lub HT.</p> <p>Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia na 1 marca 2022 r. w leczeniu uzupełniającym wczesnego hormonozależnego raka piersi refundowane są wymienione leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tamoksyfen (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe; Nowotwór złośliwy sutka),</li> <li>• anastrozol (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe – Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii),</li> <li>• letrozol (zakres wskazań objętych refundacją Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii).</li> </ul> <p>Eksemestan refundowany jest w raku piersi dopiero w II rzucie hormonoterapii oraz w hormonozależnym i HER2-ujemnym raku piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu. W związku z tym przyjęto, że nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty jako główne komparatory dla wnioskowanej interwencji wybrano tamoksyfen, anastrozol oraz letrozol”.</p>	<p>Wybór zasadny</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy była „ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Verzenio (abemacyklib) w skojarzeniu z hormonoterapią (HT) w pooperacyjnym (adjuwantowym) leczeniu, wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. hormone receptor, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu”.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Pacjenci z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu rozumianym jako stwierdzenie następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 4</math> zajęte pachowe węzły chłonne;</li> <li>• albo 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>o wiekość zmiany nowotworowej <math>\geq 5</math> cm,</li> <li>o stopień złośliwości histologicznej G3”.</li> </ul> </li> </ul>	-	Brak uwag.
Interwencja	„Leczenie pooperacyjne abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią (przynajmniej jeden z wymienionych: tamoksyfen, anastrozol, letrozol)”.	-	Brak uwag.
Komparatory	„Hormonoterapia (przynajmniej jeden z wymienionych: tamoksyfen, anastrozol, letrozol)”.	-	Patrz rozdz. 3.6. niniejszej AWA.
Punkty końcowe	„W publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>o przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS),</li> <li>o przeżycie wolne od nawrotu odległego (DRFS),</li> <li>o przeżycie całkowite (OS);</li> </ul> </li> <li>• w zakresie bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>o dowolne zdarzenia niepożądane”.</li> </ul> </li> </ul>	-	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Analiza skuteczności eksperymentalnej — randomizowane kontrolowane badania kliniczne,</li> <li>• analiza skuteczności praktycznej — badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe,</li> <li>• analiza bezpieczeństwa — kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe”.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,</li> <li>• listy do redakcji,</li> <li>• doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych,</li> <li>• badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków) — jedynie w analizie bezpieczeństwa,</li> <li>• badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,</li> <li>• badania oceniające stosowanie interwencji i/lub komparatora w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych,</li> </ul>	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak publikacji pełnotekstowej.</li> <li>• opracowania wtórne,</li> <li>• protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania)".</li> </ul>	
Inne kryteria	Publikacje w języku polskim lub angielskim".		Brak uwag.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził oddzielne wyszukiwanie dla opracowań wtórnych, szczegóły przedstawiono w rozdz. 2. AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library (w procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych), a także rejestry badań klinicznych: <http://www.clinicaltrials.gov> i <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 8 marca 2022 r., jako datę ostatniej aktualizacji wskazano 1 kwietnia 2022 r.

„Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa preparatu Verzenios skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) / EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration, FDA) /MedWatch,
- DrugLib,
- WHO Uppsala Monitoring Centre.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 02.03.2022 r.”.

W opinii analityków Agencji, po przekazanych dodatkowych wyjaśnieniach dotyczących opisu metodyki obejmującym strategię wyszukiwania, wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych baz bibliograficznych, doboru haseł i czułości.

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS. Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy. W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu (nie wskazano poziomu zgodności między analitykami).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 15.11.2022 r.) w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W jego wyniku, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 5 publikacji nieuwzględnionych w przeglądzie wnioskodawcy.

W ramach odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych, wnioskodawca uwzględnił 4 publikacje odnalezione w ramach wyszukiwania aktualizująco-weryfikującego Agencji (Martin 2022, Paluch-Shimon 2022, Rugo 2021, Toi 2022), opublikowane po dacie złożenia wniosku. Dla 5. odnalezionej przez analityków Agencji publikacji, wnioskodawca przedstawił uzasadnienie wykluczenia z przeglądu.

Ponadto, po dacie przeprowadzenia wyszukiwania weryfikująco-aktualizującego Agencji opublikowano nowe dane z badania monarchE obejmujące dłuższy, 4-letni okres obserwacji: Johnston 2022. Wnioskodawca, w ramach przekazanych uzupełnień, uzupełnił analizę kliniczną o wyniki analizy skuteczności z ww. publikacji.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, w którym bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z terapią hormonalną:

- monarchE – badanie RCT, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo abemacyklibu w połączeniu ze standardową terapią hormonalną vs standardowa terapia hormonalna opisane w 26 publikacjach.

Do analizy wnioskodawcy włączono także 3 przeglądy systematyczne:

- Andrahennadi 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym dokonano jakościowej analizy dostępnych danych dotyczących terapii celowanej i wyników kluczowych badań klinicznych w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego, raka piersi. Wśród analizowanych interwencji uwzględniono SERM (selektywne modulatory receptora estrogenowego, ang. Selective Estrogen Receptor Modulators): tamoksyfen, raloksyfen i toremifen; inhibitory aromatazy: niesteroidowy anastrozol i letrozol oraz steroidowy eksemestan; SERD (selektywny antagonist receptoru estrogenowego ang. selective estrogen receptor degrader): fulwestrant; inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin: palbocyklib, rybocyklib i abemacyklib; inhibitory szlaku PI3K/Akt/mTOR (PAM); inhibitor mTOR: ewerolimus; inhibitor PI3K: alpelisib.
- Loibl 2021a – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym dokonano jakościowej analizy dostępnych danych dotyczących leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi;
- Agostinetti 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność i bezpieczeństwo dodania inhibitorów kinazy 4/6 zależnej od cyklin do terapii adjuwantowej u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>monarchE</b> NCT03155997 (Johnston 2020a)  <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly	Międzynarodowe (38 krajów, w tym Polska), wieloośrodkowe (612 ośrodków, w tym 11 polskich), randomizowane, dwuramienne, niezaślepienie (open-label), badanie III fazy, w układzie grup równoległych. - typ hipotezy: superiority; - okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• główny punkt końcowy – 32 mies.</li> <li>• pozostałe punkty końcowe ok. 3 lata (wybrane do 10 lat)</li> </ul> - interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABE (150 mg 2x/dobę) + HT (anastrozol, letrozol, tamoksyfen);</li> <li>• HT (anastrozol, letrozol, tamoksyfen).</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety (niezależnie od stanu menopauzy) lub mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> lat (lub zgodnie z lokalnymi przepisami);</li> <li>• HR+, HER2-, wycięty inwazyjny rak piersi we wczesnym stadium bez cech odległych przerzutów;</li> <li>• uczestnik musiał przejść definitywną operację pierwotnego guza piersi;</li> <li>• konieczny dostęp do tkanki guza z piersi (preferowane) lub węzła chłonnego do eksploracyjnej analizy biomarkerów przed randomizacją;</li> <li>• zajęcie patologicznych węzłów chłonnych i co najmniej jedno z poniższych kryteriów wskazujące na większe ryzyko nawrotu:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 4 lub więcej dodatnich węzłów chłonnych pachowych,</li> <li>○ wielkość guza co najmniej 5 centymetrów,</li> <li>○ stopień 3 zdefiniowany jako co najmniej 8 punktów w systemie ocen Bloom Richardson,</li> <li>○ wskaźnik Ki-67 według analizy centralnej <math>\geq 20\%</math> na nieleczonej tkance piersi;</li> </ul> </li> <li>• randomizacja w ciągu 16 miesięcy od czasu ostatecznej operacji raka piersi;</li> <li>• uczestnik może otrzymać do 12 tygodni terapii hormonalnej do czasu randomizacji po ostatniej terapii nieendokrynologicznej (operacja, chemioterapia lub radioterapia), w zależności od tego, która z tych czynności jest ostatnia;</li> <li>• uczestnicy musieli wyzdrowieć (stopień <math>\leq 1</math>) po ostrych skutkach chemioterapii i radioterapii oraz po chirurgicznych skutkach ubocznych po ostatecznej operacji piersi;</li> <li>• u kobiet w wieku rozrodczym ujemny wynik testu ciążowego z krwi i zgodę na stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji;</li> <li>• status sprawności ECOG <math>\leq 1</math>.</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IDFS (przeżycie wolne od choroby inwazyjnej).</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IDFS u pacjentów z Ki-67 <math>\geq 20\%</math>;</li> <li>• DRFS (przeżycie wolne od przerzutów odległych);</li> <li>• OS (przeżycie całkowite);</li> <li>• jakość życia (FACT-B, FACT-ES, FACIT-F, EQ-5D-5L).</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>choroba z przerzutami (w tym przeciwległe węzły chłonne pachowe) lub choroba bez przerzutów do węzłów chłonnych;</li> <li>zapalny rak piersi;</li> <li>wcześniejszy rak piersi w wywiadzie, z wyjątkiem raka przewodowego in situ po tej samej stronie (DCIS), leczonego wyłącznie terapią miejscową <math>\geq 5</math> lat;</li> <li>kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>wcześniejsze leczenie jakimkolwiek inhibitorem CDK4 i CDK6.;</li> <li>jednoczesna terapia egzogennymi hormonami reprodukcyjnymi (np. pigułki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza lub octan megestrolu);</li> <li>wcześniejsza terapia hormonalna w profilaktyce raka piersi (tamoksyfen lub inhibitory aromatazy) lub raloksyfen;</li> <li>poważne schorzenia, które w ocenie badacza wykluczają udział w tym badaniu;</li> <li>historię któregośkolwiek z następujących stanów: omdlenie o etiologii sercowo-naczyniowej, komorowe zaburzenia rytmu o podłożu patologicznym lub nagłe zatrzymanie krążenia, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ);</li> <li>aktywne infekcje ogólnoustrojowe lub miano wirusa;</li> <li>inne leczenie eksperymentalne w badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który okres jest dłuższy.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 5 637            ABE + HT: 2 808;            HT: 2 829.</p> <p>Kohorta 1.: pacjenci z wysokim ryzykiem zdefiniowanym jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 4</math> zajęte węzły pachowe lub</li> <li>1-3 zajęte węzły pachowe i poziom złośliwości G3 oraz rozmiar guza <math>\geq 5</math> cm.</li> </ul> <p>Kohorta 2.: pacjenci z 1-3 zajętymi węzłami pachowymi, poziomem złośliwości <math>&lt; G3</math>, rozmiarem guza <math>&lt; 5</math> cm oraz Ki-67 <math>&lt; 20\%</math>.</p>	

Szczegółowy opis powyższego badania znajduje się w aneksie 9. do AKL wnioskodawcy. Szczegółowy opis włączonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 2.2.2. AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy dokonano oceny jakości badania monarchE zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane Collaboration. W związku z brakiem zaślepienia badania wnioskodawca ocenił ogólne ryzyko błędu systematycznego w badaniu monarchE na wysokie. Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, zweryfikowanej przez analityków Agencji zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 15. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i uczestników	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Kompletność danych	Raportowanie selektywne	Ogólne ryzyko
IKEMA	niskie	niskie	wysokie	niskie	niskie	niskie	wysokie

Do oceny wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR 2. Wszystkie włączone do AKL przeglądy systematyczne oceniono jako krytycznie niskiej jakości (patrz rozdz. 2.3.3. AKL wnioskodawcy).

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- „Głównym ograniczeniem analizy była mała liczba badań dotyczących oceny skuteczności ABE w skojarzeniu z HT w pooperacyjnym (adjuwantowym) leczeniu wczesnego HR+ i HER2- raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu — zidentyfikowano jedno badanie RCT (monarchE) spełniające predefiniowane kryteria wyszukiwania”.
- „Ograniczeniem wynikającym z projektu badania jest brak zaślepienia oceny efektów, co skutkuje przyznaniem wysokiego ryzyka błędu badania w skali Cochrane. Jak jednak zaznaczono w badaniu monarchE, wynikało to z charakterystycznego wpływu ABE na niektóre wyniki laboratoryjne, np. zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi czy działania niepożądane pojawiające się w początkowych cyklach leczenia, takie jak biegunka, co mogłoby spowodować nieskuteczność zaślepienia i uzasadnia decyzję badaczy o niezaślepieniu badania”.
- „Pewnym ograniczeniem jest brak pełnej zgodności między populacją prezentowaną w PICOS, która odzwierciedla wnioskowane założenia oraz kryteria programu lekowego a populacją ITT z badania monarchE, dla której wyniki przedstawiono w głównej publikacji z badania. Badanie monarchE obejmowało 2 kohorty pacjentów (populacja ITT), różniące się pomiędzy sobą kryteriami, które definiowały wysokie ryzyko nawrotu choroby. Komisja Europejska na podstawie opinii Europejskiej Agencji Leków zatwierdziła abemacyklib w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu zdefiniowanym zgodnie z kryteriami dla kohorty 1. Wyniki w zakresie skuteczności przedstawiono w niniejszej analizie zarówno dla Kohorty 1 jak i dla populacji ITT, natomiast wyniki analizy bezpieczeństwa tylko dla populacji ITT, należy jednak zauważyć, iż wśród 5 637 pacjentów włączonych do badania (populacja ITT), aż 5 120 z nich należało do kohorty 1 [ChPL Verzenio], co oznacza, że aż 91% badanych prezentowało profil zgodny z wymaganiami programu lekowego”.
- „Pewnym ograniczeniem analizy jest brak raportowania przez autorów wyników w zakresie OS, niemniej należy zauważyć, że brak danych na temat OS wynika z faktu, że dane te nie były osiągalne w momencie przeprowadzania niniejszej analizy. OS nie stanowił także pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu. Do kluczowych punktów końcowych należały IDFS oraz DRFS odnoszące się do czasu przeżycia pacjentów bez nawrotu choroby. Zgodnie z ustalonymi przez ekspertów klinicznych kryteriami systemu STEEP, ocena tych punktów końcowych może służyć jako wczesny wskaźnik poprawy przeżywalności wśród pacjentów, jeżeli w dłuższym okresie nawrót choroby zapowiada zgon. Dodatkowo uzasadniony jest wybór takich punktów, jak DFS, IDFS, czy DRFS przed OS, ponieważ przy stosunkowo długim oczekiwanym czasie przeżycia chorych, wiarygodne potwierdzenie poprawy w zakresie OS wymagałoby wielu lat badań i znacząco spowolniło tym samym rozwój i dostęp do nowoczesnych terapii”.
- „Dodatkowo, w momencie przygotowania niniejszej analizy nie odnaleziono badań z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania ABE w skojarzeniu z HT we wnioskowanym wskazaniu. Wynika to z faktu, iż ABE jest technologią nowo zarejestrowaną w terapii adjuwantowej raka piersi i efekty w praktyce klinicznej nie są jak dotąd znane”.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Głównym ograniczeniem wnioskowania na podstawie wyników z badania monarchE jest fakt, iż badanie jest w toku, na stronie ClinicalTrials.gov nie wskazano jeszcze spodziewanej daty zakończenia tego badania. Natomiast ostateczna ocena punktów końcowych IDFS u pacjentów z Ki-67  $\geq$  20% oraz OS była planowana na 10 lat (obecnie dostępne dane dla okresu <60 mies.);
- Dla kohorty 1. w badaniu monarchE nie została przeprowadzona stratyfikacja, co wiąże się z utratą randomizacji uczestników w kohorcie 1.
- W ramach wnioskowanego programu lekowego stopień złośliwości ma wynosić G3, natomiast w badaniu monarchE u większość uczestników występowała złośliwość G1 lub G2 (G3 miało ok 39% w grupie ABE+HT i 38% w HT);
- W ramach wnioskowanego programu lekowego w kryteriach włączenia uwzględniono wielkość zmiany nowotworowej jako >5cm, natomiast w badaniu monarchE u większości pacjentów rozmiar nowotworu zawierał się w zakresie 2-5 cm.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Nie wskazano.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Kohorta 1:

- Wykazano 32% redukcję ryzyka choroby inwazyjnej — wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie IDFS w porównaniu z HT.
- Wykazano 33% redukcję ryzyka przerzutów odległych — wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie DRFS w porównaniu z HT.

Populacja ITT:

- Wykazano 30% redukcję ryzyka choroby inwazyjnej — wyniki AFU-1 wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie IDFS w porównaniu z HT.
- Wykazano 31% redukcję ryzyka przerzutów odległych — wyniki AFU-1 wskazują na istotną statystycznie przewagę ABE + HT przewagę w zakresie DRFS w porównaniu z HT.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla mediany okresu obserwacji 27,1 mies., populacja Kohorta 1. [Toi 2022]**

Punkt końcowy	n (%)		HR (95% CI)
	ABE + HT N=2 555	HT N=2 565	
IDFS	218 (8,5)	318 (12,4)	<b>0,68 (0,572; 0,808)</b>
DRFS	179 (7,0)	266 (10,4)	<b>0,669 (0,554; 0,809)</b>

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla mediany okresu obserwacji 27,1 mies., populacja ITT [Toi 2022]**

Punkt końcowy	n (%)		HR (95% CI)
	ABE + HT N=2 808	HT N=2 829	
IDFS	232 (8,3)	333 (11,8)	<b>0,70 (0,59; 0,82)</b>
DRFS	191 (6,8)	278 (9,8)	<b>0,69 (0,57; 0,83)</b>

#### Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji

W tabeli poniżej przedstawiono dane dot. skuteczności z publikacji Johnston 2022 (dane dla 42. mies. okresu obserwacji) dla Kohorty 1. Wyniki w dłuższym okresie obserwacji dla Kohorty 1. w badaniu monarchE pozostały zbieżne z wynikami dla krótszego okresu obserwacji i wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia choroby inwazyjnej oraz przerzutów odległych o ponad 30%. Ponadto w ramach danych dotyczących



przeżycia całkowitego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami (mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion). Szczegóły przedstawiono w tabelach i na rycinach poniżej.

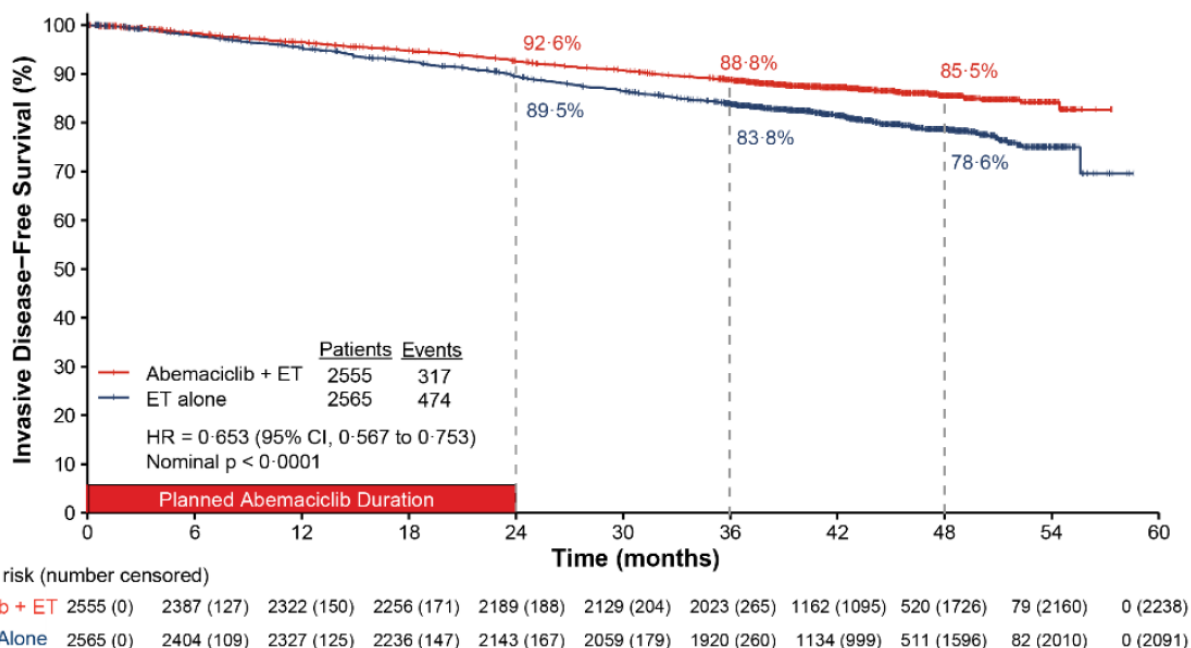
**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla okresu obserwacji wynoszącego 42 mies. [Johnston 2022]**

Punkt końcowy	n (%)		HR (95% CI)
	ABE + HT N=2 555	HT N=2 565	
IDFS	317 (12,4)	474 (18,8)	<b>0,653 (0,567; 0,753), p&lt;0,0001</b>
DRFS	267 (10,4)	402 (15,7)	<b>0,652 (0,558; 0,761) p&lt;0,0001</b>
OS	147 (5,8)	168 (6,5)	0,890 (0,7141; 1,111)

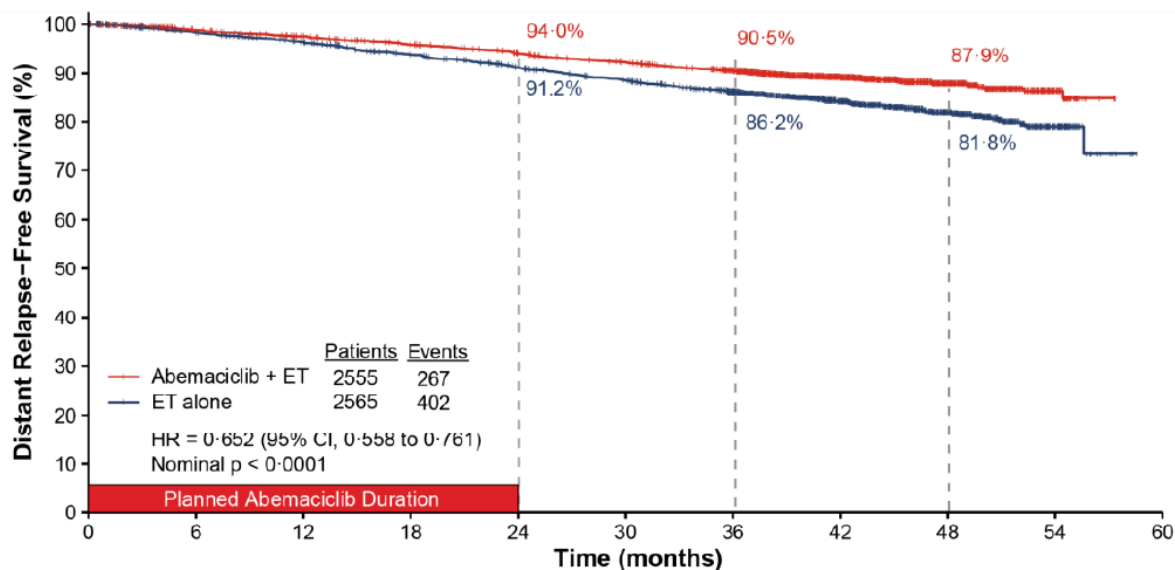
**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – wskaźniki przeżycia w dłuższym okresie obserwacji [Johnston 2022]**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ABE + HT N=2 555	HT N=2 565
Wskaźnik przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej IDFS [%] (95% CI)	3 lata	88,8 (87,5; 90,0)	86,9 (82,3; 85,2)
	4 lata	85,5 (83,7; 78,6)	78,6 (76,7; 80,4)
Wskaźnik przeżycia wolnego od przerzutów odległych DRFS [%] (95% CI)	3 lata	90,5 (89,3; 91,6)	86,2 (84,7; 87,5)
	4 lata	87,9 (86,4; 89,3)	81,8 (79,9; 83,4)

W ramach oceny populacji ITT w ramach IDFS w grupie ABE + HT (N=2 808) odnotowano 336 (12,0%) przypadków choroby inwazyjnej w tym 30 zgonów wystąpiło bez zaistnienia choroby inwazyjnej, natomiast w grupie HT (N=2 829) odnotowano 499 (17,6%) przypadków choroby inwazyjnej, w tym 20 zgonów wystąpiło bez zaistnienia choroby inwazyjnej.



**Rys. 1. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej – wyniki dla Kohorty 1. [Johnston 2022]**



Number at risk (number censored)

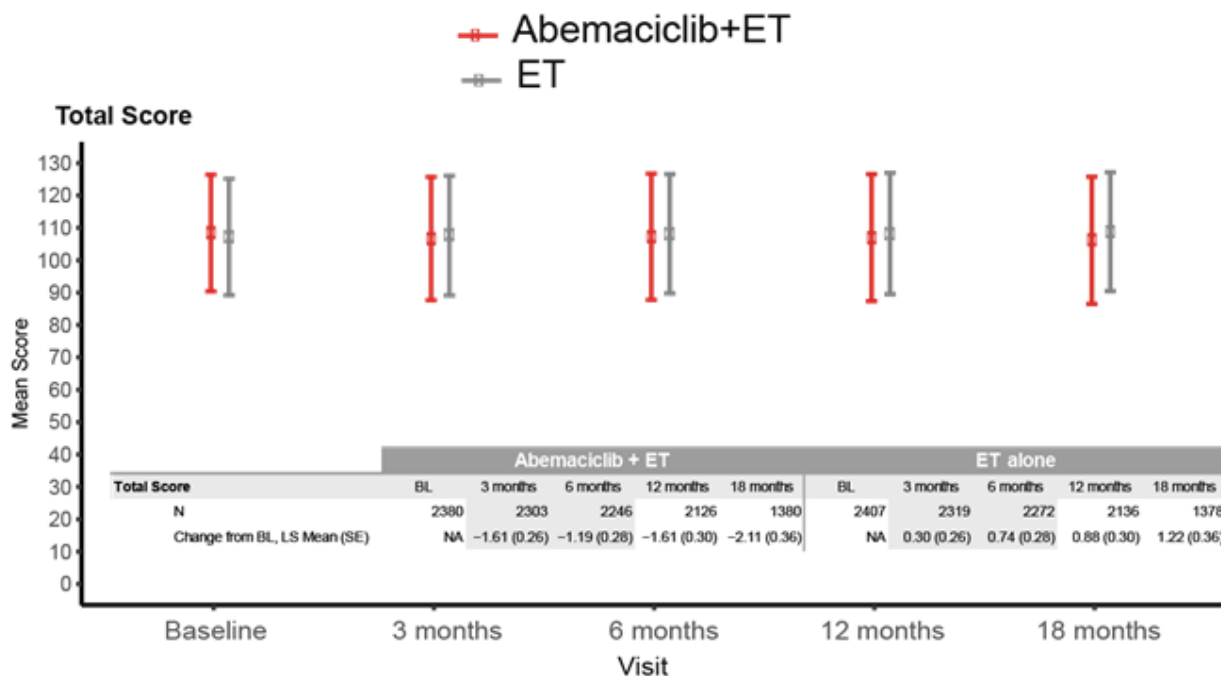
Abemaciclib + ET	2555 (0)	2396 (130)	2340 (155)	2275 (177)	2214 (197)	2156 (214)	2051 (279)	1183 (1122)	534 (1763)	81 (2208)	0 (2288)
ET Alone	2565 (0)	2411 (111)	2344 (130)	2259 (154)	2177 (174)	2102 (188)	1964 (273)	1162 (1034)	525 (1651)	85 (2079)	0 (2163)

Rys. 2. Przeżycie wolne od przerzutów odległych – wyniki dla Kohorty 1. (Johnston 2022)

Jakość życia

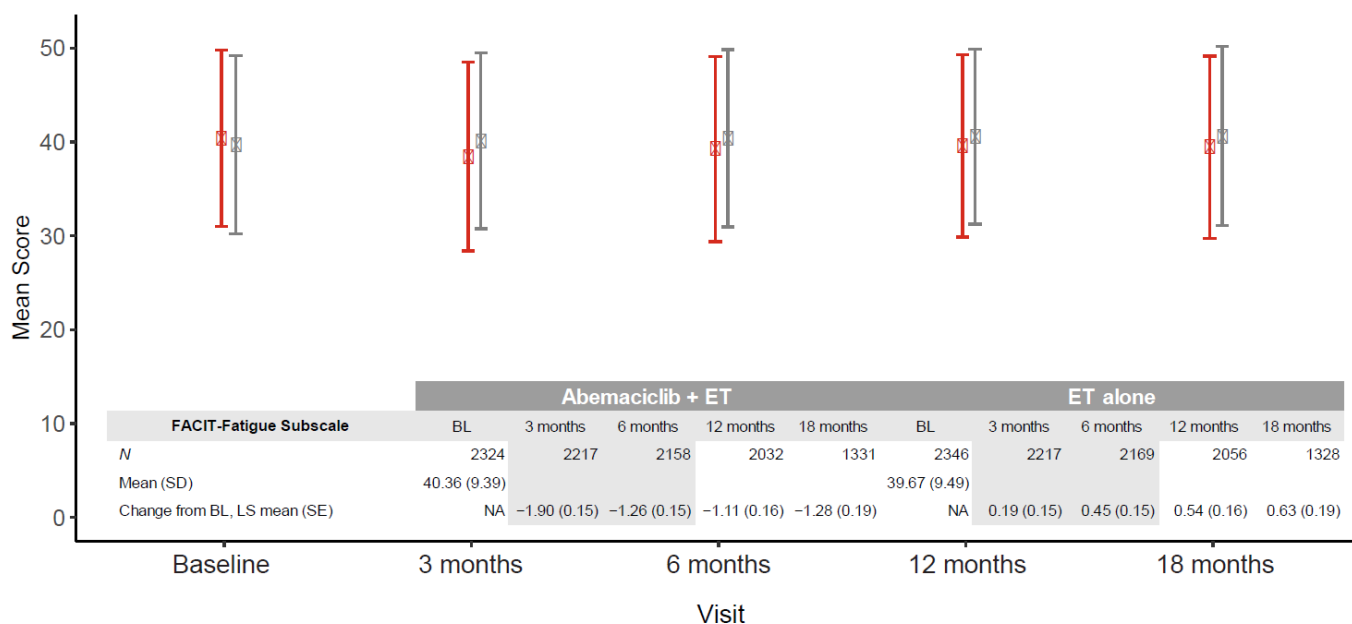
W publikacji Rugo 2022 przedstawiono wyniki z badania monarchE obejmujące dane raportowane przez pacjentów (PRO) dotyczące jakości życia. Autorzy publikacji wskazali na podobne wyniki w grupie ABE+HT oraz HT (zbliżone wartości numeryczne dla obu porównywanych interwencji przez cały okres badania).

Szczegóły przedstawiono na rysunkach poniżej.



Rys. 3. Wynik ogólny w skali FACT-B

BL – początek badania; ET - hormonoterapia, endocrine therapy; LS – najmniejsze kwadraty z modelu efektów mieszanych; SE – błąd standardowy.



Rys. 4. Wyniki w skali FACIT-F

BL – początek badania; ET - hormonoterapia, endocrine therapy; LS – najmniejsze kwadraty z modelu efektów mieszanych; SE – błąd standardowy.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej zaprezentowano wyniki dodatkowej analizy — AFU1, z datą odcięcia: 1 kwietnia 2021 r. i medianą okresu obserwacji wynoszącą 24 miesiące. Wnioskodawca przedstawił wyłącznie punkty końcowe dotyczące co najmniej 15% badanych. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT.

AE's ogółem raportowano u niemal wszystkich pacjentów stosujących ABE + HT (98%) i u większości pacjentów w grupie kontrolnej (HT: 89%), a różnice obserwowane między porównywanymi grupami (tj. ABE + HT vs HT) były istotne statystycznie. Również częstość występowania AE's 3. stopnia nasilenia ogółem była istotnie statystycznie większa u pacjentów otrzymujących ABE + HT niż HT (odpowiednio: 46% vs 15%).

W ramach wszystkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 15% uczestników badania, stosowanie ABE w skojarzeniu z HT wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą wystąpienia danego działania niepożądanego, z wyjątkiem bólu stawów, w ramach którego występowało istotnie statystycznie mniejsze ryzyko w przypadku stosowania ABE + HT w porównaniu z HT.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa, mediana obserwacji: 24 mies.

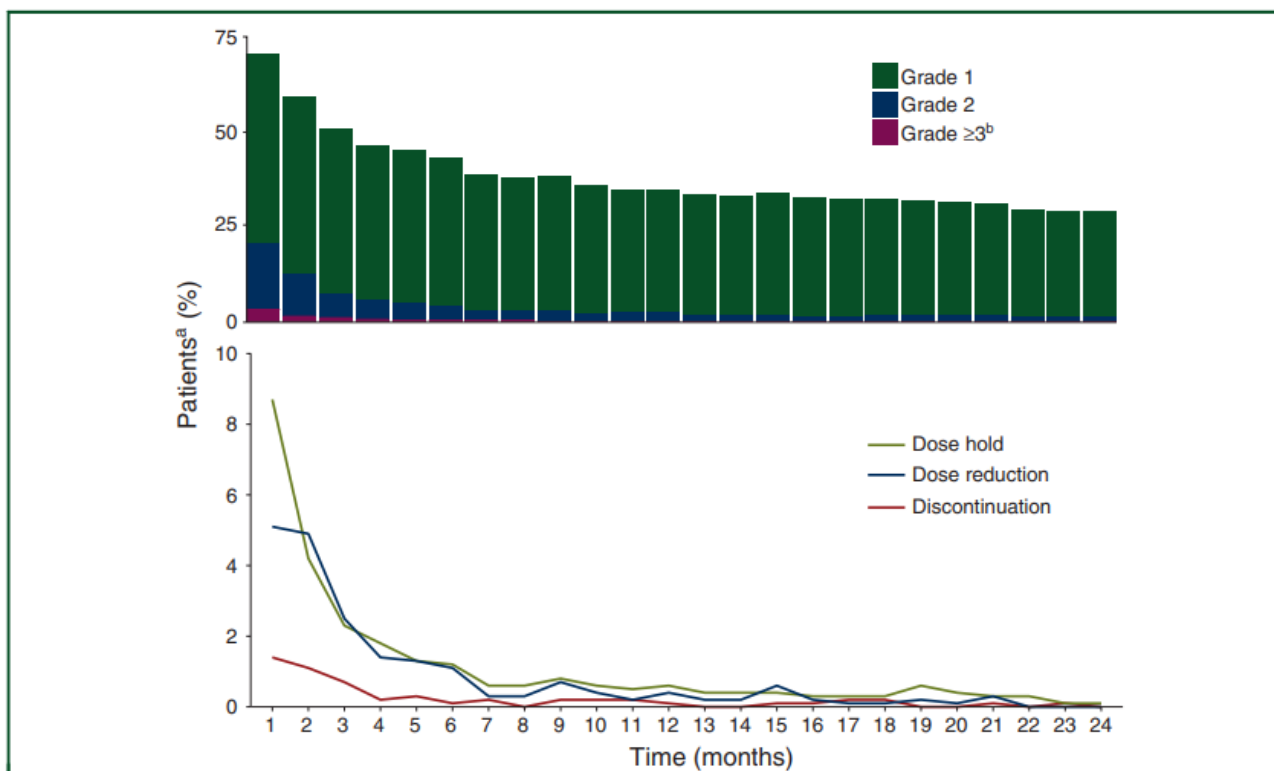
AE's	ABE + HT N=2791; n (%)	HT N=2800; n (%)	OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)
AE's ogółem	2745 (98,4%)	2486 (88,8%)	7,54 (5,51; 10,32)	9,57 (8,31; 10,83)	10,45 NNH (9,24; 12,04)
biegunka	2331 (83,5%)	242 (8,6%)	53,56 (45,40; 63,20)	74,88 (73,15; 76,60)	1,34 NNH (1,31; 1,37)
neutropenia	1278 (45,8%)	157 (5,6%)	14,22 (11,91; 16,98)	40,18 (38,15; 42,22)	2,49 NNH (2,37; 2,62)
zmęczenie	1133 (40,6%)	499 (17,8%)	3,15 (2,79; 3,56)	22,77 (20,46; 25,08)	4,39 NNH (3,99; 4,89)
leukopenia	1049 (37,6%)	186 (6,6%)	8,46 (7,16; 10,00)	30,94 (28,92; 32,96)	3,23 NNH (3,03; 3,46)
ból brzucha	992 (35,5%)	275 (9,8%)	5,06 (4,37; 5,86)	25,72 (23,63; 27,81)	3,89 NNH (3,60; 4,23)
nudności	824 (29,5%)	252 (9,0%)	4,24 (3,64; 4,94)	20,52 (18,53; 22,52)	4,87 NNH (4,44; 5,40)
ból stawów	742 (26,6%)	1060 (37,9%)	0,59 (0,53; 0,67)	-11,27 (-13,70; -8,84)	8,87 NNT (7,30; 11,31)
niedokrwistość	681 (24,4%)	104 (3,7%)	8,37 (6,75; 10,36)	20,69 (18,94; 22,43)	4,83 NNH (4,46; 5,28)
ból głowy	546 (19,6%)	421 (15,0%)	1,37 (1,20; 1,58)	4,53 (2,55; 6,51)	22,09 NNH (15,37; 39,25)

wymioty	491 (17,6%)	130 (4,6%)	4,38 (3,59; 5,36)	12,95 (11,34; 14,56)	7,72 NNH (6,87; 8,82)
uderzenia gorąca	427 (15,3%)	643 (23,0%)	0,61 (0,53; 0,69)	-7,67 (-9,72; -5,61)	13,05 NNT (10,29; 17,82)
<b>Zdarzenia niepożądane o 3. stopniu nasilenia w skali CTCAE</b>					
AE's ogółem	1284 (46,0%)	424 (15,1%)	4,77 (4,20; 5,42)	30,86 (28,59; 33,14)	3,24 NNH (3,02; 3,50)
biegunka	218 (7,8%)	6 (0,2%)	39,45 (17,50; 88,94)	7,60 (6,59; 8,61)	13,16 NNH(11,62; 15,18)
neutropenia	527 (18,9%)	19 (0,7%)	34,07 (21,49; 54,03)	18,20 (16,72; 19,69)	5,49 NNH (5,08; 5,98)

\* dla wszystkich punktów końcowych, dla przedziałów ufności OR i RD wartość p wynosiła <0,0001

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w grupie ABE była biegunka, występowała u 83,5% pacjentów w porównaniu do 8,6% pacjentów w grupie stosujących wyłącznie HT. Autorzy publikacji wskazali, iż AE's 2/3 stopnia występowały głównie w ciągu pierwszych 3 miesięcy (pierwszy: 20,5%; drugi: 12,1%; trzeci: 7,3%), a większość z nich była krótkotrwała (mediana czasu trwania 7 dni) i nie nawracała. Biegunkę leczono głównie lekami przeciwbiegunkowymi (79%), a <25% pacjentów wymagało modyfikacji dawki. Pomimo, że 30% pacjentów zgłosiło biegunkę stopnia 1 w drugim roku leczenia, modyfikacji dawki ABE dokonano 0,6% pacjentów. Odstawienie ABE z powodu biegunki wystąpiło u 5,3% pacjentów.

Na poniższym rysunku przedstawiono odsetek pacjentów doświadczających biegunki z wyróżnieniem stopnia nasilenia w skali GRADE oraz dodatkowo podejmowane działania mające na celu zwalczanie występowania biegunki w czasie.



Rys. 5. Leczenie biegunki – badanie monachE (Rugo 2022).

<sup>a</sup> W analizie w celu oszacowania odsetka pacjentów doświadczających zdarzenia niepożądanego wykorzystano dla każdego miesiąca liczbę narażonych pacjentów.

<sup>b</sup> W trakcie badania nie odnotowano biegunki o nasileniu G4 lub G5 w skali GRADE.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii. Odnalezione opracowania wtórne omówiono w rozdziale 4.3. niniejszej AWA.

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

**Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Verzenios** (ostatnia aktualizacja 21.04.2022 r.)

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Verzenios, do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) występujących po leczeniu abemacyklibem należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia (obejmują wszystkie zgłoszone terminy zalecane dla kategorii „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” klasyfikacji układów i narządów);
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, limfopenia;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie łaknienia (apetytu);
- zaburzenia układu nerwowego: ból głowy;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie.

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Verzenios na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), a także w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków: European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance), FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) oraz DrugLib. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji, które nie zostały ujęte w ChPL Verzenios, aktualnej na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 18. AKL wnioskodawcy.

Analitik Agencji w dniu 29.11.2022 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie zidentyfikowali żadnych komunikatów bezpieczeństwa, które nie zostałyby ujęte w aktualnych zapisach ChPL Verzenios.

## 4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawcy porównanie bezpośrednio ABE + HT vs HT w ramach leczenia adjuwantowego wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego, raka piersi, wiązało się z istotną statystycznie przewagą ABE. Wykazano ponad 30 % redukcję ryzyka choroby inwazyjnej [HR=0,68 (95%CI: 0,57 0,81)] oraz przerzutów odległych [HR=0,669 (95%CI: 0,554; 0,809)]. Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji były zbieżne z wyżej opisanymi. W ramach oceny przeżycia całkowitego nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między ocenianymi interwencjami (ABE + HT vs HT: HR=81,8 (95% CI: 79,9; 83,4), ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń (w obu ramionach badania nie osiągnięto mediany OS).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, iż ABE w skojarzeniu z HT wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą wystąpienia wszystkich zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem bólu stawów (u ponad 15% uczestników badania wystąpiły: biegunka, neutropenia, zmęczenie, leukopenia, ból brzucha, nudności, ból stawów, niedokrwistość, ból głowy, wymioty oraz uderzenia gorąca).

Wnioskodawca w przeglądzie opracowań wtórnych włączył 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą. W przeglądach Andrahennadi 2021 oraz Loibl 2021a dokonano jakościowej analizy dostępnych danych

dotyczących leczenia w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi. Nie odniesiono się do skuteczności terapii. Wnioski autorów przeglądu Andrahennadi 2021:

„Terapia hormonalna pozostaje podstawą leczenia profilaktyki pierwotnej i wtórnej HR+ wczesnego raka piersi. Aktualnie dostępne leczenie obejmuje SERM (m.in. tamoksyfen, inhibitory aromatazy, w tym anastrozol, letrozol i eksemestan) oraz SERD (np. fulwestrant). Ostatnie dane wykazały sprzeczne wyniki dot. stosowania adiuwantowej terapii inhibitorami CDK 4/6 w połączeniu z HT u kobiet z rakiem piersi wysokiego ryzyka. Połączenie inhibitorów aromatazy lub fulwestrantu i inhibitora CDK 4/6 jest aktualnie standardowym wstępnym leczeniem pacjentów z HR+ rakiem piersi. Optymalna sekwencja różnych ukierunkowanych środków nie jest znana i istnieje potrzeba identyfikacji mechanizmów oporności na obecnie stosowane terapie”.

Wnioski autorów przeglądu Loibl 2021a dotyczyły konieczności indywidualizacji terapii.

Natomiast w przeglądzie systematycznym Agostinetti 2021 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dodania inhibitorów kinazy 4/6 zależnej od cyklin do adiuwantowej u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi. Wyniki przeglądu systematycznego przedstawiono zbiorczo, bez wyszczególnienia na konkretne substancje. Wnioski autorów przeglądu: „dodawanie adiuwantu CDK4/6 pacjentom z wczesnym rakiem piersi HR+ / HER2- było związane z tendencją w kierunku korzyści w ramach DFS, jednocześnie przy wzroście ryzyka wystąpienia toksyczności i przerwania leczenia. Do zmiany praktyki klinicznej konieczne są wyniki dla dłuższego okresu obserwacji u tych pacjentów”.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy było „określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne leku Verzenio (substancja czynna abemacyklib) w leczeniu wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. hormone receptor, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu”.

W ramach analizy ekonomicznej wskazano, iż komparatorem dla abemacyklibu (ABE) stosowanego w skojarzeniu z hormonoterapią jest hormonoterapia (HT), w ramach której stosowane są:

- anastrozol;
- letrozol;
- tamoksyfen.

Analizę ekonomiczną wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). Analizę przeprowadzono w [redacted] Jako uzasadnienie wnioskodawca wskazał, iż „Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (ang. health technology assessment, HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta”.

„Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu wykonanego w programie MS Excel przez firmę Pharmerit Open Health na zlecenie Wnioskodawcy i dostosowanego do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych (...)”, dostosowano koszty: leków, podania leków, kwalifikacji do leczenia i monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia po progresji choroby, opieki terminalnej, hospitalizacji oraz najlepszego leczenia podtrzymującego.

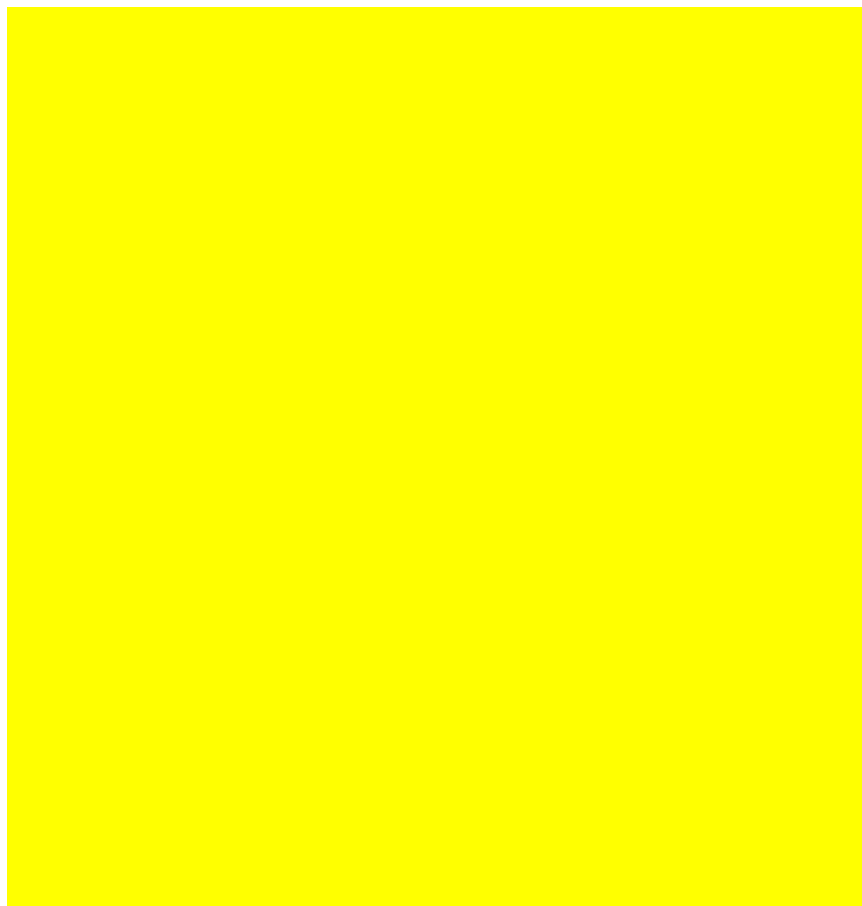
„Traktując parametryzację prawdopodobieństwa zdarzeń klinicznych jako integralną część modelu, nie zmieniano wartości tych parametrów w adaptowanym modelu.

Strukturę modelu oparto na wynikach przeglądu literatury w zakresie metod modelowania poprzednich modeli we wczesnym raku piersi w populacji pacjentów HER2+, ścieżce leczenia pacjentów z wczesnym rakiem piersi, dostępności danych z badania monarchE, jak również opiniach ekspertów.”

W modelu uwzględniono następujące, [redacted] stany zdrowia:

- czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (ang. invasive disease-free survival, IDFS) [redacted]
- nawrót choroby bez przerzutów (ang. non-metastatic recurrence, NMR) [redacted]
  - drugi pierwotny nowotwór (ang. second primary neoplasm) [redacted]

- nawrót lokoregionalny/kontralateralny [redacted]
- remisja;
- nawrót choroby z przerzutami (ang. metastatic recurrence) – modelowany jako stan absorbujący;
- zgon – modelowany jako stan absorbujący.



Ryc. 5. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy



### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie [redacted]



#### Użyteczności stanów zdrowia





### Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:






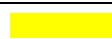
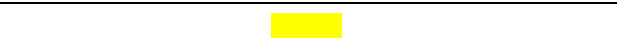

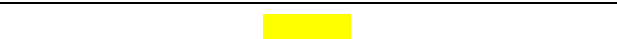
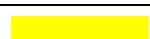
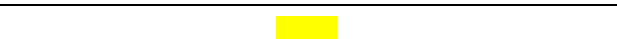



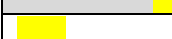
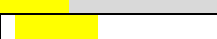







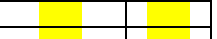
- koszty leków;
- koszty podania;
- koszty monitorowania;
- koszty hospitalizacji;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (uwzględniono leczenie następujących AEs: zwiększoną aktywnością ALT, AST, GGT, anemię, biegunki, leukopenię, limfopenię, trombocytopenię, neutropenię, nudności, zmęczenie, duszności, zapalenie jamy ustnej, nadciśnienie, hipoglikemię, ból brzucha oraz chorobę zakrzepowo-zatorową);
- koszty najlepszego leczenia podtrzymującego;
- koszty opieki terminalnej.
- „W przypadku leków stosowanych w skojarzeniu z abemacyklibem, średni koszt substancji czynnej wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen detalicznych preparatów zawartych w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków na 1 marca 2022 r. [MZ 2022] oraz ich udziałów w rynku według danych NFZ za okres: styczeń — grudzień 2021 r. [DGL 2021]. Udział poszczególnych substancji czynnych w leczeniu skojarzonym przyjęto na podstawie badania monarchE [Johnston 2020 (monarchE)]”.
- 
- Dawkowanie chemioterapii w stadium zaawansowanym choroby przyjęto na podstawie polskich wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi dotyczących.”
- **Dyskontowanie**
- 
- W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 21. Wybrane koszty i założenia w analizie podstawowej – podsumowanie

Parametr		Wartość / założenie				Źródło
Charakterystyka pacjentów						
						
						
						
Skuteczność						
						
						
						

Parametr		Wartość / założenie		Źródło	
Użyteczności	wartości				
	Utrata użyteczności związana z wiekiem				
	Utrata użyteczności związana z AEs				
Koszty					
ABE + HT	ABE	dawka		założenie wnioskodawcy	
		cena	Koszt opakowania Koszt opakowania		
	HT	anastrozol	dawka	1 mg	Badanie monarchE
			koszt DDD	Perspektywa NFZ: 1,84 PLN; perspektywa wspólna: 2,08 PLN	Obwieszczenie MZ z 21.02.2022 r.
		letrozol	dawka	2,5 mg	Badanie monarchE
			koszt DDD	Perspektywa NFZ: 1,84 PLN; perspektywa wspólna: 1,94 PLN	Obwieszczenie MZ z 21.02.2022 r.
		tamoksyfen	dawka	20 mg	Badanie monarchE
			koszt DDD	Perspektywa NFZ: 0,46 PLN; perspektywa wspólna: 0,46 PLN	Obwieszczenie MZ z 21.02.2022 r.
HT	anastrozol, koszt za 1 mg		Perspektywa NFZ: 1,84 PLN; perspektywa wspólna: 2,08 PLN	Obwieszczenie MZ z 21.02.2022 r., raport refundacyjny NFZ (DGL 2021)	
	letrozol, koszt opakowania		Perspektywa NFZ: 55,32 PLN; perspektywa wspólna: 58,23 PLN		
	tamoksyfen, koszt opakowania		Perspektywa NFZ: 13,84 PLN; perspektywa wspólna: 13,84 PLN		
Koszt podania leków		doustne	0 PLN	założenie wnioskodawcy	
		domięśniowo	chemioterapia dożylna: 390,00 PLN kwas zoledronowy: 181,00 PLN fulwestrant: 181,00 PLN	Zarządzenie NFZ Nr 17/2022/DGL	
Koszty pozostałych leków		Tabela nr 26. oraz tabela nr 27. AE wnioskodawcy		Badanie monarchE, Obwieszczenie MZ z 21.02.2022 r., raport refundacyjny NFZ	

Parametr	Wartość / założenie	Źródło
		(DGL 2021), strona mp.pl
Koszty kwalifikacji do programu lekowego	596,00 PLN	2021_129_dsoz, 2019_182_DSOZ
Koszty monitorowania terapii ABE	75,00 PLN	nie wskazano

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	ABE + HT	HT	ABE +HT	HT
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie abemacyklibu w skojarzeniu w hormonoterapią (anastrozol, letrozol, tamoksyfen) w miejsce hormonoterapii (anastrozol, letrozol, tamoksyfen) jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania ABE + HT vs HT, z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] a z perspektywy wspólnej wyniósł: [redacted].

Wartości te, [redacted]

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- z perspektywy NFZ, [redacted]
  - dla leku Verzenios (abemacyklib) 50 mg: [redacted]
  - dla leku Verzenios (abemacyklib) 100 mg: [redacted]
  - dla leku Verzenios (abemacyklib) 150 mg: [redacted]
- z perspektywy wspólnej, [redacted]
  - dla leku Verzenios (abemacyklib) 50 mg: [redacted]
  - dla leku Verzenios (abemacyklib) 100 mg: [redacted]
  - dla leku Verzenios (abemacyklib) 150 mg: [redacted]

Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy badania RCT, w którym wykazano przewagę ABE + HT nad HT w populacji docelowej (badanie monarchE), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

<sup>1</sup> aktualna wartość progu: 175 926 PLN/QALY

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania ABE + HT vs HT testowano następujące parametry i założenia

[Redacted content]

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie spowodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki, które oznaczają zmianę wnioskowania. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 12.3. AE wnioskodawcy.

Tabela 26. Wybrane wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru	Perspektywa NFZ
		ICUR [PLN/QALY]
Wyniki analizy podstawowej		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, największy wpływ na koszty inkrementalne związane ze stosowaniem ABE + HT w miejsce HT miało uwzględnienie

[Redacted content]

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. 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	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz również weryfikacja spójności wyboru komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku – rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto [REDAKTOWANE]
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 do analizy włączono dane z innych źródeł niż odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnego zestawu użyteczności spośród odnalezionych.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono scenariuszową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 4. AE wnioskodawcy):

- nie wskazano.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy dla porównania ABE + HT z HT wykonano analizę kosztów-użyteczności. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy (wyboru dokonano na podstawie wyników uzyskanych z bezpośredniego badania klinicznego dla ocenianej interwencji).

Nie zidentyfikowano istotnych błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu ekonomicznym.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres pozostałych danych wejściowych do modelu. Omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych pozostałych danych oraz założeń.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych.

Należy jednakże zauważyć, iż w ramach AKL wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ABE + HT względem HT [redacted]. Ograniczenia wskazane w ramach AKL mogą wpływać na ograniczenie wiarygodności oszacowanych wyników CUA.

Wnioskodawca w swojej analizie przyjął, iż koszt podania leków w postaci doustnej będzie zerowy: „Przyjęto, że lek jest wydawany w trakcie wizyty w trybie ambulatoryjnym związanym z monitorowaniem w programie lekowym”. Należy jednak zauważyć, iż w ramach oszacowań kosztów monitorowania w ramach Programu Lekowego leczenia abemacyklibem, wnioskodawca nie uwzględnił kosztów wizyt w trybie ambulatoryjnym, a jedynie koszty wykonania samych badań (morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów), ALT, GPT, AST i bilirubina całkowita), wykonywanych „co 2 tygodnie przez pierwsze dwa miesiące, a następnie co miesiąc”. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ 162/2020/DGL z 30 grudnia 2021 r. podawanie lub wydanie leku powinno być rozliczane w ramach świadczeń wykonywanych w trybie ambulatoryjnym. Ze względu na nieznaczący wpływ na wyniki analizy analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych w tym zakresie.

W AE wnioskodawcy uwzględniono obwieszczenie MZ aktualne na dzień złożenia wniosku (tj. obwieszczenie MZ z 21.02.2022 r.). Ostatnia zmiana obwieszczenia nastąpiła po dacie złożenia wniosku (aktualne Obwieszczenie MZ: z dnia 20.12.2021 r.), jednakże nie miała ona istotnego wpływu na wyniki przedstawione w AE wnioskodawcy oraz nie wpłynęły na zmianę wnioskowania AE.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację zewnętrzną i wewnętrzną, w celu ujawnienia ewentualnych błędów modelu.

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca przeprowadził następujące działania: obserwacja, w jaki sposób seria zmian i testów wpływa na wyniki modelu, w przypadku kolejnych aktualizacji modelu przeprowadzono kontrole jakości, aby upewnić się, że dane wejściowe do modelu są zgodne z danymi zawartymi w raporcie i w modelu. Powtórzono testy logiczne, aby upewnić się, że model jest rzeczywiście funkcjonalny. „Nie przeprowadzono pełnej walidacji struktury i założeń modelu, ponieważ struktura nie uległa zmianie w stosunku do danych IA2”.

Wnioskodawca wskazał, iż walidację wewnętrzną przeprowadziła osoba niezaangażowana w opracowanie AE wnioskodawcy, „aby zminimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia błędów programistycznych”, ponadto „do wsparcia wewnętrznego procesu walidacji wykorzystano także wewnętrzną *”listę kontrolną weryfikacji i walidacji modelu ekonomicznego”*.”

W ramach walidacji zewnętrznej, wnioskodawca skonsultował projekt modelu oraz kluczowe założenia kliniczne i strukturalne AE z ekspertami klinicznymi (jednym zewnętrznym i trzema wewnętrznymi) i z jednym zewnętrznym ekspertem ds. ekonomii zdrowia.

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego, nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych odpowiadających wnioskowanemu wskazaniu i interwencji.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu 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

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że we wnioskowanej populacji stosowanie ABE + HT w miejsce HT niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ, wspólnej), [REDACTED]

Największy wpływ na wyniki AE miało uwzględnienie w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości [REDACTED]

W ramach wyszukiwania własnego, analitycy Agencji nie odnaleźli analiz ekonomicznych, które kwalifikowałyby się do włączenia do AE wnioskodawcy.

## 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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było „określenie wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia leku Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym (adjuwantowym) leczeniu, wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. hormone receptor, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią”.

Analizę wnioskodawcy wykonano z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym (okres obowiązywania decyzji o refundacji): od 1 września 2023 r. do 1 września 2025

W AWB wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący odzwierciedlał sytuację, w której abemacyklib nie jest refundowany przez płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu: założono brak stosowania wnioskowanej technologii oraz stosowanie tamoksyfenu (TAM) lub niesteroidowy inhibitor aromatazy (NSAI): anastrozol (ANA) lub letrozol (LTZ).

W scenariuszu nowym założono, że abemacyklib będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z analizowanej populacji w ramach terapii adjuwantowej i będzie podawany w skojarzeniu z hormonoterapią. Przyjęto, że wprowadzenie refundacji ABE nie wpłynie na rozszerzenie liczebności populacji oszacowanej dla scenariusza istniejącego.

Różnice między ww. scenariuszami wyznaczyły inkrementalne wydatki płatnika.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania wariacie podstawowym oraz minimalnym i maksymalnym, różniące się założeniami dotyczącymi wielkości populacji i udziałów w rynku.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z HR+, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, u których zastosowano leczenie operacyjne.

W scenariuszu podstawowym AWB wnioskodawcy, liczebność populacji docelowej szacowano na podstawie liczebności populacji Polski zaczerpniętej z danych Głównego Urzędu Statystycznego populacja Polski z 2020 r. Następnie uwzględniono roczną zachorowalność na raka piersi w Polsce (Globocan 2020) oraz

Szczegóły wraz z źródłami uwzględnionych w AWB wnioskodawcy danych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 28. Parametry i źródła danych wykorzystanych do oszacowania liczebności populacji docelowej w AWB wnioskodawcy (analiza podstawowa)**

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja Polski w 2020 r.	38 265 013	Rocznik Demograficzny 2021
Zachorowalność na raka piersi	0,07%	Globocan 2020



Udziały poszczególnych schematów leczenia, [REDAKTOWANE]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Założenia dotyczące udziałów w rynku ABE**

Parametr	I rok refundacji	II rok refundacji	Źródło
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W ramach analizy wariantów minimalnego i wariantu maksymalnego uwzględniono [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] – szczegóły opisano w rozdz. 2.2.2. i 2.2.3. AWB wnioskodawcy.

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do leczenia,
- koszty monitorowania terapii.

Wnioskodawca wskazał, że „pominięto koszty zdarzeń niepożądanych ze względu na ich niewielki koszt w porównaniu do kosztów leków”.

„W przypadku leków stosowanych w skojarzeniu z abemacyklibem, średni koszt substancji czynnej wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen detalicznych preparatów zawartych w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków na 1 marca 2022 r. [MZ 2022] oraz ich udziałów w rynku według danych NFZ za okres: styczeń — grudzień 2021 r. [DGL 2021]. Udział poszczególnych substancji czynnych w leczeniu skojarzonym przyjęto na podstawie badania monarchE [Johnston 2020 (monarchE)]”.

Pozostałe dane dotyczące oszacowania kosztów opisano w rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA oraz w rozdz. 3. AWB wnioskodawcy.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

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

**Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty pozostałe	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty sumaryczne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

Wydatki te z perspektywy NFZ wyniosą:

Natomiast z perspektywy wspólnej wyniosą:

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W oszacowaniach wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 2-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi i wskazał, że wynika on z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Zaproponowany horyzont czasowy analizy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT 2016.
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?	?	Określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez ABE nie jest możliwe (patrz. też rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	ABE nie jest aktualnie refundowany w analizowanym wskazaniu, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się jego przyszła sprzedaż.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Deklarowana we wniosku ilość opakowań nie jest spójna ze skazywanym we wniosku poziomem sprzedaży i nie pokryje zapotrzebowania na lek Verzenios (abemacyklib) dla oszacowanej wielkości populacji, stosującej ABE w scenariuszu nowym AWB wnioskodawcy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowana substancja miałaby być dostępna w ramach istniejącej grupy limitowej: 1210.0, <i>Abemacyklib</i> .
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę w wariantach: minimalnym i maksymalnym.

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

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 6. AWB wnioskodawcy):

- „Pominięto koszty zdarzeń niepożądanych ze względu na ich niewielki koszt w porównaniu do kosztów leków. Pominięto także zgony, ze względu na ich niewielką ilość i ponieważ ich uwzględnienie spowoduje, że mniejsze byłyby łączne koszty i koszty inkrementalne, więc pominięcie jest zabiegiem konserwatywnym z punktu widzenia wyników.”
- „Przyszłe udziały abemacyklibu w rynku leków w scenariuszu nowym zostały określone na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę i są to wartości z ograniczoną niepewnością. Oszacowanie liczebności pacjentów opracowano na podstawie danych literaturowych i jest związane z ograniczeniami wynikającymi z niepewnością parametrów epidemiologicznych. Niemniej założenia były testowane w ramach wariantów analizy, a w scenariuszu podstawowym przyjęto konserwatywne założenia dla kluczowych parametrów.”

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analicyści Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W AWB wnioskodawcy wskazano ograniczenia mogące mieć istotny wpływ na wyniki tejże analizy (przedstawiono je również w rozdz. 6.3. niniejszej AWA). Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.


Należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z oszacowaną w ramach AWB liczebnością populacji docelowej. W ramach analizy wrażliwości,



W oszacowaniach liczebności populacji docelowej nie uwzględniono



Natomiast eksperci, ankietyowani przez Agencję, wskazali, iż liczba nowych rocznych zachorowań wśród dorosłych pacjentów na wczesnego HR- dodatniego, HER2- ujemnego raka piersi może wynosić 2 000-3 000.

Wnioskodawca przyjął arbitralne założenie dotyczące udziałów w rynku wnioskowanej technologii po objęciu jej refundacją. W ramach analizy wrażliwości  jednak nie przedstawiono żadnego uzasadnienia przyjętych wartości.

Założony przez wnioskodawcę poziom odpłatności oraz włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej są prawidłowe.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy – koszty inkrementalne**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy				
Wariant minimalny				
Wariant maksymalny				

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, iż uwzględnienie

Przyjęcie większych

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartych na przyjętych założeniach wnioskodawcy.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził wyłącznie analizę wariantów skrajnych:

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach rozwiązania pozwalającego na rekompensatę wydatków płatnika publicznego wykazanych w AWB wnioskodawcy, zaproponowano obniżenie limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych: paliwizumabu, tocilizumabu, dazatynibu, omalizumabu, ekulizumabu, sorafenibu, brentuksymabu vedotinu, alemtuzumabu, certolizumabu pegolu, trastuzumabu emtanzyny, ranibizumabu, pertuzumabu, natalizumabu, panitumumabumu, ipilimumabumu, aglucosidasumu alfa, sekukinumab, octocogu alfa, agalsidasumu beta oraz sunitynibu.

Według wnioskodawcy zaproponowane rozwiązania pozwolą na wygenerowanie oszczędności [REDACTED]

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do treści wnioskowanego programu lekowego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 34. Uwagi do poszczególnych części programu lekowego zgłoszone przez ekspertów klinicznych**

Część programu	Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej- Curie Państwowy Instytut Badawczy Oddział Gliwice	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	Dr n. med. Michał Wiśniewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka, Bydgoszcz
Kryteria wyłączenia z programu	Bez uwag	Bez uwag	“Punkt 4, podpunkt 3), brzmiący: 3) Wystąpienie toksyczności leczenia będącej zagrożeniem życia według kryteriów obowiązującej klasyfikacji CTC-AE w mojej opinii jest niejasny i sprzeczny z podpunktem 4) i powinien zostać usunięty. Podpunkt 4) w sposób właściwy określa możliwość kontynuacji lub zakończenia terapii w przypadku wystąpienia toksyczności leczenia.
Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi	Bez uwag	Bez uwag	Zapis w podpunkcie a) „(1 cykl leczenia trwa 4 tygodnie)” jest zbędny. W podpunkcie a) znajduje się jednoznaczna informacja, jak maksymalnie długo może trwać leczenia abemacyklibem i jest to informacja wystarczająca
Wykaz badań przy kwalifikacji (Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi)	Bez uwag	Bez uwag	Podpunkt g)“(stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed-i okołomenopauzalnym –tylko w przypadku leczenia inhibitorami CDK4/6)” jest zbędny. W punkcie 2 kolumny dotyczącej dawkowania znajduje się zapis: „U kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną inhibitorem aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). „Ze względu na powyższy zapis, wykonywanie badania stężenia hormonów nie ma żadnego znaczenia dla podejmowania decyzji o dołączeniu agonisty LHRH, zwiększa koszty i jest nieuzasadnione. Badanie stężenia hormonów płciowych przy kwalifikacji do leczenia inhibitorem CDK4/6 w przypadku pacjentek z przerzutowym rakiem piersi ER+, HER2-z tego samego powodu nie ma uzasadnienia i w mojej opinii jest zbędne.
Monitorowanie leczenia (Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi)	“Brak zapisu; oznaczenie stężenia estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym w trakcie leczenia abemacyklibem.”	“Mammografia jest wykonywana standardowo – nie wydaje się konieczne opisywanie tego punktu w programie. “	Bez uwag

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) we wskazaniu zgodnym z zaproponowanym programem lekowym, tj. w leczeniu adjuwantowym HR+, HER2 ujemnego wczesnego raka piersi, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 1.12.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych verzenios i abemacyklib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na pozytywne dowody badań klinicznych, które potwierdzają, że leczenie abemacyklibem i terapią hormonalną wydłuża czas wolny od choroby w porównaniu z samą terapią hormonalną.

Tabela 35. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	Dorośli pacjenci z HR+, HER-2 ujemnym wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu (abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną stosowany w ramach terapii adjuwantowej)	<p><u>Rekomendacja: pozytywna</u></p> <p>Lek Verzenios (abemacyklib) jest rekomendowany do stosowania w skojarzeniu z terapią hormonalną jako terapia adjuwantowa w HR+, HER-2 ujemnym wczesnym raku piersi u dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, zdefiniowanego przez następujące cechy kliniczne i patologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zajęte co najmniej 4 węzły chłonne pachowe, lub</li> <li>• zajęte 1 do 3 węzłów chłonnych pachowych i co najmniej jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>- choroba w stadium 3 lub</li> <li>- wiekość guza pierwotnego: co najmniej 5 cm.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Leczenie adjuwantowe ma na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu raka po operacji. Chemioterapia, po której następuje hormonoterapia, jest standardowym postępowaniem w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi z HR+, HER2-ujemnego, z przerzutami do węzłów chłonnych, obciążonego wysokim ryzykiem nawrotu. Abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną to kolejna opcja leczenia uzupełniającego.</p> <p>Dowody z badań klinicznych wskazują, że leczenie uzupełniające abemacyklibem i terapią hormonalną wydłuża czas wolny od choroby w porównaniu z samą terapią hormonalną, szczególnie w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu.</p> <p>Autorzy rekomendacji wskazali na brak pewności dotyczącej okresu utrzymania się korzyści ze stosowania abemacyklibu stosowanego w skojarzeniu z terapią hormonalną, spowodowaną trwającym procesem gromadzenia danych dotyczących skuteczności tej technologii.</p> <p>Wskazano także na niepewności związane z szacowaną efektywnością kosztową abemacyklibu. Autorzy rekomendacji uznali jednakże, iż oszacowania w wariancie prawdopodobnym mieszczą się w progu opłacalności.</p>
SMC 2022	Terapia hormonalna w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi HR+, HER-2 ujemnym z przerzutami do węzłów	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Lek Verzenios został dopuszczony do użytku w NHS Scotland w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi z HR+, HER-2 ujemnym z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem nawrotu. U kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	chłonnych, z wysokim ryzykiem nawrotu	<p>hormonalną inh bitorem aromatazy należy łączyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W otwartym, randomizowanym badaniu III fazy dodanie abemacyklbu do adiuwantowej terapii hormonalnej poprawiło przeżycie wolne od inwazyjnej choroby (IDFS) w porównaniu z samą terapią hormonalną u pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych oraz wysokim ryzykiem nawrotu. Kohorta badanych pacjentów z co najmniej czterema zajętymi węzłami chłonnymi pachowymi lub od jednego do trzech zajętych węzłów chłonnych pachowych oraz chorobą stopnia 3 i/lub guzem o wielkości <math>\geq 5</math> cm potwierdziła dowody dotyczące pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu w praktyce klinicznej. Bezpieczeństwo stosowania abemacyklbu jako dodatku do terapii hormonalnej w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi nie wzbudziło żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu z jego stosowaniem w raku piersi z przerzutami. Wprowadzenie abemacyklbu we wczesnym stadium raka piersi stanowiłoby dodatkowe leczenie w stosunku do adiuwantowej terapii hormonalnej, które może zmniejszyć ryzyko nawrotu choroby. Abemacyklb wymagałby dawkowania dwa razy dziennie przez 2-letni okres leczenia.</p>
G-BA 2022	Wczesny rak piersi HR+, HER-2 ujemny z wysokim ryzykiem wznowy (leczenie skojarzone z terapią endokrynową)	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>G-BA podjęła decyzję o dodatkowej korzyści podczas leczenia abemacyklbem w skojarzeniu z terapią hormonalną wczesnego raka piersi HR+, HER-2 ujemnym z wysokim ryzykiem wznowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiet w okresie przedmenopauzalnym: niewielka dodatkowa korzyść;</li> <li>• kobiet w okresie pomenopauzalnym: dodatkowa korzyść nie została udowodniona;</li> <li>• mężczyzn: dodatkowa korzyść nie została udowodniona.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W populacji kobiet przed menopauzą, wyniki badania MONARCH-E wskazują na niewielką dodatkową korzyścią stosowania abemacyklbu w skojarzeniu z terapią hormonalną w porównaniu z terapią hormonalną: brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w zakresie OS, istotnie statystycznie mniej nawrotów w grupie abemacyklb + hormonoterapia w porównaniu z grupą otrzymującą hormonoterapię, brak możliwości wnioskowania o istotności statystycznej różnic między porównywanymi grupami w zakresie jakości życia, istotna przewaga abemacyklbu + hormonoterapii w porównaniu z hormonoterapią jest równoważona występowaniem istotnych zdarzeń niepożądanych w grupie abemacyklb + hormonoterapia. Rekomendacja G-BA dla tej populacji obowiązuje do 1.07.2025 r.</p> <p>W populacji kobiet po menopauzie, wyniki badania MONARCH-E wskazują na brak udowodnionej dodatkowej korzyści ze stosowania abemacyklbu w skojarzeniu z terapią hormonalną w porównaniu z terapią hormonalną: brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w zakresie OS, istotnie statystycznie mniej nawrotów w grupie abemacyklb + hormonoterapia w porównaniu z grupą otrzymującą hormonoterapię, istotne statystycznie różnice na niekorzyść abemacyklbu + hormonoterapia względem hormonoterapii w zakresie jakości życia (jednak autorzy rekomendacji wskazują, iż nie można jednak wnioskować, że skutki są istotne), istotna przewaga abemacyklbu + hormonoterapii w porównaniu z hormonoterapią jest równoważona występowaniem istotnych zdarzeń niepożądanych w grupie abemacyklb + hormonoterapia. Rekomendacja G-BA dla tej populacji obowiązuje do 1.07.2025 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W odniesieniu do populacji mężczyzn, autorzy rekomendacji G-BA wskazują, iż ze względu na małą liczbę pacjentów w badaniu MONARCH-E nie ma wystarczającej bazy danych do oceny dodatkowej korzyści ze stosowania abemacyklbu w skojarzeniu z hormonoterapią w tej grupie pacjentów.</li> </ul>
CADTH 2022	Leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi HR+ i HER2 ujemnego bez przerzutów do węzłów chłonnych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby na podstawie cech kliniczno-patologicznych i wynikiem Ki-67 co najmniej 20%	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>CADTH zaleca refundację abemacyklbu w połączeniu z terapią hormonalną w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi HR+, HER2-ujemnym. Leczenie produktem abemacyklbem w połączeniu z terapią hormonalną należy rozpocząć u chorych, którzy mają: potwierdzony HR-dodatni, HER2-ujemny, resekcyjny inwazyjny wczesny rak piersi bez przerzutów oraz spełniają 1 z poniższych warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• patologiczne zajęcie nowotworu w <math>\geq 4</math> ipsilateralnych pachowych węzłach chłonnych</li> <li>• patologiczne zajęcie guzem</li> <li>• patologiczne zajęcie przez nowotwór od 1 do 3 ipsilateralnych węzłów chłonnych pachowych oraz co najmniej 1 z następujących kryteriów:</li> <li>• choroba stopnia 3</li> <li>• wielkość guza pierwotnego <math>\geq 5</math> cm</li> </ul> <p>Pacjenci, którzy przyjmą lek Verzenio nie mogą mieć choroby przerzutowej, zapalnego raka piersi oraz przed rozpoczęciem leczenia nie mogli przyjmować inh bitora CDK4/6.</p>



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Na podstawie danych z badania MonarchE wykazano, że abemacykl b w skojarzeniu z terapią hormonalną przynosi statystycznie istotne korzyści w porównaniu z samą terapią hormonalną w zakresie poprawy bezwzględego wzrostu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS) u kobiet i mężczyzn. Eksperti kliniczni, z którymi konsultował się CADTH, zauważyli, że bardzo niewiele metod leczenia opracowanych w ostatnich latach poprawiło przeżywalność lub jakość życia w leczeniu adjuwantowym raka piersi i dlatego istnieje potrzeba leczenia zmniejszającego ryzyko nawrotu i poprawienia wyników przeżycia. Problemy z tolerancją, takie jak bóle stawów i zaburzenia nastroju, są częste w przypadku terapii hormonalnej, szczególnie u kobiet młodych i przed menopauzą. Bardzo pożądane są leki, które mogą wydłużyć czas do nawrotu bez pogorszenia jakości życia. Eksperti kliniczni zauważyli, że abemacykl b jest nowym wskazaniem w tej sytuacji. W przypadku kwalifikujących się pacjentek abemacykl b zostanie dodane do standardowej adjuwantowej terapii hormonalnej z supresją jajników lub bez niej.</p>

Dodatkowo, zgodnie z informacjami agencji walijskiej AWMSG<sup>2</sup>, procedura oceny produktu leczniczego Verzenios (abemacykl b) w skojarzeniu z terapią hormonalną we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z wczesnym rakiem piersi HR+, HER-2 ujemnym, z wysokim ryzykiem wznowy, spełnia kryteria wykluczenia (z tejże oceny) z uwagi na wydaną rekomendację refundacyjną instytucji brytyjskiej – NICE [NICE 2022].

Ponadto, na stronie NCPE<sup>3</sup> odnaleziono informację o zarekomendowaniu przeprowadzenia pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i kosztowej efektywności abemacykl b w skojarzeniu z hormonoterapią w porównaniu z obecnie stosowanym leczeniem standardowym, we wskazaniu: terapia adjuwantowa w leczeniu wczesnego raka piersi HR+, HER-2 ujemnego, z obecnością zmian w węzłach chłonnych. Wskazano, iż oczekiwane jest złożenie analiz HTA przez wnioskodawcę.

<sup>2</sup> <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/abemaciclib-verzenios/> (data dostępu: 12.12.2022 r.)

<sup>3</sup> <https://www.ncpe.ie/drugs/abemaciclib-verzenios-for-adjuvant-hr-positive-her2-negative-node-positive-early-breast-cancer-hta-id-22020/> (data dostępu: 12.12.2022 r.)

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Verzenios (abemacyklib) 50mg, tabletki powlekane, 70 sztuk, kod EAN 05014602500979 Verzenios (abemacyklib) 100mg, tabletki powlekane, 70 sztuk, kod EAN 05014602500986 Verzenios (abemacyklib) 150mg, tabletki powlekane, 70 sztuk, kod EAN 05014602500993		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bulgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

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

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 14.10.2022 r., znak: PLR.4500.849.2022.22.PTO, PLR.4500.848.2022.20.PTO, PLR.4500.847.2022.20.PTO (data wpływu do AOTMiT 14.10.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

Oceniany lek miałby znaleźć się w istniejącej grupie limitowej (1210.0, Abemacyklib), [redacted] Produkt leczniczy Verzenios we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

### Problem zdrowotny

Rak piersi (rak sutka) to nowotwór złośliwy powstający z komórek gruczołu piersiowego, który początkowo rozwija się w obrębie piersi, a w dalszym przebiegu może dawać przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych. Jest to najczęstszy nowotwór złośliwy występujący u kobiet. Rak piersi jest heterogennym nowotworem o różnych cechach biologicznych, rokowaniu i podatności na leczenie.

Wczesny rak piersi (rak piersi w stopniu 0-IIA): guz nie rozprzestrzenił się poza pierś i węzły chłonne pachowe. Nowotwory te są zwykle operacyjne i pierwszym etapem leczenia jest chirurgiczne usunięcie nowotworu, chociaż wielu pacjentów jest poddanych także przedoperacyjnemu (neoadjuwantowemu) leczeniu systemowemu.

Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że nowotwór złośliwy sutka w populacji kobiet stanowił drugą najczęściej występującą przyczynę zgonów (15,1%) na nowotwory złośliwe, zaraz po nowotworze płuc. Ogółem w 2019 roku odnotowano 6 951 (współczynnik umieralności 15,0/100 000) i 83 zgonów z powodu raka piersi, odpowiednio u kobiet i mężczyzn.

Nieleczony rak piersi prowadzi do zgonu. W zależności od cech biologicznych jego tempo wzrostu może być powolne lub szybkie; stopniowo może prowadzić do owrzodzeń skóry, destrukcji gruczołu oraz struktur sąsiednich (np. ściany klatki piersiowej). W przypadku wystąpienia zakażenia lub masywnego krwawienia może dojść do przyspieszonej śmierci. Jeśli chora/y żyje dłużej, pojawiają się przerzuty odległe.

W większości przypadków nawrót choroby występuje w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia. W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu odsetki pięcioletnich przeżyć osiągają 95% dla stopnia I, 50% dla stopnia II, 25% dla III stopnia i maleją do <5% dla IV stopnia zaawansowania, uśredniony odsetek pięcioletnich przeżyć dla Polski wynosi 74%.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla ABE w skojarzeniu z HT wnioskodawca jako technologie alternatywną wskazał HT (tamoksyfen, anastrozol oraz letrozol).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy porównanie bezpośrednio ABE + HT vs HT w ramach leczenia adjuwantowego wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego, raka piersi, wiązało się z istotną statystycznie przewagą ABE. Wykazano ponad 30 % redukcję ryzyka choroby inwazyjnej [HR=0,68 (95%CI: 0,57 0,81)] oraz przerzutów odległych [HR=0,669 (95%CI: 0,554; 0,809)]. Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji były zbieżne z wyżej opisanymi. W ramach oceny przeżycia całkowitego nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między ocenianymi interwencjami (ABE + HT vs HT: HR=81,8 (95% CI: 79,9; 83,4), ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń (w obu ramionach badania nie osiągnięto mediany OS).

### Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, iż ABE w skojarzeniu z HT wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą wystąpienia wszystkich zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem bólu stawów (u ponad 15% uczestników badania wystąpiły: biegunka, neutropenia, zmęczenie, leukopenia, ból brzucha, nudności, ból stawów, niedokrwistość, ból głowy, wymioty oraz uderzenia gorąca).

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy dla porównania ABE + HT z HT wykonano analizę kosztów-żyteczności (CUA) w [REDAKTOWANE]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie abemacyklibu w skojarzeniu w hormonoterapią (anastrozol, letrozol, tamoksyfen) w miejsce hormonoterapii (anastrozol, letrozol, tamoksyfen) jest [REDAKTOWANE]

Oszacowany ICUR dla porównania ABE + HT vs HT, z perspektywy NFZ wyniósł [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] a z perspektywy wspólnej wyniósł: [REDAKTOWANE]

Wartości te, niezależnie od rozpatrywanej perspektywy, [REDAKTOWANE]

Największy wpływ na wyniki AE miało [REDAKTOWANE]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet oszacowano prawdopodobne wydatki wynikające z wprowadzenia do refundacji leku Verzenio w adjuwantowym leczeniu, HR+ i HER2-ujemnego, wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią, zgodnie z proponowanym programem lekowym. Analizę wykonano z perspektywy NFZ i wspólnej, w 2-letnim horyzoncie czasowym. Założono, że Verzenio będzie stosowany w skojarzeniu z aktualnie refundowaną HT.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [REDAKTOWANE] kosztami ponoszonymi zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej. Wydatki te z perspektywy NFZ wyniosą: [REDAKTOWANE]

Natomiast z perspektywy wspólnej wyniosą: [REDAKTOWANE]

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartych na przyjętych założeniach wnioskodawcy.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do zapisów wnioskowanego programu lekowego:

- Dr Wiesław Bal (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazał na brak zapisu w części dotyczącej monitorowania leczenia: „Brak zapisu; oznaczenie stężenia estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym w trakcie leczenia abemacyklibem”;
- Dr Joanna Streb (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) zgłosiła uwagę dotyczącą monitorowania leczenia: „Mammografia jest wykonywana standardowo – nie wydaje się konieczne opisywanie tego punktu w programie”;
- Dr Michał Wiśniewski (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) – wskazał niejasno opisane lub zbędne fragmenty dotyczące kryteriów włączenia do programu, leczenia wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi oraz wykazu badań przy kwalifikacji.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na pozytywne dowody badań klinicznych, które potwierdzają, że leczenie abemacyklibem i terapią hormonalną wydłuża czas wolny od choroby w porównaniu z samą terapią hormonalną.

Dodatkowo, zgodnie z informacjami agencji walijskiej AWMSG, procedura oceny produktu leczniczego Verzenio (abemacyklib) w skojarzeniu z terapią hormonalną we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z wczesnym rakiem piersi HR+, HER-2 ujemnym, z wysokim ryzykiem wznowy, spełnia kryteria wykluczenia (z tejże oceny) z uwagi na wydaną rekomendację refundacyjną instytucji brytyjskiej – NICE [NICE 2022].

Ponadto, na stronie NCPE odnaleziono informację o zarekomendowaniu przeprowadzenia pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i kosztowej efektywności abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią

w porównaniu z obecnie stosowanym leczeniem standardowym, we wskazaniu: terapia adjuwantowa w leczeniu wczesnego raka piersi HR+, HER-2 ujemnego, z obecnością zmian w węzłach chłonnych. Wskazano, iż oczekiwane jest złożenie analiz HTA przez wnioskodawcę.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

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

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

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

Analiza problemu decyzyjnego: brak uwag.

Analiza kliniczna: brak uwag.

Analiza ekonomiczna: brak uwag.

Analiza wpływu na budżet: brak uwag.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Agostinnetto 2021	E. Agostinnetto et. al., CDK4/6 inhibitors as adjuvant treatment for hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer: a systematic review and meta-analysis ESMO Open. 2021 Apr;6(2):100091.
Andrahennadi 2021	Andrahennadi S, et. al. Current Landscape of Targeted Therapy in Hormone Receptor-Positive and HER2-Negative Breast Cancer. Curr Oncol. 2021 May 11;28(3):1803-1822.
Johnston 2020a	Johnston S. R. D., Harbeck N., Hegg R., Toi M. i in., Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE), J Clin Oncol, 38 (34): 3987-3998, 2020.
Johnston 2022	Johnston S, Toi M, O'Shaughnessy I in. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptorpositive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial, Lancet Oncol 2022.
Loibl 2021a	Loibl S., Breast cancer. Lancet. 2021 May 8;397(10286):1750-1769.
Martin 2022	Martin M., Hegg R., Kim SB., et al.: Treatment With Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy in Patients With High-risk Early Breast Cancer Who Received Neoadjuvant Chemotherapy: a Prespecified Analysis of the monarchE Randomized Clinical Trial. JAMA oncology; 2022; Volume 0, Issue 0, pp. 1190-1194.
Paluch-Shimon 2022	Paluch-Shimon S., Neven P., Huober J., et al.: 63P Efficacy and safety results by menopausal status in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in patients with HR+, HER2- high-risk early breast cancer. Annals of oncology; 2022, Volume 33, Issue 0, pp. S151.
Rugo 2021	Rugo H. S., O'Shaughnessy J., Boyle F., Toi M. i in., Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy for High Risk Early Breast Cancer: Safety and Patient-Reported Outcomes From the monarchE Study, Ann Oncol, 2022.
Toi 2022	Toi M, Boyle F, Im YH, Reinisch M, Molthrop D, Jiang Z, Wei R, Sapunar F, Grimes BR, Nabinger SC, Johnston SRD. Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy: Efficacy Results in monarchE Cohort 1. Oncologist. 2022 Nov 7:oyac234.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AGO 2021	Schneeweiss A., et al.: AGO Algorithms for the Treatment of Breast Cancer: Update 2021. Geburtsh Frauenheilk 2021; 81: 1101–1111.
ASCO 2021	Denduluri N., et al.: Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update. 2020; J Clin Oncol 39:685-693.
ASCO 2022	Giordano S.H., et al.: Abemaciclib With Endocrine Therapy in the Treatment of High-Risk Early Breast Cancer: ASCO Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Rapid Recommendation Update. Journal of Clinical Oncology; 2021; Volume 40; Issue 3: 307-309.
CADTH 2022	CADTH Reimbursement Recommendation: Abemaciclib (Verzenio). October 2022 Volume 2 Issue 10.
ESMO 2019	Cardoso F., et al.: Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 30: 1194–1220, 2019. doi:10.1093/annonc/mdz173
G-BA 2022	G-BA: Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Abemaciclib (new therapeutic indication: breast cancer, HR+, HER2-, early at high risk of recurrence, adjuvant treatment, combination with endocrine therapy). 20 October 2022; Annex 2 to agenda item 822.
NCCN 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer. Version 4.2022 — June 21, 2022
NICE 2018	NICE: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 18 July 2018 www.nice.org.uk/guidance/ng101
NICE 2022	NICE: Abemaciclib with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence. Technology appraisal guidance. Published: 20 July 2022; www.nice.org.uk/guidance/ta810
PTOK 2020	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Rak piersi. Onkol Prakt Klin Edu 2020;6(5):297-352
SMC 2022	The Scottish Medicines Consortium (SMC): abemaciclib 50mg, 100mg and 150mg film-coated tablets (Verzenio). SMC2494; 04 November 2022.



**Pozostałe publikacje**

2019_182_DSOZ	Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
2021_129_dsoz	Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
ACS 2019	American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2019.
Ara 2011b	Ara R, Brazier JE. Using Health State Utility Values from the General Population to Approximate Baselines in Decision Analytic Models when Condition-Specific Data are Not Available. Value in Health. 2011;14(4):539-545. doi:10.1016/j.jval.2010.10.029
AWA OT.4231.44.2021	Analiza Weryfikacyjna Agencji: Wniosek objęcie refundacją leku Piqray (alpelisyb) we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Nr: OT.4231.44.2021 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/130/AWA/130_AWA_OT.4231.44.2021_Piqray_2021.11.19_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/130/AWA/130_AWA_OT.4231.44.2021_Piqray_2021.11.19_BIP_REOPTR.pdf</a> (data dostępu 24.11.2022 r.)
AWA palbocyklib	Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z letrozolem w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna 2017 r.
AWA Talzenna OT.4231.47.2021	Analiza Weryfikacyjna Agencji: Wniosek objęcie refundacją leku Talzenna (talazoparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Nr: OT.4231.47.2021
ChPL Verzenios	Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenios (data ostatniej aktualizacji: 21.04.2022 r.)
Cognosco 2021	OncoZoom Rak Piersi. Raport syndykatowy dla firmy Lilly. Cognosco market research 2021.
EBCTCG 2005	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. The Lancet, 365(9472), 1687-1717.EBCTCG2015
EBCTCG 2015	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2015). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. The Lancet, 386(10001), 1341-1352
Globocan 2020	Poland, Globocan 2020, <a href="https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-factsheets.pdf">https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-factsheets.pdf</a>
Jagiello-Gruszczyński 2017	Jagiello-Gruszczyński A, Pogoda K, Kłak A, Stróżecki J. Zalecenia dla polityki państwa w zakresie zaawansowanego raka piersi. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia Na Zlecenie Fundacji Żyjmy Zdrowo. Warszawa 2017.
KRN ONLINE	Krajowy Rejestr Nowotworów, <a href="http://onkologia.org.pl">http://onkologia.org.pl</a>
Krzakowski 2020	Krzakowski M., Krzemieniecki K. Rak piersi [w:] Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2020. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020.
Lidgrem 2007	Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. Qual Life Res. 2007;16(6):1073-1081.
MONARCH 2	ICON. A Cost-Effectiveness Analysis of Abemaciclib in the Treatment of Advanced or Metastatic Breast Cancer in the MONARCH 2 Indication Global Technical Report.; 2018.
MONARCH 3	ICON. A Cost-Effectiveness Analysis of Abemaciclib in the Treatment of Advanced Breast Cancer in the MONARCH 3 Indication Global Technical Report.; 2018.
NCCN 2021	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer V.5.2021. <a href="http://www.nccn.org/">http://www.nccn.org/</a>
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence. Pertuzumab for Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Stage Breast Cancer [Technology Appraisal Guidance TA569].; 2019.
NICE 2019a	National Institute for Health and Care Excellence. Neratinib for Extended Adjuvant Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Positive Early Stage Breast Cancer after Adjuvant Trastuzumab [Technology Appraisal Guidance TA612].; 2019.
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab Emtansine for Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer [Technology Appraisal Guidance TA632].; 2020.
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy [Technology Appraisal Guidance TA725].; 2021.
Obwieszczenie MZ z 21.02.2022 r. / MZ 2022	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r.

---

Pieńkowski 2014	Pieńkowski T.: Rak piersi – wybrane aspekty leczenia systemowego, Pol J Pathol 2014; 65 (4) (suplement 2): S1-S8, 2014 r.
Pieńkowski 2017	Pieńkowski T. Leczenie i kompleksowa opieka nad chorymi na zaawansowanego, uogólnionego raka piersi. Problemy z dostępem do opieki i świadczeń. Radomskie Centrum Onkologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. 2017.
raport refundacyjny NFZ (DGL 2021)	Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r.
Rocznik Demograficzny 2021	Rocznik Demograficzny 2021. Główny Urząd statystyczny.
SEER	Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes, <a href="https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html">https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html</a>
Szczeklik 2021	
US SEER Registries	Nelson, D. R., Brown, J., Morikawa, A., & Method, M. (2022). Breast cancer-specific mortality in early breast cancer as defined by high-risk clinical and pathologic characteristics. PloS one, 17(2), e0264637.
Winer 2021	Winer E. Adjuvant endocrine therapy for pre- and postmenopausal women. 17th St. Gallen International Breast Cancer Conference. The Breast. 2021;56S1:S1-S16.
Zarządzenie NFZ Nr 17/2022/DGL	Zarządzenie Nr 17/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-172022dgl,7488.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-172022dgl,7488.html</a>

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią, [REDACTED] Warszawa 2022 r.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią, [REDACTED] Warszawa 2022 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią [REDACTED]
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią, [REDACTED] Warszawa 2022 r.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią, [REDACTED] Warszawa 2022 r.
- Zał. 6. Odpowiedź na pismo dot. niezgodności względem minimalnych wymagań dla leku Verzenios (abemacyklib) w pooperacyjnym leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią [REDACTED] Warszawa 2022 r.