



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.423.1.66.2024

Data ukończenia: 8 stycznia 2025 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), art 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**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 przedsiębiorców (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) i, art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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) i, art 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**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:** dane osobowe

## 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>AIC</b>	kryterium informacyjne Akaike (ang. Akaike Information Criterion)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<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>BIC</b>	bayesowskie kryterium informacyjne (ang. bayesian information criterion)
<b>BU</b>	Breast Unit
<b>CDA-AMC</b>	Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada
<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>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>cTNM</b>	ocena stopnia zaawansowania na podstawie wyników badania przedmiotowego i badań laboratoryjnych oraz obrazowych
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DRFS</b>	przeżycie wolne od nawrotu odległego (ang. distant recurrence free survival)
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>EQ-5D-5L</b>	pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia (ang. European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels)
<b>ER</b>	receptor estrogenowy (ang. estrogen receptor)
<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>FACT-B</b>	funkcjonalna ocena terapii nowotworowej – pierś (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast)
<b>FACT-ES</b>	funkcjonalna ocena terapii nowotworowej – objawy endokrynne (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy - Endocrine Subscale)
<b>FACIT-F</b>	ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GRADE</b>	skala oceny nasilenia AEs
<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>HRQoL</b>	jakość życia zależna od zdrowia (ang. health related quality of life)
<b>HR+</b>	wykazujący ekspresję receptora hormonalnego (ang. hormone receptor)
<b>HT</b>	hormonoterapia
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>IA</b>	inhibitor aromatazy
<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>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<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>MR</b>	nawrót choroby z przerzutami (ang. metastatic recurrence)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b>	National Health Service
<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>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
<b>PFS2</b>	przeżycie wolne od progresji w drugiej linii zaawansowanego raka piersi
<b>PgR</b>	receptor progesteronowy (ang. progesterone receptor)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PDD</b>	najczęściej stosowana dobową dawką leku (ang. prescribed daily dose)
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PPS</b>	przeżycie po progresji (ang. post progression survival)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)

<b>Rb</b>	białko retinoblastomy (ang. retinoblastoma protein)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>REM</b>	remisja
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TNBC</b>	nowotwory potrójnie ujemne (ang. triple negative breast cancer)
<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>TILs</b>	limfocyty naciekające nowotwór (ang. tumor infiltrating lymphocytes)
<b>TTD</b>	czas do przerwania leczenia (ang. time to discontinuation)
<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. 2024 poz. 930, 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. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
<b>VAS</b>	wzrokowa skala analogowa (ang. visual analogue scale)
<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.
<b>ZIN</b>	Zorginstituut Nederland

## 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 i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	24
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	27
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>29</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	41
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	41

4.3.	Komentarz Agencji .....	42
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>44</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	48
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
5.2.3.1.	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	48
5.2.3.2.	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	49
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	51
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	52
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	52
5.4.	Komentarz Agencji .....	53
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>54</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	54
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	57
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	57
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	58
6.4.	Komentarz Agencji .....	58
<b>7.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>60</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>62</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>65</b>
<b>10.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>67</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>71</b>
<b>12.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>72</b>
<b>13.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>75</b>







### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

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>	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EF03
<b>Substancja czynna</b>	Abemacyklib
<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.
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania</b> 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. U kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną inhibitorem aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).</li> <li><b>Zaawansowany rak piersi lub rak piersi z przerzutami</b> Verzenios jest wskazany w leczeniu kobiet chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. hormone receptor, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego lub u kobiet, które wcześniej stosowały terapię hormonalną. U kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną należy stosować w skojarzeniu z agonistą LHRH.</li> </ul>

<p><b>Kryteria kwalifikacji</b></p>	<p><u>Kryteria kwalifikacji wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</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 /0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));</li> <li>5) obecność następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie: <ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>\geq 4</math> zajęte przerzutami pachowe węzły chłonne,</li> <li>albo</li> <li>– 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i średnica zmiany nowotworowej w piersi <math>\geq 5</math> cm (w przypadku chorych po przebytych leczeniu neoadiuwantowym - wielkość oceniona w badaniach obrazowych) lub stopień złośliwości G3;</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>lub</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 i okresu karmienia piersią;</li> <li>9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>10) brak przeciwwskazań do stosowania abemacyklilu;</li> <li>11) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;</li> <li>12) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.</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>
<p><b>Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p>Leczenie trwa maksymalnie 24 miesiące (1 cykl leczenia trwa 4 tygodnie) lub do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności albo do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia</b></p>	<p><u>Kryteria wyłączenia z programu</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;</li> <li>2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</li> <li>3) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>4) obniżenie sprawności: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – w przypadku leczenia wczesnego HER2-dodatniego lub HER2-ujemnego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi,</li> <li>b) do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – w przypadku leczenia przerzutowego HER2-ujemnego lub HER2-dodatniego raka piersi;</li> </ol> </li> <li>5) wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;</li> <li>6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</li> <li>7) okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku;</li> <li>8) brak współpracy lub nieprzebranie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekunów prawnych.</li> </ol>

<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana maksymalna dawka dobową abemacyklibu: 300 mg/dobę (2 x 150 mg) codziennie (1 cykl trwa 28 dni).</p> <p>Rozpoczęcie terapii abemacyklibem powinno mieć miejsce nie później niż 3 miesiące od rozpoczęcia hormonoterapii uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym).</p> <p>Dawka dobową inhibitorów aromatazy lub antagoisty estrogeny stosowanych w skojarzeniu z abemacyklibem:</p> <ul 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> </ul> <p>W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z inhibitorem CDK 4/6 podawanie cyklibu może być czasowo wstrzymane, a hormonoterapia może być kontynuowana. Maksymalne opóźnienie w podaniu kolejnej dawki inhibitora nie może przekraczać 28 dni.</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p>
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<p><u>Wykaz badań przy kwalifikacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej);</li> <li>b) morfologia krwi z rozmazem,</li> <li>c) stężenie kreatyniny,</li> <li>d) aktywność AIAT,</li> <li>e) aktywność AspAT,</li> <li>f) stężenie bilirubiny,</li> <li>g) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym.</li> <li>h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej w celu wykluczenia przerzutów odległych</li> <li>i) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR w celu wykluczenia przerzutów odległych</li> <li>j) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej) w celu wykluczenia przerzutów odległych</li> <li>k) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</li> </ul>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p><u>Monitorowanie leczenia</u></p> <p>1) badania laboratoryjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>b) stężenie kreatyniny;</li> <li>c) aktywność AIAT;</li> <li>d) aktywności AspAT;</li> <li>e) stężenie bilirubiny.</li> </ul> <p>Badania wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, na początku kolejnych 2 cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych.</li> </ul> <p>2) badania obrazowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) mammografia, w razie potrzeby uzupełniona o USG piersi lub MR.</li> </ul> <p>Badania wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– nie rzadziej niż co 12 miesięcy.</li> </ul>

Źródło: ChPL Verzenio, Uzgodniony Program Lekowy

### 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><b>Rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania</b> 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. U kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną inhibitorem aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).</li> <li><b>Zaawansowany rak piersi lub rak piersi z przerzutami</b> 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. U kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną należy stosować w skojarzeniu z agonistą LHRH.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Verzenios, EMA

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Verzenios (abemacyklib) podlegał wcześniejszej ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu. Uzyskał negatywną rekomendację Prezesa Agencji (nr 6/2023 z dnia 10 stycznia 2023 r.) oraz negatywną opinię Rady Przejrzystości (nr 6/2023 z dnia 9 stycznia 2023 r.). W swojej negatywnej rekomendacji Prezes Agencji wskazuje na ograniczenia analizy oraz

Rada Przejrzystości jako główne argumenty przemawiające za brakiem refundacji wnioskowanej technologii medycznej wskazała na brak długookresowych wyników badań, występowanie istotnych zdarzeń niepożądanych, braku udowodnionej dodatkowej korzyści u kobiet po menopauzie oraz wysokie obciążenie dla budżetu płatnika i refundację abemacyklibu jedynie w 2 krajach europejskich.

### 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 (abemacyklib), 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, Abemacyklib

<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	
--	--

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

[Redacted content]

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa (szczegóły w rozdz. 3.1.2.1 AWA) nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany RSS jest możliwy do wprowadzenia.

## 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.

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).

### 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 zmniejszył 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.

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).

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.

**Tabela 4. 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>

### Epidemiologia

Nowotwór piersi jest najczęściej występującym nowotworem na świecie – według danych GLOBOCAN w 2022 r. u kobiet zdiagnozowano 2,3 mln nowych przypadków raka piersi, co czyni go najczęściej występującym nowotworem (23,8%) oraz przyczyną zgonów z powodu raka – około 670 tys. osób (15,4%).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce – stanowił 23,55% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów w 2022 roku. Ogółem w 2022 r. odnotowano 21 554 zachorowań na raka piersi u kobiet (współczynnik zachorowalności 110,27/100 000) oraz 169 u mężczyzn (współczynnik zachorowalności 0,92/100 000). Dane z KRN dotyczące zachorowalności na raka piersi w 2022 roku w Polsce wskazują, że wzrasta ona wraz z wiekiem, przy czym szczyt zachorowań przypada na wiek 75-79 lat. Dane wskazują, że nowotwór złośliwy sutka w populacji kobiet stanowił drugą najczęściej występującą przyczynę zgonów na nowotwory złośliwe, zaraz po nowotworze płuc. Ogółem w 2022 roku odnotowano 6 611 (współczynnik umieralności 33,82/100 000) i 104 (współczynnik umieralności 0,57/100 000) zgony z powodu raka piersi, odpowiednio u kobiet i mężczyzn.

### 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%.

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 okolicy naczyń chłonnych i żylnych,
- wskaźnik proliferacji Ki67,
- podtyp biologiczny,
- ekspresja limfocytów naciekających nowotwór (ang. tumor infiltrating lymphocytes, TILs).



Aktualnie powszechnie stosowanym standardem praktyki klinicznej w przypadku wczesnego raka piersi HR+, HER2-obniżającym ryzyko nawrotu choroby jest adjuwantowe stosowanie hormonoterapii. 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: AWA Verzenios nr OT.4231.56.2022

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Opinie ekspertów

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych. Na podstawie odpowiedzi ekspertów zakres liczby nowych zachorowań w ciągu roku wynosi 1300-2000 pacjentów. Jako liczbę pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją eksperci wskazali wartości w zakresie od 400 do 700 osób w I roku i od 1200 do 1500 osób w II roku.

Tabela 5. Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Barbara Radecka Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski Prezes Polskiego Towarzystwa do Badań nad Rakiem Piersi
Dorośli pacjenci, z rozpoznaniem wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi	Obecna liczba chorych w Polsce	„21,5 tys. nowych zachorowań (dane KRN za 2022).”	„Zgodnie z badaniem rejestracyjnym jedynie nowe zachorowania stanowią populację docelową”.	„W przypadku ocenianego wskazania istotna jest liczba nowych zachorowań w danym roku i z uwagi na zapis programu choroby, którzy zachorowali w ostatnim kwartale poprzedniego roku. Są to chorzy na raka o typie luminal A i Luminal B bez nadmiernej ekspresji receptora HER2.”
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„21,5 tys. nowych zachorowań (dane KRN za 2022), rak HR+/HER2- to ok. 65%-70%  Pacjenci we wczesnym stadium, z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem nawrotu stanowią 10-13%, co daje ok. 1300-1900 rocznie”	„Populacja HR+, HER2- ok. 15 000; Populacja z przerzutami do węzłów chłonnych z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu ok. 10-13% = 1500-2000”.	„Program obejmuje chorych na hormonozależnego raka piersi, czyli HR-dodatni i HER2-negatywny z czynnikami dużego nawrotu takimi jak:  – cztery i więcej węzłów chłonnych zajętych przez przerzuty lub  – przerzuty w 1 do 3 węzłów i jedna z poniższych cech: guz pierwotny większy lub równy 5 cm lub stopień złośliwości G3  Wg mojej wiedzy jest to około 1800 chorych w pierwszym roku funkcjonowania programu należy uwzględnić chorych rozpoczynających leczenie w roku ubiegłym. W zależności od daty uruchomienia tego programu liczba ta wynosić może 400 osób.”
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok: 30%-40%: 400-700 pacjentów II rok: 80% ok. 1500 pacjentów”	„I rok 35% – ok. max 700 II rok 60% – ok. max 1200”	„I rok około 500 chorych II rok około 66% tj. około 1300”

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Barbara Radecka Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski Prezes Polskiego Towarzystwa do Badań nad Rakiem Piersi
	Źródło danych	„KRN, dane szacowane w oparciu o własne doświadczenie i przekrój chorych w ośrodku, w którym pracuję”	„Szacunki własne”	„Ocena własna”

### Dane NFZ

Według danych NFZ w latach 2019-2023 liczebność dorosłych pacjentów leczonych w ramach PL B.9.FM. stopniowo wrosła i wyniosła 15 759 pacjentów w 2023 r. Aktualnie w ocenianym wskazaniu nie jest refundowana żadna z substancji czynnych dostępnych w PL. Należy mieć na uwadze, iż pomimo możliwości kwalifikacji części pacjentów (z wczesnym rakiem piersi HR+, HER2- oraz germinalnymi mutacjami BRCA1/2) zarówno do terapii olaparybem jak i abemacyklibem, olaparyb nie będzie stanowił technologii alternatywnej dla abemacyklibu, ze względu na stosowanie u tych pacjentów w pierwszej kolejności olaparybu (patrz rozdz. 3.6 niniejszej AWA).

Warto zaznaczyć, że w oparciu o dane NFZ nie można precyzyjnie określić ilu pacjentów będzie spełniało kryteria włączenia do programu lekowego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50) w okresie 2019 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)**

Pacjenci (unikalne numery id)			2019	2020	2021	2022	2023
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: <b>C50</b> wraz z podkodami	< 18 lat		67	36	28	41	33
	≥ 18 lat		216370	209248	214711	229661	243637
	Ogółem		216437	209282	214739	229702	243670
U których sprawozdano stosowanie substancji czynnej dostępnej w ramach PL B.9.FM	Trastuzumabum - s.c. 1 mg	≥ 18 lat	5347	5015	5055	5231	4920
	Pertuzumabum - inj. 1 mg	≥ 18 lat	1422	2699	3134	3483	3706
	Trastuzumabum - inj. 1 mg	≥ 18 lat	2164	2674	2944	3034	1634
	Ribociclibum - p.o. 1 mg	≥ 18 lat	212	774	1600	2350	2947
	Palbociclibum - p.o. 1 mg	≥ 18 lat	330	1296	1392	1330	1279
	Trastuzumabum emtansinum - inj. 1 mg	≥ 18 lat	-	646	773	1583	2469
	Abemaciclibum - p.o. 1 mg	≥ 18 lat	-	79	564	1072	1549
	Lapatynibum - p.o. 1 mg	≥ 18 lat	698	564	462	438	395
	Pembrolizumabum - inj. 1 mg	≥ 18 lat	-	-	-	-	976
	Trastuzumabum deruxtecanum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	≥ 18 lat	-	-	-	-	212
Alpelisibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	≥ 18 lat	-	-	-	9	139	

Pacjenci (unikalne numery id)			2019	2020	2021	2022	2023
	Tucatinibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	≥ 18 lat	-	-	-	-	120
	Talazoparibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	≥ 18 lat	-	-	-	5	107
	Olaparibum - p.o. 1 mg (100 mg, 150 mg)	≥ 18 lat	-	-	-	-	84
	<b>Co najmniej jedną z ww. substancji czynnych</b>	≥ 18 lat	8077	10218	12019	13550	15759

### 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/>;
- 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://www.asco.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22 listopada 2024 r. i ograniczono do wytycznych międzynarodowych, europejskich, amerykańskich, brytyjskich i polskich opublikowanych po dacie odcięcia z raportu OT.4231.56.2022 tj. 8 grudnia 2022 r. Wykorzystano słowa kluczowe: rak piersi, breast cancer wraz z guidelines, recommendation, consensus, wytyczne i rekomendacje. Odnaleziono 4 publikacje dotyczące leczenia pacjentów z wczesnym rakiem piersi HR+ i HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu: międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2023, europejskie ESMO 2024, amerykańskie NCCN 2024 oraz ASCO 2024.

Wszystkie wytyczne wskazują na zasadność stosowania abemacyklibu w ramach hormonoterapii adjuwantowej u pacjentów z HR+, HER2- wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych z wysokim ryzykiem nawrotu. W większości wytycznych (NCCN 2024, ESMO 2024, Konsensus Międzynarodowy 2023) zaleca się, aby wybranie odpowiedniej ścieżki terapeutycznej rozpocząć od określenia statusu menopauzalnego. NCCN 2024 uzależniają ścieżkę terapeutyczną od wykonania testu genetycznego (21-genowy test RT-PCR) oraz jego wyników: w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu albo brakiem wyniku testów preferowanym leczeniem jest chemioterapia adjuwantowa, a następnie hormonoterapia adjuwantowa z użyciem abemacyklibu. Przy braku wyników testów, leczeniem drugiego wyboru jest sama hormonoterapia adjuwantowa. Na podstawie wytycznych NCCN 2024 Poland Edition, dostosowanych do warunków polskich, odnaleziono informację, że takie testy mogą nie być dostępne w Polsce<sup>1</sup>. Również wytyczne ESMO 2024 zalecają zastosowanie chemioterapii przed hormonoterapią u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, podobnie jak Konsensus Ekspertów 2023, jednak nie w przypadku kobiet w okresie pomenopauzalnym w guzach o korzystnym profilu genetycznym. W ASCO 2024 nie odnaleziono informacji nt. schematu leczenia przed hormonoterapią skojarzoną z abemacyklibem.

Wszystkie wytyczne z wyjątkiem ASCO 2024 wskazały hormonoterapię inhibitorem aromatazy, tamoksyfenem i supresję czynności jajników (bez abemacyklibu) jako możliwą opcję leczenia.

U pacjentów z mutacjami w *BRCA1/2* możliwe jest stosowanie hormonoterapii adjuwantowej z olaparybem. ESMO 2024 i Konsensus Ekspertów 2023 wskazują na stosowanie sekwencyjne olaparybu i abemacyklibu, przy

<sup>1</sup> Zgodnie z opinią ankietowanego przez Agencję eksperta dr hab. n. med. Tadeusza Pieńkowskiego testy te są dostępne w Polsce, ale nie są refundowane, co skutkuje rzadkim stosowaniem w praktyce klinicznej w Polsce.

czym należy zacząć od olaparybu, natomiast w NCCN 2024 znajduje się informacja, że nie jest możliwe ustalenie kolejności terapii abemacyklibem, olaparybem i rybocyklibem ze względu na brak dowodów.

W wytycznych ASCO 2024 i NCCN 2024 wskazano również na możliwość stosowania rybocyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ASCO 2024</b> (aktualizacja wytycznych ASCO 2020 oraz 2021) (Amerykańskie)</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> Autorzy zgłosili konflikt interesów</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Nie podano</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą stosowania terapii adjuwantowej z użyciem inhibitorów kinaz 4 i 6 zależnych od cyklin (ang. cyclin-dependent kinase 4 and 6, CDK4/6) – abemacyklibu i rybocyklibu – u pacjentów z rakiem piersi stopnia II i III</b></p> <p>Należy proponować dwuletnią terapię <b>abemacyklibem</b> skojarzoną z hormonoterapią (HT) pacjentom, którzy spełnili kryteria kwalifikacji do badania monarchE: pacjenci po resekcji wczesnego nowotworu piersi HR+ (receptor hormonalny, ang. hormone receptor), HER2- (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2), z przerzutem do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem nawrotu. Wysokie ryzyko nawrotu jest definiowane jako zajęcie <math>\geq 4</math> pachowych węzłów chłonnych lub 1-3 zajętych pachowych węzłów chłonnych wraz z III stopniem choroby, guzem wielkości co najmniej 5 cm lub wskaźnikiem Ki-67 <math>\geq 20\%</math> (wysoka jakość dowodów, silna rekomendacja).</p> <p>Należy oferować terapię adjuwantową rybocyklibem z HT pacjentom z nowotworem piersi w stopniu II lub III, którzy spełniają kryteria włączenia do badania NATALEE: wczesny rak piersi HR+, HER2- i mają wysokie ryzyko nawrotu. W przypadku pacjentów z chorobą stopnia II1 (T2N0) niezbędne było również posiadanie guza w stopniu średniozróżnicowanym (grade 2) oraz wskaźnika Ki-67 <math>\geq 20\%</math> lub wysokie dziedzicznie uwarunkowane ryzyko zachorowania na raka lub nowotwór o niskim stopniu zróżnicowania (grade 3) (wysoka jakość dowodów, rekomendacja warunkowa).</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy spełniają kryteria zarówno do badania monarchE oraz NATALEE, panel ekspertów opowiada się za stosowaniem <b>abemacyklibu</b> zamiast rybocyklibu, oprócz przypadków gdzie pacjent nie może stosować lub wykazuje nietolerancję na <b>abemacyklib</b>.</p> <p><i>Nie podano definicji siły zaleceń oraz jakości dowodów.</i></p>
<p><b>ESMO 2024</b> (Europejskie)</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> Autorzy zgłosili konflikt interesów</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> ESMO</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą diagnozy, leczenia i dalszego postępowania we wczesnym raku piersi</b></p> <p><b>Postępowanie farmakologiczne we wczesnym raku piersi HR+, HER2-</b></p> <p>Wszystkie nowotwory luminalnopodobne powinny być leczone przy pomocy HT (siła zaleceń I, stopień A).</p> <p>Większość nowotworów luminalnopodobnych typu A nie wymaga chemioterapii, z wyjątkiem pacjentów z dużym obciążeniem chorobą (siła zaleceń I, stopień A).</p> <p>W przypadku niepewności, co do zasadności stosowania chemioterapii adjuwantowej (po rozważeniu wszystkich czynników klinicznych i patologicznych), w celu podjęcia decyzji można wykonać testy mierzące ekspresję genów lub dokonać oceny odpowiedzi hormonalnej (siła zaleceń I, stopień A).</p> <p>Należy stosować chemioterapię do guzów luminalnych typu B, HR+, HER2-, a następnie HT. Chemioterapię należy rozważyć w przypadkach nowotworów wysokiego ryzyka klinicznego (np. zajęcie wielu węzłów chłonnych, zajęcie węzłów u pacjentek przedmenopauzalnych, guzy miejscowo zaawansowane) i przy zajętych 0-3 węzłów chłonnych z cechami wysokiego ryzyka (np. wynik testu mierzącego ekspresję genów wysokiego ryzyka) (siła zaleceń I, stopień A).</p> <p>Pacjentki przed menopauzą powinny stosować tamoksyfen w monoterapii (rak luminalnopodobny A, stopień zaawansowania I) (siła zaleceń I, stopień A), albo w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu supresję czynności jajników w skojarzeniu z tamoksyfenem (siła zaleceń I, stopień A) lub supresję czynności jajników w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) (siła zaleceń I, stopień A).</p> <p>Pacjentki po menopauzie powinny otrzymywać IA lub tamoksyfen, a następnie IA (siła zaleceń I, stopień A).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tamoksyfen może być stosowany w przypadku nowotworów niższego ryzyka lub w przypadku braku tolerancji na IA (siła zaleceń I, stopień A).</li> </ul> <p>Bisfosfoniany (do 5 lat) są zalecane u kobiet bez czynności jajników (po menopauzie lub w trakcie supresji czynności jajników), szczególnie w przypadku pacjentek z wysokim ryzykiem nawrotu (siła zaleceń I, stopień A) lub w przypadku zmniejszenia gęstości mineralnej kości spowodowanej leczeniem (siła zaleceń I, stopień A).</p> <p>Należy rozważyć stosowanie <b>abemacyklibu</b> w skojarzeniu z HT przez 2 lata po skończeniu terapii lokoregionalnej u pacjentów w stadium III lub stadium II wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka (siła zaleceń I, stopień A; ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS): ocena A).</p> <p>Należy rozważyć stosowanie hormonoterapii powyżej 5 lat w przypadku wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka (siła zaleceń I, stopień A); u większości pacjentów wysokiego ryzyka 7-8 lat leczenia wydaje się wystarczające (siła zaleceń I, stopień A).</p> <p>Po zakończeniu (neo)adjuwantowej i lokoregionalnej terapii, zaleca się stosowanie terapii adjuwantowej olaparybem przez okres 1 roku u pacjentów z germinálną mutacją <i>BRCA1/2</i> i HR+, HER2- wczesnym rakiem piersi z kilkoma zajętych węzłami chłonnymi po początkowej operacji chirurgicznej lub w przypadku resztkowego wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka po chemioterapii neoadjuwantowej (siła zaleceń I, stopień A; ESMO-MCBS: ocena A; ESCAT: I-A).</p> <p>Należy stosować HT równolegle z adjuwantowym olaparybem u nosicieli mutacji germinálnej <i>BRCA1/2</i> (siła zaleceń I, stopień A)].</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Nie należy stosować łącznie olaparybu i <b>abemacyklibu</b> ze względu na toksyczność leków. Możliwe jest stosowanie leków w kolejności, zaczynając od terapii olaparybem (siła zaleceń V, stopień A).</p> <p><u>Poziom i siła dowodów</u></p> <p><i>I – dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby, dobra jakość metodologiczna (niskie prawdopodobieństwo stronniczości) lub dobrze przeprowadzone metaanalizy badań z randomizacją bez niejednorodności;</i></p> <p><i>II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną niejednorodnością;</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</i></p> <p><i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u>Siła zaleceń</u></p> <p><i>A – silne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody skuteczności, z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważające nad ryzykiem, opcjonalne;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niepożądanym wynikom, generalnie niezalecane;</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niepożądanym wynikom, nigdy nie zalecane</i></p>
<p><b>NCCN 2024<sup>2</sup></b> <b>(amerykańskie)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie podano</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie podano</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia raka piersi</b></p> <p><u>Systemowa terapia adjuwantowa dla nowotworów HR+, HER2- (wszystkie zalecenia mają klasę 2A, o ile nie wskazano inaczej)</u></p> <p><b>Pacjentki w okresie postmenopauzalnym, z guzami pT1-3, pN0 lub pN+</b></p> <p><u>Guz o średnicy ≤0,5 cm i pN0 (bez przerzutów)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• należy rozważyć HT adjuwantową (kategoria 2B)</li> </ul> <p><u>Guz o średnicy &gt;0,5 cm lub pN1mi (przerzut do węzła chłonnego pachowego ≤2 mm) lub pN1 (1-3 węzły chłonne)</u> → <u>należy stanowczo rozważyć 21-genowy test RT-PCR (jeżeli możliwa jest chemioterapia u pacjenta) (kategoria 1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie wykonano testu <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chemioterapia adjuwantowa, a następnie HT (kategoria 1) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>abemacyklib</b> przez 2 lata u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu (≥4 zajęte węzły chłonne albo 1-3 węzłów chłonnych z 3 stopniem choroby lub guzem ≥5 cm</li> <li>▪ rybocyklib przez 3 lata u pacjentów z jakimkolwiek udziałem węzłów chłonnych (za wyjątkiem mikroskopowych) albo gdy brak udziału węzłów chłonnych i wielkość guza ≥5 cm albo gdy guz ma wielkość 2-5 cm stopnia 2 (i wysokim uwarunkowaniem ryzyka dziedzicznego albo Ki-67 ≥20%) albo 3 stopnia</li> </ul> </li> <li>○ HT adjuwantowa (kategoria 1) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ należy rozważyć <b>abemacyklib</b> lub rybocyklib</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• wynik punktowy nawrotu &lt;26 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HT adjuwantowa (kategoria 1) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ należy rozważyć <b>abemacyklib</b> lub rybocyklib</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• wynik punktowy nawrotu ≥26 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chemioterapia adjuwantowa, a następnie HT (kategoria 1) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ należy rozważyć <b>abemacyklib</b> lub rybocyklib</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><u>Guz pN2/pN3 (≥4 przerzuty jednostronne o średnicy &gt;2mm)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia adjuwantowa, a następnie HT (kategoria 1) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niektórzy pacjenci mogą kwalifikować się do leczenia adjuwantowego <b>abemacyklibem</b> lub rybocyklibem</li> <li>○ niektórzy pacjenci mogą kwalifikować się do leczenia adjuwantowego olaparybem jeśli występuje u nich mutacja germinalna <i>BRCA1/2</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ możliwe jest stosowanie terapii olaparybem przez rok po ukończeniu chemioterapii</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku pacjentów kwalifikujących się do leczenia <b>abemacyklibem</b>, rybocyklibem i olaparybem nie ma wskazań co do sekwencji leczenia.</p> <p><b>Pacjentki w okresie przedmenopauzalnym, z guzami pT1-3, pN0 lub pN+</b></p> <p><u>Guz o średnicy ≤0,5 cm i pN0</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• należy rozważyć HT adjuwantową (kategoria 2B)</li> </ul> <p><u>Guz o średnicy &gt;0,5 cm i pN0 → należy stanowczo rozważyć 21-genowy test RT-PCR (kategoria 1)</u></p>

<sup>2</sup> Odnaleziono polską wersję wytycznych dotyczącą raka piersi (NCCN 2024 v4). We wskazaniu wczesny rak piersi HR+, HER2- wytyczne polskie różnią się jedynie brakiem zaleceń co do stosowania inhibitorów CDK4/6 – abemacyklibu i rybocyklibu.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie wykonano <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chemioterapia adjuwantowa, a następnie HT ± supresja czynności jajników (kategoria 1) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ należy rozważyć rybocyklilb</li> </ul> </li> <li>○ HT adjuwantowa ± supresja czynności jajników <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ należy rozważyć rybocyklilb</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• wynik punktowy nawrotu &lt;15 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HT adjuwantowa ± supresja czynności jajników <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ należy rozważyć rybocyklilb</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• wynik punktowy nawrotu 16-25 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HT adjuwantowa ± supresja czynności jajników <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ należy rozważyć rybocyklilb</li> </ul> </li> <li>○ chemioterapia adjuwantowa, a następnie HT ± supresja czynności jajników <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ należy rozważyć rybocyklilb</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• wynik punktowy nawrotu ≥26 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chemioterapia adjuwantowa, a następnie HT ± supresja czynności jajników <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ należy rozważyć rybocyklilb</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Pacjentki w okresie przedmenopauzalnym, z guzami pT1-3, i pN+</b></p> <p><u>Guz pN1mi (przerzut do węzła chłonnego pachowego ≤2 mm) lub pN1 (1-3 węzły chłonne) → należy ocenić czy pacjent kwalifikuje się do chemioterapii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent nie kwalifikuje się do chemioterapii <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HT adjuwantowa ± supresja czynności jajników <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ należy rozważyć <b>abemacyklilb</b> lub rybocyklilb</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• pacjent kwalifikuje się do chemioterapii (należy rozważyć testy ekspresji genów w celu oceny prognozy) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chemioterapia adjuwantowa, a następnie HT ± supresja czynności jajników <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ należy rozważyć <b>abemacyklilb</b> lub rybocyklilb</li> </ul> </li> <li>○ HT adjuwantowa + supresja czynności jajników <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ należy rozważyć <b>abemacyklilb</b> lub rybocyklilb</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><u>Guz pN2/pN3 (≥4 przerzuty jednostronne &gt; 2mm)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia adjuwantowa, a następnie HT ± supresja czynności jajników <ul style="list-style-type: none"> <li>○ należy rozważyć <b>abemacyklilb</b> lub rybocyklilb</li> <li>○ niektórzy pacjenci mogą kwalifikować się do leczenia adjuwantowego olaparybem jeśli występuje u nich mutacja germinalna <i>BRCA1/2</i> (przez rok po ukończeniu chemioterapii)</li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku pacjentów kwalifikujących się do leczenia <b>abemacyklilbem</b>, rybocyklilbem i olaparybem nie ma wskazań co do sekwencji leczenia.</p> <p><b>Hormonoterapia adjuwantowa z terapią inhibitorami CDK4/6</b></p> <p><u>Pacjentki w okresie przedmenopauzalnym w czasie diagnozy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tamoksyfen przez 5 lat (kategoria 1) ± supresja czynności jajników (kategoria 1) – należy rozważyć <b>abemacyklilb</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ okres pomenopauzalny <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IA przez 5 lat (kategoria 1)</li> <li>▪ IA przez dodatkowe 5 lat, łącznie 10 lat</li> </ul> </li> <li>○ okres przedmenopauzalny <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IA przez dodatkowe 5 lat, łącznie 10 lat</li> <li>▪ brak przedłużonej HT</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• IA przez 5 lat + supresja czynności jajników (kategoria 1) – należy rozważyć <b>abemacyklilb</b> lub rybocyklilb <ul style="list-style-type: none"> <li>○ należy rozważyć stosowanie IA przez kolejne 3-5 lat</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Pacjentki w okresie pomenopauzalnym w czasie diagnozy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IA przez 5 lat (kategoria 1) – należy rozważyć <b>abemacyklilb</b> lub rybocyklilb <ul style="list-style-type: none"> <li>○ należy rozważyć IA przez dodatkowe 3-5 lat</li> </ul> </li> <li>• IA przez 2-3 lata (kategoria 1) – należy rozważyć <b>abemacyklilb</b> lub rybocyklilb</li> <li>• tamoksyfen przez 2-3 lata <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IA do 5 lat łącznie HT (kategoria 1)</li> <li>○ IA do 5 lat łącznie (kategoria 2B)</li> </ul> </li> <li>• tamoksyfen przez 4,5-6 lat <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IA przez 5 lat (kategoria 1)</li> <li>○ należy rozważyć tamoksyfen przez dodatkowe 5 lat, łącznie do 10 lat</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci, którzy nie mogą, nie tolerują lub nie chcą przyjmować IA               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tamoksyfen przez 5 lat (kategoria 1)</li> <li>○ należy rozważyć tamoksyfen do 10 lat</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Siła zaleceń:</u>  <i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i>  <i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i>  <i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i>  <i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, brak zgody NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p>
<p><b>Konsensus Ekspertów 2023 (Międzynarodowe)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie podano</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia wczesnego raka piersi</b></p> <p><b>Możliwe terapie systemowe w leczeniu ER+, HER2- raka piersi:</b></p> <p><u>1 stopień:</u>  T1ab N0: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IA lub tamoksyfen przez 5 lat</li> </ul> T1c N0: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IA lub tamoksyfen przez 5 lat</li> <li>• należy rozważyć supresję czynności jajników i terapię IA/tamoksyfenem przy większym ryzyku nawrotów, zwłaszcza u pacjentów u którym uzasadniona jest chemioterapia, w wieku &lt;40 lat, z niskim zróżnicowaniem nowotworu lub umiarkowanym wynikiem testu genetycznego (np. wynik wskaźnika nawrotu w zakresie 16-25)</li> <li>• kobiety w okresie przedmenopauzalnym:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nie zaleca się chemioterapii dla nowotworów o korzystnym profilu genetycznym (jeśli w przyszłości nie planuje się stosować supresji czynności jajników) należy rozważyć</li> <li>○ należy rozważyć chemioterapię dla nowotworów o niekorzystnym profilu genetycznym</li> </ul> </li> <li>• kobiety w okresie pomenopauzalnym:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nie zaleca się chemioterapii w przypadku nowotworów o korzystnym profilu genetycznym</li> <li>○ należy rozważyć chemioterapię dla nowotworów o niekorzystnym profilu genetycznym.</li> <li>○ dla nowotworów o niekorzystnym profilu genetycznym należy rozważyć chemioterapię.</li> </ul> </li> </ul> <u>2 stopień:</u>  N0: <ul style="list-style-type: none"> <li>• należy rozważyć wydłużoną hormonoterapię (10 lat), szczególnie w przypadku leczenia tamoksyfenem przez pierwsze 5 lat</li> <li>• supresja czynności jajników i terapia IA/tamoksyfenem przy większym ryzyku nawrotów, zwłaszcza u pacjentów u którym uzasadniona jest chemioterapia, w wieku &lt;40 lat, z niskim zróżnicowaniem nowotworu lub umiarkowanym wynikiem testu genetycznego (np. wynik wskaźnika nawrotu w zakresie 16-25)</li> <li>• kobiety w okresie przedmenopauzalnym:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ należy rozważyć chemioterapię dla nowotworów o korzystnym profilu genetycznym (szczególnie jeśli w przyszłości nie planuje się stosować supresji czynności jajników)</li> </ul> </li> <li>• kobiety w okresie pomenopauzalnym               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nie zaleca się chemioterapii w przypadku nowotworów o korzystnym profilu genetycznym dla</li> <li>○ należy rozważyć chemioterapię dla nowotworów o niekorzystnym profilu genetycznym</li> </ul> </li> </ul> N1 (zajęte 1-3 lub więcej węzłów chłonnych) <ul style="list-style-type: none"> <li>• wydłużona HT</li> <li>• supresja czynności jajników i terapia IA/tamoksyfenem</li> <li>• kobiety w okresie przedmenopauzalnym:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ należy rozważyć chemioterapię dla nowotworów o korzystnym profilu genetycznym</li> <li>○ <b>abemacyklib</b> przez 2 lata</li> </ul> </li> <li>• kobiety w okresie pomenopauzalnym:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nie zaleca się chemioterapii w przypadku nowotworów o korzystnym profilu genetycznym</li> <li>○ dla nowotworów o niekorzystnym profilu genetycznym należy rozważyć chemioterapię</li> <li>○ <b>abemacyklib</b> przez 2 lata w przypadku nowotworów II stadium z wysokim ryzykiem nawrotu</li> </ul> </li> </ul> <u>3 stopień</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wydłużona HT</li> <li>• supresja czynności jajników i terapia IA/tamoksyfenem</li> <li>• kobiety w okresie przed menopauzalnym:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chemioterapia</li> <li>○ <b>abemacyklib</b> przez 2 lata</li> <li>○ olaparyb dla pacjentów z ≥4 potwierdzonymi histopatologicznie zajętymi węzłami chłonnymi, dla pacjentów z dodatnim wynikiem ER lub PgR (receptor progesteronowy) i HER2- z przerzutową chorobą resztkową w piersi lub w wyciętych węzłach chłonnych (brak całkowitej odpowiedzi patologicznej oraz status stopnia klinicznego i patologicznego oraz receptora estrogenowego ≥3)                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ należy najpierw podawać najpierw olaparyb, a następnie <b>abemacyklib</b></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• kobiety w okresie po menopauzalnym:</li> </ul> </p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o chemioterapia</li> <li>o <b>abemacyklib</b> przez 2 lata</li> <li>o olaparyb dla pacjentów z <math>\geq 4</math> potwierdzonymi histopatologicznie zajętymi węzłami chłonnyymi, dla pacjentów z dodatnim wynikiem ER lub PgR (receptor progesteronowy) i HER2- z przerzutową chorobą resztkową w piersi lub w wyciętych węzłach chłonnych (brak całkowitej odpowiedzi patologicznej oraz status stopnia klinicznego i patologicznego oraz receptora estrogenowego <math>\geq 3</math>) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ należy najpierw podawać najpierw olaparyb, a następnie <b>abemacyklib</b></li> </ul> </li> </ul> <p><i>Nie podano siły zaleceń oraz jakości dowodów.</i></p>

Skróty: CDK4/6 – kinazy 4 i 6 zależne od cyklin (ang. cyclin-dependent kinase 4 and 6); ER – receptor estrogenowy (ang. estrogen receptor); HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2); PgR – receptor progesteronowy (ang. progesterone receptor).

Warto nadmienić, iż do programu lekowego włączani będą pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu zdefiniowanym jako: a)  $\geq 4$  zajęte węzły pachowe lub b) 1-3 zajęte węzły pachowe i poziom złośliwości G3 oraz rozmiar guza  $\geq 5$  cm. Natomiast w wytycznych klinicznych tak definiowane ryzyko nawrotu występuje jedynie w dokumencie ASCO 2024, natomiast w powyższych jak i innych wytycznych wymieniane są też inne metody określenia ryzyka nawrotu: wartość współczynnika Ki-67  $\geq 20$ , wynik testu 21-genowego  $\geq 26$  oraz test 70-genowy z wynikiem wysokiego ryzyka.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania AWA otrzymano trzy opinie od ekspertów klinicznych, 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.

Ekspersi wskazali, że technologię alternatywną stanowi hormonoterapia (tamoksyfen lub inhibitory aromatazy). Jedynie Pani prof. Barbara Radecka wskazała dodatkowo chemioterapię. Ekspersi zauważają, że pomimo, iż część pacjentów z mutacjami w *BRCA 1/2* mogłaby kwalifikować się do programu lekowego, to leczeniem z wyboru w tym przypadku będzie olaparyb.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Barbara Radecka Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski Prezes Polskiego Towarzystwa do Badań nad Rakiem Piersi
Technologie medyczne aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu	„Hormonoterapia: Inhibitor aromatazy lub tamoksyfen lub sekwencja obu leków. U pacjentek przed menopauzą dodatkowo supresja jajników (najczęściej farmakologiczna) Chemioterapia oparta o taksoidy i/lub antracykliny”.	„Hormonoterapia w monoterapii (inhibitory aromatazy/ tamoksyfen) - 100% - technologia najskuteczniejsza (wyjątek stanowią pacjentki z przeciwwskazaniami lub nietolerancją, ew. brak zgody chorego)”.	„Uzupełniająca hormonoterapia z zastosowaniem tamoksifenu, inhibitorów aromatazy. U chorych miesiączkujących stosowanie gosereliny. U chorych z czynnikami wysokiego ryzyka dodatkowo chemioterapia”.
Odsetek pacjentów stosujących	aktualnie „Wszyscy pacjenci otrzymują hormonoterapię (z wyjątkiem osób z ewidentnymi przeciwwskazaniami lub nie wyrażającymi zgody na takie leczenie (pojedyncze sytuacje kliniczne)”. • Tamoksyfen ok. 25% • Inhibitor aromatazy ok. 75% Chemioterapię otrzymuje większość pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu (ok. 70%- 80%)”.	„Po objęciu refundacją abemacyklibu, monoterapię hormonoterapią będzie stopniowo zastępowana leczeniem skojarzonym hormonoterapia + abemacyklib. Po ok. 2 latach stosowania hormonoterapia w monoterapii stanowić ok. 30- 40%”.	„Hormonoterapia opisana w sąsiedniej rubryce”.
	w przypadku objęcia	„Zostanie ona dołączona do obecnie obowiązującej strategii.	-



Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Barbara Radecka Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski Prezes Polskiego Towarzystwa do Badań nad Rakiem Piersi
	refundacją ocenianej technologii	Odsetek pacjentów, u których docelowo będzie stosowany abemacyklib sięgnie ok. 80% omawianej populacji <sup>3</sup> .		aromatazy dołączony będzie abemacyklib <sup>3</sup> .
Najtańsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu		„Hormonoterapia oraz chemioterapia”.	-	-
Najszybsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu		„Hormonoterapia oraz chemioterapia”.	„Monoterapia hormonoterapią”.	-
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne	-	-	„Praktyka kliniczna, wytyczne kliniczne”.	„Rekomendacje towarzystw naukowych i międzynarodowych organizacji NCCN, ESMO”.
Czy pacjenci kwalifikujący się do leczenia olaparybem w obecnie obowiązującym programie lekowym, spełniają kryteria włączenia do leczenia abemacyklibem (Verzenio)? <sup>3</sup>		„Tak, mogą być pacjenci, którzy spełniają kryteria do zastosowania obu leków. Olaparyb jest stosowany wyłącznie u pacjentów będących nosicielami patogennych wariantami genów BRCA1/2, którzy to pacjenci stanowią ok. 5% omawianej kohorty. W tej szczególnej subpopulacji olaparyb wydaje się być preferowanym wyborem. Należy zaznaczyć, że brak jest badań bezpośrednio porównujących olaparyb i abemacyklib, jednakże w świetle współczesnej wiedzy medycznej wydaje się mało prawdopodobne, aby kiedykolwiek takie badania porównawcze przeprowadzono. Brak danych naukowych odnośnie sekwencyjnego zastosowania i olaparybu i abemacyklibu w takiej subpopulacji, zastosowanie jednoczesne jest uważane za niewskazana z uwagi na spodziewaną wyższą toksyczność”.	„W omawianej populacji chorych mutacje germinalne BRCA1/2 występują do maksymalnie 5% chorych. Pomimo braku bezpośrednich badań porównujących zastosowanie celowanego olaparibem, zalecenia kliniczne wskazują w pierwszej kolejności na zastosowanie leczenia celowanego na konkretny rodzaj mutacji. Właściwym komparatorem dla omawianej technologii pozostaje hormonoterapia”.	„Chore na luminalnego A lub luminalnego B raka piersi i z brakiem nadmiernej ekspresji HER2 mają wskazania do leczenia olaparybem”.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		„Obecnie obowiązujący standard postępowania (opisany w punkcie 3) <sup>4</sup> nie jest postępowaniem optymalnym, bowiem, pomimo jego stosowania 30-50% chorych doświadcza nawrotu choroby. Nieustannie toczą się badania w celu poprawy wyników leczenia. Badanie oceniające abemacyklib w omawianej kohorcie pacjentów wpisuje się w ten ogólnoświatowy trend. Abemacyklib jest lekiem, który może znacząco poprawić wyniki leczenia mierzone parametrami opisanymi w pkt. 2. <sup>5</sup> ”.	„Hormonoterapia stanowi standard leczenia chorych z wczesnym hormonozależnym rakiem piersi, natomiast należy zaznaczyć że aktualnie stosowane leczenie hormonoterapią w monoterapii jest suboptymalne u około 50% pacjentów, u których dojdzie do nawrotu choroby”.	„Nie ma żadnych problemów w dostępie do inhibitorów aromatazy, tamoksifenu i gosereliny” Leczenie uzupełniające olaparybem jest stosowane w ramach programu lekowego. Biorąc pod uwagę obecny stan wiedzy, zalecenia towarzystw naukowych obecnie stosowanie leczenia w odniesieniu do chorych z wysokimi czynnikami ryzyka nie jest postępowaniem optymalnym”.

<sup>3</sup> W leczeniu uzupełniającym luminalnego HER2-ujemnego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi stosowany jest:

1) olaparyb w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z germinalnymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową).

<sup>4</sup> hormonoterapia i chemioterapia (przypis analityka)

<sup>5</sup> Obniżenie ryzyka nawrotu choroby inwazyjnej (IDFS), obniżenie ryzyka nawrotu odległego (DRFS), poprawa przeżycia całkowitego (OS); dotychczas wykazano korzyść numeryczną, utrzymanie jakości życia (przypis analityka)

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Barbara Radecka Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski Prezes Polskiego Towarzystwa do Badań nad Rakiem Piersi
<b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b>	„Wprowadzenie refundacji abemacyklibu, a następnie rybocyklibu (właśnie dopuszczonego do obrotu w UE). Wprowadzenie refundacji testów wielogenowych, co poprawi możliwości stratyfikacji pacjentów i lepszego doboru chorych do chemioterapii. Edukacja pacjentów w kierunku konieczności przestrzegania zaleceń. Nieprzestrzeganie stosowania leków doustnych istotnie pogarsza wyniki leczenia, a stanowi istotny problem w codziennej praktyce”.	„Konieczność zapewnienia dobrego compliance pacjentek, edukacja pacjentek”.	„Łatwy dostęp do ośrodka mającego możliwości leczenia zgodnie z aktualną wiedzą i rekomendacjami. Kod pocztowy chorego nie może być znaczącym czynnikiem prognostycznym, W przypadku finansowania leczenia abemacyklibem w ramach programu lekowego zapewnienie dostępu do tego programu bez względu na miejsce zamieszkania chorych”.
<b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</b>	„Nie dostrzegam. Wysokie ryzyko nawrotu jest precyzyjnie i poprawnie zdefiniowane w oparciu o czynniki kliniczno-patomorfologiczne, zarówno w badaniu rejestracyjnym dla abemacyklibu jak i w załączonym programie lekowym”.	„Brak - ze względu na precyzyjnie określone kryteria włączenia i wyłączenia z programu. Wysokie ryzyko nawrotu choroby precyzyjnie zdefiniowane w propozycji programu”.	„Nie widzę możliwości nadużyć”.
<b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</b>	„Zgodnie z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego oraz zapisami programu lekowego zdefiniowano (w oparciu o czynniki kliniczno-patomorfologiczne) dwie podgrupy pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu • $\geq 4$ zajęte przerzutami pachowe węzły chłonne, albo • 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i średnica zmiany nowotworowej w piersi $\geq 5$ cm (w przypadku chorych po przebytych leczeniu neoadiuwantowym - wielkość oceniona w badaniach obrazowych) lub stopień złośliwości G3; Brak jest danych, które by porównywały te dwie kohorty pacjentów i wskazały na istotnie większą korzyść z zastosowania abemacyklibu w którejkolwiek z nich”.	„Zgodnie z zapisami programu lekowego i wskazaniem rejestracyjnym - pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu choroby”.	„Z leczenia uzupełniającego abemacyklibem powinny skorzystać chore na raka piersi z czynnikami dużego ryzyka nawrotu choroby. Czynniki te opisane są w propozycji programu lekowego”.
<b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?</b>	„Odpowiedź jak w punkcie 8. <sup>6</sup> Analiza podgrup z badania rejestracyjnego dla abemacyklibu nie wskazuje subpopulacji, która by w sposób znamieny nie odnosiła korzyści”.	„Wyniki badania monarchE wskazują na korzyści we wszystkich badanych podgrupach”.	„Wszyscy chorzy spełniający opisane kryteria skorzystali z leczenia uzupełniającego abemacyklibem. Dowodzą tego wyniki badania monarchE”.

<sup>6</sup> Odpowiedź odnosi się do wiersza dotyczącego subpopulacji, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii.

Do ekspertów wystosowano dodatkowe pytania dotyczące testów genetycznych zalecanych w wytycznych klinicznych pozwalających na wybór odpowiedniej terapii w leczeniu wczesnego raka piersi: 21-genowy Oncotype DX oraz 70-genowy MammaPrint. Otrzymano odpowiedź od dr hab. Tadeusza Pieńkowskiego, w której zaznacza on, iż testy te mogą być wykonywane w Polsce, jednak nie są one refundowane i ze względu na wysoki koszt (około 8000 zł) są rzadko stosowane w praktyce klinicznej. Ekspert wyraził opinię, iż testy te powinny być refundowane w przypadku pacjentów u których istnieją wątpliwości dotyczą stosowania uzupełniającej chemioterapii. Dodatkowo, ekspert uważa, że należy zmienić sposób refundacji leków w programach lekowych, wskazując, że prowadzenie dokumentacji w formie SMPT (System Monitorowania Programów Lekowych) jest dużym obciążeniem dla lekarzy, a leki winny być refundowane zgodnie z ChPL.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 137/2024) obecnie finansowane we wskazaniu leczenie hormonozależnego, HER2-ujemnego raka piersi, ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem:
  - 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),
  - goserelina (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty)
  - eksemestan (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii)
  - octan megestrolu (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe)
- w ramach katalogu B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego zgodnie z programem lekowym B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi ICD-10: C50” (odpłatność: bezpłatnie):
  - olaparyb (zakres wskazań objętych refundacją: Leczenie uzupełniające luminalnego HER2-ujemnego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi- w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z germinalnymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową.
- w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (z rozpoznaniem C50 wg ICD-10, odpłatność: bezpłatnie):
  - tamoksyfen (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe; Nowotwór złośliwy sutka),
  - fulwestrant (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Hormonoterapia (tamoksyfen, anastrozol, letrozol)	„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.	Wybór uznano za zasadny.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>W przypadku pacjentów z mutacją germinálną <i>BRCA1/2</i> zalecana jest tak¿e roczna terapia olaparybem.</p> <p>W odniesieniu do chemioterapii, nale¿y zwróció uwagę, ¿e zgodnie z wytycznymi (NCCN 2024) uzupełniajácą chemioterapia zalecana jest na etapie przed wdro¿eniem uzupełniajácą terapii hormonalnej, a wiêc we wcześniejszej linii leczenia, tym samym nie stanowi komparatora dla wnioskowanej interwencji. Znajduje to równie¿ odzwierciedlenie w projekcie badania monarchE, które dopuszczało uprzednie stosowanie chemioterapii, przed zastosowaniem skojarzenia ABE+HT lub HT. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na 1 kwietnia 2024 r. w leczeniu uzupełniajácym wczesnego hormonozale¿nego raka piersi refundowane sã 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> <li>• olaparyb (wskazanie objęte refundacją w ramach programu lekowego „B.9.FM Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”: Leczenie uzupełniajácą luminalnego HER2-ujemnego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi - w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z germinálnymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześnie chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową.</li> </ul> <p>Eksemestan refundowany jest w raku piersi dopiero w II rzucie hormonoterapii oraz w hormonozale¿nym i HER2-ujemnym raku piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu, w zwiázku z tym nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Według najnowszych europejskich wytycznych ESMO 2024 olaparyb rekomendowany jest u pacjentów z potwierdzoną mutacją <i>gBRCA1/2</i>, natomiast w przypadku braku mutacji lub pacjentów niepoddanych testowaniu zaleca siê stosowanie abemacyklibu. Zgodnie z wytycznymi testy na obecnoó mutacji <i>BRCA1/2</i> powinny byó proponowane pacjentom, którzy spełniają odpowiednie kryteria krajowe i tym, którzy sã kandydatami do adjuwantowej terapii olaparybem [ESMO 2024].</p> <p>(...) Tym samym, pacjenci potencjalnie kwalifikujácý siê do leczenia olaparybem będa poddawani badaniom genetycznym i w przypadku obecnoó mutacji <i>BRCA1/2</i> postępowaniem z wyboru jest celowana terapia olaparybem.</p> <p>Dane epidemiologiczne wskazujác, ¿e osoby z mutacjami germinálnymi <i>BRCA1/2</i> stanowiå marginalną grupę w obrębie populacji pacjentów z HR+, HER2- wczesnym rakiem piersi, ich odsetek wynosi 1,5-5% [Ballot 2022, Dannehl 2023, Tung 2016].</p> <p>Stosowanie olaparybu we wnioskowanym wskazaniu dotyczy zatem pojedynczych przypadków chorych z wykazaną mutacją <i>BRCA1/2</i>, a abemacyklib nie stanowi technologii opcjonalnej dla tych pacjentów, bo w przypadku wykrycia mutacji wytyczne kliniczne w pierwszej kolejnoó zalecajác stosowanie leczenia celowanego na konkretny rodzaj mutacji.</p> <p>Biorąc pod uwagę analizę terapii refundowanych w Polsce oraz zalecenia wytycznych klinicznych komparatorami dla wnioskowanej interwencji sã tamoksyfen, anastrozol oraz letrozol.”</p>	

Nale¿y mieó na uwadze, i¿ zgodnie z zapisami programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” olaparyb w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną mo¿e byó stosowany w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z germinálnymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześnie chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową. Z uwagi na wytyczne kliniczne ESMO 2024 wskazujác, ¿e w subpopulacji pacjentów z mutacjami w *BRCA1/2* lekiem pierwszego wyboru jest olaparyb z hormonoterapią oraz opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencji wskazujácych, i¿ polscy klinicyóci będa stosowaó olaparyb, u pacjentów z *BRCA1/2* (ok. 5% populacji), stwierdzono ¿e nie będzie on stanowił komparatora dla abemacyklibu w skojarzeniu z HT.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

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 10. 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 wielkość 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> <li>o jakość życia.</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</li> </ul>	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		w Charakterystykach Produktów Leczniczych, • brak publikacji pełnotekstowej. • opracowania wtórne, • protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania)".	
Inne kryteria	„Publikacje w języku polskim lub angielskim”.	-	Brak uwag.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził oddzielne wyszukiwanie dla opracowań wtórnych, szczególnie przedstawiono w rozdz. 2. AKL wnioskodawcy (kryteria były spójne w zakresie populacji, interwencji, komparatorów oraz punktów końcowych).

#### 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 Elsevier) 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 26 stycznia 2024 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: 24 stycznia 2024 r.”.

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). W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych baz bibliograficznych, doboru haseł i czułości.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 20.12.2024 r.) w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie – monarchE, RCT (NCT03155997) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo abemacyklibu w połączeniu ze standardową terapią hormonalną (ABE+HT) vs standardowa terapia hormonalna (HT).

Do analizy wnioskodawcy włączono także 7 opracowań wtórnych:

- Agostinetto 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;
- D’Onofrio 2023 – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem było określenie częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet w wieku przed- i pomenopauzalnym z rozpoznaniem HR-dodatniego wczesnego raka piersi, otrzymujących uzupełniającą terapię hormonalną;
- Huang 2023 – przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów CDK4/6 w połączeniu z terapią hormonalną w leczeniu HR-dodatniego, HER-2-ujemnego raka piersi;
- Keskinilic 2024 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym przeprowadzono ocenę skuteczności włączenia inhibitorów CDK4/6 do terapii hormonalnej jako leczenia adjuwantowego u pacjentek z wczesnym stadium raka piersi HR+, HER2- po resekcji;
- Moraes 2024 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym oceniono skuteczność inhibitorów CDK4/6 w połączeniu z terapią hormonalną w leczeniu wczesnego raka piersi HR+, HER2-;
- Fung 2023 – przegląd systematyczny (bez metaanalizy) oceniający skuteczność i tolerancję ABE w skojarzeniu z HT w leczeniu pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi, z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu;
- Mata 2022 – przegląd (niesystematyczny), w którym oceniano strategie leczenia uzupełniającego HR+/HER2- raka piersi pod kątem skuteczności.

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

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<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, dwuramiennie, 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 nieleczzonej 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 nawrotu odległego);</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 (kohorta 1: 2555)            HT: 2 829 (kohorta 1: 2565).            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>Do kohorty 1 włączono 5120 (niemal 91%) uczestników badania.            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>\geq 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 przy wykorzystaniu narzędzia RoB 1. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono na wysokie (ze względu na brak zaślepienia badaczy i pacjentów). W tabeli poniżej przedstawiono ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzoną przez analityków Agencji z wykorzystaniem aktualnego narzędzia, tj. RoB 2 na podstawie Cochrane Handbook (roz. 8.).

Tabela 12. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook (Risk of Bias 2)

Badanie	Proces Randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktu końcowego	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogólne ryzyko błędu
monarchE	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie	niejasne

Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu monarchE oceniono na niskie w większości ocenianych domen z wyjątkiem domeny „brakujące dane dla punktu końcowego”, gdzie liczba pacjentów utraconych z badania mogłaby mieć wpływ na wynik OS, szczególnie mając na uwadze niedojrzałość wyników.

Do oceny wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR 2. Wszystkie włączone do AKL przeglądy systematyczne oceniono jako krytycznie niskiej jakości, z wyjątkiem przeglądu Huang 2023, który został oceniony jako niskiej jakości (patrz rozdz. 21. 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, co oznacza, że aż 91% badanych prezentowało profil zgodny z wymaganiami programu lekowego”.
- „Pewnym ograniczeniem analizy jest brak istotności statystycznej wyników w zakresie OS, niemniej jednak zaobserwowano różnicę liczbową na korzyść abemacyklibu. Mniejsza liczba zgonów oraz znacznie mniejsza liczba pacjentów żyjących z chorobą przerzutową w ramieniu ABE+HT sugerują, że potencjalna korzyść płynąca ze stosowania abemacyklibu w zakresie przeżycia całkowitego może ujawnić się w kolejnych, zaplanowanych analizach skuteczności. OS nie stanowił także pierwszorzędnego 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 STE-EP, 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 oczekiwany 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. Niemniej, na podstawie dostępnego okresu obserwacji i wyników badania skuteczności eksperymentalnej należy uznać, iż w ABE w skojarzeniu z HT jest skuteczny, a jego efekty utrzymują się w czasie”.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Głównym ograniczeniem badania monarchE jest fakt, iż badanie jest w toku. Na stronie ClinicalTrials.gov wskazano planowaną datę zakończenia badania na 28 maja 2029 r. Zgodnie z projektem badania, ABE+HT był podawany przez 2 lata, następnie kontynuacja terapii hormonalnej przez 3 do 8 lat w zależności od wskazań klinicznych. Dane dotyczące OS są niedojrzałe – ostateczna ocena dla przeżycia całkowitego była planowana na 10 lat (obecnie dostępne są dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącego 54 mies.).
- W badaniu przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją obu kohort zbiorczo. Tym samym, dla kohorty 1, która odpowiada kryteriom włączenia do programu lekowego wzrasta ryzyko błędu systematycznego w badaniu. Należy jednak zauważyć, iż kohorta 1 stanowiła znaczną większość (91%) pacjentów włączonych do badania, co zmniejsza wpływ niniejszego ograniczenia.
- Pewnym ograniczeniem jest także utrata pacjentów z badania. W fazie początkowej (2-letniej) utracono z obserwacji 8 pacjentów, a 141 wycofało się z uczestnictwa w grupie ABE+HT (łącznie 5% pacjentów), oraz odpowiednio 10 i 179 w grupie HT (łącznie 7%). Następnie w fazie przedłużonej, w grupie pacjentów wcześniej stosujących ABE+HT utracono z obserwacji 42 pacjentów, natomiast z uczestniczenia

wycofało się 107 (łącznie 6% pacjentów, którzy zostali łączeni do fazy przedłużonej), w przypadku grupy wcześniej stosującej HT było to odpowiednio 42 i 114 pacjentów (łącznie 6% pacjentów, którzy zostali łączeni do fazy przedłużonej). Należy mieć na uwadze, iż w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, gdzie liczba odnotowanych zdarzeń jest znacznie wyższa, utrata pacjentów z badania jedynie w niewielkim zakresie ogranicza wiarygodność badania, szczególnie mając na uwadze, iż w całym okresie badania utrata pacjentów obu ramionach była zbliżona. W przypadku przeżycia całkowitego (OS) z uwagi na mniejszą liczbę odnotowanych zdarzeń wpływ ww. ograniczenia może być większy.

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

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Nie wskazano.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Pewnym ograniczeniem AKL wnioskodawcy było wykorzystanie nieaktualnego narzędzia do oceny jakości badań randomizowanych (RoB1), w momencie, kiedy dostępna była zaktualizowana wersja RoB2. Ograniczenie to nie wpływa jednak w sposób istotny na wiarygodność i możliwość wnioskowania przeprowadzonej analizy.

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

Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z kryteriami włączenia pacjentów do badania, wyłącznie pacjenci w ramach kohorty 1 odpowiadają zapisom programu w zakresie definicji wysokiego ryzyka nawrotu (w kohorcie 2 włączono pacjentów na podstawie poziomu Ki-67). W niniejszej AWA ze względu na ww. ograniczenie oraz sposób przeprowadzenia badania monarchE tj. randomizację ze stratyfikacją dla całej populacji włączonej do badania (populacja ITT) przedstawiono wyniki skuteczności zarówno dla kohorty 1 (która stanowi 91% pacjentów włączonych do badania) jak i populacji ITT.

Wyniki przedstawione w niniejszej AWA pochodzą z publikacji Rastogi 2024, gdzie przedstawiono wyniki analizy okresowej IA3 (ang. interim analysis 3), dla której mediana czasu obserwacji dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa wyniosła 54 mies.

##### Kohorta 1

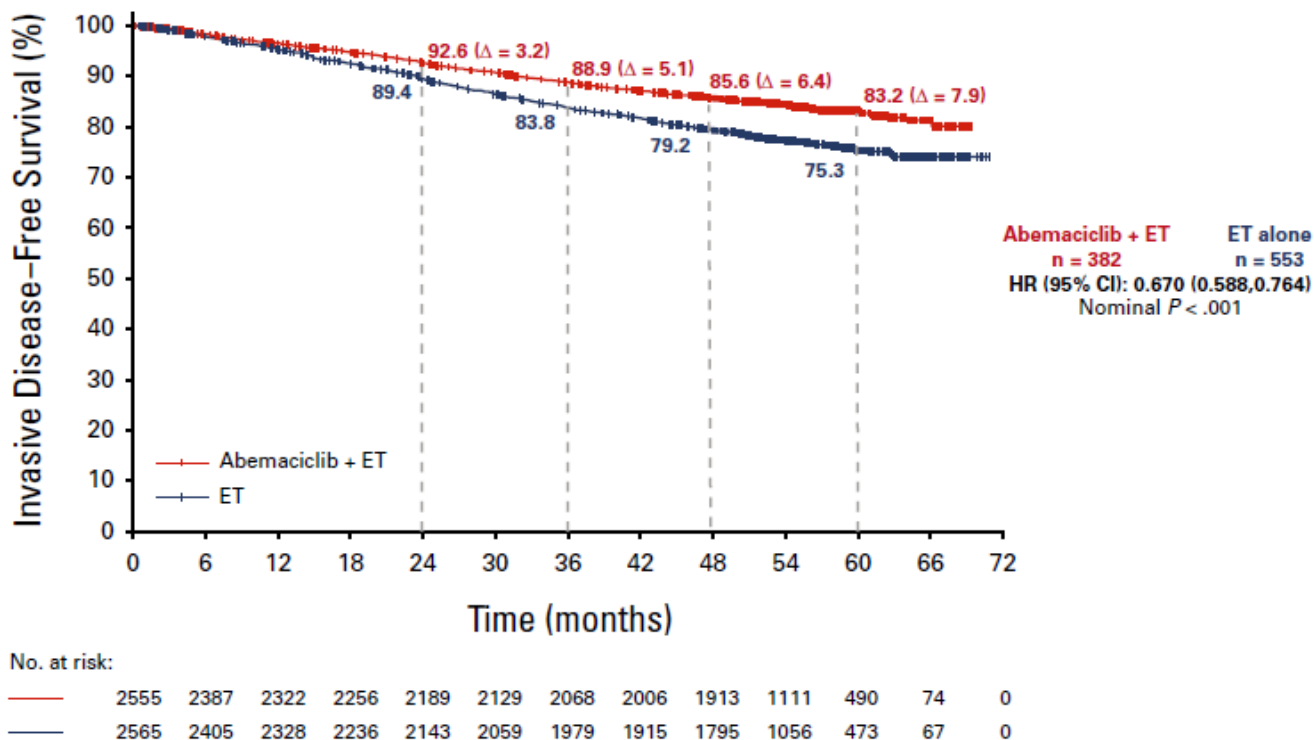
W ramach pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS) wykazano istotną statystycznie, 33% redukcję ryzyka w grupie pacjentów stosujących ABE+HT w porównaniu do pacjentów stosujących wyłącznie HT [HR=0,670 (95% CI: 0,588; 0,764)]. Wyniki 5-letniego wskaźnika IDFS wynoszą 83,2% w grupie ABE+HT oraz 75,3% w grupie HT.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych wykazano istotną statystycznie przewagę ABE+HT nad HT, w przypadku przeżycia wolnego od nawrotu odległego (DRFS) odnotowano 33,5% redukcję ryzyka [HR=0,665 (95% CI: 0,577; 0,765)], natomiast w przypadku przeżycia całkowitego nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami [HR=0,894 (95%: 0,738; 1,084)].

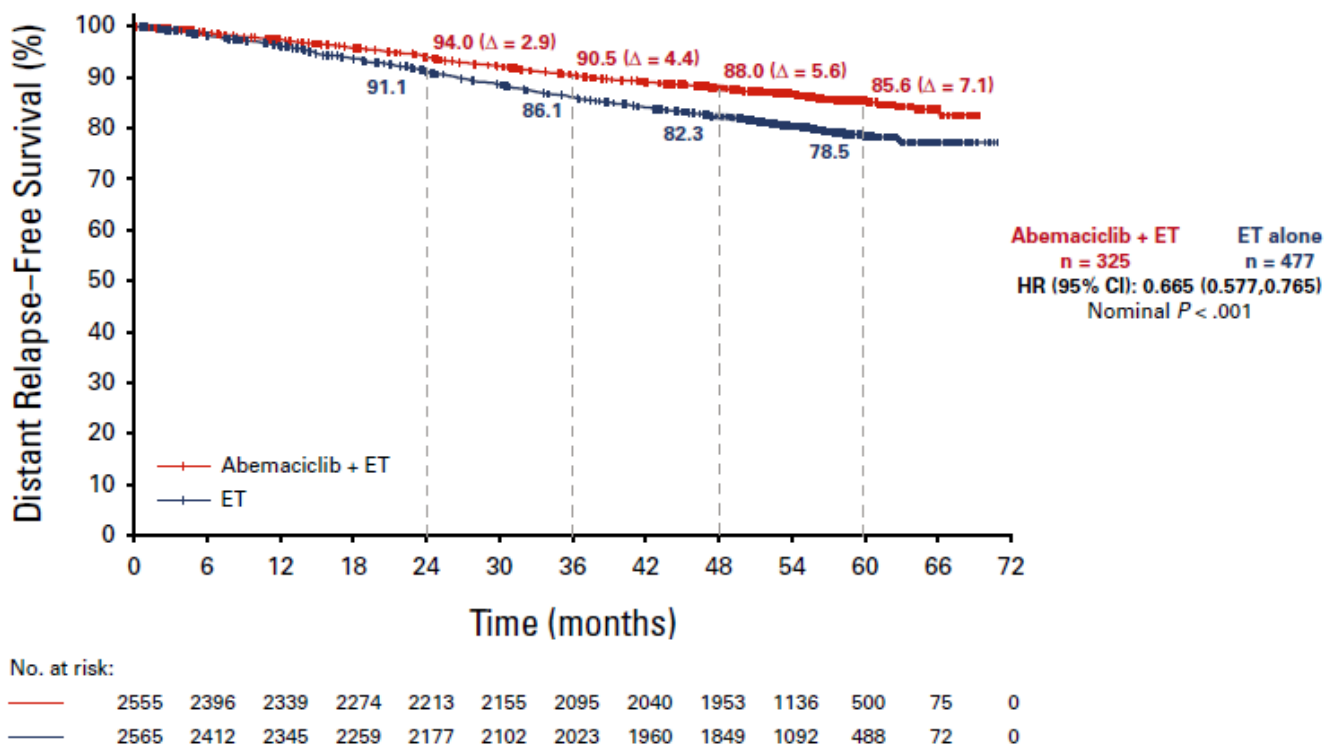
Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności dla okresu obserwacji wynoszącego 54 mies. kohorta 1 [Rastogi 2024]

Punkt końcowy	n (%)		HR (95% CI)
	ABE + HT N=2 555	HT N=2 565	
IDFS	382 (15,0)	553 (21,6)	<b>0,670 (0,588; 0,764), p&lt;0,001</b>
DRFS	325 (12,7)	477 (18,6)	<b>0,665 (0,577; 0,765), p&lt;0,001</b>

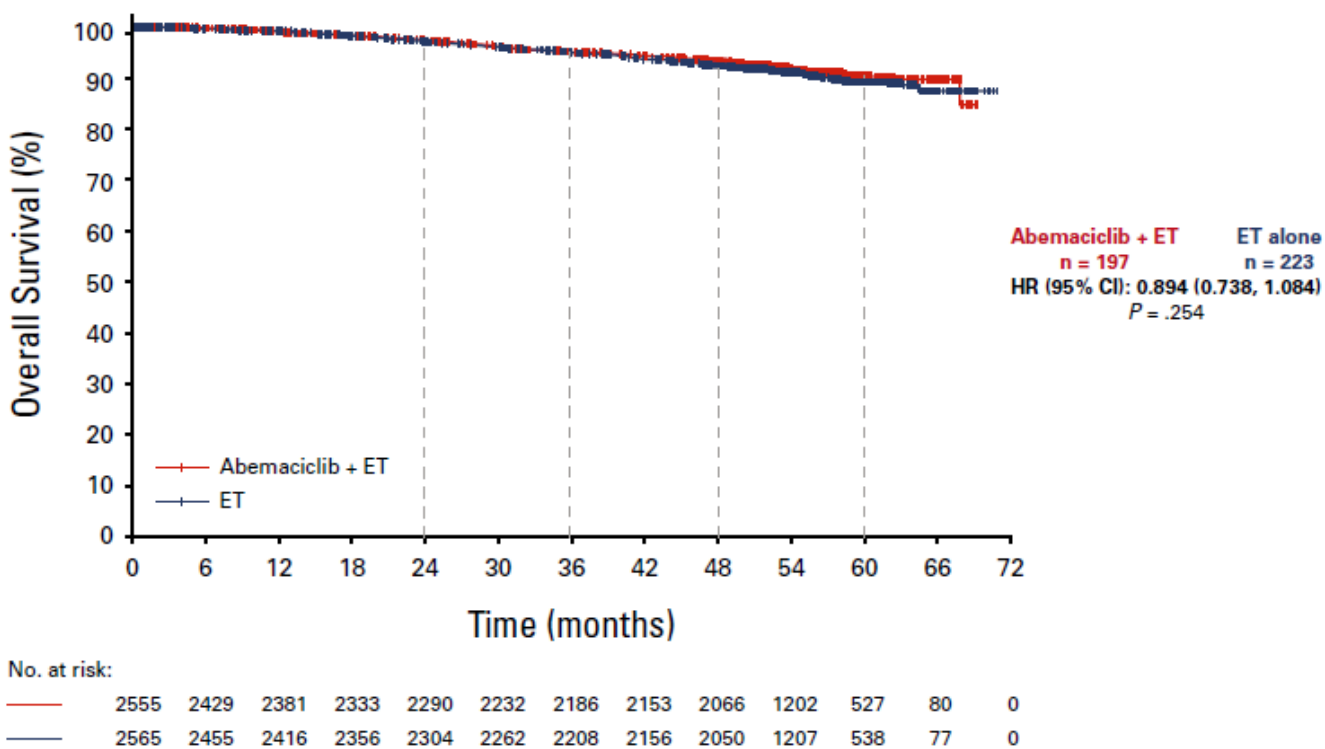
Punkt końcowy	n (%)		HR (95% CI)
	ABE + HT N=2 555	HT N=2 565	
OS	197 (7,7)	223 (8,7)	0,894 (0,738; 1,084), p=0,254



Rys. 1. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej – wyniki dla kohorty 1 dla mediany czasu obserwacji 54 mies. [Rastogi 2024]



Rys. 2. Przeżycie wolne od nawrotu odległego – wyniki dla kohorty 1 dla mediany czasu obserwacji 54 mies. [Rastogi 2024]



Rys. 3. Przeżycie całkowite – wyniki dla kohorty 1 dla mediany czasu obserwacji 54 mies. [Rastogi 2024]

## Populacja ITT

Wyniki obserwowane w ramach populacji ITT były zbieżne z obserwowanymi w kohorcie 1. Także wykazano istotną statystycznie przewagę ABE+HT nad HT w ramach IDFS [redukcja ryzyka o 32%, HR=0,680 (0,599; 0,772)] oraz DRFS gdzie redukcja ryzyka wynosiła 32,5% [HR=0,665 (95% CI: 0,577; 0,765)], natomiast w przypadku przeżycia całkowitego również nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami [HR=0,903 (95% CI: 0,749; 1,088)].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

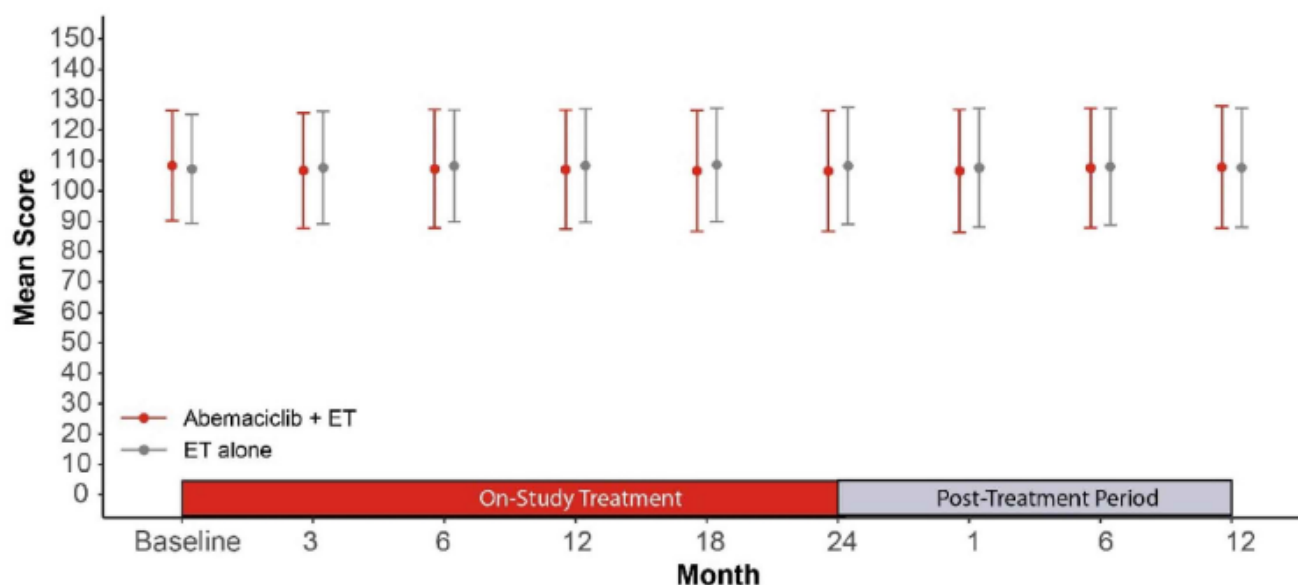
Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla okresu obserwacji wynoszącego 54 mies. kohorta 1 [Rastogi 2024]

Punkt końcowy	n (%)		HR (95% CI)
	ABE + HT N=2 808	HT N=2 829	
IDFS	407 (14,5)	585 (20,1)	<b>0,680 (0,599; 0,772), p&lt;0,001</b>
DRFS	345 (12,3)	501 (17,7)	<b>0,675 (0,588; 0,774), p&lt;0,001</b>
OS	208 (7,4)	234 (8,3)	0,903 (0,749; 1,088), p=0,284

## Jakość życia

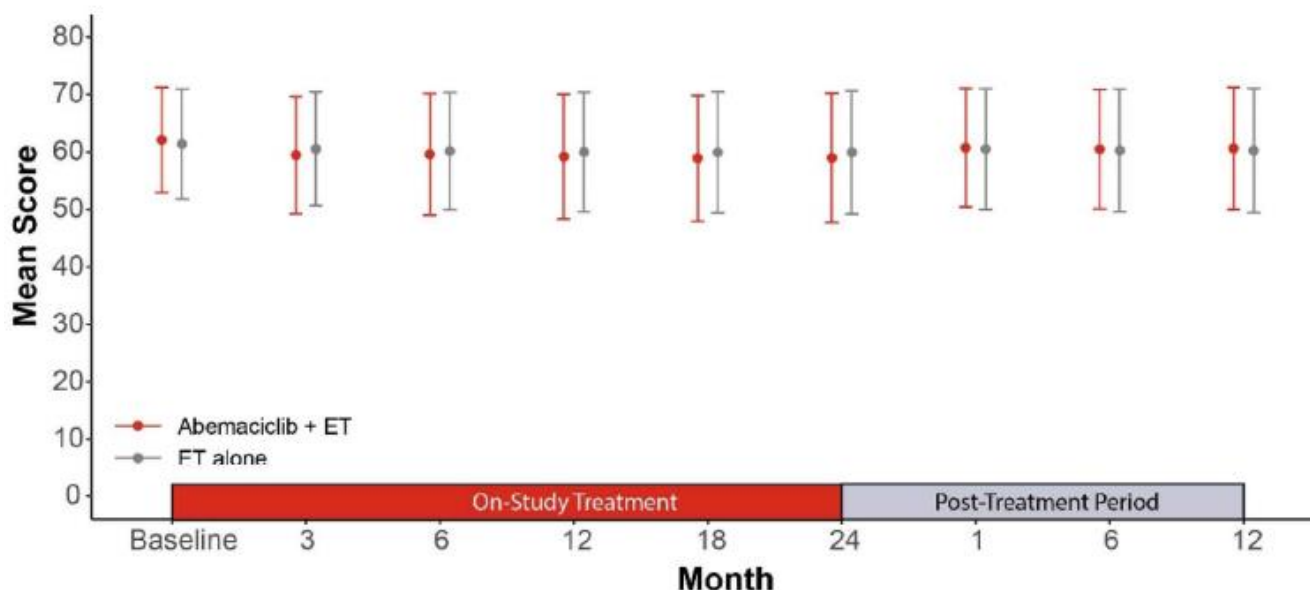
W publikacji Tolaney 2024 przedstawiono wyniki z badania monarchE obejmujące dane raportowane przez pacjentów (PRO) dotyczące jakości życia, dla których mediana czasu obserwacji wyniosła 42 miesiące. Autorzy publikacji wskazali na podobne wyniki w grupie ABE+HT oraz HT (zbliżone wartości numeryczne dla obu porównywanych interwencji przez cały okres badania). Niewielka zmiana względem wartości początkowych w obu ramionach wskazuje na utrzymywanie HRQoL w trakcie stosowania terapii.

## FACT-B Total



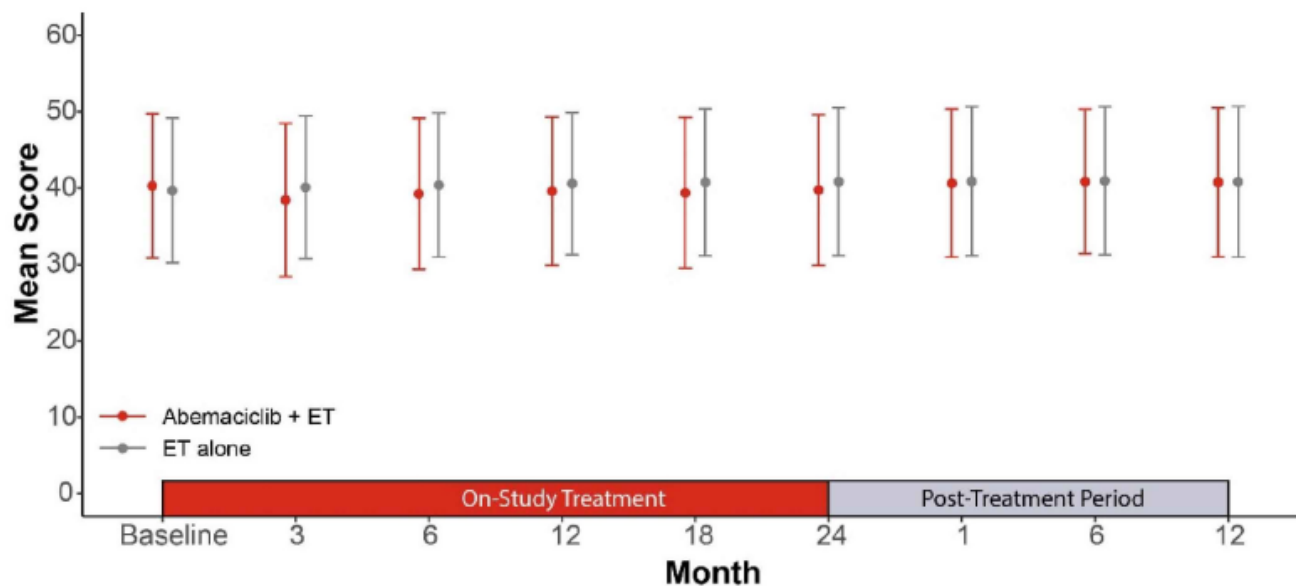
Rys. 4. Wynik ogólny w skali FACT-B [Tolaney 2024]

## FACT-ES Subscale



Rys. 5. Wynik ogólny w skali FACT-B [Tolaney 2024]

## FACIT-Fatigue Subscale



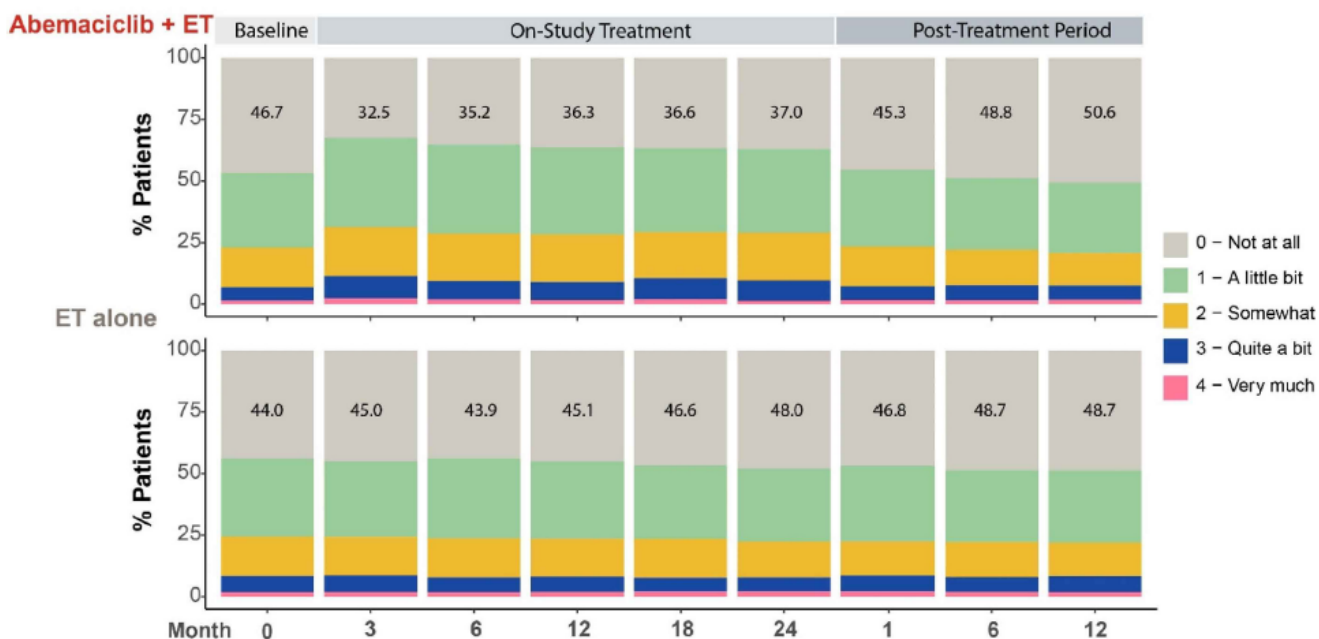
Rys. 6. Wyniki w skali FACIT-F [Tolaney 2024]

Na podstawie odpowiedzi na punkt FACT-B GP5: „Jak bardzo dokuczliwe są skutki uboczne leczenia”, ponad połowa pacjentów w obu ramionach zgłosiła dokuczliwość (dowolnego stopnia) na początku badania. W trakcie okresu leczenia, w obu ramionach badania ponad 50% pacjentów zgłosiło, że przeszkadzają mu "Wcale" lub "Trochę".

W grupie otrzymującej abemacyklib zaobserwowano zwiększenie odsetka pacjentów zgłaszających jakiegokolwiek problemy (do ok. 67% pacjentów) w 3. miesiącu, który następnie stopniowo zmniejszał się w okresie leczenia. Po zaprzestaniu stosowania ABE rozkład odpowiedzi powrócił do wartości wyjściowych i był zbliżony do grupy HT.

Nie przeprowadzono analizy statystycznej dla oceny różnic występujących pomiędzy terapiami.

## A. FACT-B GP5 „I am bothered by side effects of treatment”



Rys. 7. Wyniki w skali FACT-B GP5 „Jak bardzo dokuczliwe są skutki uboczne leczenia” [Tolaney 2024]

### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy – IA3, z datą odcięcia: 3 lipca 2023 r. i medianą okresu obserwacji wynoszącą 54 miesiące. Wnioskodawca przedstawił wyłącznie punkty końcowe dotyczące co najmniej 15% badanych. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT (tj. szerszej niż wnioskowana).

Wnioskodawca odstąpił od przedstawienia danych dotyczących zdarzeń niepożądanych o 4. i 5. stopniu nasilenia. Należy zwrócić uwagę, iż w publikacji Johnston wskazano, iż ogółem mniej niż 4% pacjentów w grupie ABE+HT oraz ok. 1% w grupie HT doświadczyło AEs 4 lub 5 stopnia. W publikacji Rastogi 2024 wskazano natomiast, iż wyniki dotyczące bezpieczeństwa są zbieżne z wcześniej publikowanymi.

Poważne działania niepożądane bez względu na przyczynę były zgłaszane w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli fazę follow-up. Wyższe wskaźniki zaobserwowano w grupie HT (7,3%) w porównaniu z ABE+HT (6,5%) głównie z powodu większej liczby zakażeń i zaburzeń żołądkowo-jelitowych w ramieniu HT.

Ogólnie stosowanie ABE+HT w porównaniu do HT wiązało się z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa w ramach wszystkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 15% uczestników badania, z wyjątkiem bólu stawów oraz uderzeń gorąca, gdzie odnotowano istotą statystycznie mniejszą szansę na wystąpienie zdarzenia niepożądanego.

Szansa na wystąpienie dowolnego AE była ponad 7-krotnie większa w grupie pacjentów stosujących ABE+HT, gdzie wystąpiły niemal u wszystkich pacjentów w porównaniu do grupy kontrolnej (HT: 89%), różnice obserwowane między porównywanymi grupami były istotne statystycznie [OR=7,65 (95% CI: (5,57; 10,51), NNH=10,49]. W przypadku występowania AEs 3. stopnia nasilenia również odnotowano istotną statystycznie ponad 4-krotnie większą szansę u pacjentów otrzymujących ABE+HT vs HT (OR=4,62 (95% CI: 4,07; 5,24) NNH=3,28].

Warto także zwrócić uwagę na znacznie częstsze występowanie biegunek (w tym o nasileniu 3. stopnia) u pacjentów stosujących ABE. Wykazano ponad 50-krotnie większą szansę wystąpienia biegunki, a podanie ABE 13 pacjentom związane było z 10 dodatkowymi pacjentami, u których wystąpi objaw. Również w przypadku biegunki o 3. stopniu nasilenia, stosowanie ABE+HT wiązało się z niemal 40-krotnie większą szansą na wystąpienie zdarzenia w porównaniu do terapii HT. Należy mieć na uwadze, iż w początkowym etapie stosowania ABE występujące biegunki o wyższych stopniach nasilenia wymagały leczenia, a także redukcji lub wstrzymania dawki ABE.

Stosowanie ABE+HT wiązało się także ze znacznym zwiększeniem szansy wystąpienia neutropenii – odnotowano niemal 15-krotnie większą szansę (w tym także o 3 stopniu nasilenia; szansa większa ponad 30-krotnie) w porównaniu do HT. Różnice były istotne statystycznie, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa, mediana obserwacji: 54 mies.**

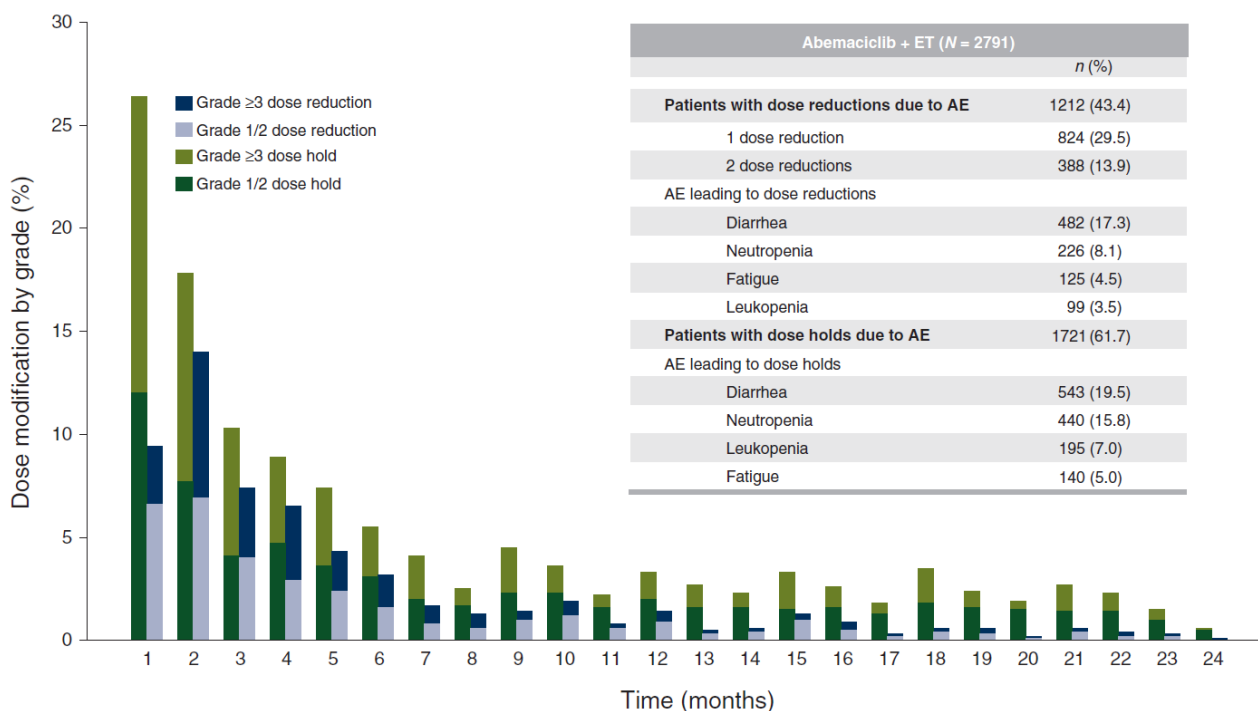
AEs	ABE + HT N=2791; n (%)	HT N=2800; n (%)	OR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)
<b>AEs ogółem</b>	2746 (98,4%)	2488 (88,9%)	<b>7,65 (5,57; 10,51)</b>	<b>9,53 (8,27; 10,79)</b>	<b>10,49 NNH (9,27; 12,08)</b>
<b>biegunka</b>	2333 (83,6%)	244 (8,7%)	<b>53,36 (45,24; 62,94)</b>	<b>74,88 (73,15; 76,60)</b>	<b>1,34 NNH (1,31; 1,37)</b>
<b>neutropenia</b>	1281 (45,9%)	158 (5,6%)	<b>14,19 (11,89; 16,93)</b>	<b>40,25 (38,22; 42,29)</b>	<b>2,48 NNH (2,36; 2,62)</b>
<b>zmęczenie</b>	1140 (40,8%)	505 (18,0%)	<b>3,14 (2,78; 3,55)</b>	<b>22,81 (20,50; 25,12)</b>	<b>4,38 NNH (3,98; 4,88)</b>
<b>leukopenia</b>	1052 (37,7%)	186 (6,6%)	<b>8,50 (7,19; 10,05)</b>	<b>31,05 (29,03; 33,07)</b>	<b>3,22 NNH (3,02; 3,44)</b>
<b>ból brzucha</b>	996 (35,7%)	278 (9,9%)	<b>5,03 (4,35; 5,83)</b>	<b>25,76 (23,66; 27,85)</b>	<b>3,88 NNH (3,59; 4,23)</b>
<b>nudności</b>	825 (29,6%)	253 (9,0%)	<b>4,22 (3,63; 4,92)</b>	<b>20,52 (18,53; 22,52)</b>	<b>4,87 NNH (4,44; 5,40)</b>
<b>ból stawów</b>	740 (26,5%)	1060 (37,9%)	<b>0,59 (0,53; 0,66)</b>	<b>-11,34 (-13,77; -8,91)</b>	<b>8,82 NNT (7,26; 11,22)</b>
<b>niedokrwiłość</b>	684 (24,5%)	108 (3,9%)	<b>8,09 (6,55; 9,99)</b>	<b>20,65 (18,90; 22,40)</b>	<b>4,84 NNH (4,46; 5,29)</b>
<b>ból głowy</b>	553 (19,8%)	425 (15,2%)	<b>1,38 (1,20; 1,59)</b>	<b>4,64 (2,65; 6,62)</b>	<b>21,57 NNH (15,10; 37,78)</b>
<b>wymioty</b>	491 (17,6%)	131 (4,7%)	<b>4,35 (3,56; 5,32)</b>	<b>12,91 (11,30; 14,53)</b>	<b>7,74 NNH (6,88; 8,85)</b>
<b>uderzenia gorąca</b>	431 (15,4%)	644 (23,0%)	<b>0,61 (0,53; 0,70)</b>	<b>-7,56 (-9,61; -5,50)</b>	<b>13,23 NNT (10,40; 18,18)</b>
<b>Zdarzenia niepożądane o 3. stopniu nasilenia w skali CTCAE</b>					
<b>AEs ogółem</b>	1289 (46,2%)	439 (15,7%)	<b>4,62 (4,07; 5,24)</b>	<b>30,51 (28,22; 32,79)</b>	<b>3,28 NNH (3,05; 3,54)</b>
<b>biegunka</b>	218 (7,8%)	6 (0,2%)	<b>39,45 (17,50; 88,94)</b>	<b>7,60 (6,59; 8,61)</b>	<b>13,16 NNH (11,62; 15,18)</b>
<b>neutropenia</b>	529 (19,0%)	20 (0,7%)	<b>32,51 (20,73; 50,98)</b>	<b>18,24 (16,75; 19,73)</b>	<b>5,48 NNH (5,07; 5,97)</b>

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

Łącznie stosowanie ABE wiązało się z koniecznością dyskontynuacji w związku ze zdarzeniami niepożądanymi u 315 pacjentów (11,3%), przy czym do głównych przyczyn należały biegunka (5,3%), zmęczenie (2,0%), neutropenia (0,9%) oraz ból brzucha (0,7%).

Poniżej przedstawiono odsetek pacjentów, u których konieczna była modyfikacja dawkowania ABE w związku z AEs. Największy odsetek pacjentów z modyfikacją dawki dotyczył 2 pierwszych miesięcy terapii, następnie wartości te (ok 7 mies.) w badaniu ulegały stabilizacji w przypadku wstrzymania dawki (ok 5%, odczytano z wykresu) oraz w przypadku redukcji dawki stopniowo zmniejszały się osiągając wartości bliskie 0% (odczytano z wykresu). Największy udział wśród zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania lub redukcji dawki ABE dotyczył biegunki (odpowiednio 19,5% oraz 17,3%) oraz neutropenii (odpowiednio 15,8% oraz 8,1%).





Rys. 8. Modyfikacje dawki abemacyklibu – badanie monarchE (Rugo 2022).

#### 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.

W ramach przeglądu wnioskodawca włączył 7 opracowań wtórnych: Agostinetti 2021; D’Onofrio 2023; Huang 2023; Keskinilic 2024; Moraes 2024; Fung 2023; Mata 2022. Mając na uwadze, iż we wszystkich opracowaniach jedynym badaniem dotyczącym ABE było badanie MonarchE, które zostało szczegółowo przedstawione w niniejszej AWA, poniżej ograniczono się do przedstawienia wniosków autorów.

Autorzy uwzględnionych opracowań wtórnych wskazywali na wyższą skuteczność ABE+HT w porównaniu do HT u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej oraz przeżycia wolnego od nawrotu odległego. Jednocześnie wskazywano, iż brak istotnych statystycznie różnic w zakresie OS może być związany z niedostatecznie długim okresem obserwacji.

Dodatkowo w opracowaniu D’Onofrio 2023 wskazano, iż dodanie ABE do standardowej adjuwantowej terapii hormonalnej prowadziło do wzrostu częstości zdarzeń zatorowo-zakrzepowych. Dodatkowe analizy pacjentów leczonych abemacyklibem wykazały, że u pacjentów z wysokim wskaźnikiem masy ciała występuje podwyższone ryzyko wystąpienia ciężkiej zakrzepicy żyłnej 3. stopnia.

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

**Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Verzenio** (ostatnia aktualizacja 23.08.2024 r.)

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Verzenio, do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) występujących po leczeniu abemacyklibem we wczesnym HR+, HER2- raku piersi 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).

Zgodnie z danymi przedstawionymi w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (EudraVigilance) do 21 stycznia 2024 roku odnotowano ogółem 3 175 doniesienia o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Verzenios. Najczęściej występującymi zdarzeniami były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego oraz zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania.

Analitik Agencji w dniu 19.12.2024 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) na stronach internetowych URPL oraz EMA. 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, w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (wykazano 33% redukcję ryzyka) oraz w przypadku przeżycia wolnego od nawrotu odległego (odnotowano 33,5% redukcję ryzyka). W przypadku przeżycia całkowitego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami – w obu ramionach nie osiągnięto mediany OS, co (ze względu na dobre rokowanie pacjentów z wczesnym rakiem piersi, gdzie przeżycie 5-letnie wynosi ponad 90%) może mieć związek ze zbyt krótkim okresem obserwacji, którego mediana wynosiła 54 mies. (zgodnie z planem badania czas dla oceny OS wynosi około 10 lat).

Pomimo braku osiągnięcia istotnej statystycznie przewagi ABE+HT nad HT w ramach OS, ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni, a także odnalezione wytyczne kliniczne wskazują IDFS (pierwszorzędowy punkt końcowy z badania MonarchE) jako istotny klinicznie.

Dane raportowane przez pacjentów (PRO) dotyczące jakości życia, dla których mediana czasu obserwacji wyniosła 42 miesiące, wskazują na podobne wyniki w grupie ABE+HT oraz HT (zbliżone wartości numeryczne dla obu porównywanych interwencji przez cały okres badania). Niewielka zmiana względem wartości początkowych w obu ramionach wskazuje na utrzymywanie HRQoL w trakcie stosowania terapii.

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

Warto także zwrócić uwagę na znacznie częstsze występowanie biegunek (w tym o nasileniu 3. stopnia) u pacjentów stosujących ABE. Wykazano ponad 50-krotnie większą szansę wystąpienia biegunki (podanie ABE 13 pacjentom związane było z 10 dodatkowymi pacjentami u których wystąpi objaw). Również w przypadku biegunki o 3 stopniu nasilenia, stosowanie ABE+HT wiązało się z niemal 40-krotnie większą szansą na wystąpienie zdarzenia w porównaniu do terapii HT. Stosowanie ABE+HT wiązało się także ze znacznym zwiększeniem szans wystąpienia neutropenii – niemal 15-krotnie większa szansa (w tym także o 3 stopniu nasilenia; szansa większa ponad 30-krotnie) w porównaniu do HT. Odnotowane różnice były istotne statystycznie.

Łącznie stosowanie ABE wiązało się z koniecznością dyskontynuacji w związku ze zdarzeniami niepożądanymi u 315 pacjentów (11,3%), przy czym do głównych przyczyn należały biegunka (5,3%), zmęczenie (2,0%), neutropenie (0,9%) oraz ból brzucha (0,7%).

Największy odsetek pacjentów z modyfikacją dawki ABE w związku z AEs dotyczył 2 pierwszych miesięcy terapii, następnie wartości te (ok. 7 mies. badania) ulegały stabilizacji w przypadku wstrzymania dawki (ok. 5%<sup>7</sup>) oraz w przypadku redukcji dawki stopniowo zmniejszały się osiągając wartości bliskie 0%<sup>8</sup>. Największy udział wśród zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania lub redukcji dawki ABE dotyczył biegunki (odpowiednio 19,5% oraz 17,3%) oraz neutropenii (odpowiednio 15,8% oraz 8,1%).

W ramach przeglądu wnioskodawca włączył 7 opracowań wtórnych, we wszystkich opracowaniach jedynym badaniem dotyczącym ABE było badanie MonarchE. Autorzy uwzględnionych opracowań wtórnych wskazywali na wyższą skuteczność ABE+HT w porównaniu do HT u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej oraz przeżycia wolnego od nawrotu odległego. Jednocześnie wskazywano, iż brak istotnych statystycznie różnic w zakresie OS, może być związany z niedostatecznie długim okresem obserwacji.

Do głównych ograniczeń, poza niedojrzałością wyników dla przeżycia całkowitego, należy także brak pełnej zgodności między populacją prezentowaną w PICOS, która odzwierciedla wnioskowane założenia oraz kryteria programu lekowego, a populacją ITT z badania monarchE. Zgodnie z kryteriami włączenia pacjentów do badania, wyłącznie pacjenci w ramach kohorty 1 odpowiadają zapisom programu w zakresie definicji wysokiego ryzyka nawrotu (w kohorcie 2 włączono pacjentów na podstawie poziomu Ki-67). 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 91% badanych prezentowało profil zgodny z wymaganiami programu lekowego.

Nie odnaleziono badań z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania ABE w skojarzeniu z HT we wnioskowanym wskazaniu.

---

<sup>7</sup> Odczytano z wykresu

<sup>8</sup> Odczytano z wykresu

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej (AE) i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z hormonoterapią (ang. endocrine therapy, HT) w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesnym HR-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem piersi, z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

##### Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Verzenios w skojarzeniu HT porównano z HT obejmującą:

- anastrozol (25%),
- letrozol (41%),
- tamoksyfen (34%).

##### Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjentów).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 49-letni horyzont czasowy (dożywotni).

##### Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

##### Model

Dostarczony przez wnioskodawcę model kosztów użyteczności jest dostosowanym do warunków polskich modelem kohortowym opracowanym w programie MS Excel. Model uwzględnia 5 stanów:

- czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (ang. invasive disease-free survival, IDFS),
- nawrót choroby bez przerzutów (ang. non-metastatic recurrence, NMR),
- remisja,
- nawrót choroby z przerzutami (ang. metastatic recurrence, MR),
- zgon.

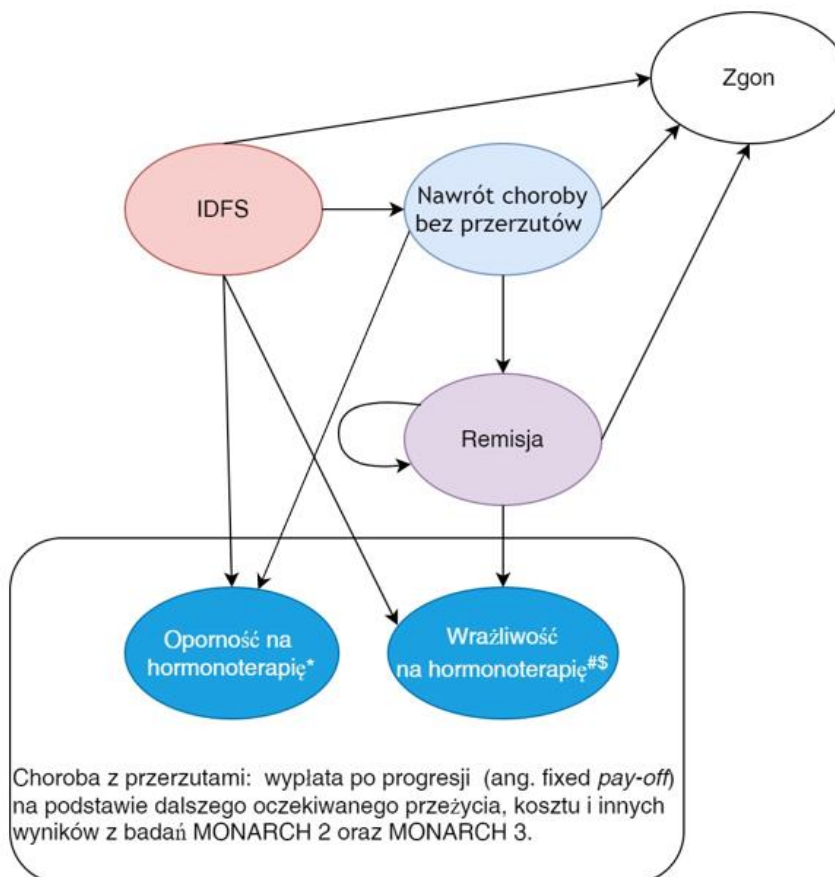
Stanem początkowym jest stan IDFS, w którym chory może przejść do 4 pozostałych stanów zdrowia. W modelu uwzględniono odpowiedź na hormonoterapię, w przypadku stanu MR pacjenci wykazują oporność lub wrażliwość na hormonoterapię, w zależności od czasu trwania okresu wolnego od choroby:

- u pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej przyjęto oporność na hormonoterapię,
- u pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu choroby po upływie co najmniej 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej przyjęto wrażliwość na hormonoterapię.

Model zakłada, że pacjenci przechodzący ze stanu NMR do stanu nawrotu choroby z przerzutami, wykazują oporność na hormonoterapię. Natomiast pacjenci przechodzący ze stanu remisji do MR są wrażliwi na hormonoterapię.

Zmiana pomiędzy stanami może zachodzić w cyklach 28-dniowych w horyzoncie dożywotnim. Średni wiek wejściowy chorych wynosił 52,2 lat, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Schemat modelu przedstawiono na rycinie poniżej.



**Rys. 9. Schemat modelu wnioskodawcy.**\*Oporność na hormonoterapię – nawrót choroby w trakcie lub ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej. #Wrażliwość na hormonoterapię: nawrót choroby po upływie co najmniej 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej. \$Uwzględnia leczenie tamoksyfenem. IDFS – czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 2 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną dla ABE + HT oraz HT określono na podstawie wyników z badania monarchE dla kohorty 1, uwzględniono wyniki analizy OS IA3 tj. obejmujące okres z medianą czasu obserwacji równą 54 miesiące. Do parametrów IDFS, czas do przerwania leczenia (ang. *time to discontinuation, TTD*) i OS (bez nawrotu odległego) dopasowano modele parametryczne uwzględniając kryteria AIC oraz BIC, ocenę przebiegu krzywych (w tym krzywych zagrożeń) oraz uwzględniając dane zewnętrzne. W analizie podstawowej uwzględniono rozkład:

- log-logistyczny dla IDFS,
- wykładniczy dla OS (bez nawrotu odległego),
- sklepany z 1 węzłem dla TTD.

W ramach analizy podstawowej założono zanikanie efektu leczenia po przekroczeniu okresu objętego danymi z badań klinicznych. W oparciu o dostępne dowody dot. długoterminowego efektu HT założono zanikanie efektu od 8 roku, natomiast po upływie 26 lat leczenie nie przynosi efektu.

### Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty abemacyklibu;
- koszty hormonoterapii;
- koszty leków podawany w stanie IDFS (ang. background therapy);
- koszty podania leków;
- koszt hospitalizacji;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty najlepszego leczenia podtrzymującego (ang. best supportive care, BSC);
- koszt opieki terminalnej.

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Verzenios będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, zaproponowano instrument dzielenia ryzyka. Koszt za dawkę abemacyklibu wynosi [redacted]. Koszt leków stosowanych w ramach hormonoterapii określono na podstawie cen detalicznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 1 stycznia 2023 r. oraz raportu refundacyjnego NFZ za okres styczeń–październik 2023 r. Koszt substancji czynnej tamoksyfen wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen preparatów oraz ich udziałów w rynku, w przypadku anastrozolu i letrozolu uwzględniono koszt jednej prezentacji o największym udziale w rynku, z uwagi na strukturę modelu.

W przypadku ABE leczenie zaprzestawano po upływie 2 lat, natomiast w przypadku HT po upływie 5 lat.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 16. Koszty produktu leczniczego Verzenios**

Wariant	Prezentacja	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	50 mg, 70 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatnie	0
	100 mg, 70 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatnie	0
	150 mg, 70 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatnie	0
Z RSS*	50 mg, 70 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatnie	0
	100 mg, 70 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatnie	0
	150 mg, 70 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatnie	0

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

**Tabela 17. Uwzględnione koszty ABI oraz HT**

Substancja czynna jednostka	Koszt NFZ [PLN]	Źródło
ABE bez RSS, 1 dawka	[redacted]	Dane od wnioskodawcy
ABE z RSS, 1 dawka	[redacted]	
ABE bez RSS, 1 PDD	[redacted]	Dane od wnioskodawcy, zgodnie z ChPL Verzenios stosuje się 2 dawki ABE na dobę.
ABE z RSS, 1 PDD	[redacted]	
Anastrozol, 1 DDD	1,89	– Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2023 r. – Raport refundacyjny za styczeń–październik 2023 r.
Letrozol, 1 DDD	1,89	
Tamoksyfen, 1 DDD	0,58	



## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	ABE + HT	HT	ABE + HT	HT
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	125 697		[REDACTED]	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	0,76		[REDACTED]	
ICUR [PLN/QALY]	164 689		[REDACTED]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie abemacyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią w miejsce hormonoterapii [REDACTED]. Oszacowany ICUR dla porównania ABE + HT vs HT wyniósł 165 tys. PLN/QALY w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED]. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Wyniki z perspektywy wspólnej były zbliżone.

### 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 prog<sup>9</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, została przedstawiona w tabeli poniżej. W perspektywie płatnika publicznego oszacowana wartość progowa [REDACTED].

Tabela 20. Ceny progowe perspektywa NFZ (źródło: uzupełnienie wnioskodawcy)

Prezentacja leku	Progowa cena zbytu netto za opakowanie [PLN]	
	bez RSS	z RSS
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W związku z wykazaniem przewagi wnioskowanej technologii tj. schematu ABE + HT nad HT w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego IDFS w randomizowanym badaniu klinicznym monarchE w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości znajduje się w rozdz. 2.8 AE wnioskodawcy.

#### 5.2.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej AW przetestowano łącznie 10 wariantów analizy uwzględniające m.in.: alternatywny 20-letni horyzont czasowy analizy, alternatywne dopasowanie krzywych IDFS oraz OS, czas do zanikania efektu leczenia.

<sup>9</sup> 217 641 PLN

<sup>10</sup> Różnice procentowe określone względem ceny zbytu netto w wariantcie z RSS oraz bez RSS (szczegóły: Tabela 16. Koszty produktu leczniczego Verzenio)



W perspektywie płatnika publicznego przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej, jedynie dla dwóch wariantów analizy bez RSS ICUR przekroczył wartość progę. Zakres zmienności wyników analizy w perspektywie płatnika publicznego wyniósł od ok. -71% do +85% w wariancie bez RSS oraz od [REDACTED] w wariancie z RSS. Współczynniki ICUR mieściły się w zakresie od 48 287 PLN/QALY do 305 396 PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz w zakresie od [REDACTED] w wariancie z RSS.

### 5.2.3.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę probabilistyczną (1000 iteracji). Przedstawiona analiza uwzględnia aktualną wartość progę. [REDACTED]

Wyniki PSA dla wariantu z RSS zostały przedstawione na wykresach poniżej.

Rys. 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ABE + HT vs HT. Wariant z RSS

<sup>11</sup> Wyniki odczytano z krzywych akceptowalności.



Rys. 11. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ABE + HT vs HT – krzywa akceptowalności. Wariant z RSS

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. 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	-
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	Horyzont dożywotni (49-letni). W ramach analizy wrażliwości testowano 20-letni horyzont czasowy.
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 badania monarchE.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną (10 wariantów analizy) oraz analizę probabilistyczną.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

Nie wskazano.

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

Wnioskodawca wskazuje, że w ramach walidacji zewnętrznej skonsultowano model oraz kluczowe założenia kliniczne i strukturalne AE z ekspertami klinicznymi, należy przy tym zauważyć, że nie przedstawiono danych osobowych ww. ekspertów, co znacznie wpływa na wiarygodność przyjętych założeń. Zgodnie z opinią ekspertów CDA-AMC (Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada) długoterminowy wpływ schematu ABE + HT na IDFS, w tym wpływ na OS jest niepewny.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 4 AE oraz uzupełnienie wnioskodawcy):

1. „W badaniu monarchE osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, a mediana czasu obserwacji dla analizy OS IA3 wynosi 54 miesiące. Wybór modeli przeżycia i rozkładów do ekstrapolacji poza okres badania był podyktowany dopasowaniem statystycznym i oceną wizualną. W ramach analiz scenariuszy przetestowano alternatywne rozkłady IDFS i OS. Wyniki tych analiz wykazały, że rozkłady przyjęte w analizie podstawowej zapewniały konserwatywne wartości ICUR w porównaniu z alternatywnymi, drugim i trzecim najlepiej dopasowanymi rozkładami dla IDFS i OS”.
2. „W analizie wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę, który dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dotyczących wszystkich kosztów. Dane o efektywności klinicznej oraz metodach parametryzacji potraktowano jako integralną część modelu, nie zmieniając wartości tych parametrów w adaptowanym modelu. Również udział poszczególnych leków w ramieniu hormonoterapii został określony, za autorami oryginalnego modelu ekonomicznego, na podstawie danych z badania klinicznego MonarchE. Niemniej zastosowanie udziału poszczególnych leków w ramieniu hormonoterapii na podstawie polskich danych niezauważalnie zmienia wyniki otrzymane w ramach AE, a tym samym nie ma wpływu na wnioskowanie na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej. W związku z powyższym, zachowując spójność założeń modelu, postanowiono dane dotyczące udział poszczególnych leków w ramieniu hormonoterapii zaczerpnąć z badania klinicznego MonarchE”.

#### Komentarz Analityków Agencji

Jak wskazuje wnioskodawca w ustalaniu składu ramienia HT uwzględniono dane z badania klinicznego MonarchE, w analizie nie przetestowano alternatywnych udziałów. Należy mieć przy tym na uwadze, że zmiana udziałów poszczególnych substancji czynnych stosowanych w ramach HT w sposób znikomy wpłynęła na wyniki analizy z uwagi na ich zbliżony koszt, [redacted]

[redacted] oraz fakt, że HT jest stosowane zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora. Należy mieć też na uwadze, że dane dot. kosztów HT są zgodne z obwieszczeniem MZ na dzień 1 stycznia 2023 r. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem z dnia 18 grudnia 2024 r. koszty za DDD dla substancji czynnych anastrozol oraz letrozolum nie uległy zmianie (uwzględniono produkty lecznicze o największym udziale w rynku zgodnie z raportem refundacyjnym za okres styczeń-wrzesień 2024 r.<sup>12</sup>), zaś w przypadku substancji czynnej tamoksyfen dla produktu leczniczego największym udziale w rynku tj. Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg dostępnego w ramach refundacji aptecznej koszt za DDD (0,68 PLN) jest 17% wyższy niż uwzględniony w modelu wnioskodawcy. Biorąc jednak pod uwagę niewielki jego koszt oraz stosowanie w obu ramionach powyższe nie wpłynęłoby znacząco na wyniki analizy, zatem odstąpiono od obliczeń własnych.

3. „Analiza oficjalnych warunków cenowych leków stosowanych w stadium zaawansowanym (palbocyklib, rybocyklib) z obwieszczenia MZ w porównaniu z ich widocznymi w przestrzeni publicznej cenami przetargowymi wskazuje, że dla substancji tych istnieją mechanizmy obniżające ich efektywny koszt dla płatnika publicznego.

<sup>12</sup> <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8708.html> (data dostępu: 02.01.2025 r.)

Wariant analizy „z RSS” uwzględnia możliwe do oszacowania na podstawie dostępnych w przestrzeni publicznej efektywne koszty leczenia leków w stadium zaawansowanym oraz proponowany w niniejszym wniosku efektywny koszt leku Verzenios dla płatnika.

Przedstawiając wariant analizy „bez RSS” porównano oficjalne ceny występujące na obwieszczeniu MZ do oficjalnych warunków zaproponowanych niniejszym wnioskiem.

Używanie w ramach jednego wariantu analizy dwóch różnych źródeł danych nie umożliwia porównywalności zaproponowanych cen i nie wnosi żadnej wartości analitycznej, dlatego nie zostało uwzględnione w analizach”.

#### **Komentarz Analityków Agencji**

Uwzględniając powyższe, należy mieć na uwadze, że wariant bez RSS nie uwzględnia faktycznych wydatków płatnika publicznego.

### **5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

#### **Walidacja wewnętrzna**

Wnioskodawca wskazał, iż walidację wewnętrzną przeprowadziła osoba niezaangażowana w opracowanie AE wnioskodawcy, „aby zminimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia błędów programistycznych”, ponadto „do wsparcia wewnętrznej procedury walidacji wykorzystano także wewnętrzną „listę kontrolną weryfikacji i walidacji modelu ekonomicznego”. Ponadto, powtórzono testy logiczne aby upewnić się, że model jest funkcjonalny.

#### **Walidacja zewnętrzna**

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.

#### **Walidacja konwergencji**

W zakresie walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla ocenianego problemu decyzyjnego, zidentyfikowano trzy analizy ekonomiczne (Davie 2023, Jongbloed 2023, Wei 2023) oraz trzy raporty HTA (CADTH 2022, NICE 2022 i PBAC 2023). Zarówno założenia jak i wnioski (ABE + HT jest droższy i skuteczniejszy względem HT) płynące z odnalezionych analiz i raportów były spójne z prezentowanymi w AE wnioskodawcy.

#### **Komentarz Agencji**

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji odnaleziono rekomendację CDA-AMC 2024 odnoszącą się do oceny produktu leczniczego Verzenios w szerszym wskazaniu niż wnioskowanie tj. obejmującym pierwszą oraz drugą kohortę z badania monarchE. W rekomendacji zwrócono uwagę na m.in. na to, iż długoterminowy wpływ ABE + HT na IDFS jest wysoce niepewny. Modelowanie prowadziło do stałego wzrostu korzyści wynikającego z opóźnienia IDFS w ramieniu ABE + HT w ekstrapolowanym okresie, eksperci kliniczni CDA-AMC wyrazili swoje obawy z powodu braku dowodów potwierdzających to założenie. W związku z powyższym należy wskazać, iż odnotowano rozbieżności pomiędzy opiniami ekspertów wnioskodawcy a ekspertami CDA-AMC.

### **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

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Verzenios w skojarzeniu z hormonoterapią z hormonoterapią w horyzoncie dożywotnym (49-letnim). W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR wyniósł 165 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS [REDACTED]

Powyższe wartości znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność co do faktycznych korzyści wynikających z wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej na wyniki odnotowane w dożywotnym horyzoncie czasowym, w tym na przeżycie całkowite. Wyniki analizy były wrażliwe na uwzględnienie krótszego 20-letniego horyzontu czasowego oraz przyjęcie zanikania efektu leczenia od początku w 3. roku do końca 8. roku, [REDACTED]

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet (AWB) i modelem wnioskodawcy.

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) stosowanego w skojarzeniu z hormonoterapią w leczeniu dorosłych pacjentów z wczesnym HR-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem piersi, z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

##### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z wczesnym HR-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem piersi, z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu. Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami projektu programu lekowego.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Verzenios w populacji docelowej.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Verzenios w ramach programu lekowego B.9.FM. Lek będzie dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej 1210.0, Abemacyklib.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Wnioskodawca populację docelową w oparciu o dane epidemiologiczne, uwzględniając: dane GUS dot. liczebności populacji Polski za 2022 r., roczną zachorowalność na raka piersi, rozpowszechnienie HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi, odsetki pacjentów z wczesnym rakiem piersi oraz częstość występowania wysokiego ryzyka nawrotu.

W analizie uwzględniono fakt, że stosowanie abemacyklibu wiąże się z poprawą rokowania rozumianego jako czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej i wykorzystano krzywą Kaplana-Meiera z badania monarchE (kohorta 1). Uwzględniono również stopniowe włączanie chorych do programu lekowego tj. 76 pacjentów w miesiącu w I roku oraz 99 pacjentów w II roku.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Oszacowanie rocznej liczebności populacji stosujące ABE + HT w scenariuszu nowym (na podstawie AWB wnioskodawcy, rozdz. 2)**

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek		Komentarz / źródło danych
		I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)	
A.	Populacja Polski w 2022 r.	37 766 327		Rocznik Demograficzny 2023
B.	Zachorowalność na raka piersi	0,06%		Globocan 2022
C.	Liczba pacjentów z rakiem piersi w Polsce	24 435		A.*B.
D.	Rozpowszechnienie raka piersi HR+, HER2-	66%		Zgodnie z odnalezionymi w literaturze danymi odsetek pacjentów z HR-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem piersi przyjmuje wartość [redacted] wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął wartość średnią. Źródła: [redacted], Pieńkowski 2017, AWA palbocyklilb, Jagiełło-Gruszfeld 2017, ACS 2022.
E.	Liczba pacjentów z rakiem piersi HR+, HER2-	16 161		C.*D.
F.	Odsetek pacjentów z wczesnym rakiem piersi	[redacted]		– Wariant podstawowy oraz maksymalny: [redacted] – Wariant minimalny: [redacted]
G.	Liczba pacjentów z wczesnym, HR+, HER2- rakiem piersi	[redacted]		E.*F.
H.	Odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu	[redacted]		[redacted]
I.	Liczba pacjentów z wczesnym, HR+, HER2- rakiem piersi i wysokim ryzykiem nawrotu	[redacted]		G.*H.
J.	Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia uzupełniającego inhibitorami CDK 4/6	[redacted]		[redacted]
K.	Liczba pacjentów z wczesnym, HR+, HER(-) rakiem piersi i wysokim ryzykiem nawrotu kwalifikujących się do leczenia uzupełniającego inhibitorami CDK 4/6	[redacted]		I.*J.
L.	Udział w rynku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ł.	Populacja, w której technologia wnioskowana będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej – pacjenci włączani do PL	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Dawkowanie**

Dawkowanie technologii ocenianej oparto o informacje zawarte w ChPL Verzenios. Zgodnie z ChPL zalecana dawka to 150 mg dwa razy na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z terapią hormonalną. Leczenie należy prowadzić, dopóki nie wystąpi progresja choroby albo nieakceptowalne objawy toksyczności. W przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych może być wymagane przerwanie podawania i (lub) zmniejszenie dawki produktu do 100 mg lub 50 mg dwa razy na dobę.

Produkt leczniczy Verzenios należy przyjmować nieprzerwanie przez dwa lata lub do czasu nawrotu choroby albo wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności.

## Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

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

Pominięto koszty zdarzeń niepożądanych ze względu na ich niewielki koszt w porównaniu do kosztów leków.

## Udziały w rynku

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ w wariantcie bez RSS wskazują na wzrost wydatków o 58,4 mln PLN w I roku oraz 162,2 mln PLN w II roku refundacji,

Wyniki z perspektywy wspólnej były zbliżone.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]	0	0		
Koszty pozostałe [mln PLN]	1,35	7,64		
Koszty sumaryczne [mln PLN]	1,35	7,64		
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]	57,89	166,08		
Koszty pozostałe [mln PLN]	2,12	4,86		
Koszty sumaryczne [mln PLN]	59,72	169,89		
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]	57,89	166,08		
Koszty pozostałe [mln PLN]	0,77	-2,78		
Koszty sumaryczne [mln PLN]	58,37	162,24		



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

Tabela 25. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
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?	?	
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, 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?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości w wariantach minimalnym i maksymalnym.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

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

- „W analizie uwzględniono koszty leków, koszty podania, kwalifikacji do leczenia i monitorowania pacjentów. 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”

3. „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”.

#### Komentarz Analityków Agencji

2. Wnioskodawca uwzględnił stopniowe włączanie populacji do PL, co jest podejściem prawidłowym. Należy mieć przy tym na uwadze, że wydatki będą rozłożone w czasie i potencjalnie mogą wzrosnąć w latach kolejnych.

#### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała wariant minimalny i maksymalny względem liczebności populacji (szczegóły: rozdz. 2 AWB wnioskodawcy). Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego wyniosły (w nawiasie wskazano różnicę procentową względem wariantu podstawowego):

- 47,41 mln PLN (-19%) w I roku oraz 129,35 mln PLN (-20%) w roku II w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie minimalnym,
- 63,77 mln PLN (+9%) w I roku oraz 176,85 mln PLN (+9%) w roku II w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie maksymalnym.

#### 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

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Verzenios spowoduje wzrost wydatków w wariacie bez RSS o ok. 58,4 mln PLN w I roku oraz 162,2 mln PLN w II roku refundacji, [redacted].

Zakres zmienności wyników zgodnie z analizą wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego wyniósł od [redacted]

Wnioskodawca uwzględnił stopniowe włączanie populacji do PL, co jest podejściem prawidłowym, należy jednak mieć na uwadze, że wydatki będą rozłożone w czasie i potencjalnie mogą wzrosnąć w latach kolejnych.

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności co do przyszłych udziałów i tym samym liczebności populacji leczonej ABE wykraczającej poza przyjęty horyzont czasowy analizy.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 26. Uwagi ekspertów do uzgodnionego programu lekowego.

Część programu	Dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski Prezes Polskiego Towarzystwa do Badań nad Rakiem Piersi	Prof. dr hab. n. med. Barbara Radecka Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>			
<p>Kryteria kwalifikacji</p> <p>5) obecność następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>\geq 4</math> zajęte przerzutami pachowe węzły chłonne,</li> <li>– albo</li> <li>– 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i średnica zmiany nowotworowej w piersi <math>\geq 5</math> cm (w przypadku chorych po przebytych leczeniu neoadiuwantowym - wielkość oceniona w badaniach obrazowych) lub stopień złośliwości G3;</li> </ul> <p>6) przebyte leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na:</p> <p>a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii,</p> <p>lub</p> <p>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);</p>	<p>„Punkt 5 zaawansowane klinicznie cTNM<sup>13</sup> wykonywane przed operacją lub pierwotnym leczeniem systemowym bezwzględnie musi obejmować badanie kliniczne! Badania obrazowe nie zawsze oddają faktyczne zaawansowanie.</p> <p>Punkt 6A proponuję zapis Przebyte radykalne leczenie chirurgiczne. Niecelowe jest szczegółowe opisywanie tego leczenia”.</p>	–	–
<b>MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA</b>			
Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi	<p>„Dawkowanie abemacyklibu – bez zastrzeżeń. Usunięcie informacji o dawkowaniu inhibitorów aromatazy i tamoksifenu.</p> <p>Wprowadzenie zapisu o stosowaniu u chorych z zachowaną czynnością jajników gosereliny”.</p>	–	–
<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>			
Wykaz badań przy kwalifikacji	„W mojej opinii przydatność badania radiologicznego klatki piersiowej jest co najmniej wątpliwa”.	–	–
Monitorowanie leczenia	„Niecelowe jest powtarzanie badań laboratoryjnych co 2 tygodnie”.	–	„Badanie mammograficzne jest

<sup>13</sup> ocena stopnia zaawansowania na podstawie wyników badania przedmiotowego i badań laboratoryjnych oraz obrazowych.

Część programu	Dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski Prezes Polskiego Towarzystwa do Badań nad Rakiem Piersi	Prof. dr hab. n. med. Barbara Radecka Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
			wykonywane w ramach kontroli BU <sup>14</sup> .
Monitorowanie	„Wprowadzenie możliwości rozrzedzenia wizyt kontrolnych do 3 miesięcy. Wprowadzenie możliwości wydawania leku na okres 3 miesięcy”.	-	-

Analitycy zgłaszają następujące uwagi do zapisów programu lekowego:

1. Proponuje się powrót do poprzedniego brzmienia przedstawionego w ramach AWA Verzenio 2022 r. programu lekowego B.9.FM w podpunkcie 5. Kryteriów kwalifikacji wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi:

„1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów:

a) wielkość zmiany nowotworowej  $\geq 5$  cm,

b) stopień złośliwości histologicznej G3,”

w porównaniu do obecnie ustalonego programu lekowego:

„1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i średnica zmiany nowotworowej w piersi  $\geq 5$  cm (w przypadku chorych po przebytym leczeniu neoadiuwantowym – wielkość oceniona w badaniach obrazowych) lub stopień złośliwości G3;”

Obecny zapis wzbudza wątpliwości czy u pacjenta zachodzi konieczność występowania kryteriów: zajęte 1-3 pachowe węzły chłonne wraz ze średnicą zmiany nowotworowej w piersi  $\geq 5$  cm lub zajęte 1-3 pachowe węzły chłonne wraz ze stopniem złośliwości G3, czy też zajęte 1-3 pachowe węzły chłonne wraz ze średnicą zmiany nowotworowej w piersi  $\geq 5$  cm lub samym stopniem złośliwości G3.

<sup>14</sup> Breast Unit – przypis analityka.

## 8. 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- 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/> oraz <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Królestwo Niderlandów – <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/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.11.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Verzenios i abemacyklib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (HAS 2023, NICE 2022, SMC 2022, PBAC 2023) oraz 2 pozytywne warunkowe (CDA-AMC 2024, NCPE 2023) i 1 negatywną (ZIN 2023). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dowody badań z klinicznych, które potwierdzają, iż leczenie abemacyklibem skojarzonym z HT wydłuża czas wolny od progresji choroby w porównaniu z samą HT. W przypadku rekomendacji pozytywnych warunkowo zwraca się uwagę na konieczność obniżenia ceny leku. Rekomendacja negatywna wskazuje na brak zmiany w przeżyciu całkowitym, poprawy jakości życia oraz prawdopodobnie większym odsetku zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu ABE + HT w porównaniu do samej HT.

Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA 2022, w której wskazano na niewielkie dodatkowe korzyści ze stosowania terapii u kobiet w okresie przedmenopauzalnym oraz brak korzyści u mężczyzn i kobiet w okresie pomenopauzalnym. Należy zauważyć, że data odcięcia dla przedstawionych danych wynosi 01.04.2021 r., kiedy to wyniki w grupie pomenopauzalnej w zakresie EQ-5D VAS były istotnie statystycznie gorsze na niekorzyść ABE + HT vs HT, natomiast w grupie przedmenopauzalnej nie obserwowano IS różnic.

**Tabela 27. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CDA-AMC 2024	Dorośli pacjenci z HR+, HER-2 ujemnym, z przerzutami do węzłów chłonnych wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu na podstawie właściwości kliniczno-patologicznych (abemacyklib w skojarzeniu z HT stosowany w ramach terapii adjuwantowej)	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b></p> <p>Pozytywna rekomendacja refundacyjna pod warunkiem uzyskania efektywności kosztowej (obniżenie ceny leku o 51%).</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, definiowanego 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>○ guz o wielkości 5 cm lub więcej lub</li> <li>○ wynik Ki-67 <math>\geq 20\%</math> (w przypadku gdy guz jest mniejszy niż 5 cm i choroba nie osiągnęła 3 stadium),</li> </ul> </li> <li>• pierwotny guz piersi został wycięty w trakcie ostatnich 16 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Dane z badań klinicznych wykazały, że Verzenios w skojarzeniu z terapią hormonalną skutkuje opóźnieniem nawrotu, pozwala zachować poziom jakości życia oraz wykazuje akceptowalne skutki uboczne. Lek jest łatwiejszy do stosowania ze względu na ustną drogę podania.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Verzenio w skojarzeniu z hormonoterapią nie jest efektywny kosztowo w porównaniu do samej hormonoterapii. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że niezbędne jest obniżenie ceny o 51%, aby lek był efektywny kosztowo.</p> <p>Wyniki badania monarchE sugerują, że terapia ABE + terapia hormonalna skutkuje dodatkową korzyścią kliniczną w porównaniu do samej terapii hormonalnej. Większość zdarzeń niepożądanych nie była poważna i były spójne z poprzednio obserwowanymi u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi.</p> <p>W wytycznych zwraca się uwagę, że wyniki OS są jeszcze niedojrzałe.</p>
G-BA 2022	Dorośli pacjenci z HR+, HER2-, z przerzutami do węzłów chłonnych wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu (abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną stosowany w ramach terapii adjuwantowej)	<p>Rekomendację przeprowadzoną przez G-BA oparto na danych z badania monarchE z datą odcięcia 01.04.2021 r. (około 28 miesięcy).</p> <p>Dla punktu końcowego EQ-5D VAS, w grupie pomenopauzalnej obserwowano istotnie statystycznie gorsze wyniki dla terapii ABE + HT vs HT. W przypadku grupy pacjentek przedmenopauzalnych, nie obserwowano IS różnic.</p> <p><b>Wykazano dodatkową korzyść terapii ABE + terapia hormonalna u kobiet w okresie przedmenopauzalnym HR+, HER2- z wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotów u kobiet w porównaniu z terapią:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tamoksyfenem (w razie potrzeby z supresją czynności jajników) – wskazano na możliwą niewielką dodatkową korzyść.</li> </ul> <p><b>Nie wykazano dodatkowej korzyści terapii ABE + terapia hormonalna u kobiet w okresie pomenopauzalnym HR+, HER2- z wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotów w porównaniu z terapią:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitorem aromatazy (anastrozolem lub letrozolem) albo tamoksyfenem lub</li> <li>• inhibitorem aromatazy (anastrozolem lub eksemestanem) sekwencyjnie z tamoksyfenem.</li> </ul> <p><b>Nie wykazano dodatkowej korzyści terapii ABE + terapia hormonalna u mężczyzn HR+, HER2- z wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotów w porównaniu z terapią:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tamoksyfenem</li> </ul>
HAS 2023	Dorośli pacjenci z HR+, HER2-, z przerzutami do węzłów chłonnych wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu (abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną stosowany w pierwszej linii w ramach terapii adjuwantowej)	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Komitet uważa, że korzyści kliniczne ze stosowania abemacyklibu są umiarkowane u pacjentów HR+, HER2- wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotów. Bilans korzyści skuteczności do zdarzeń niepożądanych jest umiarkowany.</p> <p>Komitet uważa za zasadne refundowanie produktu leczniczego Verzenio.</p> <p>Zalecana wysokość refundacji: 30%.</p> <p>Komitet uważa, że Verzenio nie wykazuje dodatkowej korzyści klinicznej w porównaniu ze standardową terapią hormonalną.</p>
NCPE 2023	Dorośli pacjenci z HR+, HER2-, z przerzutami do węzłów chłonnych wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu (abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną stosowany w ramach terapii adjuwantowej)	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b></p> <p>Należy wziąć pod rozwagę refundację leku Verzenio pod warunkiem uzyskania lepszego współczynnika kosztów do efektywności w porównaniu do istniejących terapii.</p>
NICE 2022	Dorośli pacjenci z HR+, HER2-, z przerzutami do węzłów chłonnych wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu na podstawie właściwości kliniczno-patologicznych (abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną stosowany w ramach terapii adjuwantowej)	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Abemacyklib jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z terapią hormonalną jako terapia adjuwantowa w HR+, HER2- ujemnym wczesnym raku piersi u dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, definiowanego 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 (zdefiniowana jako uzyskanie co najmniej 8 punktów na zmodyfikowanej skali Bloom-Richardsona lub wynik równorzędny) lub</li> <li>○ guz o wielkości 5 cm lub więcej.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Obecnie standardem leczenia jest chemioterapia, a następnie terapia hormonalna. Leczenie ABE + terapia hormonalna byłoby kolejną opcją terapii adjuwantowej.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Dane z badań klinicznych wskazują, że ABE + terapia hormonalna zwiększają czas wolny od progresji w porównaniu do samej hormonoterapii.</p> <p>Występuje niepewność co do długości czasu obserwacji korzyści stosowania ABE + hormonoterapii ze względu na niedojrzałość danych.</p> <p>Również niepewne są oszacowania efektywności kosztowej, jednakże większość estymacji mieści się w przedziale akceptowalności NHS.</p>
PBAC 2023	<p>Pacjenci z HR+, HER2-, z przerzutami do węzłów chłonnych wczesnym rakiem piersi po resekcji z wysokim ryzykiem nawrotu (abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną stosowany w ramach terapii adjuwantowej)</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Komisja zaleca ABE + hormonoterapii w leczeniu HR+, HER2- wczesnego raka piersi po resekcji z przerzutami do węzłów chłonnych wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu. Wykazano większe korzyści terapii skojarzonej ABE + hormonoterapii w punkcie końcowym przeżycie wolne od inwazyjnej choroby IDFS (ang. invasive disease free survival) w porównaniu do samej hormonoterapii, jednak nie wykazano korzyści pod względem przeżycia całkowitego.</p> <p>Komisja uważa, że przy zmniejszeniu ceny abemacyklib byłby kosztowo efektywny. Zaleca się, aby finansowana była tylko jeden raz w życiu terapia CDK4/CDK6 (abemacyklib, palbocyklib, rybocyklib), niezależnie od etapu choroby na jakim się ją zastosuje.</p>
SMC 2022	<p>Dorośli pacjenci z HR+, HER2-, z przerzutami do węzłów chłonnych wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu (abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną stosowany w ramach terapii adjuwantowej)</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Lek Verzenio został dopuszczony do użytku w NHS Scotland w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi z HR+, HER2- ujemnym z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem nawrotu. U kobiet w okresie przedmenopauzalnym lub okołomenopauzalnym terapię hormonalną inhibitorem aromatazy należy łączyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W otwartym, randomizowanym badaniu III fazy dodanie abemacyklibu do adjuwantowej terapii hormonalnej poprawiło IDFS w porównaniu z samą terapią hormonalną u pacjentów z HR+, HER2- wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych oraz wysokim ryzykiem nawrotu. Kohorta badanych pacjentów z co najmniej czterema zajętymi węzłami chłonnymi pachowymi lub 1-3 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. Nie pojawiły się nowe obawy pod względem bezpieczeństwa w porównaniu terapii w przerzutowym raku piersi.</p>
ZIN 2023	<p>Dorośli pacjenci z HR+, HER2-, z przerzutami do węzłów chłonnych wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu (abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną stosowany w ramach terapii adjuwantowej)</p>	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Stosowanie abemacyklibu wraz z hormonoterapią nie ma statystycznie i klinicznie istotnego wpływu na przeżycie całkowite w porównaniu do hormonoterapii. Jakość życia pacjentów wydaje się porównywalna przy stosowaniu obu terapii. Stosowanie abemacyklibu będzie prawdopodobnie wiązało się z istotnym klinicznie częstszym występowaniem poważnych zdarzeń niepożądanych i przerwania terapii.</p>

Dodatkowo, zgodnie z informacjami AWMSG, procedura oceny produktu leczniczego Verzenio (abemacyklib) w skojarzeniu z terapią hormonalną we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z wczesnym rakiem piersi HR+, HER2-, z wysokim ryzykiem nawrotu, spełnia kryteria wykluczenia (z tejże oceny) z uwagi na wydaną rekomendację refundacyjną NICE 2022. Obecnie trwa ponowna ocena ZIN.



## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 28. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA we wskazaniu wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu

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	100%	Wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu	■
Belgia	100%	Wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu	■
Bułgaria	100%	Wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu	■
Chorwacja	100%	Wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu	■
Cypr	100%	Indywidualna refundacja we wczesnym raku piersi	■
Czechy	100%	Wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu	■
Dania	Nie dotyczy	Brak refundacji	■
Estonia	Nie dotyczy	Brak refundacji	■
Finlandia	100%	Wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu	■
Francja	100%	Wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu	■
Grecja	100%	Wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu	■
Hiszpania	100%	Wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu	■
Holandia	Nie dotyczy	Brak refundacji	■
Irlandia	Nie dotyczy	Brak refundacji	■
Islandia	Nie dotyczy	Brak refundacji	■
Liechtenstein	100%	Wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu	■
Litwa	Nie dotyczy	Brak refundacji	■
Luksemburg	100%	Wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu	■
Łotwa	Nie dotyczy	Brak refundacji	■
Malta	Nie dotyczy	Brak refundacji	■
Niemcy	100%	Wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu	■
Norwegia	Nie dotyczy	Brak refundacji	■
Portugalia	Nie dotyczy	Brak refundacji	■
Rumunia	100%	Wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu	■
Słowacja	100%	Wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu	■
Słowenia	100%	Wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu	■
Szwajcaria	100%	Wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu	■
Szwecja	100%	Wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu	■

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
Węgry	Nie dotyczy	Brak refundacji	
Włochy	100%	Wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Verzenios jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). We wszystkich krajach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%, a refundacja odbywa się zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem (wczesny rak piersi HR+, HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu). Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Verzenios (abemacyklib) w ramach nowego programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, w ramach którego miałyby być dostępne dla pacjentów z pooperacyjnym HR-dodatnim, HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Wnioskiem zostały objęte trzy prezentacje:

- 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

w ramach istniejącej grupy limitowej 1210.0, Abemacyklib.

Lek Verzenios podlegał wcześniejszej ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu w 2022 r. Uzyskał on negatywną opinię zarówno Prezesa Agencji (nr 6/2023 z dnia 10 stycznia 2023 r.) jak i negatywną opinię Rady Przejrzystości (nr 6/2023 z dnia 9 stycznia 2023 r.). Prezes Agencji wskazał na ograniczenia analizy oraz proponował pogłębienie zaproponowanego RSS i wprowadzenie finansowania przez wnioskodawcę terapii wszystkich pacjentów włączonych do leczenia ponad liczbę założoną w analizie podstawowej wpływu na budżet. Ze względu na brak ukończenia badania klinicznego, Prezes Agencji proponował wprowadzić RSS oparty o efekty zdrowotne. W swoim negatywnym stanowisku Rada Przejrzystości wskazała na brak wyników długookresowych badań, występowanie istotnych zdarzeń niepożądanych, brak udowodnionej dodatkowej korzyści u kobiet w okresie pomenopauzalnym, wysokie obciążenie dla budżetu płatnika oraz refundację tylko w 2 krajach europejskich.

### 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 na nowotwory złośliwe, zaraz po nowotworze płuc. Ogółem w 2022 roku odnotowano 6 611 i 104 zgony 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 pacjent 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 hormonoterapią wnioskodawca jako technologię alternatywną wskazał hormonoterapię (tamoksyfen, anastrozol oraz letrozol). Wytyczne kliniczne wskazują na zasadność terapii ABE + hormonoterapia we wnioskowanym wskazaniu. Wymienione też zostały terapie z użyciem rybocyklibu (brak refundacji w Polsce) oraz olaparybu (u pacjentów z mutacjami w *BRCA1/2*, a zatem w węższej populacji) w leczeniu skojarzonym z hormonoterapią. Zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję oraz wytycznych EMSO 2024 olaparyb w skojarzeniu z HT będzie stosowany jako lek pierwszego wyboru u pacjentów z mutacjami w *BRCA1/2*, w związku z czym nie stanowi on komparatora.

## Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca w ramach oceny skuteczności uwzględnił 1 badanie RCT MonarchE. W niniejszej AWA przedstawiono wyniki analizy okresowej IA3, dla której mediana czasu obserwacji dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa wynosiła 54 mies. Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z kryteriami włączenia pacjentów do badania, wyłącznie pacjenci w ramach kohorty 1 (która stanowi 91% pacjentów włączonych do badania) odpowiadają zapisom programu w zakresie definicji wysokiego ryzyka nawrotu (w kohorcie 2 włączono pacjentów na podstawie poziomu Ki-67). Wyniki dot. skuteczności przedstawiono zarówno dla kohorty 1 jak i populacji ITT, natomiast w zakresie bezpieczeństwa wyłącznie w populacji ITT.

W kohorcie 1 w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS) wykazano istotną statystycznie, 33% redukcję ryzyka w grupie pacjentów stosujących ABE+HT w porównaniu do pacjentów stosujących wyłącznie HT [HR=0,670 (95% CI: 0,588; 0,764)]. Wyniki 5-letniego wskaźnika IDFS wynoszą 83,2% w grupie ABE+HT oraz 75,3% w grupie HT. W ramach drugorzędowych punktów końcowych wykazano istotną statystycznie przewagę ABE+HT nad HT, w przypadku przeżycia wolnego od nawrotu odległego (DRFS) odnotowano 33,5% redukcję ryzyka [HR=0,665 (95% CI: 0,577; 0,765)], natomiast w przypadku przeżycia całkowitego nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami [HR=0,894 (95%: 0,738; 1,084)].

Wyniki obserwowane w ramach populacji ITT były zbliżone z obserwowanymi w kohorcie 1. Także wykazano istotną statystycznie przewagę ABE+HT nad HT w ramach IDFS [redukcja ryzyka o 32%, HR=0,680 (0,599; 0,772)] oraz DRFS gdzie redukcja ryzyka wynosiła 32,5% [HR=0,665 (95% CI: 0,577; 0,765)], natomiast w przypadku przeżycia całkowitego również nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami [HR=0,903 (95% CI: 0,749; 1,088)].

Dane raportowane przez pacjentów (PRO) dotyczące jakości życia (mediana czasu obserwacji wyniosła 42 miesiące) wskazują na podobne wyniki w grupie ABE+HT oraz HT (zbliżone wartości numeryczne dla obu porównywanych interwencji przez cały okres badania). Niewielka zmiana względem wartości początkowych w obu ramionach wskazuje na utrzymywanie HRQoL w trakcie stosowania terapii.

Do głównych ograniczeń, poza niedojrzałością wyników dla przeżycia całkowitego, należy także brak pełnej zgodności między populacją prezentowaną w PICOS, która odzwierciedla wnioskowane założenia oraz kryteria programu lekowego a populacją ITT z badania monarchE. Zgodnie z kryteriami włączenia pacjentów do badania, wyłącznie pacjenci w ramach kohorty 1 odpowiadają zapisom programu w zakresie definicji wysokiego ryzyka nawrotu (w kohorcie 2 włączono pacjentów na podstawie poziomu Ki-67). 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 91% badanych prezentowało profil zgodny z wymaganiami programu lekowego.

## Analiza bezpieczeństwa

Ogólnie stosowanie ABE+HT w porównaniu do HT wiązało się z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa w ramach wszystkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 15% uczestników badania, z wyjątkiem bólu stawów oraz uderzeń gorąca, gdzie odnotowano istotną statystycznie mniejszą szansę na wystąpieniu zdarzenia niepożądanego.

Szansa na wystąpienie dowolnego AEs była ponad 7-krotnie większa w grupie pacjentów stosujących ABE+HT, gdzie wystąpiły niemal wszystkich pacjentów w porównaniu do grupy kontrolnej (HT: 89%), różnice obserwowane między porównywanymi grupami były istotne statystycznie [OR=7,65 (95% CI: (5,57; 10,51), NNH=10,49]. W przypadku występowania AEs 3. stopnia nasilenia również odnotowano istotną statystycznie ponad 4-krotnie większą szansę u pacjentów otrzymujących ABE+HT vs HT (OR=4,62 (95% CI: 4,07; 5,24) NNH=3,28).

Warto także zwrócić uwagę na bardzo znacznie częstsze występowanie biegunek (w tym o nasileniu 3. stopnia) u pacjentów stosujących ABE. Wykazano ponad 50-krotnie większą szansę wystąpienia biegunki [OR=53,36 (95%CI: 45,24; 62,94) NNH=1,34], (podanie ABE 13 pacjentom związane było z 10 dodatkowymi pacjentami u których wystąpi objaw). Również w przypadku biegunki o 3 stopniu nasilenia, stosowanie ABE+HT wiązało się z niemal 40-krotnie większą szansę na wystąpieniu zdarzenia w porównaniu do terapii HT [OR=39,45 (17,50; 88,94)]. Stosowanie ABE+HT wiązało się także ze znacznym zwiększeniem szans wystąpienia neutropenii – niemal 15-krotnie większa szansa [OR=14,19 (11,89; 16,93) NNH=2,48] (w tym także o 3 stopniu nasilenia; szansa większa ponad 30-krotnie – OR=32,51 (95% CI: 20,73; 50,98) w porównaniu do HT.

Łącznie stosowanie ABE wiązało się z koniecznością dyskontynuacji w związku ze zdarzeniami niepożądanymi u 315 pacjentów (11,3%), przy czym do głównych przyczyn należały biegunka (5,3%), zmęczenie (2,0%), neutropenie (0,9%) oraz ból brzucha (0,7%). Największy odsetek pacjentów z modyfikacją dawki dotyczył

2 pierwszych miesięcy terapii, następnie wartości te (ok 7 mies.) badania ulegały stabilizacji w przypadku wstrzymania dawki (ok 5% - odczytano z wykresu) oraz w przypadku redukcji dawki stopniowo zmniejszały się osiągając wartości bliskie 0% (odczytano z wykresu). Największy udział wśród zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania lub redukcji dawki ABE dotyczył biegunki (odpowiednio 19,5% oraz 17,3%) oraz neutropenie (odpowiednio 15,8% oraz 8,1%).

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

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Verzenios w skojarzeniu z hormonoterapią z hormonoterapią w horyzoncie dożywnym (49-letnim). W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR wyniósł 165 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS [REDACTED]

Powyższe wartości znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność co do faktycznych korzyści wynikających z wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej na wyniki odnotowane w dożywnym horyzoncie czasowym, w tym na przeżycie całkowite. [REDACTED]

W związku z wykazaniem przewagi wnioskowanej technologii tj. schematu ABE + HT nad HT w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego IDFS w randomizowanym badaniu klinicznym monarchE w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

W perspektywie płatnika publicznego oszacowana cena progowa [REDACTED].

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Verzenios spowoduje wzrost wydatków w wariacie bez RSS o ok. 58,4 mln PLN w I roku oraz 162,2 mln PLN w II roku refundacji, [REDACTED].

Zakres zmienności wyników analizy w perspektywie płatnika publicznego wyniósł od [REDACTED] Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego w wariancie bez RSS wyniosły [REDACTED] w wariancie minimalnym oraz [REDACTED] w wariancie maksymalnym.

Wnioskodawca uwzględnił stopniowe włączanie populacji do PL, co jest podejściem prawidłowym, należy jednak mieć na uwadze, że wydatki będą rozłożone w czasie i potencjalnie mogą wzrosnąć w latach kolejnych. [REDACTED]

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności co do przyszłych udziałów i tym samym liczebności populacji leczonej ABE wykraczającej poza przyjęty horyzont czasowy analizy. [REDACTED]

### Uwagi do zapisów programu lekowego

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

- Dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski stwierdził, iż w przypadku kryteriów kwalifikacji określenie stopnia zaawansowania guza musi obejmować badania kliniczne oraz należy skrócić opis przebytego leczenia chirurgicznego do „Przebyte radykalne leczenie chirurgiczne”. Ekspert wskazał, że należy usunąć zapis o dawkowaniu IA oraz tamoksyfenu oraz dodać możliwość stosowania gosereliny u chorych z zachowaną czynnością jajników. Dr hab. Pieńkowski zaznaczył, że w ramach monitorowania leczenia nie jest celowe powtarzanie badań laboratoryjnych co dwa tygodnie, natomiast w ramach monitorowania

programu należy dodać możliwość zmiany częstotliwości wizyt kontrolnych do 3 miesiące oraz możliwości wydawania leku na okres 3 miesięcy;

- Dr Joanna Streb zgłosiła uwagę do zapisu dotyczącego monitorowania leczenia, iż mammografia jest wykonywana w ramach kontroli BU<sup>15</sup>.

Prof. dr hab. n. med. Barbara Radecka nie zgłosiła uwag.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (HAS 2023, NICE 2022, SMC 2022, PBAC 2023) oraz 2 pozytywne warunkowe (CDA-AMC 2024, NCPE 2023) i 1 negatywną (ZIN 2023). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dowody badań z klinicznych, które potwierdzają, iż leczenie abemacyklibem skojarzonym z HT wydłuża czas wolny od progresji choroby w porównaniu z samą HT. W przypadku rekomendacji pozytywnych warunkowo zwraca się uwagę na konieczność obniżenia ceny leku. W rekomendacji negatywnej, zwraca się uwagę na brak różnicy w OS, poprawie jakości życia i potencjalnie częstszym występowaniu zdarzeń niepożądanych w porównaniu do samej hormonoterapii. W odnalezionej rekomendacji G-BA 2022 wskazano na niewielkie korzyści terapii ABE + HT w populacji kobiet w okresie przedmenopauzalnym i brak korzyści u mężczyzn oraz kobiet w okresie pomenopauzalnym (data odcięcia danych 1 kwietnia 2021 r.). W wytycznych wskazano na IS gorsze wyniki dla ABE + HT vs HT w zakresie wyników EQ-5D VAS w subpopulacji pomenopauzalnej.

---

<sup>15</sup> Breast Unit – przypis analityka

## 11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii danych (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wnioskodawca nie przedstawił danych osobowych oraz odpowiedzi poszczególnych ekspertów, o których mowa w AE (m.in. str. 18).</p>	NIE	<p>W ramach przekazanych uzupełnień wnioskodawca wskazał:</p> <p>„Dane osobowe ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym podlegają ochronie i nie mogą zostać udostępnione.”</p> <p>Wnioskodawca nie przedstawił danych ekspertów, przez co niemożliwa była ich weryfikacja, tym samym należy uznać za niespełniony § 8 ust. 2 Rozporządzenia.</p>

## 12. 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.
D'Onoforio 2023	D'Onofrio R., Sperduti I., Piacentini F., Barbolini M. i in., Thromboembolism and Adjuvant Endocrine Therapy (AET) in Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer (EBC): Did Treatment Evolution Change Incidence of the Adverse Event? A Meta-Analysis, Clinical Breast Cancer, 23 (8): e534-e541, 2023
Fung 2023	Fung S., Blair H. A., Abemaciclib: A Review in Early Breast Cancer with a High Risk of Recurrence, Targeted Oncology, 18 (2): 287-294, 2023
Huang 2023	Huang T., He Y., Yu C., Mao F. i in., The effect and safety of CDK4/6 inhibitors combined endocrine therapy on HR+, HER2-breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials, Endokrynologia Polska, 74 (1): 89-105, 2023
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.
Keskinkilic 2024	M. Keskinkilic, M. E. Arayici, Y. Basbinar, et al. The efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy versus endocrine therapy alone in the adjuvant treatment of patients with high-risk invasive HR+/HER2-early breast cancer: A comprehensive updated meta-analysis of randomized clinical trials, Breast 2024
Mata 2022	Mata D. G. D. M. M., Amir Carmona C., Eisen A., Trudeau M., Appraising Adjuvant Endocrine Therapy in Hormone Receptor Positive HER2-Negative Breast Cancer—A Literature Review, Current Oncology, 29 (7): 4956-4969, 2022
Moraes 2024	FCDA Moraes, G de Oliveira Almeida, V.FC Alves, et al. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone for HR-Positive, HER-2-Negative Early Breast Cancer: Meta-Analysis of Phase III Randomized Clinical Trials, Journal of Personalized Medicine 2024
Rastogi 2024	Rastogi, Priya et al. "Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology vol. 42,9 (2024): 987-993. doi:10.1200/JCO.23.01994
Rugo 2022	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.
Tolaney 2024	Tolaney S. M., et al. Long-term patient-reported outcomes from monarchE: Abemaciclib plus endocrine therapy as adjuvant therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer, Eur J Cancer, 199 113555, 2024

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

ASCO 2024	Freedman A. et al., Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer—Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. JCO 42, 2233-2235, 2024 <a href="https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.24.00886">https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.24.00886</a> (data dostępu: 16.12.2024 r.)
CDA-AMC 2024	CDA-AMC Reimbursement Recommendation Abemaciclib (Verzenio), Canadian Journal of Health Technologies, October 2024 Volume 4 Issue 10 <a href="https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0345_Final_Recommendation.pdf">https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0345_Final_Recommendation.pdf</a> (data dostępu: 18.12.2024 r.)
ESMO 2024	Loibl, S. et al., Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 35, Issue 2, 159 – 182, 2024, <a href="https://www.annalsofoncology.org/action/showCitFormats?doi=10.1016%2Fj.annonc.2023.11.016&amp;pii=S0923-7534%2823%2905104-9">https://www.annalsofoncology.org/action/showCitFormats?doi=10.1016%2Fj.annonc.2023.11.016&amp;pii=S0923-7534%2823%2905104-9</a> (data dostępu: 16.12.2024 r.)
G-BA 2022	Abemaciclib (new therapeutic indication: breast cancer, HR+, HER2-, early at high risk of recurrence, adjuvant treatment, combination with endocrine therapy), Resolution of: 20 October 2022/ 8 November 2022, Federal Gazette, BAnz AT 08 12 2022 B5/ 02 01 2023 B2, <a href="https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-824/2022-10-20_Resolution_Abemaciclib_D-811_EN..pdf">https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-824/2022-10-20_Resolution_Abemaciclib_D-811_EN..pdf</a> (data dostępu: 18.12.2024 r.)



HAS 2023	abemaciclib VERZENIOS 50, 100 and 150 mg film-coated tablets Indication extension <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-02/verzenios_24052023_summary_ct20208.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-02/verzenios_24052023_summary_ct20208.pdf</a> <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-02/verzenios_24052023_summary_ct20208.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-02/verzenios_24052023_summary_ct20208.pdf</a> (data dostępu: 18.12.2024 r.)
Konsensus 2023	Curigliano, G et al. "Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023." <i>Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology</i> vol. 34,11 (2023): 970-986 <a href="https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534(23)00835-9">https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534(23)00835-9</a> (data dostępu: 18.12.2024 r.)
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer Version 6.2024 – November 11, 2024 <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf</a> (data dostępu: 16.12.2024 r.)
NCPE 2023	NCPE Assessment Technical Summary Abemaciclib (Verzenios®), <a href="https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2023/08/Abemaciclib-22020-Technical-Summary.pdf">https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2023/08/Abemaciclib-22020-Technical-Summary.pdf</a> (data dostępu: 18.12.2024 r.)
PBAC 2023	PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING OUTCOMES NOVEMBER 2023 PBAC MEETING <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-11/pbac-web-outcomes-11-2023-v2.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-11/pbac-web-outcomes-11-2023-v2.pdf</a> (data dostępu: 18.12.2024 r.)
SMC 2022	abemaciclib 50mg, 100mg and 150mg film-coated tablets (Verzenios®) <a href="https://scottishmedicines.org.uk/media/7296/abemaciclib-verzenios-final-nov-2022-for-website.pdf">https://scottishmedicines.org.uk/media/7296/abemaciclib-verzenios-final-nov-2022-for-website.pdf</a> (data dostępu: 18.12.2024 r.)
ZIN 2023	Advisory report lock procedure medicinal product abemaciclib (Verzenios®) for the treatment of adult patients with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence, 13 December 2023, <a href="https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2023/12/13/advisory-report-lock-procedure-medicinal-product-abemaciclib-verzenios">https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2023/12/13/advisory-report-lock-procedure-medicinal-product-abemaciclib-verzenios</a> (data dostępu: 18.12.2024 r.)

#### Pozostałe publikacje

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. <i>Value in Health</i> . 2011;14(4):539-545. doi:10.1016/j.jval.2010.10.029
AWA palbocyklib	Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z letrozolem w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 50)”. Analiza weryfikacyjna 2017 r.
CADTH 2022	CADTH Reimbursement Review Abemaciclib (Verzenio), Dcember 2022 Volume 2 Issue 12 <a href="https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0282-Verzenio.pdf">https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0282-Verzenio.pdf</a> (data dostępu: 24.12.2024 r.)
ChPL Verzenios	Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenios (data ostatniej aktualizacji: 24.12.2024 r.)
Cognosco 2021	OncoZoom Rak Piersi. Raport syndykatowy dla firmy Lilly. Cognosco market research 2021.
Davie 2023	Davie, Alison et al. "Cost-effectiveness analysis of abemaciclib with endocrine therapy (ET) versus ET alone for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer in Italy." <i>Global &amp; regional health technology assessment</i> vol. 10 62-69. 28 Sep. 2023, doi:10.33393/grhta.2023.2561 <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37811343/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37811343/</a> (data dostępu: 24.12.2024 r.)
GLOBOCAN 2022	Poland, Globocan 2022, <a href="https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/616-poland-fact-sheet.pdf">https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/616-poland-fact-sheet.pdf</a> (data dostępu: 20.12.2024 r.)
Hudgens 2016	Hudgens S, Briggs A, Forsythe A, I in. A Method of Deriving Estimates of Health State Utilities for Patients With Metastatic Breast Cancer. <i>Journal of Clinical Pathways</i> . 2016;2(5) 39-45.
Jagiello-Gruszczyńska 2017	Jagiello-Gruszczyńska A, Pogoda K, Kłak A, Strózek J. Zalecenia dla polityki państwa w zakresie zaawansowanego raka piersi. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia Na Zlecenie Fundacji Żyjmy Zdrowo. Warszawa 2017.
Jongbloed 2023	Jongbloed, Elisabeth M et al. "Cost-Effectiveness of Abemaciclib in Early Breast Cancer Patients: One Size Fits All or Tailoring to Patients' Needs?." <i>Breast cancer (Dove Medical Press)</i> vol. 15 147-161. 16 Feb. 2023, doi:10.2147/BCTT.S387375 <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36814469/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36814469/</a> (data dostępu: 24.12.2024 r.)
Lidgren 2007	Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. <i>Qual Life Res</i> . 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.
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 9Technology Appraisal Guidance TA725].; 2021.
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.
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> (data dostępu: 20.12.2024 r.)
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.
Wei 2023	Wei, Qiran et al. "Cost-effectiveness of abemaciclib plus endocrine therapy in high-risk HR+/HER2-early breast cancer in China." <i>Cost effectiveness and resource allocation : C/E</i> vol. 21,1 91. 27 Nov. 2023, doi:10.1186/s12962-023-00499-9 <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38012661/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38012661/</a> (data dostępu: 24.12.2024 r.)

## 13. 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, ██████████ 2024 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, ██████████ Warszawa 2024 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 ██████████ Warszawa 2024 r.
- 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, ██████████ Warszawa 2024 r.
- Zał. 5. 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 ██████████ Warszawa 2024 r.