



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Kisqali (rybocyklib)
w ramach programu lekowego
B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)
Analiza weryfikacyjna**

Nr: WS.423.3.2025

Data ukończenia: 7 maja 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., 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 (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1)

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AGO	niem. <i>Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie</i> (ang. <i>German Gynecological Oncology Group</i>)
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i>
AKL	analiza kliniczna
ALT, AIAT	aminotransferaza alaninowa
ANS	anastrozol
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
AST, AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CDA-AMC	ang. <i>Canada's Drug Agency, L'Agence des médicaments du Canada</i>
CDK 4/6	kinazy zależne od cyklin 4/6
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. <i>cost effectiveness analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CISH	chromogeniczna hybrydyzacja in situ (ang. <i>chromogenic in situ hybridization</i>)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
DCO	data odcięcia danych (ang. <i>date cut-off</i>)
DDFS	przeżycie wolne od przerzutów odległych
DR	wznowa odległa (ang. <i>distant recurrence</i>)
DRFS	przeżycie wolne od nawrotu odległego
ECOG	skala sprawności wg. Wschodniej Kooperacyjnej Grupy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-BR23	kwestionariusz badający wpływ raka piersi na jakość życia
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz jakości życia u pacjentów onkologicznych (skala czynnościowa, objawowa i ogólna ocena jakości życia)
EQ-5D-L	pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia (ang. <i>European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels</i>)
EQ-VAS	wizualna skala analogowa do oceny ogólnego stanu zdrowia
ER+	obecność receptorów estrogenowych
ET	terapia endokrynną, hormonoterapia (HTH)
EudraVigilance	baza komunikatów dotyczących bezpieczeństwa EMA
FAERS	baza komunikatów dotyczących bezpieczeństwa FDA

FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i>)
FSH	folikulotropina
G-BA	niem. <i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GOS	goserelina
HADS	skala psychologiczna do oceny poziomu lęku i depresji (ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>)
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor type 2</i>)
HR	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HR+/-	obecność receptorów hormonalnych
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
HTH	hormonoterapia, terapia hormonalna, terapia endokrynną (ET)
IA	inhibitor aromatazy
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
iDFS	przeżycie wolne od choroby inwazyjnej
IHC	badanie immunohistochemiczne
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ISH	hybrydyzacja <i>in situ</i>
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686 z późn. zm.)
LHRH	Gonadoliberyna, GnRH (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>), hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. <i>luteinising hormone-releasing hormone</i>)
LRRFS	przeżycie wolne od nawrotu lokoregionalnego
LTR	letrozol
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MHRA	Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych (ang. <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
MPZ	Mapy Potrzeb Zdrowotnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMR	wznowa miejscowa (ang. <i>non-metastatic recurrence</i>)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)

Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.
OS	przeżycie całkowite
PFS	przeżycie wolne od progresji
PgR+/-	obecność receptorów progesteronowych
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatność
PRAC	Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment committee</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości
PSM	model czasu podzielonego
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QT	fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T
RBC	rybocyklib
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RFS	przeżycie wolne od nawrotu choroby
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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. z 2023 r., poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTH	radioterapia
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SISH	metoda hybrydyzacji in situ z użyciem srebra (ang. <i>silver in situ hybridization</i>)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SPM	drugi pierwotny nowotwór (ang. <i>second primary malignancy</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TMX	tamoksyfen
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Wnioskodawca

wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Wytyczne AOTMiT

Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.1.3. Badania wtórne	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	43
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	43

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	45
4.3.	Komentarz Agencji	48
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	50
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	53
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	56
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	56
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	58
5.4.	Komentarz Agencji	58
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	59
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	59
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	59
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	62
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	63
6.4.	Komentarz Agencji	63
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	64
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	67
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	69
10.	Kluczowe informacje i wnioski	71
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	74
12.	Źródła.....	76
13.	Załączniki.....	80

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.03.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.185.2025.19.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Kisqali (ribociclibum), tabl. powł., 200 mg, 42 tabl., GTIN: 07613421186548
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Wielka Brytania

Wnioskodawca

Novartis Poland sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.03.2025 r., znak PLR.4500.185.2025.19.MKO (data wpływu do AOTMiT 04.03.2025 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kisqali (ribociclibum), tabl. powł., 200 mg, 42 tabl., GTIN: 07613421186548.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.04.2025 r., znak WS.423.3.2025.ZZW.AZ, Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.04.2025 r. pismem z dnia 23.04.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego, Rybocyklib (Kisqali®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w terapii adjuwantowej HER2-ujemnego, HR-dodatniego wczesnego raka piersi, Wersja 1.0, HTA Consulting, [REDACTED], Kraków, 2025.
- Analiza kliniczna, Rybocyklib (Kisqali®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w terapii adjuwantowej HER2-ujemnego, HR-dodatniego wczesnego raka piersi, Wersja 1.0, HTA Consulting, [REDACTED], Kraków, 2025.
- Analiza ekonomiczna, Rybocyklib (Kisqali®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w terapii adjuwantowej HER2-ujemnego, HR-dodatniego wczesnego raka piersi, Wersja 1.0, HTA Consulting, [REDACTED], Kraków, 2025.
- Analiza wpływu na budżet, Rybocyklib (Kisqali®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w terapii adjuwantowej HER2-ujemnego, HR-dodatniego wczesnego raka piersi, Wersja 1.0, HTA Consulting, [REDACTED], Kraków, 2025.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Kisqali® zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie WS.423.3.2025.ZZW.AZ.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Kisqali, rybocyklib, tabletki powlekane, 200 mg, 42 tabl. – GTIN: 07613421186548
Kod ATC	L01EF02
Substancja czynna	rybocyklib
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Rybocyklib jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (ang. <i>cyclin-dependent kinase</i> , CDK) 4 i 6, powodując, że wartość ich 50% zahamowania (IC ₅₀) wynosi odpowiednio 0,01 (4,3 ng/ml) i 0,039 μM (16,9 ng/ml) w badaniach biochemicznych. Wymienione kinazy są aktywowane po związaniu z D-cyklinami i odgrywają kluczową rolę w szlakach sygnałowych prowadzących do progresji cyklu komórkowego i proliferacji komórek. Kompleks cyklina D-CDK4/6 21 reguluje postęp cyklu komórkowego poprzez fosforylację białka retinoblastomy (ang. <i>retinoblastoma protein</i> , pRb).
Wskazanie z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, z wysokim ryzykiem nawrotu. W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów CDK4/6.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<u>Kryteria kwalifikacji wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi:</u> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi; 3) udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych (ekspresja w przynajmniej 1% komórek raka); 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)); 5) wysokie ryzyko nawrotu, definiowane jako: a) stopień IIB-III zaawansowania anatomicznego lub b) stopień IIA zaawansowania anatomicznego, w którym: - występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych lub - nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, ale stwierdza się: o stopień złośliwości histologicznej G3 albo o stopień złośliwości histologicznej G2 z występowaniem któregośkolwiek z następujących kryteriów: · Ki-67 ≥ 20% lub · wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej; 6) przebyte leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na: a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii, lub 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); 7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego; 10) brak przeciwwskazań do stosowania rybocyklibu; 11) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 12) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

	Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Dawkowanie	Zalecana maksymalna dawka dobową rybocyklibu: 400mg/ dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni). Dawka dobową inhibitorów aromatazy stosowanych w skojarzeniu z rybocyklibem: a) letrozol: 2,5mg/dobę b) anastrozol: 1 mg/dobę U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym lub u mężczyzn inhibitor aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistą LHRH. W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z rybocyklibem jego podawanie może być czasowo wstrzymane przy kontynuacji hormonoterapii. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa maksymalnie 36 miesiące 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.

Źródło: ChPL Kisqali, Uzgodniony Program Lekowy.

Do obrotu dopuszczone są¹ również inne opakowania produktu leczniczego Kisqali – tabletki powlekane 200 mg:

- 21 tabl. – GTIN: 05909991336783,
- 63 tabl. – GTIN: 05909991336769,
- 63 tabl. (op. zbiorcze) – GTIN: 05909991336776,
- 126 tabl. (op. zbiorcze) – GTIN: 05909991344948,
- 189 tabl. (op. zbiorcze) – GTIN: 05909991344955.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2017 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Rak piersi we wczesnym stadium</u> Produkt Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym pacjentów z wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. <i>hormone receptor positive</i>, HR), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>, HER2), o wysokim ryzyku nawrotu (kryteria doboru, patrz punkt 5.1). U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym lub u mężczyzn inhibitor aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistami gonadoliberyny (ang. <i>luteinising hormone-releasing hormone</i>, LHRH). <u>Zaawansowany lub uogólniony, przerzutowy rak piersi</u> Produkt Kisqali jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego, przerzutowego raka piersi z obecnością HR, bez nadekspresji HER2 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu lub u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne. U kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym leczenie hormonalne należy stosować w skojarzeniu z agonistami LHRH.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs)

Źródło: ChPL Kisqali, EMA.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Kisqali (rybocyklib) był przedmiotem oceny w AOTMiT kilkakrotnie, lecz w odmiennych wskazaniach niż oceniane. Odnalezione oceny dotyczyły leczenia zaawansowanego raka piersi rybocyklibem w ramach programu lekowego (2018 r., 2020 r.) oraz ratunkowego dostępu do technologii lekowej (dwa rozpatrywane przypadki w 2019 r. i 2020 r.).

¹ <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

Produkt leczniczy Kisqali jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.9.FM we wskazaniach:

- leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi) lub
- leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestranem (I linia zaawansowanego raka piersi tylko w przypadku rybocyklibu lub abemacyklibu lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi).

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 26/2020 z dnia 10.02.2020 r	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane 200 mg, we wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Głównym argumentem przemawiającym za niezasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kisqali (rybocyklib), we wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) jest brak jednoznacznych dowodów naukowych skuteczności tej terapii u pacjentek, u których wcześniej wyczerpała się skuteczność stosowania hormonoterapii.
Opinia Prezesa AOTMiT nr 13/2020 z dnia 13.02.20120 r.	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne ograniczone dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne w innych krajach, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2020 z dnia 27.01.2020 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane, 200 mg, 63 tabl., kod EAN: 05909991336769, w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów CDK 4/6, grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia jego ceny. Rada, uznaje za zasadne objęcie leku refundacją jedynie po obniżeniu ceny leku poniżej ceny jego głównego komparatora. Rada nie zgłasza uwag do zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do zapisów programu lekowego. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest udowodniona skuteczność kliniczna terapii rybocyklibem. Należy podkreślić, że w analizie pośredniej wyników badań klinicznych nie wykazano przewagi ocenianej terapii w stosunku do zastosowania innych inhibitorów CDK 4/6.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 6/2020 z dnia 30.01.2020 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.
Opinia Rady Przejrzystości nr 322/2019 z dnia 14.10.2019 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kisqali (rybocyklib), tabletki 200 mg we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego, pod warunkiem stosowania u chorych w dobrym stanie ogólnym, z rakiem zaawansowanym, obecnością receptorów hormonalnych. Zdaniem Rady, przed przystąpieniem chorej do programu ratunkowego dostępu do technologii lekowych, należy ponownie ocenić możliwość jej włączenia do niedawno rozszerzonego programu, opisanego w załączniku B.9 do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2019-08-30. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Rada przejrzystości wskazała na istotność stanu klinicznego pacjentki – „niekontrolowana progresja choroby w trakcie hormonoterapii zaawansowanego raka piersi prowadzi do uogólnienia choroby, pogorszenia stanu ogólnego pacjenta i w konsekwencji do śmierci.” – skuteczność kliniczną rybocyklibu w zbliżonej do opisywanej sytuacji klinicznej oraz bezpieczeństwo stosowania („lek jest dość dobrze tolerowany”).

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Prezesa AOTMiT nr 83/2019 z dnia 17.10.2019 r.	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego, <u>w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</u> <u>Uzasadnienie opinii</u> „Nie odnaleziono badań w populacji pacjentów przed menopauzą, u których rybocyklib stanowiłby kolejną linię leczenia. Jednakże interpretując zapisy ChPL Kisqali można wnioskować, że lek Kisqali może być stosowany we wnioskowanej populacji. Wskazanie to zostało zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków na podstawie dwóch dostępnych badań.” W jednym porównywano rybocyklib vs placebo w połączeniu z tamoksyfenem i gosereliną lub niesterydowym inhibitorem aromatazy i gosereliną w leczeniu kobiet w wieku przedmenopauzalnym z HR+, HER2- zaawansowanym rakiem piersi, a w drugim rybocyklib w połączeniu z fulwestrantem w leczeniu mężczyzn i kobiet po menopauzie z HR+, HER20 zaawansowanym rakiem piersi, którzy nie otrzymali lub otrzymali tylko 1 linię wcześniejszego leczenia hormonalnego i w pierwszym wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego i w obu istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji na korzyść rybocyklibu. Dodatkowo „zgodnie z odnalezionymi wytycznymi obok rybocyklibu wskazany jest palbocyklib oraz abemacyklib. Są to leki z grupy inhibitorów CDK 4/6. W wytycznych nie wskazuje się na wybrany lek z grupy inhibitorów CDK 4/6, który byłby najskuteczniejszy lub wykazywałby najlepszy profil bezpieczeństwa.”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2018 z dnia 19.11.2018 r.	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane 200 mg, 63 tabl., kod EAN: 5909991336769, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)”. <u>Uzasadnienie stanowiska</u> „Analiza kliniczna nie wykazała różnic znamiennych statystycznie różnic zarówno odnośnie całkowitej długości przeżycia pacjentów jak i jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. (...). Większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych była negatywna, wskazując na brak efektywności kosztowej.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 118/2018 z dnia 21.11.2018 r.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane 200 mg, 63 tabl., kod EAN: 5909991336769, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)” <u>Uzasadnienie stanowiska</u> W ramach analizy klinicznej nie wykazano istotnie statystycznego wydłużenia przeżycia całkowitego rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem vs. letrozol w monoterapii, jak również istotnych statystycznie i klinicznie różnic w jakości życia. Profil bezpieczeństwa rybocyklibu oceniono na niekorzystny vs. letrozol w monoterapii. Dodatkowo analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet wykazała istotne niepewności.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1195.0, rybocyklib
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej, poziomu odpłatności i możliwości wprowadzenia RSS. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane jest włączenie do istniejącej grupy limitowej oraz włączenie terapii do istniejącego programu lekowego B.9.FM.

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. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, rak piersi ma kod ICD-10: C.50, a w klasyfikacji ICD-11: 2C60.

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 młodszy wieku);
- menopauza w późnym wieku;
- *menarche* we wczesnym wieku;
- długotrwała hormonalna terapia zastępcza (szczególnie zawierająca skojarzenie estrogenów i gestagenów);
- 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).

[AWA nr OT.423.1.66.2024]

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2. APD wnioskodawcy.

Rokowanie

Nieleczony rak piersi nieuchronnie 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 chorej. Jeśli chora żyje dłużej, pojawiają się przerzuty odległe.

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

W zależności od typu zaawansowanego raka piersi, mediana czasu przeżycia od momentu rozsiewu wynosi od 1 do 4 lat. W przypadku raka:

- hormonozależnego (HER2-ujemny/ER/PgR-dodatni) – u pacjentów zwykle przez kilka lat udaje się utrzymać dobrą kontrolę choroby nowotworowej przy użyciu hormonoterapii;
- HER2-dodatniego (bez względu na ekspresję ER/PgR) – od czasu wprowadzenia nowoczesnych metod terapii anty-HER2 rokowanie znacznie się poprawiło, a mediana czasu przeżycia sięga 4 lat;
- potrójnie receptorowo ujemnego (HER2-ujemny/ ER-ujemny/PgR-ujemny) – rokowanie pacjentów jest najgorsze, a mediana czasu przeżycia wynosi około 1 roku.

[AWA OT.423.1.28.2024]

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 20-30% 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.

[AWA nr OT.423.1.66.2024]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

Agencja wystąpiła do ekspertów klinicznych o opinię we wnioskowanym wskazaniu– na dzień zakończenia prac nad raportem uzyskano 1 odpowiedź od Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej – dr n.med. Joanny Streb. W opinii eksperta liczba nowych zachorowań na HR+/HER2- wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu wynosi ok. 7 000 w ciągu roku w Polsce. Jako liczbę pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją ekspert wskazał ok. 3 000 w I roku i 5 500 w II roku.

Tabela 5. Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Dorośli pacjenci z wczesnym stadium raka piersi HR+, HER2- w wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu	Obecna liczba chorych w Polsce	„Wg danych NFZ w 2022 r. liczba wszystkich chorych z rozpoznaniem raka piersi (ICD-10: C50) w Polsce wyniosła 230 000, aktualnie liczba ta może być jeszcze większa. Przyjmując, że ok. 80% z nich stanowią chorzy zdiagnozowani we wczesnym stadium choroby oraz że ok. 70% z nich to chorzy z nowotworem hormonozależnym oraz HER2-ujemnym, to łączna liczba wszystkich chorych w Polsce wynosi około 130 000. Przyjmując definicję wysokiego ryzyka nawrotu choroby według kryteriów proponowanego programu lekowego dla rybocyklibu, wysokie ryzyko nawrotu dotyczy około 25-35% chorych we wczesnym stadium choroby, czyli około 32 000 – 45 000 chorych.”
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Liczba nowych zachorowań hormonozależnego oraz HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu wynosi około 7 000 rocznie.”
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„Docelowo u około 60-80% nowych chorych z hormonozależnym oraz HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, czyli 4 200 – 5 500 nowych terapii rocznie. I rok – ok. 3 000 II rok – 5 500”
	Źródło danych	„Szacunki własne”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie opinii eksperta.

Dane NFZ (na podstawie: AWA nr OT.423.1.66.2024)

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 we wskazaniu zbliżonym do ocenianego (dokładnie u chorych z wczesnym HR+/HER2- rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem nawrotu choroby) refundowany jest abemacyklib. Należy mieć na uwadze, iż pomimo możliwości kwalifikacji części pacjentów (z wczesnym rakiem piersi HR+, HER2- oraz germinálnymi mutacjami BRCA1/2) zarówno do terapii olaparybem jak i abemacyklibem i rybocyklibem, olaparyb nie będzie stanowił dla nich technologii alternatywnej, 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 5. 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
	< 18 lat	67	36	28	41	33

Pacjenci (unikalne numery id)			2019	2020	2021	2022	2023
U których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: C50 wraz z podkodami		≥ 18 lat	216 370	209 248	214 711	229 661	243 637
		Ogółem	216 437	209 282	214 739	229 702	243 670
U których sprawozdano stosowanie substancji czynnej dostępnej w ramach PL B.9.FM	Trastuzumabum- s.c. 1 mg	≥ 18 lat	5 347	5 015	5 055	5 231	4 920
	Pertuzumabum – inj. 1 mg	≥ 18 lat	1 422	2 699	3 134	3 483	3 706
	Trastuzumabum – inj. 1 mg	≥ 18 lat	2 164	2 674	2 944	3 034	1 634
	Ribociclibum – p.p. 1 mg	≥ 18 lat	212	774	1 600	2 350	2 947
	Palbociclibum – p.o. 1 mg	≥ 18 lat	330	1 296	1 392	1 330	1 279
	Trastuzumabum emtansinum – inj. 1 mg	≥ 18 lat	–	646	773	1 583	2 469
	Abemaciclibum – p.o. 1 mg	≥ 18 lat	–	79	564	1 072	1 549
	Lapatinibum – 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
	Tucatinibum – o – doustnie (oral, per mouth) – 1 mg	≥ 18 lat	–	–	–	–	120
	Talazoparibum – o – doustnie (oral, per mouth) – 1 mg	≥ 18 lat	–	–	–	5	107
	Olapraibum – p.p. 1 mg (100 mg, 150 mg)	≥ 18 lat	–	–	–	–	84
	Co najmniej jedna z ww. substancji czynnych	≥ 18 lat	8 077	10 218	12 019	13 550	15 759

Źródło: AWA nr OT.423.1.66.2024.

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 24 kwietnia 2025 r. i ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianego produktu leczniczego w ocenianym wskazaniu, to jest do wytycznych opublikowanych

po 17.10.2024 r. Odnaleziono cztery publikacje dotyczące leczenia pacjentów z wczesnym rakiem piersi HR+/HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu: amerykańskie NCCN 2025, brytyjskie NICE 2018 (zaktualizowane w 2025 r.), niemieckie AGO 2025 oraz kanadyjskie AHS 2025.

Wytyczne NCCN 2025 wskazują na zasadność stosowania rybocyklibu w ramach hormonoterapii adjuwantowej u pacjentów z HR+, HER2- wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu. W wytycznych zaleca się, aby wybranie odpowiedniej ścieżki terapeutycznej rozpocząć od określenia statusu menopauzalnego. NCCN 2025 uzależniają ścieżkę terapeutyczną również 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 możliwym użyciem rybocyklibu albo abemacyklibu. Przy braku wyników testów, leczeniem drugiego wyboru jest sama hormonoterapia adjuwantowa.

Zarówno wytyczne NCCN, jak i NICE, wskazały hormonoterapię inhibitorem aromatazy, tamoksyfenem i supresję czynności jajników jako możliwą opcję leczenia. Wytyczne NICE wskazują na terapię skojarzoną HTH z abemacyklibem – rekomendacje dotyczące rybocyklibu znajdują się jeszcze w opracowaniu (planowana data publikacji: czerwiec 2025).

Rybocyklib obok abemacyklibu jako składowa (razem z hormonoterapią) ogólnoustrojowej terapii adjuwantowej wczesnego raka piersi HR+/HER2- o wysokim ryzyku nawrotu choroby zalecany jest przez niemieckie i kanadyjskie wytyczne AGO i AHS.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2025	Systemowa terapia adjuwantowa dla nowotworów HR+/HER2- Pacjentki w okresie postmenopauzalnym, z guzami pT1-3, pN0 lub pN+ <u>Guz o średnicy ≤0,5 cm i pN0 (bez przerzutów)</u> - należy rozważyć HTH adjuwantową (kategoria 2B) <u>Guz o średnicy >0,5 cm lub pN1mi (przerzut do węzła chłonnego pachowego ≤2 mm) lub pN1 (1-3 węzły chłonne) → należy stanowczo rozważyć 21-genowy test RT-PCR (jeżeli możliwa jest chemioterapia u pacjenta) (kategoria 1)</u> - nie wykonano testu - chemioterapia adjuwantowa, a następnie HTH (kategoria 1) - abemacyklib 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) 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 - HTH adjuwantowa (kategoria 1) - należy rozważyć abemacyklib lub rybocyklib - wynik punktowy nawrotu <26 - HTH adjuwantowa (kategoria 1) - należy rozważyć abemacyklib lub rybocyklib - wynik punktowy nawrotu ≥26 - chemioterapia adjuwantowa, a następnie HTH (kategoria 1) - należy rozważyć abemacyklib lub rybocyklib <u>Guz pN2/pN3 (≥4 przerzuty jednostronne o średnicy >2mm)</u> - chemioterapia adjuwantowa, a następnie HT (kategoria 1) - niektórzy pacjenci mogą kwalifikować się do leczenia adjuwantowego abemacyklibem lub rybocyklibem - niektórzy pacjenci mogą kwalifikować się do leczenia adjuwantowego olaparybem, jeśli występuje u nich mutacja germlinalna BRCA1/2 W przypadku pacjentów kwalifikujących się do leczenia abemacyklibem, rybocyklibem i olaparybem nie ma wskazań co do sekwencji leczenia. Pacjentki w okresie przedmenopauzalnym, z guzami pT1-3, pN0 lub pN+ <u>Guz o średnicy ≤0,5 cm i pN0</u> - należy rozważyć HTH adjuwantową (kategoria 2B)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Guz o średnicy >0,5 cm i pN0 → należy stanowczo rozważyć 21-genowy test RT-PCR (kategoria 1)</u> - nie wykonano - chemioterapia adjuwantowa, a następnie HTH ± supresja czynności jajników (kategoria 1) - należy rozważyć rybocyklib - HTH adjuwantowa ± supresja czynności jajników - należy rozważyć rybocyklib - wynik punktowy nawrotu ≤15 - HTH adjuwantowa ± supresja czynności jajników - należy rozważyć rybocyklib - wynik punktowy nawrotu 16-25 - HTH adjuwantowa ± supresja czynności jajników - należy rozważyć rybocyklib - chemioterapia adjuwantowa, a następnie HTH ± supresja czynności jajników - należy rozważyć rybocyklib - wynik punktowy nawrotu ≥26 - chemioterapia adjuwantowa, a następnie HTH ± supresja czynności jajników - należy rozważyć rybocyklib Pacjentki w okresie przedmenopauzalnym, z guzami pT1-3, i pN+ <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> - pacjent nie kwalifikuje się do chemioterapii - HTH adjuwantowa ± supresja czynności jajników - należy rozważyć abemacyklib lub rybocyklib - pacjent kwalifikuje się do chemioterapii (należy rozważyć testy ekspresji genów w celu oceny prognozy) - chemioterapia adjuwantowa, a następnie HTH ± supresja czynności jajników - należy rozważyć abemacyklib lub rybocyklib - HTH adjuwantowa + supresja czynności jajników - należy rozważyć abemacyklib lub rybocyklib <u>Guz pN2/pN3 (≥4 przerzuty jednostronne > 2mm)</u> - chemioterapia adjuwantowa, a następnie HTH ± supresja albo ablacja czynności jajników - należy rozważyć abemacyklib lub rybocyklib - niektórzy pacjenci mogą kwalifikować się do leczenia adjuwantowego olaparybem, jeśli występuje u nich mutacja germlinalna BRCA1/2 (przez rok po ukończeniu chemioterapii) W przypadku pacjentów kwalifikujących się do leczenia abemacyklibem, rybocyklibem i olaparybem nie ma wskazań co do sekwencji leczenia. <u>Adjuwantowa hormonoterapia ± terapia inhibitorami CDK 4/6</u> Przed menopauzą w momencie diagnozy: - TMX (leczenie 5 lat; kategoria 1) ± supresja lub ablacja jajników (kategoria 1); należy rozważyć abemacyklib^b, - jeśli u pacjentki pojawiła się menopauza: IA^a przez 5 lat (kategoria 1) albo TMX przez kolejne 5 lat; - jeśli pacjentka jest nadal przed menopauzą: TMX przez kolejne 5 lat albo zaprzestanie dalszej terapii hormonalnej; - IA^a (leczenie 5 lat) + supresja lub ablacja jajników (kategoria 1); należy rozważyć abemacyklib albo rybocyklib^b, - w dalszym leczeniu należy rozważyć IA^a przez kolejne 3-5 lat; Po menopauzie w momencie diagnozy: - IA^a przez 5 lat (kategoria 1); należy rozważyć abemacyklib albo rybocyklib^b, - w dalszym leczeniu należy rozważyć IA^a przez kolejne 3-5 lat; - IA^a przez 2-3 lata (kategoria 1); należy rozważyć abemacyklib albo rybocyklib^b, - TMX do uzupełnienia 5 letniej terapii hormonalnej (kategoria 1); - TMX przez 2-3 lata - w dalszym leczeniu IA^a, aż do uzupełnienia 5 letniej terapii hormonalnej (kategoria 1) albo IA^a do 5 lat (kategoria 2B); - TMX przez 4,5 – 6 lat, - w dalszym leczeniu IA^a przez 5 lat (kategoria 1) albo rozważenie TMX przez kolejne 5 lat (do uzupełnienia 10-letniej terapii);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	U pacjentów z przeciwwskazaniami do IA, nietolerancją IA lub u tych, którzy odrzucili IA, należy stosować TMX przez 5 lat (kategoria 1) albo rozważyć TMX aż do 10 lat. ^a Trzy selektywne inhibitory aromatazy (tj. anastrozol, letrozol, eksemestan) wykazały podobną skuteczność przeciwnowotworową i profile toksyczności w randomizowanych badaniach adiuwantowych i przedoperacyjnych. Optymalny czas stosowania IA w leczeniu adiuwantowym jest niepewny. Pacjentki z zajęciem węzłów chłonnych mogą odnieść korzyści z wydłużonego czasu trwania IA (łącznie 7,5-10 lat). ^b U pacjentek z rakiem piersi HR+/HER2-: 1) u pacjentek z rakiem piersi wysokiego ryzyka (tj. z ≥ 4 zajętymi węzłami chłonnymi (potwierdzonymi przedoperacyjnie i/lub lub podczas operacji) lub 1-3 węzłami chłonnymi z chorobą w stopniu 3. lub wielkością guza ≥ 5 cm (w obrazowaniu przedoperacyjnym i/lub podczas operacji)), można rozważyć 2-letnie leczenie uzupełniające abemacyklibem w skojarzeniu z HTH (kategoria 1, preferowana). Podczas łączenia abemacyklibu z tamoksyfenem należy rozważyć ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). 2) W przypadku osób z zajęciem węzłów chłonnych (z wyłączeniem mikroskopijnego zajęcia węzłów chłonnych), lub w przypadku braku zajęcia węzłów chłonnych o wielkości guza >5 cm, lub o wielkości guza 2-5 cm, albo stopnia 2 (i wysokim ryzykiem genomowym lub Ki-67 $\geq 20\%$), albo stopnia 3, można rozważyć 3 lata rybocyklibu z IA (kategoria 1, preferowana). Warto zauważyć, że adiuwantowe inhibitory CDK4/6 były badane u pacjentów wysokiego ryzyka, którzy w większości otrzymali chemioterapię adiuwantową/neoadiuwantową; istnieją ograniczone dane dotyczące tych, którzy nie otrzymali chemioterapii. U pacjentek kwalifikujących się do adiuwantowego leczenia olaparybem i abemacyklibem albo rybocyklibem korzyści oraz optymalna kolejność stosowania nie są znane. <i>Wszystkie rekomendacje są kategorii 2A, chyba, że wskazano inaczej.</i> <i>Siła zaleceń:</i> <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>
NICE 2018 (update 2025)	Adjuwantowe leczenie HR+/HER2- wczesnego raka piersi, z wysokim ryzykiem nawrotu choroby, z mutacją BRCA1 lub 2 u chorych leczonych neoadjuwantową lub adjuwantową chemioterapią: - Olaparyb $\pm$ HTH; Adjuwantowe ogólnoustrojowe leczenie HR/HER2-: - Abemacyklib + HTH (wczesny rak piersi z wysokim ryzykiem nawrotu choroby); Adjuwantowa terapia hormonalna: Przed menopauzą: - TMX + supresja jajników albo IA + supresja jajników (u pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu choroby); Po menopauzie: - IA - TMX (jeśli niskie ryzyko nawrotu choroby lub istnieją przeciwwskazania do IA albo nietolerancja) - Rozszerzona terapia HTH: IA lub TMX Rekomendacje dla rybocyklibu – oczekiwana data publikacji: czerwiec 2025.
AGO 2025	Wczesny rak piersi o wysokim ryzyku nawrotu zgodnie z kryteriami badań odpowiednio NATALEE i monarchE: HTH + rybocyklib / abemacyklib
AHS 2025	Wczesny rak piersi o wysokim ryzyku nawrotu: HTH + abemacyklib (wysokie ryzyko nawrotu choroby zgodne z definicją z badania monarchE). W zaleceniach ujęto także, że rybocyklib + HTH stanowi nową opcję terapeutyczną dla szerszej populacji pacjentów (w oparciu o badanie NATALEE), pomimo iż na dzień 11.02.2025 r. nie był refundowany w Kanadzie w ocenianym wskazaniu.

HTH – terapia hormonalna; IA – inhibitory aromatazy; TMX – tamoksyfen

Źródło: Opracowanie własne na podstawie odnalezionych wytycznych.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych, 1 towarzystwa naukowego oraz 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Konsultant Wojewódzki wskazał, że technologię alternatywną stanowi hormonoterapia (inhibitory aromatazy, tj. letrozol, anastrozol, albo tamoksyfen). Za istotny klinicznie punkt końcowy ekspert podał redukcję ryzyka nawrotu choroby inwazyjnej (IDFS), redukcję ryzyka nawrotu przerzutów odległych (DRFS), utrzymanie jakości życia oraz w dłuższej perspektywie wydłużenie przeżycia całkowitego. Brak nawrotu choroby oraz akceptowalny profil tolerancji leczenia nie pogarszający jakości życia uznane zostały przez eksperta jako minimalna różnica odczuwalna przez chorego.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie medyczne aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu		„Zgodnie z zaleceniami PTOK z 2020 roku, we wczesnych rakach piersi o fenotypie HR+/HER2- leczenie uzupełniające z wyboru to terapia hormonalna. Hormonoterapia w przypadku pacjentek z HR+/HER2- rakiem piersi: niesteroidowy inhibitor aromatazy tj. letrozol lub anastrozol (+/- analog LHRH), tamoksyfen (+/- analog LHRH).”
Odsetek pacjentów stosujących technologie medyczne	aktualnie	„Aktualnie standardem jest stosowanie hormonoterapii w monoterapii (inhibitory aromatazy tj. letrozol lub anastrozol, albo tamoksyfen) Aktualnie stosowane są: • Inhibitor aromatazy – ok. 70-80% pacjentów • Tamoksyfen – ok. 20-30% pacjentów.”
	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	„W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii ww. hormonoterapia będzie zastępowana przez rybocyklib dodany do letrozolu lub anastrozolu i będzie to dotyczyć ok. 60-80% pacjentów.”
Najtańsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu		„tamoxifen”
Najszybsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu		„Inhibitor aromatazy”
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne		„Praktyka kliniczna, wytyczne kliniczne”
Czy pacjenci kwalifikujący się do leczenia abemacyklibem w obecnie obowiązującym programie lekowym, spełniają kryteria włączenia do leczenia rybocyklibem (Kisqali)?		„Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, z przerzutami do węzłów chłonnych z wysokim ryzykiem nawrotu. Grupa pacjentów którzy kwalifikują się do leczenia Abemacyklibem jest mniejsza niż grupa pacjentów kwalifikujących się do leczenia Rybocyklibem.”
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		„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. Od kwietnia b/r możliwość leczenia zgodnie z programem lekowym abemacyklibem.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?		„Sytuację pacjentów z wczesnym rakiem piersi mogłoby poprawić udostępnienie terapii inhibitorami CDK 4/6 zgodnie ze wskazaniami w programie lekowym.”
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?		„Przy jasno określonych kryteriach włączenia i wyłączenia z programu lekowego nie widzę możliwości nadużyć.”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?		„Nie, skuteczność ocenianej technologii jest wysoka w całej badanej populacji pacjentów. Wyniki badania NATALEE dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 44,2 mies. dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS, ang. Invasive disease-free survival) wskazują na spójne korzyści iDFS w analizowanych subpopulacjach (status menopauzalny; stopień choroby wg 8 edycji AJCC; otrzymywanie wcześniejszej (neo)adjuwantowej chemioterapii; region geograficzny; status Ki-67; status węzłowy; otrzymywanie wcześniejszej terapii hormonalnej). Źródło: Fasching PA, Stroyakovskiy D, Yardley D, Huang C-S, Crown JP, Bardia A, Chia S, Im S-A, Martin Jimenez M, Xu B, Loi S, Barrios CHE, Untch M, Moroosse R, Visco F, i in. (2024) LBA13 Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (Pts) with HR+/HER2L early breast cancer (EBC): 4-year outcomes from the NATALEE trial. <i>Annals of Oncology</i> 35:S1207”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?		„Nie widzę takich subpopulacji.”

Do ekspertów wystosowano dodatkowe pytania dotyczące znanych dowodów naukowych, które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania ocenianej technologii (podano dwie pozycje bibliograficzne *Fasching 2024* i *Slamon 2024* uwzględnione już wcześniej w analizie klinicznej) oraz prośbę o uwagi do proponowanego programu lekowego (ekspert nie miał żadnych uwag). Ekspert przytoczył również wyniki badań dotyczących nawrotu choroby: „Wyniki metaanalizy Pan 2017, obejmującej 88 badań klinicznych

z udziałem blisko 62 tys. Kobiety z wczesnym ER+ rakiem piersi wskazują, że nawrót choroby może nastąpić w ciągu 20 lat u 27-37% chorych z II stadium wczesnego ER+ raka piersi i nawet 46-57% pacjentów z wczesnym rakiem piersi w III stadium [źródło: *Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, Peto R, Pritchard KI, Bergh J, Dowsett M, Hayes DF, EBCTCG. (2017) 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med 377(19):1836–1846*]. Wyniki badania kohortowego Tran 2022 wskazują również, że blisko połowa pacjentek doświadcza strachu przed nawrotem choroby i może on pogarszać ogólną jakość życia związaną ze zdrowiem u osób, u których leczenie raka piersi przebiegło pomyślnie.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19.03.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 22/2025), obecnie finansowane we wskazaniu leczenie hormonozależnego, HER2-ujemnego wczesnego raka piersi, ze środków publicznych w Polsce są:

- w refundacji aptecznej (bezpłatnie do limitu lub z odpłatnością dla pacjenta w zależności od leku):
 - tamoksyfen (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe),
 - anastrozol [zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe – Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii oraz z zakresu wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL],
 - letrozol [zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe – Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii oraz z zakresu wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL],
 - goserelina (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty),
- w ramach programu lekowego 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),
 - abemacyklib (zakres wskazań objętych refundacją: Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, z przerzutami do węzłów chłonnych z wysokim ryzykiem nawrotu),
- w ramach chemioterapii dostępnej dla pacjentów bezpłatnie:
 - tamoksyfen (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwór złośliwy sutka),
 - fulwestrant (zakres wskazań objętych refundacją: Nowotwór złośliwy sutka).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Hormonoterapia (letrozol, anastrozol, tamoksifen)	„Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być aktualna technologia stosowana w populacji docelowej w Polsce, która w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej prawdopodobnie będzie przez nią zastępowana. Jak wskazują najnowsze wytyczne praktyki klinicznej dla chorych z HR+ HER2-wczesnym rakiem piersi o wysokim ryzyku nawrotu po przebytym leczeniu radykalnym powinno się stosować inhibitor CDK 4/6 (rybocyklib, abemacyklib) w skojarzeniu z hormonoterapią. Rybocyklib stanowi wnioskowaną interwencję, natomiast abemacyklib nie jest obecnie refundowany w omawianej populacji w Polsce, stąd nie stanowi komparatora w raporcie HTA. W przypadku braku możliwości leczenia inhibitorem CDK 4/6 standardowym postępowaniem terapeutycznym jest hormonoterapia. Zalecenia praktyki klinicznej wskazują w takiej sytuacji na inhibitory aromatazy (niesteroidowe letrozol i anastrozol oraz steroidowy eksemestan), a także na tamoksifen. Spośród hormonoterapii refundowane w omawianym wskazaniu są letrozol, anastrozol i tamoksifen, i to te terapie stanowią praktykę kliniczną w Polsce zarówno [REDAKTOWANO], stając się komparatorami dla wnioskowanej interwencji. Natomiast eksemestan nie jest terapią refundowaną w populacji docelowej, jest finansowany dla innego wskazania obejmującego chorych w stadium zaawansowanym raka piersi leczonych II rzutem hormonoterapii i nie stanowi komparatora dla rybocyklibu. Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej uwzględniają w swoich zaleceniach stosowanie olaparybu jako opcji pierwszego wyboru u wąskiej (ok. 5%) grupy pacjentów z obecną mutacją BRCA1/BRCA2. Ponieważ olaparyb będzie opcją wybieraną jako podstawowa dla chorych z ww. mutacjami – w tym przed inhibitorem CDK 4/6 – nie stanowi on komparatora dla rybocyklibu. Powyższe potwierdziły opinie ekspertów klinicznych zawarte w Analizie Weryfikacyjnej dla abemacyklibu opublikowanej w styczniu 2025 roku, a także sama ocena Analityków AOTMiT opisana w tej samej AWA, którzy uznali, że olaparyb nie stanowi komparatora dla innego inhibitora CDK 4/6 – abemacyklibu. Zatem komparatorem dla rybocyklibu stosowanego z inhibitorem aromatazy jest hormonoterapia obejmująca letrozol, anastrozol oraz tamoksifen.”	Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego wybór wnioskodawcy jest zasadny, natomiast zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych, który obowiązuje od 1 kwietnia 2025 r., finansowaniu ze środków publicznych podlega produkt leczniczy Verzenios (abemacyklib) z tej samej grupy terapeutycznej i we wskazaniu zbieżnym z wnioskowanym.

W piśmie w sprawie wymagań minimalnych dla analiz z dnia 17.04.2025 r. (znak WS.423.3.2025.ZZW.AZ) Agencja zwróciła uwagę na aktualnie obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r., zgodnie z którym finansowaniu ze środków publicznych podlega produkt leczniczy Verzenios (abemacyklibum) we wskazaniu zbieżnym z wnioskowanym i zwróciła się z prośbą o uwzględnienie ww. opcji jako komparatora w analizach wnioskodawcy, szczególnie w zakresie analizy wpływu na budżet.

Wnioskodawca w ramach uzupełnień wskazał, iż „na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Kisqali (29.01.2025 r.), terapia uzupełniająca (adiuwantowa) abemacyklibem nie była objęta refundacją w Polsce. Zatem zgodnie z zapisami Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (...), abemacyklib formalnie nie stanowi komparatora dla wnioskowanej interwencji”. Wnioskodawca uwzględnił jednak leczenie abemacyklibem dodanym do hormonoterapii w ramach analizy wpływu na budżet, zawarł w odpowiedzi również [REDAKTOWANO].

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

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z wczesnym rakiem piersi po przebytych leczeniu o założeniu radykalnym, obecną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych (HR+) i brakiem nadmiernej ekspresji receptora HER2 (HER2-) oraz wysokim ryzykiem nawrotu tj. • stopień zaawansowania IIB – III zaawansowania anatomicznego, • stopień zaawansowania IIA zaawansowania anatomicznego, w którym: ○ występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, lub ○ nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, ale stwierdza się: – stopień złośliwości histologicznej G3, albo – stopień złośliwości histologicznej G2 oraz występowanie któregośkolwiek z następujących kryteriów: - Ki-67≥20% - i/lub - wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej.	Pacjenci z zaawansowanym (nieoperacyjnym) lub przerzutowym rakiem piersi.	–
Interwencja	Rybocyklib + inhibitor aromatazy tj. letrozol lub anastrozol stosowane w ramach leczenia adiuwantowego.	Terapia neoadiuwantowa.	–
Komparatory^a	Hormonoterapia adiuwantowa (ang. <i>endocrine therapy</i> , ET) obejmująca: • inhibitory aromatazy (IA) tj. letrozol, anastrozol, • tamoksyfen, • abemacyklib w skojarzeniu z hormonoterapią.	Terapia neoadiuwantowa.	–
Punkty końcowe	• Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS), • przeżycie wolne od przerzutów odległych (DDFS), • przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) • przeżycie całkowite pacjentów (OS), • przeżycie wolne od nawrotu odległego (DRFS) • przeżycie wolne od nawrotu lokoregionalnego (LRRFS), • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.	–	–
Typ badań	• Randomizowane badania kliniczne (RCT), • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne.	• Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.	–

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne do badań opublikowanych w postaci pełnych tekstów.	–	–

^a Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania przedstawiono w APD wnioskodawcy, rozdz. 8.

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 2.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych dokonano przeszukania m.in. w Cochrane Library, Embase oraz Medline przez Pubmed. Jako datę pierwszego wyszukiwania podano wrzesień 2024 r., natomiast aktualizacji dokonano w styczniu 2025 r.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków, którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Cochrane Library, Embase przez Ovid oraz Medline przez Pubmed. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 24.04.2025 r. W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, odnaleziono publikacje *Fasching 2025*² i *Lüftner 2025*³. Skróconą charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdziale 4.2.2.1 niniejszej AWA.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przedmiotowej analizy w zakresie porównania bezpośredniego do przeglądu wnioskodawcy włączono jedno badanie pierwotne dla rybocyklibu:

- NATALEE (24 publikacje) – otwarte, randomizowane badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo rybocyklibu (RBC) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) w porównaniu do terapii samym inhibitorem aromatazy.

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z jednym z wybranych komparatorów – tamoksyfenem (TMX). Wnioskowanie oparto o [redacted], w którym zidentyfikowano 6 badań pierwotnych (SOFT, BIG 1-98, *Dackus 2021*, *HOBEO*, *TEAM* i *N-SAS BC03*) w których oceniano skuteczność inhibitorów aromatazy i tamoksyfenu we wczesnym raku piersi.

Analizy uzupełniono ponadto o przegląd opracowań wtórnych, w ramach których również oceniano skuteczność IA i TMX. Odnaleziono 6 metaanaliz i przeglądów systematycznych z metaanalizą (*Janni 2023*, *EBCTCG 2015*, *EBCTCG 2022*, *Liao 2022*, *Meng 2020*, *Yu 2018*).

Wnioskodawca odnalazł dwa przeglądy systematyczne (*Ergun 2023* i *Keskinkilic 2024*) spełniające kryteria populacji i interwencji podane w rozdziale 1. AKL. W niniejszej analizie weryfikacyjnej przytoczono główne wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych. Szczegółową charakterystykę przedstawiono w rozdziale 8. AKL wnioskodawcy.

Opis charakterystyki poszczególnych badań pierwotnych przedstawiono w rozdziale 4.1.3.1 niniejszej AWA.

² Fasching P.A., Slamon D., Nowecki Z. i in., *Health-Related Quality of Life in Patients with HR+/HER2- Early Breast Cancer Treated with Ribociclib Plus a Nonsteroidal Aromatase Inhibitor: Results from the NATALEE Trial*, Clin Cancer Res. 2025, 31(9):1625–1635. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1724.

³ Lüftner D., Banys-Paluchowski M., Hartkopf A.D. i in., *Indirect Treatment Comparison between Ribociclib Combined with Non-Steroidal Aromatase Inhibitors and Ovarian Function Suppression vs. Tamoxifen in Premenopausal Women with Early Breast Cancer*, Geburtshilfe Frauenheilkd 2025, doi: 10.1055/a-2561-6640.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
NATALEE (Bardia 2023, Barrios 2024, Fasching 2024, Fasching 2023, Hamilton 2024, Harbeck 2024, Hortobagyi 2024a, Hortobagyi 2024b, Hurvitz 2024, Loi 2024, McAndrew 2024, NA 2023, Slamon 2019, Slamon 2023a, Slamon 2023b, Slamon 2024a, Slamon 2024b, Untch 2024, Yardley 2024, Xu 2024) Źródło finansowania: Novartis	Typ: Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, III fazy w układzie grup równoległych. Interwencja: rybocyklib (RBC) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy – letrozolem lub anastrozolem (IA). RBC podawano doustnie w dawce 400 mg raz na dobę w dniach 1–21., a w dniach 22.–28. miała miejsce 7-dniowa przerwa w otrzymywaniu RBC. Dawkowanie IA obejmowało: - letrozol (LTR) podawany doustnie w dawce 2,5 mg/dzień w sposób ciągły lub anastrozol (ANS) podawany doustnie w dawce 1 mg/dzień w sposób ciągły – kobiety po menopauzie; - LTR doustnie w dawce 2,5 mg lub ANS doustnie w dawce 1 mg podawane w sposób ciągły w skojarzeniu z gosereliną (GOS) podawaną podskórnie co 4 tygodnie (Q4W) (dzień 1 ± 3 każdego 28-dniowego cyklu) w dawce 3,6 mg – kobiety przed menopauzą i mężczyźni. Komparator: IA Dawkowanie tożsame z dawkowaniem IA w grupie interwencji. Okres obserwacji - Pierwsza i druga (a pierwsza dla skuteczności) analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: bd (analiza ukończona w 2022 roku). - Trzecia analiza pośrednia (druga dla skuteczności): mediana okresu obserwacji 27,7 mies. (DCO: 11.01.2023 r.). - Czwarta analiza (eksploracyjna): mediana okresu obserwacji 44,2 mies. (DCO: 29.04.2024 r.) Liczba pacjentów: - RBC + IA: N=2549; - IA: N=2552.	Kryteria włączenia: - Zgoda pacjenta na udział w badaniu; - Wiek ≥18 lat w momencie podpisania zgody na udział w badaniu; - Pacjent jest kobietą o znanym statusie menopauzalnym (status pomenopauzalny definiowany jako: pacjentka po obustronnej owariektomii lub w wieku ≥60 lat lub w wieku <60 lat z brakiem miesiączki przez ≥12 mies. [przy braku supresji czynności jajników, CTH, leczenia tamoksyfenem (TMX) lub toremifenem; wartości stężeń FSH i estradiolu w zakresie typowym dla okresu pomenopauzalnego] lub jest mężczyzną; - Pacjent z potwierdzonym histologicznie rakiem piersi: jednostronny, pierwotnie inwazyjny gruczolakorak piersi (data diagnozy cytologicznej/histologicznej: 18 mies. przed randomizacją) lub wieloogniskowy/ wieloośrodkowy rak piersi (jeśli każda ze zmian spełnia dwa poniżej kryteria włączenia): - rak piersi ER+ i/lub PR+; - HER2- rak piersi w IHC (wynik 0 lub 1+; jeśli 2+, wymagane jest potwierdzenie statusu HER2- w FISH, CISH lub SISH); - Dostępność archiwalnej chirurgicznej próbki tkanki nowotworowej pacjenta; - Pacjent po całkowitej chirurgicznej resekcji guza, z marginesami wolnymi od choroby; stopień zaawansowania IIB – III zaawansowania anatomicznego lub stopień zaawansowania IIA zaawansowania anatomicznego, w którym występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych (N1), lub nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych (N0), ale stwierdza się stopień złośliwości histologicznej G3, albo stopień złośliwości histologicznej G2 oraz występowanie któregośkolwiek z następujących kryteriów: - Ki-67≥20%; - wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej; - Jeśli wskazane, pacjent ukończył adiuwantową / neoadiuwantową	Pierwszorzędowy: - przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS). Pozostałe (wybrane): - zmiana wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30; - zmiana wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-BR23; - zmiana wyniku wizualnej skali analogowej kwestionariusza EQ-5D-5L; - zmiana wyniku skali HADS; - przeżycie całkowite (OS); - przeżycie wolne od przerzutów odległych (DDFS); - przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS); - przeżycie wolne od nawrotu odległego (DRFS); - przeżycie wolne od lokoregionalnego nawrotu (LRRFS).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		CTH przed badaniem przesiewowym; • Jeśli wskazane, pacjent ukończył adiuwantową RTH przed badaniem przesiewowym; • Brak przeciwwskazań do rozpoczęcia przez pacjenta adiuwantowej ET i kontynuowania jej przez ≥ 5 lat od daty randomizacji; • Randomizacja w ciągu 12 mies. od otrzymania przez pacjenta adiuwantowej / neoadiuwantowej ET, jeśli pacjent otrzymywał ET w momencie podpisania zgody na udział w badaniu; • Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; • Prawidłowa czynność szpiku kostnego i narządów (szczegóły dotyczące wartości referencyjnych znajdują się w protokole badania); • Odstęp QTcF < 450 ms oraz spoczynkowa częstość akcji serca 50 – 90 uderzeń/min. w standardowym 12-odprowadzeniowym badaniu EKG; • Pacjent musi przestrzegać zaplanowanych wizyt, planów leczenia, badań laboratoryjnych i innych procedur badania; • Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy w ciągu 14 dni przed randomizacją; • Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję.	

bd – brak danych;

DCO – data odcięcia danych;

CTH – chemioterapia (ang. *chemotherapy*);

FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. *fluorescence in situ hybridization*);

CISH – chromogeniczna hybrydyzacja in situ (ang. *chromogenic in situ hybridization*);

SISH – metoda hybrydyzacji in situ z użyciem srebra (ang. *silver in situ hybridization*);

RTH – radioterapia (ang. *radiotherapy*);

ET – terapia hormonalna/endokrynną (ang. *endocrine therapy*);

ECOG – skala sprawności wg. Wschodniej Kooperacyjnej Grupy Onkologicznej (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*);

EKG – elektrokardiografia.

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 4. oraz Aneks B.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdz. 4. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania włączone do AKL wnioskodawcy:

- badanie RCT – oceniono za pomocą narzędzia Cochrane RoB2;
- przeglądy systematyczne – oceniono za pomocą skali AMSTAR 2.

Ocena badania NATALEE wg wnioskodawcy:

- Cochrane RoB2: ryzyko błędu systematycznego na podstawie 5/5 domen oceniono jako niskie.

Przeglądy systematyczne *Ergun 2023* i *Keskinkilic 2024* oceniono na podstawie skali AMSTAR 2, gdzie oba uzyskały ocenę świadczącą o niskiej jakości.

Zdaniem analityków Agencji ocena badania NATALEE została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. „Badanie NATALEE było badaniem otwartym, bez zaślepienia. Niemniej EMA uznała, że przeprowadzenie badania z otwartą próbą kliniczną było zasadne, ponieważ w praktyce trudno byłoby dokonać zaślepienia w badaniu w którym profil bezpieczeństwa w grupie badanej i kontrolnej jest odmienny.”
2. „Badanie NATALEE jest w toku, a dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów nie uzyskały jeszcze dojrzałości, co wynika ze specyfiki i przebiegu choroby, jaką jest wczesny, HR+ HER2- rak piersi. Niemniej wykazano, że w badaniach klinicznych we wczesnym raku piersi iDFS (pierwszorzędowy punkt końcowy badania NATALEE) jest znaczącym zastępczym punktem końcowym dla OS. Wartość iDFS w ramach wnioskowania o skuteczności terapii potwierdzają także polscy eksperci kliniczni oraz Rada Przejrzystości, która w ramach oceny refundacyjnej innego inhibitora CDK 4/6 stosowanego we wczesnym raku piersi jako jeden z argumentów swojej pozytywnej opinii wskazała „Skuteczność w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (...)”. Badanie NATALEE dla rybocyklibu także wskazuje wysoką skuteczność w tym punkcie końcowym (HR = 0,72 [0,61; 0,84]).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W głównym badaniu rejestracyjnym NATALEE nie przeprowadzono analizy statystycznej dla wyników dotyczących jakości życia pacjentów.
2. Nie odnaleziono badań opisujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rybocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w rzeczywistej praktyce klinicznej we wnioskowanym wskazaniu, co jest spowodowane przez krótki okres od decyzji o rozszerzeniu wskazania dla leku Kisqali.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. „Komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest hormonoterapia, w ramach której stosuje się inhibitor aromatazy (letrozol, anastrozol) lub tamoksyfen. W ramach badania NATALEE letrozol otrzymało dwie trzecie pacjentów w obu grupach (67,5% w grupie badanej vs 65,5% w grupie kontrolnej), a terapię anastrozolem stosowało nieco ponad 30% chorych na raka piersi (31,6% w grupie badanej i 30,1% w grupie kontrolnej). Stosowanie tamoksyfenu w ramach badania NATALEE nie było możliwe (pacjenci, którzy wcześniej stosowali TMX – po rozpoczęciu badania zmieniali terapię na jeden z IA, co także będzie możliwe w warunkach polskich). Niemniej wyniki analiz dla IA oraz TMX przeprowadzonych w ramach APD wskazały na zbliżoną – lecz nie lepszą skuteczność TMX w porównaniu z IA. Zatem na potrzeby raportu HTA zasadne jest założenie, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie kontrolnej badania NATALEE odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych hormonoterapią w warunkach polskich. Założenie to można uznać za podejście konserwatywne, gdyż terapię wnioskowaną porównano w badaniu klinicznym z komparatorem (letrozol, anastrozol) o potencjalnie wyższej skuteczności niż skuteczność hormonoterapii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej (letrozol, anastrozol i tamoksyfen).”
2. „W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej dla ocenianej interwencji, niemniej prawdopodobnie jest to spowodowane niedawną rejestracją leku w populacji chorych z wczesnym rakiem piersi (listopad 2024 roku).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W analizie klinicznej wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z jednym z wybranych komparatorów – tamoksyfenem (TMX). Wnioskowanie oparto o [redacted] oraz przegląd opracowań wtórnych.
2. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w AKL oparto głównie na doniesieniach konferencyjnych. Należy jednak podkreślić, że wnioskodawca wskazał doniesienia konferencyjne w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego.

3. W opisie wyników oceny bezpieczeństwa przedstawionym w AKL rozdz. 5.7 i 5.8 wnioskodawca powołuje się na dane z publikacji *Fasching 2024*, w której analitycy Agencji nie odnaleźli informacji odpowiadających tym wskazanym przez wnioskodawcę.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność rybocyklibu + inhibitora aromatazy i inhibitora aromatazy na podstawie badania NATALEE
Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o dane z otwartego, randomizowanego badania NATALEE. Opisano wyniki dotyczące wybranych punktów końcowych, tj. iDFS, HRQoL, OS, DDFS i RFS. Pozostałe punkty końcowe zostały opisane w rozdział 5. AKL wnioskodawcy.

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS)

Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu NATALEE. Wyniki związane z przeżyciem wolnym od choroby inwazyjnej (iDFS) przedstawione poniżej, pochodzą z publikacji: *Slamon 2023b* (mediana okresu obserwacji: 27,7 miesiąca; data odcięcia danych: 11.01.2023 r.), *Hortobagyi 2024* (mediana okresu obserwacji: 33,3 miesiąca; data odcięcia danych: 21.07.2023 r.) oraz *Fasching 2024* (mediana okresu obserwacji: 44,2 miesiąca; data odcięcia danych: 29.04.2024 r.).

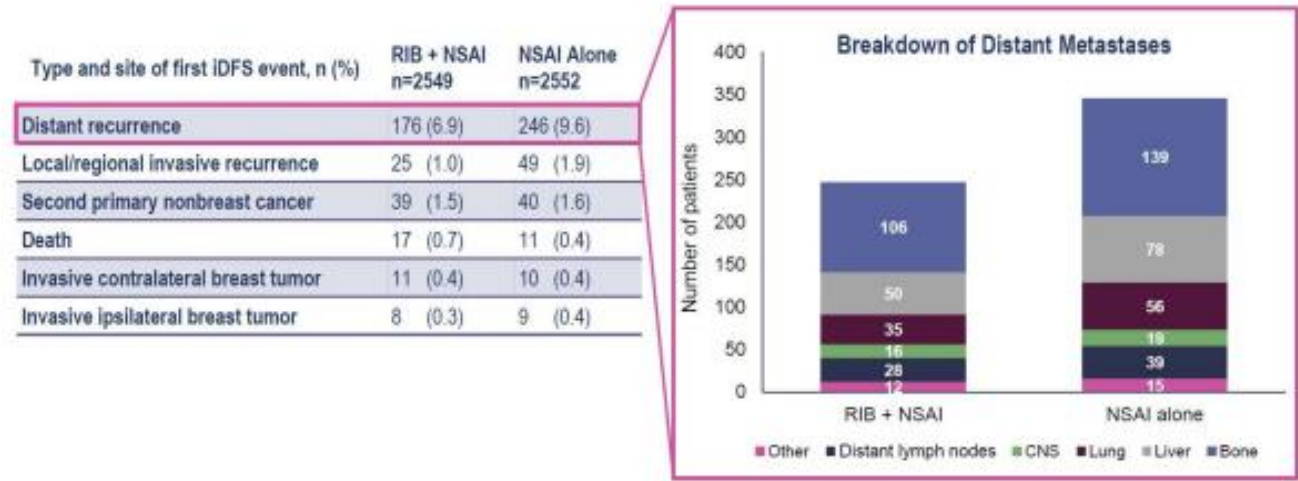
We wszystkich analizowanych okresach obserwacji, wykazano istotną statystycznie różnicę w zakresie iDFS w ramieniu RBC + IA, w porównaniu z ramieniem IA (HR: 0,72–0,75). Ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej w grupie RBC + IA dla mediany okresu obserwacji 44,2 mies. było niższe o 28% niż w grupie kontrolnej.

Tabela 11. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej w badaniu NATALEE

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	RBC + IA (N=2549)	IA (N=2552)	HR (95%CI) RBC + IA vs IA	Wartość p
		Pacjenci ze zdarzeniem n (%)			
<i>Fasching 2024</i>	44,2 (DCO: 29.04.2024)	263 (10)	340 (13)	0,72 (0,61; 0,84)	<0,0001
<i>Hortobagyi 2024</i>	33,3 (DCO: 21.07.2023)	226 (9)	283 (11)	0,75 (0,63; 0,89)	0,0012
<i>Slamon 2023b</i>	27,7 (DCO: 11.01.2023)	189 (7)	273 (9)	0,75 (0,62; 0,91)	0,0014

DCO – data odcięcia danych (ang. *data cutoff*).

Większość zdarzeń w ramach iDFS obejmowała nawroty odległe, które częściej występowały w grupie kontrolnej w porównaniu z badaną (9,6% vs 6,9%).



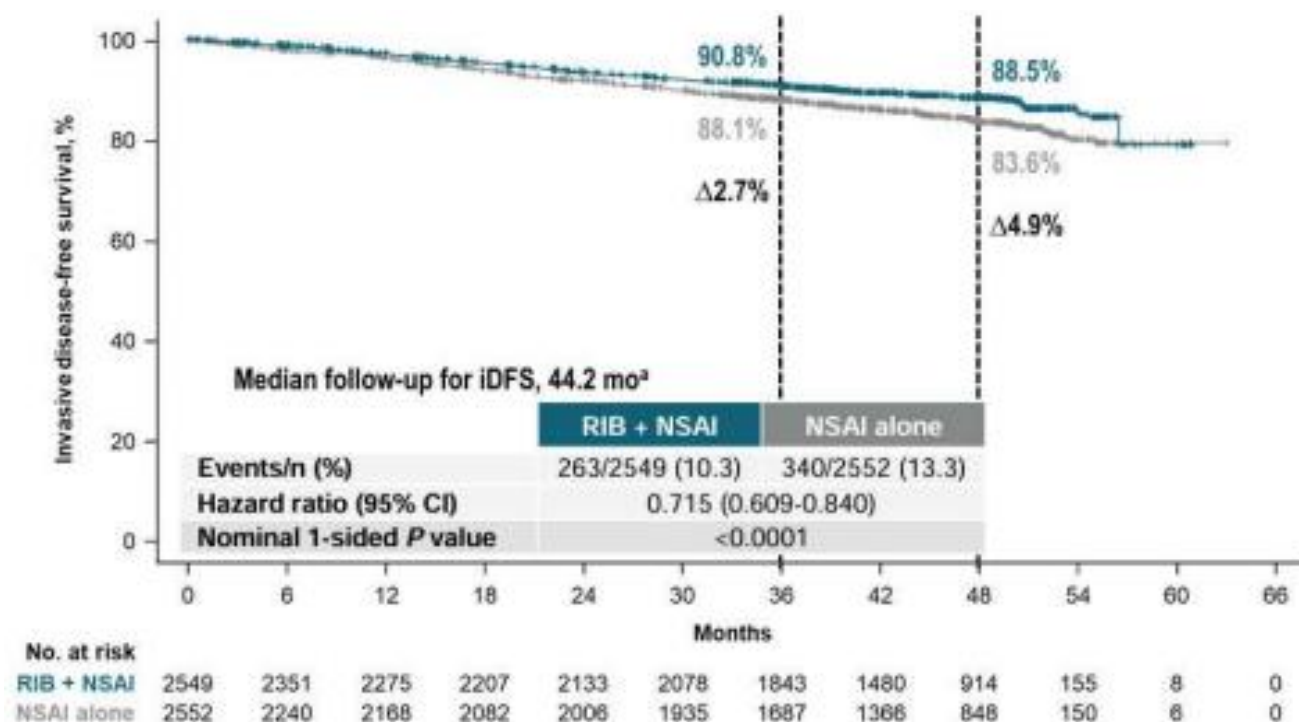
Rysunek 1. Rozkład zdarzeń w ramach iDFS w badaniu NATALEE – RBC+IA vs IA, data odcięcia: 29.04.2024 r.
Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.1.

Estymowany odsetek pacjentów z przeżyciem bez choroby inwazyjnej w 48. miesiącu był wyższy o blisko 5% w grupie RBC + IA (88,5%) w porównaniu z ramieniem kontrolnym IA (83,6%), podczas gdy w 36. miesiącu różnica ta wynosiła ok. 3% (Fasching 2024 – RCB + IA: 90,8% vs IA: 88,1%; Hortobagyi 2024 – RCB + IA: 90,7% vs IA: 87,6%).

Tabela 12. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od choroby inwazyjnej (iDFS)

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	Czas od randomizacji [lata]	RBC + IA (N=2549)	IA (N=2552)
			% (95%CI)	
Fasching 2024	44,2 (DCO: 29.04.2024)	4	88,5 (bd)	83,6 (bd)
		3	90,8 (bd)	88,1 (bd)
Hortobagyi 2024	33,3 (DCO: 21.07.2023)	3	90,7 (89,3; 91,8)	87,6 (86,1; 88,9)
		2	93,5 (bd)	92,0 (bd)

DCO – data odcięcia danych (ang. *data cutoff*).
bd – brak danych.



Rysunek 2. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS) w badaniu NATALEE – RBC+IA vs IA, data odcięcia: 29.04.2024 r.

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.1.

W wyniku przeprowadzonych analiz w podgrupach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w wynikach pomiędzy ramionami leczenia w badaniu NATALEE.

Jakość życia

Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów w badaniu NATALEE, pochodzą z publikacji *Fasching 2023*. Mediana okresu obserwacji była równa 34 miesiące (data odcięcia danych: 11.01.2023 r.).

Jakość życia oceniana była przy wykorzystaniu 4 kwestionariuszy, tj. EORTC QLQ-C30 – jakość życia u pacjentów onkologicznych (skala czynnościowa, objawowa i ogólna ocena jakości życia), EORTC QLQ-BR23 – wpływ raka piersi na jakość życia, EQ-5D-5L – ogólny stan zdrowia w ocenie pacjenta za pomocą skali VAS i HADS – poziom lęku i depresji (2 podskale, określające prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń lękowych i depresyjnych).

Zgodnie z AKL wnioskodawcy, w trakcie trwania terapii w obu ramionach badania NATALEE, jakość życia pacjentów utrzymywała się na podobnym poziomie, a zmiany w jej obrębie nie były znaczne. Oznacza to, że po dodaniu rybocyklibu do terapii hormonalnej, jakość życia pacjentów pozostaje na zbliżonym poziomie.

Średnie różnice bezwzględne wartości początkowych pomiędzy ramionami leczenia w badaniu NATALEE, dla domen globalnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, społecznego i emocjonalnego nie przekroczyły 1 i były równe odpowiednio:

- -0,14 (95%CI: -1,13; 0,85; średnia: 73,98 (SD: 17,67) – RBC + IA vs 73,82 (SD: 17,77) – IA),
- 0,00 (95%CI: -0,83; 0,83; średnia 84,99 (SD: 14,87) – RBC + IA vs 84,99 (SD: 14,87) – IA),
- 0,05 (95%CI: -1,20; 1,30; średnia: 83,25 (SD: 22,55) – RBC + IA vs 83,20 (SD: 22,36) – IA),
- -0,58 (95%CI: -1,68; 0,52; średnia: 78,97 (SD: 20,07) – RBC + IA vs 79,55 (SD: 19,51) – IA).

W ramieniu interwencji średnie zmiany (dla mediany obserwacji wynoszącej 34 miesiące), wyniosły od -4,52 (funkcjonowanie emocjonalne) do 0,26 (funkcjonowanie społeczne). W ramieniu komparatora średnie zmiany były zbliżone do osiągniętych w ramieniu interwencji i wyniosły od -3,97 (funkcjonowanie emocjonalne) do 1,39 (funkcjonowanie społeczne).

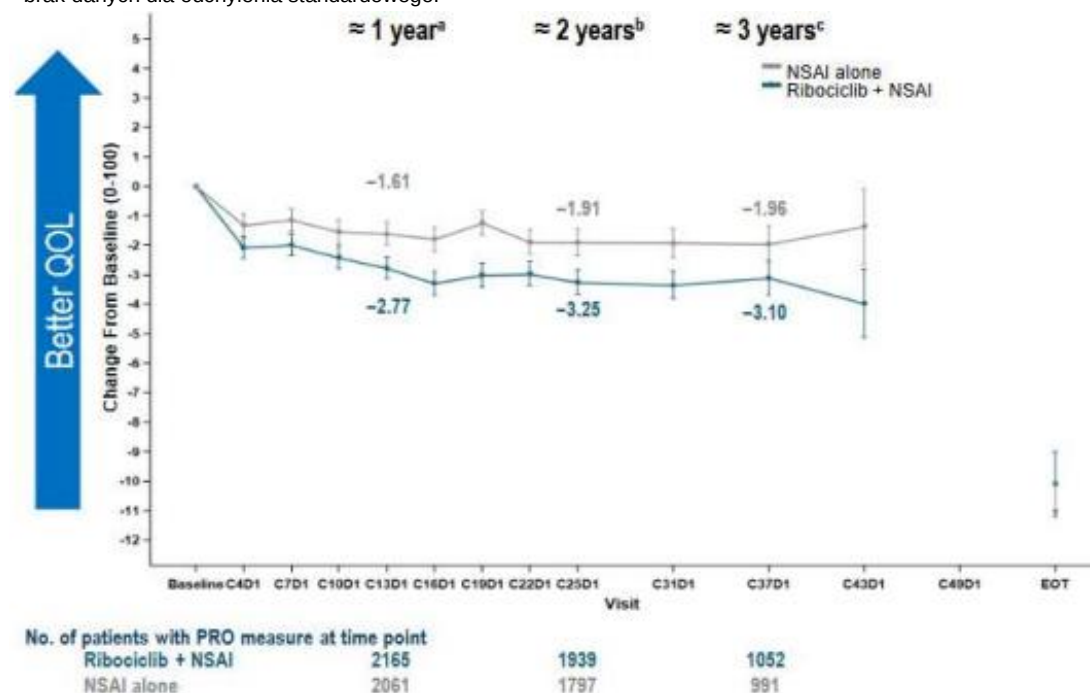
Globalny stan zdrowia oceniany w ramach EORTC QLQ-C30 w obu ramionach badania NATALEE nie uległ znacznym zmianom w czasie, a także nie zaobserwowano różnic w funkcjonowaniu społecznym w stosunku do stanu wyjściowego. Po dodaniu RBC do IA funkcjonowanie fizyczne pacjentów zostało utrzymane w trakcie

leczenia, w porównaniu z IA. Funkcjonowanie emocjonalne uległo podobnemu obniżeniu w obu grupach, nie zaobserwowano jednak znacznych różnic w funkcjonowaniu emocjonalnym między ramieniem RBC + IA, a grupą kontrolną. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Średnia zmiana HRQoL EORTC QLQ-C30 względem wartości wyjściowej w badaniu NATALEE (data odcięcia: 11.01.2023 r.)

Domena	RBC + IA	IA	RBC + IA	IA
	N		Średnia (SD*)	
Globalny stan zdrowia	1 052	991	-3,10	-1,96
Funkcjonowanie fizyczne	1 051	989	-1,50	-1,34
Funkcjonowanie społeczne	1 052	992	0,26	1,39
Funkcjonowanie emocjonalne	1 053	992	-4,52	-3,97

* brak danych dla odchylenia standardowego.



Rysunek 3. Średnia zmiana wyników w domenie globalnego stanu zdrowia EORTC QLQ-C30 względem wartości wyjściowej w badaniu NATALEE – RBC+IA vs IA, data odcięcia: 11.01.2023 r.

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.9.

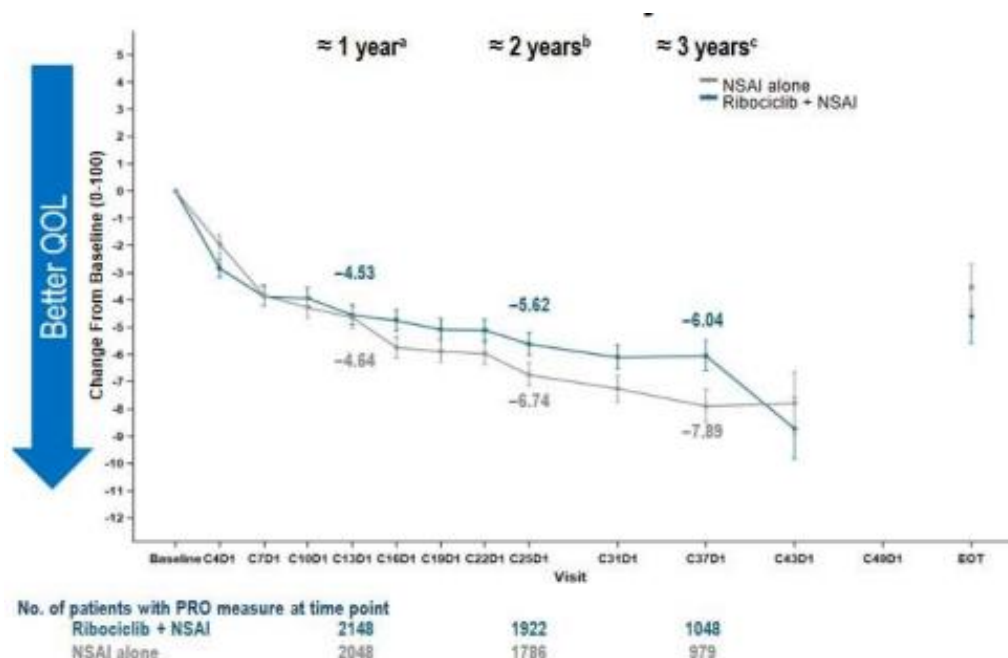
Według AKL wnioskodawcy, w trakcie trwania badania NATALEE objawy ze strony piersi ocenione w ramach EORTC QLQ-BR23 zostały szybko zredukowane, a następnie poprawiały się w wolniejszym tempie w trakcie otrzymywania przez pacjentów leczenia. Zmiana dla mediany obserwacji równej 34 miesiące wyniosła -6,04 w grupie leczonej rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy i -7,89 w grupie leczonej inhibitorem aromatazy.

Tabela 14. Średnia zmiana wyników HRQoL EORTC QLQ-BR23 względem wartości wyjściowej w badaniu NATALEE (data odcięcia: 11.01.2023 r.)

	RBC + IA	IA	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA
	N		Średnia (SD*)		MD (95%CI)
Objawy ze strony piersi					
Wartość początkowa	2 459	2 450	20,04 (18,40)	19,70 (18,48)	0,34 (-0,69; 1,37)
Zmiana (3 lata)	1 048	979	-6,04 (bd)	-7,89 (bd)	–

MD – średnia różnica bezwzględna (ang. *mean absolute difference*);

bd – brak danych.



Rysunek 4. Średnia zmiana wyników EORTC QLQ-BR23 względem wartości wyjściowej w badaniu NATALEE – RBC+IA vs IA, data odcięcia: 11.01.2023 r.

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.9.

Pacjenci biorący udział w badaniu NATALEE oceniali swój obecny ogólny stan zdrowia w wizualnej skali analogowej EQ-VAS (zakres wyników: 0–100, gdzie wynik 0 to najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a wynik 100 odpowiada najlepszemu wyobrażalnemu stanowi zdrowia).

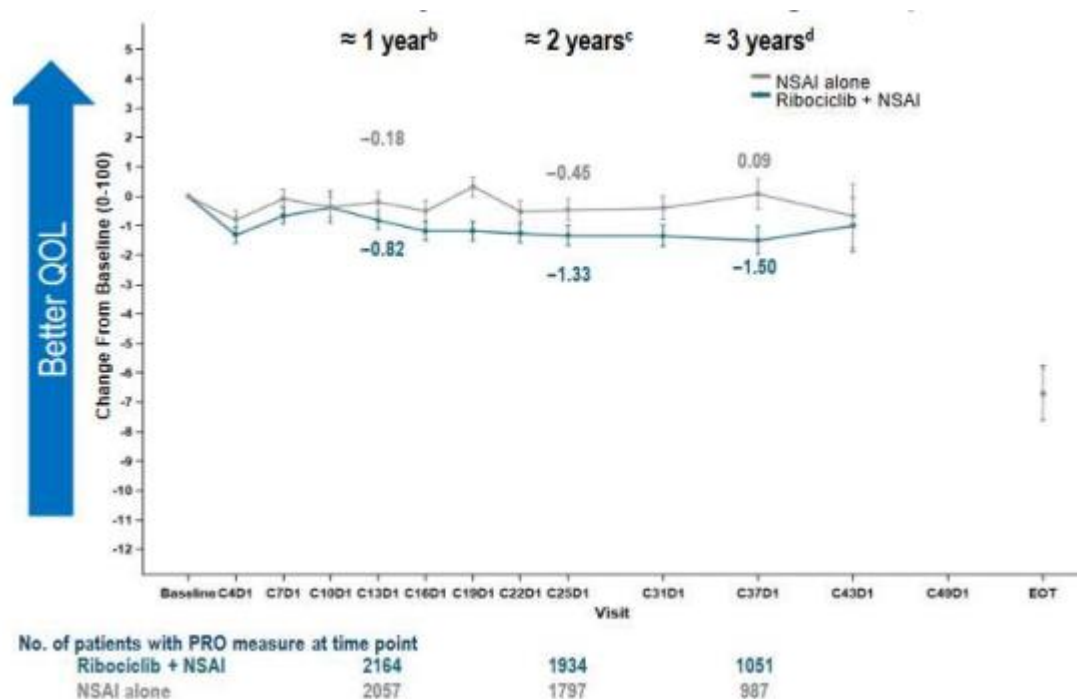
Zgodnie z AKL, w obu ramionach badania NATALEE w trakcie trwania terapii nie odnotowano istotnego statystycznie wpływu na domenę EQ-VAS. Dodanie RBC do IA nie wpłynęło na pogorszenie/polepszenie wyników w domenie EQ-VAS w porównaniu z IA.

Tabela 15. Średnia zmiana wyników HRQoL EQ-VAS względem wartości wyjściowej w badaniu NATALEE (data odcięcia: 11.01.2023 r.)

	RBC + IA	IA	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA
	N		Średnia (SD*)		MD (95%CI)
EQ-VAS					
Wartość początkowa	2 473	2 466	78,33 (14,93)	78,05 (15,09)	0,28 (-0,56; 1,12)
Zmiana (3 lata)	1 051	987	-1,50 (bd)	0,09 (bd)	–

MD – średnia różnica bezwzględna (ang. *mean absolute difference*);

bd – brak danych.



Rysunek 5. Średnia zmiana wyników EQ-VAS względem wartości wyjściowej w badaniu NATALEE – RBC+IA vs IA, data odcięcia: 11.01.2023 r.

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.9.

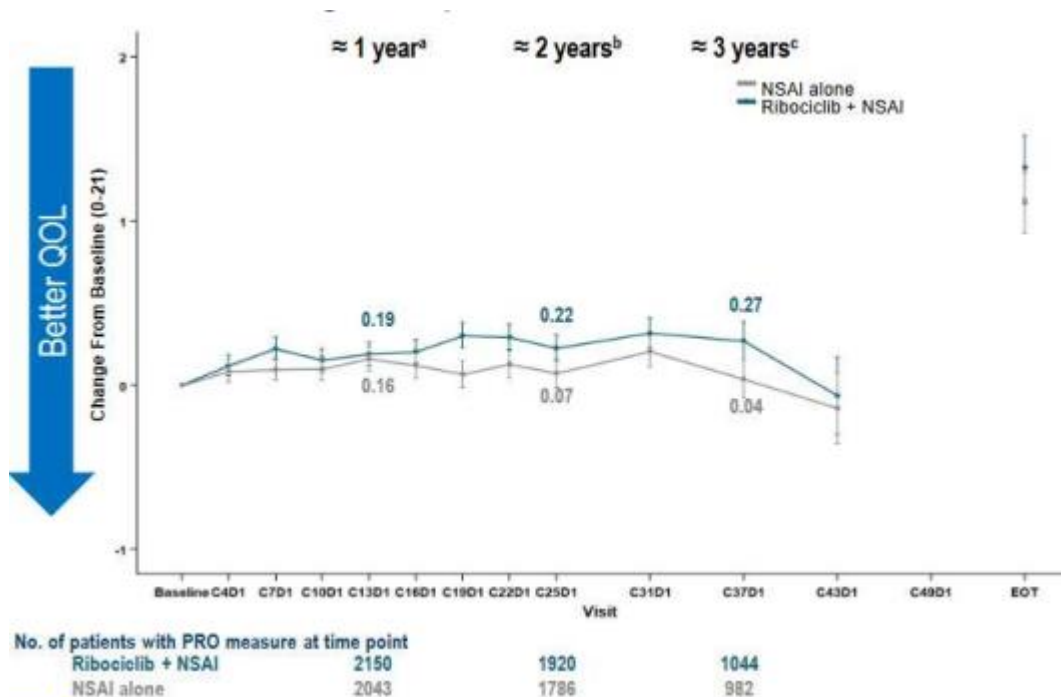
Wyniki odnotowane w obu podskalach kwestionariusza HADS nie zmieniły się znacząco w czasie trwania leczenia zarówno w ramieniu RBC + IA, jak i grupie kontrolnej. W zakresie lęku i depresji średnie wyniki w ramieniu interwencji wyniosły 0,27 i 0,92. W ramieniu komparatora średnie wyniki dla lęku i depresji były równe 0,04 i 0,70.

Tabela 16. Średnia zmiana wyników HADS względem wartości wyjściowej w badaniu NATALEE (data odcięcia: 11.01.2023 r.)

Domena	RBC + IA	IA	RBC + IA	IA	RBC + IA vs IA
	N		Średnia (SD*)		MD (95%CI)
Wartość wyjściowa					
Lęk	2 457	2 454	-6,02 (3,68)	6,11 (3,80)	-0,09 (-0,30; 0,12)
Depresja	2 453	2 453	3,69 (3,22)	3,71 (3,24)	-0,02 (-0,20; 0,16)
Zmiana (3 lata)					
Lęk	1 044	982	0,27 (bd)	0,04 (bd)	–
Depresja	1 042	980	0,92 (bd)	0,70 (bd)	–

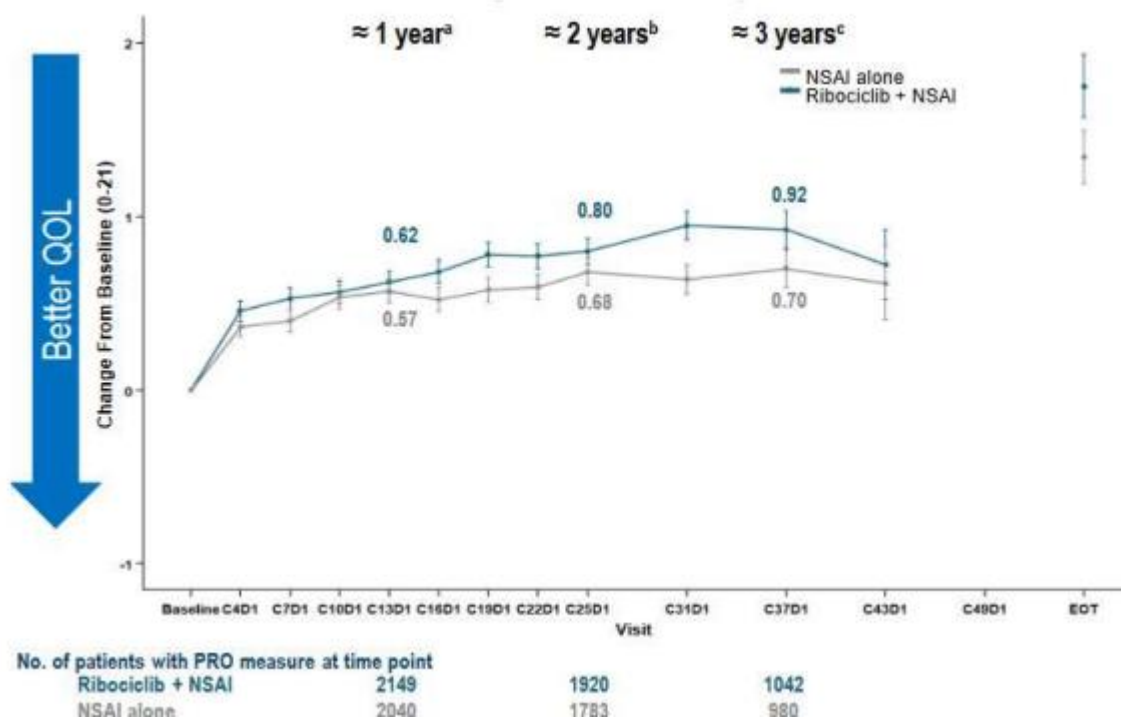
MD – średnia różnica bezwzględna (ang. *mean absolute difference*);

bd – brak danych.



Rysunek 6. Średnia zmiana wyników HADS dla lęku względem wartości wyjściowej w badaniu NATALEE – RBC+IA vs IA, data odcięcia: 11.01.2023 r.

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.9.



Rysunek 7. Średnia zmiana wyników HADS dla depresji względem wartości wyjściowej w badaniu NATALEE – RBC+IA vs IA, data odcięcia: 11.01.2023 r.

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.9.

Nie przeprowadzono analizy statystycznej dla oceny różnic występujących pomiędzy terapiami.

Przeżycie całkowite

Wyniki związane z przeżyciem całkowitym (OS) przedstawione poniżej, pochodzą z publikacji: *Hortobagyi 2024* (mediana okresu obserwacji: 33,3 miesiąca; data odcięcia danych: 21.07.2023 r.) oraz *Fasching 2024* (mediana okresu obserwacji: 44,2 miesiąca; data odcięcia danych: 29.04.2024 r.).

W badaniu NATALEE mediana OS nie została osiągnięta w momencie odcięcia danych, tj. 29.04.2024 r. i 21.07.2023 r. W ramieniu interwencji, dla mediany obserwacji 44,3 miesiąca i 35,9 miesiąca, odnotowano odpowiednio 105 (4%) i 84 (3%) przypadków zgonu. W ramieniu komparatora zgon potwierdzono w przypadku 121 (5%) i 88 (3%) pacjentów.

Wyniki HR związane z przeżyciem całkowitym w badaniu NATALEE, wyniosły 0,83 (95%CI: 0,64; 1,07; p=0,0766) i 0,89 (95%CI: 0,66; 1,20; p=0,2263). W związku z tym nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w OS pomiędzy ramieniem rybocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, a inhibitorem aromatazy.

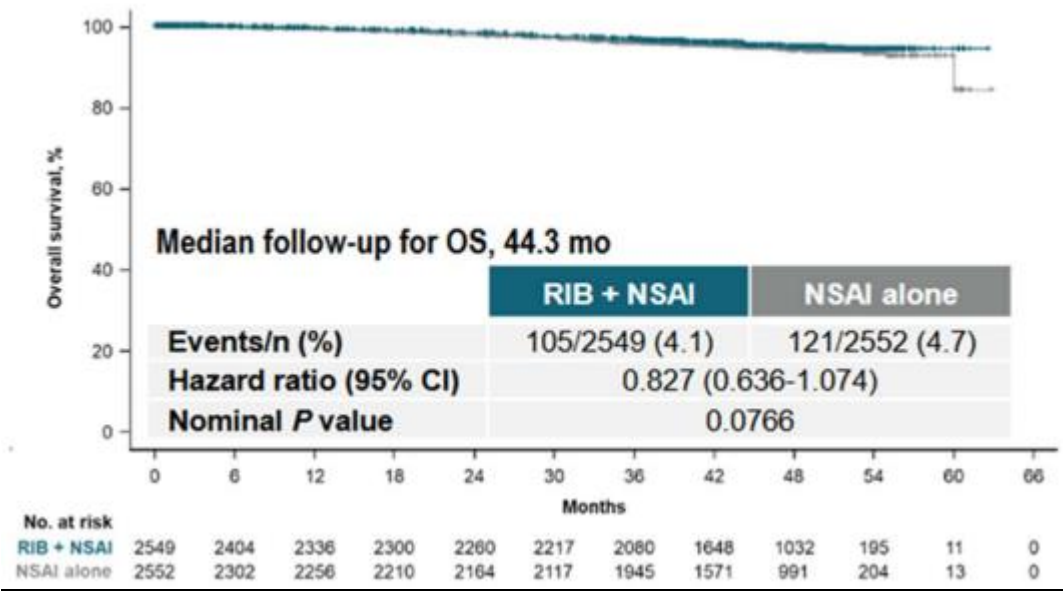
Szczegóły dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu NATALEE obrazuje Tabela 17.

Tabela 17. Przeżycie całkowite w badaniu NATALEE

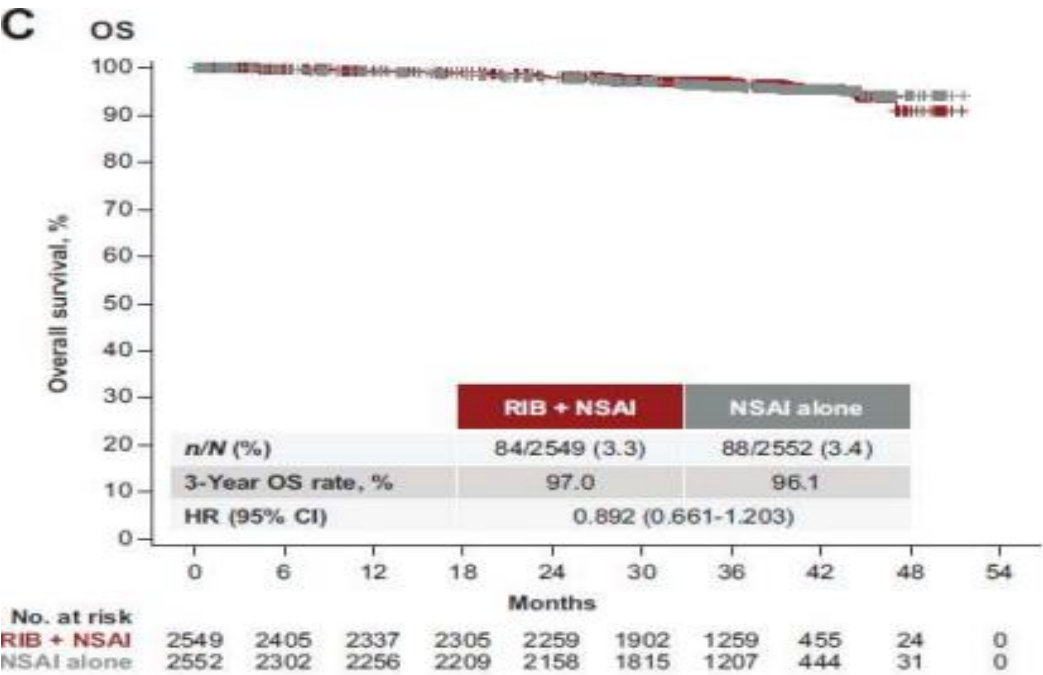
Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	RBC + IA (N=2 549)	IA (N=2 552)	HR (95%CI) RBC + IA vs IA	Wartość p
		Zgon n (%)			
Fasching 2024	44,3 (DCO: 29.04.2024)	105 (4)	121 (5)	0,83 (0,64; 1,07)	0,0766
Hortobagyi 2024	35,9 (DCO: 21.07.2023)	84 (3)	88 (3)	0,89 (0,66; 1,20)	0,2263

DCO – data odcięcia danych (ang. *data cutoff*).

Estymowany 3-letni OS wyniósł 97,0% (95%CI: 96,2; 97,6) wśród leczonych RBC + IA oraz 96,1% (95%CI: 95,1; 96,9) wśród leczonych IA.



Rysunek 8. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w badaniu NATALEE, data odcięcia: 29.04.2024 r.
Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.4.



Rysunek 9. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w badaniu NATALEE, data odcięcia: 21.07.2023 r.

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.4.

Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DDFS)

Wyniki związane z przeżyciem wolnym od przerzutów odległych (DDFS) przedstawione poniżej, pochodzą z publikacji: *Hortobagyi 2024* (mediana okresu obserwacji: 33,3 miesiąca; data odcięcia danych: 21.07.2023 r.), *Hurvitz 2024* oraz *Fasching 2024* (mediana okresu obserwacji: 44,2 miesiąca; data odcięcia danych: 29.04.2024 r.).

W grupie leczonej RBC + IA, dla mediany obserwacji 44,3 miesiąca i 35,9 miesiąca, u odpowiednio 240 (9%) i 204 (12%) osób potwierdzono zdarzenie w postaci wystąpienia przerzutów odległych. W grupie leczonej IA przerzuty odległe potwierdzono w przypadku 311 (12%) i 256 (10%) pacjentów.

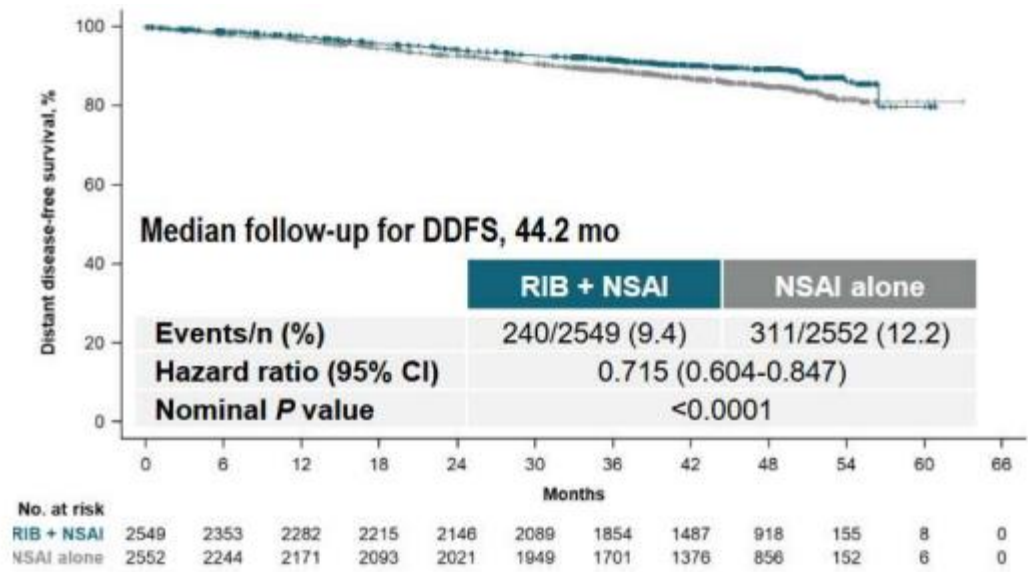
Wyniki HR związane z przeżyciem wolnym od przerzutów odległych w badaniu NATALEE, wyniosły 0,72 (95%CI: 0,60; 0,85; $p < 0,0001$) i 0,75 (95%CI: 0,62; 0,90; $p = 0,002$). W związku z tym wykazano istotną statystycznie różnicę w DDFS na korzyść terapii rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, w porównaniu do leczenia inhibitorem aromatazy.

Tabela 18. Przeżycie wolne od przerzutów odległych w badaniu NATALEE

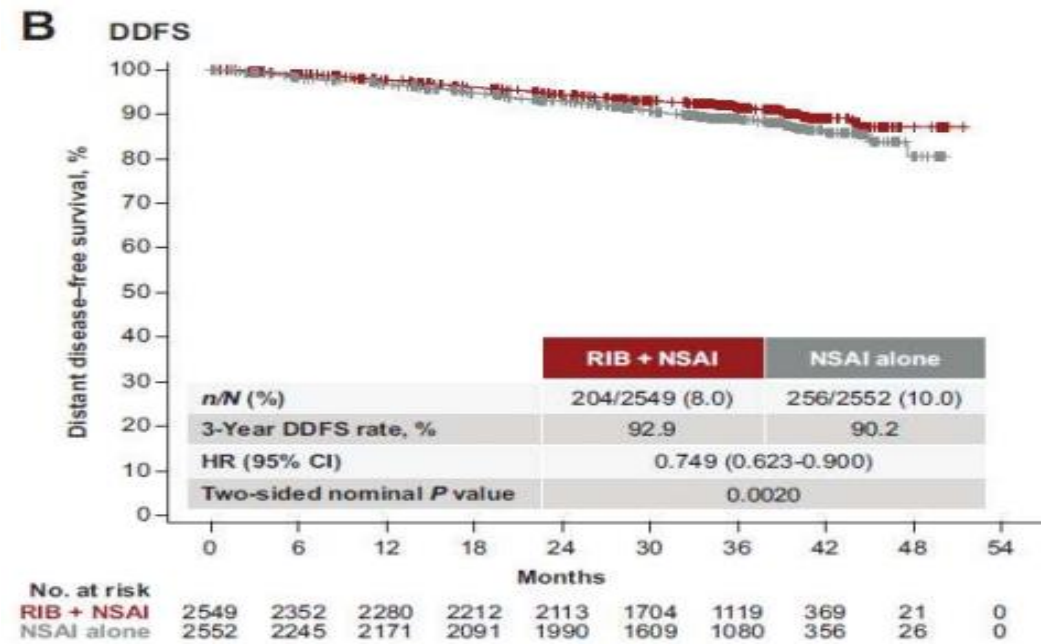
Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	RBC + IA (N=2 549)	IA (N=2 552)	HR (95%CI) RBC + IA vs IA	Wartość p
		Pacjenci ze zdarzeniem n (%)			
Fasching 2024 Hurvitz 2024	44,2 (DCO: 29.04.2024)	240 (9)	311 (12)	0,72 (0,60; 0,85)	<0,0001
Hortobagyi 2024	33,3 (DCO: 21.07.2023)	204 (8)	256 (10)	0,75 (0,62; 0,90)	0,0020

DCO – data odcięcia danych (ang. *data cutoff*).

Estymowany 3-letni DDFS wyniósł 91,5% (95%CI: 90,2; 92,7) wśród leczonych RBC + IA oraz 88,9% (95%CI: 87,4; 90,2) wśród leczonych IA.



Rysunek 10. Przeżycie wolne od przerzutów odległych w badaniu NATALEE, data odcięcia: 29.04.2024 r.
Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.2.



Rysunek 11. Przeżycie wolne od przerzutów odległych w badaniu NATALEE, data odcięcia: 21.07.2023 r.
Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.2.

Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)

Wyniki związane z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby (RFS) przedstawione poniżej, pochodzą z publikacji *Hortobagyi 2024* (mediana okresu obserwacji: 33,3 miesiąca; data odcięcia danych: 21.07.2023 r.).

W grupie leczonej RBC + IA u 192 (8%) osób odnotowano zdarzenie w postaci nawrotu choroby. W grupie leczonej IA nawrót choroby potwierdzono w przypadku 248 (10%) pacjentów.

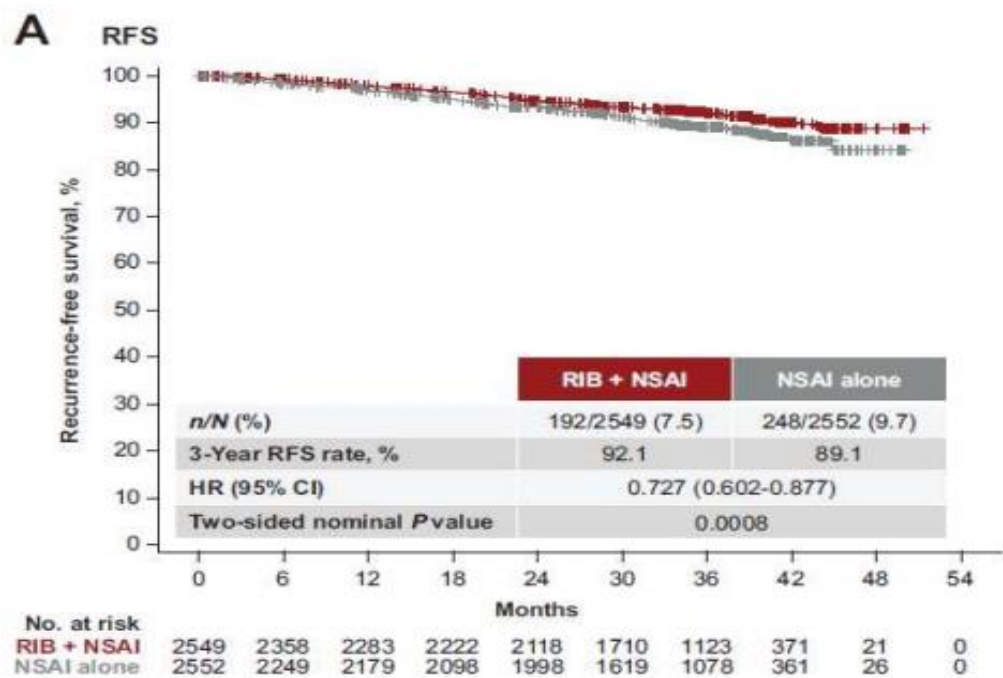
Wynik HR związany z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby w badaniu NATALEE, wyniósł 0,73 (95%CI: 0,60; 0,89; p=0,0004). W związku z tym wykazano istotną statystycznie różnicę w DDFS na korzyść terapii rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, w porównaniu do leczenia inhibitorem aromatazy.

Tabela 19. Przeżycie wolne od nawrotu choroby w badaniu NATALEE

Badanie (publikacja)	Mediana okresu obserwacji [miesiące]	RBC + IA (N=2 549)	IA (N=2 552)	HR (95%CI) RBC + IA vs IA	Wartość p
		Pacjenci ze zdarzeniem n (%)			
Hortobagyi 2024	33,3 (DCO: 21.07.2023)	192 (8)	248 (10)	0,73 (0,60; 0,89)	0,0004

DCO – data odcięcia danych (ang. data cutoff).

Estymowany 3-letni RFS wyniósł 92,1% (95%CI: 90,9; 93,2) wśród leczonych RBC + IA oraz 89,1% (95%CI: 87,6; 90,4) wśród leczonych IA.



Rysunek 12. Przeżycie wolne od nawrotu choroby w badaniu NATALEE, data odcięcia: 21.07.2023 r.

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.3.

[Redacted content]

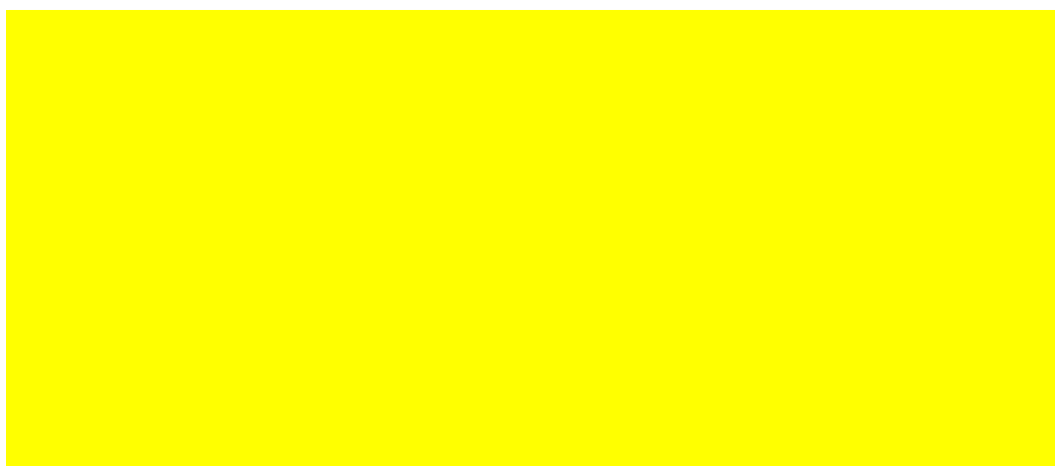
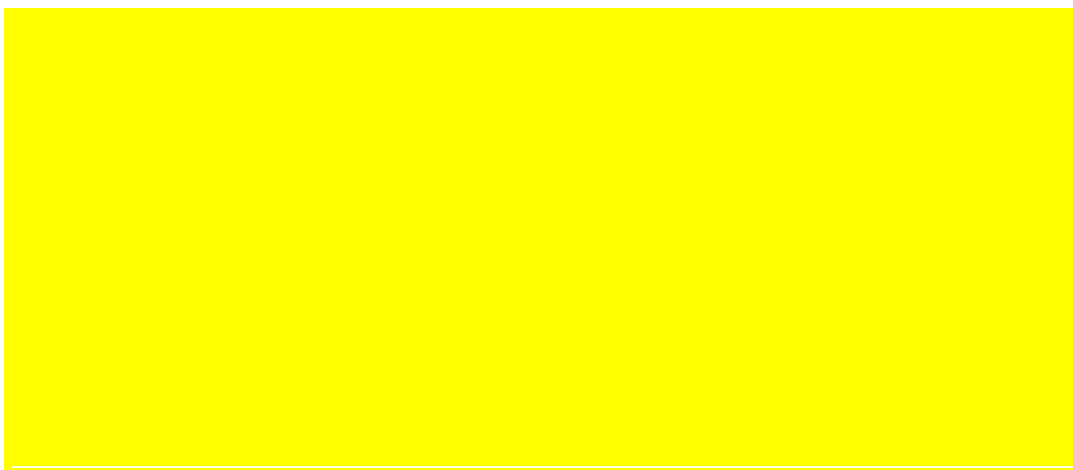
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zaprzestanie terapii i zdarzenia niepożądane

Wyniki zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa z badania NATALEE przedstawiono dla najdłuższego okresu obserwacji (DCO: 29.04.2024 r.). Łącznie 645 z 2 549 chorych w grupie interwencji zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (zaprzestanie terapii rybocyklibem 509 (20%), zaprzestanie terapii IA 136 (5%)). W ramieniu komparatora potwierdzono 124 (5%) przypadki zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii. Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali leczenia z powodu AE wywołanych terapią RBC był więc wyższy niż w przypadku IA, zarówno w grupie interwencji, jak i w porównaniu do komparatora. Zgon zareportowano u mniej niż 1% pacjentów w każdej z badanych grup.

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie wybranych wyników analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w badaniu NATALEE. Szczegóły dotyczące zaprzestania terapii i zdarzeń niepożądanych zostały opisane w rozdziałach 5.7 i 5.8 AKL wnioskodawcy.

Tabela 20. Zaprzesztanie terapii dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2 – wczesnego raka piersi

Przyczyna zaprzestania terapii	RBC + IA		IA n/N (%)
	RBC n/N (%)	IA n/N (%)	
DCO: 29.04.2024 r.			
Zaprzestanie terapii	923/2549 (36)	722/2549 (28)	804/2552 (32)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	509/2549 (20)	136/2549 (5)	124/2552 (5)
Nawrót choroby	127/2549 (5)	196/2549 (8)	267/2552 (11)
Decyzja pacjenta	160/2549 (6)	206/2549 (8)	189/2552 (7)
Utrata z okresu <i>follow-up</i>	8/2549 (<1)	15/2549 (<1)	21/2552 (<1)
Zgon	5/2549 (<1)	9/2549 (<1)	6/2552 (<1)
Inne	114/2549 (5)	160/2549 (6)	197/2552 (8)

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.7.

Tabela 21. Klinicznie istotne zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania RBC + IA vs IA w leczeniu adiuwantowym HR+/HER2 – wczesnego raka piersi (DCO: 29.04.2024 r.)

Rodzaj zdarzenia	RBC + IA n/N (%)	IA n/N (%)	RBC + IA vs IA	
			RR (95% CI)	NNH/NNT (95%CI)
Ból stawów	980/2526 (39)	1083/2441 (44)	0,87 (0,82; 0,93)	NNT = 18 (13; 36)
Nudności	593/2526 (24)	193/2441 (8)	2,97 (2,55; 3,46)	NNH = 6 (5; 7)
Ból głowy	578/2526 (23)	420/2441 (17)	1,33 (1,19; 1,49)	NNH = 17 (12; 28)
Zmęczenie	576/2526 (23)	330/2441 (14)	1,69 (1,49; 1,91)	NNH = 10 (8; 13)
Biegunka	369/2526 (15)	147/2441 (6)	2,43 (2,02; 2,91)	NNH = 11 (9; 14)
Zakrzepica	28/2526 (1)	12/2441 (<1)	2,25 (1,15; 4,42)	NNH = 162 (90; 811)

RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*)
NNH – liczba osób, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. *number needed to harm*)
NNT – liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. *number needed to treat*)
Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.8.

Mediana ekspozycji na leczenie w badaniu NATALEE (DCO: 29.04.2024 r.) wyniosła ok. 45 miesięcy. W porównaniu z monoterapią IA, dodanie RBC do terapii IA wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia bólu stawów (RR=0,87 (95% CI: 0,82; 0,93). Zaobserwowano natomiast istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia nudności, zmęczenia (w tym także ≥3. stopnia), biegunki (w tym także ≥3. stopnia), bólu głowy oraz zakrzepicy naczyń żylnych w przypadku terapii skojarzonej.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie leczonej RBC + IA były neutropenia, leukopenia, zwiększone stężenie ALT i AST, zmniejszona liczba neutrofili i zmniejszona liczba białych krwinek.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania obejmowały: neutropenię, gorączkę neutopeniczną, AE związane z wątrobą (głównie wzrost stężenia ALT/AST bez jednoczesnego wzrostu stężenia bilirubiny), wydłużenie odstępu QT, wydłużenie odstępu QT w EKG oraz śródmiąższową chorobę płuc/zapalenie płuc. Leczenie RBC + IA w porównaniu z terapią IA wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia neutropenii (w tym także ≥3. stopnia), zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą (w tym także ≥3. stopnia), wydłużeniem odstępu QT oraz śródmiąższową chorobą płuc/zapaleniem płuc.

Komentarz analityków Agencji:

W opisie wyników oceny bezpieczeństwa przedstawionym w AKL rozdz. 5.7 i 5.8 wnioskodawca powołuje się na dane z publikacji *Fasching 2024*, w której analitycy Agencji nie odnaleźli jednak informacji odpowiadających tym wskazanym przez wnioskodawcę.

4.2.1.3. Badania wtórne

Tabela 22. Wyniki i wnioski płynące z badań wtórnych

Badanie	Najważniejsze uwagi i wnioski
Ergun 2023 Keskinkilic 2024	Celem obu przeglądów systematycznych było porównanie raportowanych w RCT danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia adiuwantowego inhibitorami CDK 4/6 w skojarzeniu z ET w porównaniu z terapią ET u pacjentów z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi. Zarówno do przeglądu <i>Ergun 2023</i>, jak i do przeglądu <i>Keskinkilic 2024</i> włączono 4 badania RCT (N=17 749): NATALEE dla rybocyklibu, monarchE dla abemacyklibu oraz PALLAS i PENELOPE-B dla palbocyklibu. • Ergun 2023: Wykazano, że stosowanie inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z ET wiąże się z wydłużeniem iDFS w porównaniu z stosowaniem ET, a wyniki dotyczące poprawy iDFS były spójnie pomiędzy analizowanymi podgrupami pacjentów z HR+/HER2- rakiem piersi we wczesnym stadium. • Keskinkilic 2024: Wykazano, że stosowanie inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z ET wiąże się z wydłużeniem iDFS w porównaniu z stosowaniem ET, a przyjmowanie rybocyklibu lub abemacyklibu w skojarzeniu z ET wiąże się z wydłużeniem DRFS. Wykazano również, że stosowanie inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z ET wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia bólu stawów oraz uderzeń gorąca w porównaniu z otrzymywaniem ET.

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 8.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane z zastosowaniem haseł wnioskodawcy dotyczących ocenianej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 24.04.2025 r.

Poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę analitycy Agencji odnaleźli dwie publikacje *Fasching 2025*⁴ i *Lüftner 2025*⁵. W dokumencie *Fasching 2025* opisano wyniki oceny jakości życia pacjentów w badaniu NATALEE po 3 latach obserwacji (DCO: 11.01.2023 r.), które zostały już opisane w rozdziale dotyczącym skuteczności w niniejszej AWA, dlatego odstąpiono od jego opisu.

W publikacji *Lüftner 2025* streszczono wyniki pośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia rybocyklibem w skojarzeniu z niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (ang. *nonsteroidal aromatase inhibitors*, NSAI) oraz supresją funkcji jajników (ang. *ovarian function suppression*, OFS) z leczeniem tamoksyfenem w połączeniu z OFS, u kobiet z wczesnym rakiem piersi przed menopauzą. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa rybocyklibu pozyskano z badania NATALEE. Dane o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia tamoksyfenem pochodziły z praktyki klinicznej w Niemczech. Badanie zostało sfinansowane przez Novartis Pharma.

W wyniku analizy potwierdzono, że leczenie RBC + NSAI + OFS wpływa na istotnie wyższe 4-letnie prawdopodobieństwo iDFS (90%) w porównaniu z leczeniem tamoksyfenem ± OFS (78%): bezwzględna różnica wyniosła 12%, a HR był równy 0,5 (95%CI: 0,35; 0,71); $p < 0,01$).

W grupie RBC + NSAI + OFS określono 4-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od przerzutów odległych na poziomie 91%. Prawdopodobieństwo 4-letniego dDFS w przypadku tamoksyfenu ± OFS było równe 81%. Bezwzględna różnica w ciągu 4 lat wyniosła więc 10%. HR był równy 0,52 (95%CI: 0,35; 0,77; $p = 0,01$).

W zakresie RFS potwierdzono bezwzględną różnicę po 4 latach równą 13%, z RBC + NSAI + OFS na poziomie 91% i tamoksyfenem ± OFS na poziomie 78% (HR = 0,42 (95%CI: 0,29; 0,62); $p < 0,01$).

Prawdopodobieństwo 4-letniego przeżycia całkowitego w ramieniu RBC + NSAI + OFS to 97% i 91% w ramieniu tamoksyfenu ± OFS (różnica bezwzględna = 6%). HR wyniósł 0,34 (95%CI: 0,18; 0,63); $p = 0,01$).

⁴ Fasching P.A., Slamon D., Nowecki Z. i in., *Health-Related Quality of Life in Patients with HR+/HER2- Early Breast Cancer Treated with Ribociclib Plus a Nonsteroidal Aromatase Inhibitor: Results from the NATALEE Trial*, Clin Cancer Res. 2025, 31(9):1625–1635. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1724.

⁵ Lüftner D., Banyas-Paluchowski M., Hartkopf A.D. i in., *Indirect Treatment Comparison between Ribociclib Combined with Non-Steroidal Aromatase Inhibitors and Ovarian Function Suppression vs. Tamoxifen in Premenopausal Women with Early Breast Cancer*, Geburtshilfe Frauenheilkd 2025, doi: 10.1055/a-2561-6640.

Tabela 23. Wyniki porównania pośredniego w zakresie iDFS, dDFS, RFS i OS: RBC+NSAI+OFS i tamoksyfen±OFS

	RBC + NSAI + OFS (N=1 115)	Tamoksyfen ± OFS (N=1 103)	ITC	
			HR (95%CI)	Wartość p
iDFS				
Zdarzenia, n (%)	83 (7,4)	243 (22)	0,5 0.35; 0,71)	<0,01
Mediana czasu obserwacji (95%CI) [miesiące]	33.71 (33.28; 35.55)	53.45 (51.06; 56.51)		
dDFS				
Zdarzenia, n (%)	73 (6,5)	201 (18,2)	0,52 (0,35; 0.77)	0,01
Mediana czasu obserwacji (95%CI) [miesiące]	33,68 (33,28; 35,42)	53,59 (51,22; 56.38)		
RFS				
Zdarzenia, n (%)	70 (6,3)	237 (21,5)	0,42 (0,29; 0,62)	<0,01
Mediana czasu obserwacji (95%CI) [miesiące]	33,68 (33,28; 35,42)	53,55 (51,09; 56,51)		
OS				
Zdarzenia, n (%)	24 (2,2)	105 (9,5)	0,34 (0,18; 0,63)	0,01
Mediana czasu obserwacji (95%CI) [miesiące]	35,94 (35,91; 36,83)	54,18 (51,32; 56,8)		

ITC – porównanie pośrednie terapii (ang. *indirect treatment comparison*).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Lüftner 2025.

Analizy nie wykazały statystycznie istotnych różnic w ryzyku przedwczesnego zakończenia leczenia z jakiegokolwiek przyczyny (HR równy 1,2 (95%CI: 0,71; 2,01, p=0,48)) i przedwczesnego zakończenia leczenia związanego z toksycznością (HR równy 0,54 (95%CI: 0,22; 1,30), p=0,23)) pomiędzy ramionami RBC+NSAI+OFS i tamoksyfen ± OFS.

Tabela 24. Wyniki porównania pośredniego w zakresie TTa i TTa_Tox RBC + NSAI + OFS i tamoksyfen ± OFS

	RBC + NSAI + OFS (N=1 106)	Tamoksyfen ± OFS (N=1 103)	ITC	
			HR (95%CI)	Wartość p
TTa				
Zdarzenia, n (%)	45 (4,1)	210 (21)	1,2 (0,71; 2,01)	0,48
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (95%CI) [miesiące]	NE	80,62 (74,74; 84,24)		
Mediana czasu obserwacji (95%CI) [miesiące]	36,01 (35,91; 38,11)	57,69 (54,6; 60,06)		
TTa_Tox				
Zdarzenia, n (%)	11 (1)	72 (7,2)	0,54 (0,22; 1,3)	0,23
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (95%CI) [miesiące]	NE	NE		
Mediana czasu obserwacji (95%CI) [miesiące]	35,91 (35,88; 36,8)	55,2 (51,84; 57,76)		

TTa – zakończenie leczenia z jakiegokolwiek powodu (ang. *treatment discontinuation for any reason*);TTa_Tox – zakończenie leczenia z powodu toksyczności (ang. *treatment discontinuation due to toxicity of treatment*).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Lüftner 2025.

Powyższe porównanie obarczone jest jednak ograniczeniami, tj. potencjalna heterogeniczność między źródłami danych, ryzyko błędu systematycznego wynikające z nierównej struktury grup i ograniczona moc statystyczna. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt odmiennego monitorowania pacjentów w warunkach badania klinicznego, w porównaniu do praktyki klinicznej oraz różnych okresów obserwacji pacjentów.

Ponadto badanie dotyczy porównania pośredniego jedynie części populacji kwalifikującej się do leczenia ocenianą interwencją, tj. kobiet w wieku przedmenopauzalnym, chorujących na HR+, HER2- wczesnego raka

piersi, podczas gdy wnioskowane wskazanie obejmuje kobiety w wieku przed-, pomenopauzalnym oraz mężczyźni.

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania rybocyklibu, letrozolu, anastrozolu oraz tamoksyfenu na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA), WHO *Uppsala Monitoring Center* (VigiBase), Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) oraz brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (ang. *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*, MHRA). Jako datę ostatniego przeszukiwania dla bazy URPL wskazano kwiecień 2025 roku, natomiast dla pozostałych wymienionych baz październik i grudzień 2024 roku.

Poniżej przedstawiono informacje związane z bezpieczeństwem stosowania leku Kisqali. Szczegółowe informacje nt. raportowanych zdarzeń niepożądanych oraz ww. komparatorów zawarto w rozdziale 7. AKL wnioskodawcy.

Na stronie URPL odnaleziono jeden dokument zawierający komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący zmiany warunków przechowywania i okresu ważności dla produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib).

Wnioskodawca wskazuje na trzy dokumenty Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment committee*, PRAC) odnalezione na stronie EMA i dotyczące rybocyklibu. W dokumencie z czerwca 2020 roku wskazano na potrzebę aktualizacji ChPL w celu dodania ostrzeżenia dotyczącego śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc oraz powiązanych zaleceń dotyczących modyfikacji dawki⁶. Z kolei w dokumencie z listopada 2023 roku podsumowano, iż odnotowano 30 przypadków rumienia wielopostaciowego w bazie EudraVigilance i 1 przypadek w literaturze. Wskazano, że należy omówić potrzebę potencjalnych zmian w informacji o produkcie i/lub planie zarządzania ryzykiem⁷. W dokumencie z kwietnia 2024 roku PRAC wskazał, że istnieje związek przyczynowy między stosowaniem inhibitorów CDK, a rumieniem wielopostaciowym⁸. Na stronie FDA zidentyfikowano m.in. komunikat z września 2019 roku dotyczący związku stosowania leków Kisqali, Ibrance i Verzenio z pojawieniem się ciężkiego zapalenia płuc.

Na stronie MHRA odnaleziono doniesienie z czerwca 2021 roku, które dotyczyło odnotowania przypadków śródmiąższowej choroby płuc i zapalenia płuc (w tym przypadków śmiertelnych lub o ciężkim przebiegu) u chorych stosujących inhibitory CDK 4/6 (abemacyklib, palbocyklib, rybocyklib).

W analizie wykonanej przez wnioskodawcę przedstawiono liczbę zdarzeń niepożądanych zarejestrowanych w bazie danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia leku Kisqali na rynek oraz doniesienia dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych w bazie VigiBase. Nie przeszukano natomiast baz danych EMA (EudraVigilance) i FDA (FAERS) pod kątem aktualnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rybocyklibu.

Wśród najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu rybocyklibu i raportowanych przez WHO od 2014 roku (stan na styczeń 2025 r.) wymieniano m. in. zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (10 579), nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (8 434), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (7 474), zaburzenia krwi i układu chłonnego (6 294) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (5 341).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA, WHO i FDA

W dniu 24.04.2025 r. analitycy Agencji przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA, WHO i FDA. Wyszukiwania na stronach URPL, EMA i WHO dotyczą wszystkich wskazań do stosowania rybocyklibu łącznie. Nie odnaleziono dodatkowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania rybocyklibu na stronie URPL⁹.

W bazie EudraVigilance¹⁰ na dzień 24.04.2025 r. zidentyfikowano łącznie 9 770 przypadków wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu substancji czynnej rybocyklib. Najczęściej zgłaszane komunikaty dotyczyły: zaburzeń krwi i układu chłonnego (3 272), zaburzeń w badaniach laboratoryjnych (2 682), zaburzeń ogólnych

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-may-2020_en.pdf (dostęp: 24.04.2025).

⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-september-2023_en.pdf (dostęp: 24.04.2025).

⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-march-2024_en.pdf (24.04.2025).

⁹ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa6> [dostęp: 24.04.2025].

¹⁰ https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html# [dostęp: 24.04.2025].

i stanów w miejscu podania (2 172), nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) (1 919) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (1 382).

W bazie VigAccess¹¹ na dzień 24.04.2025 r. odnaleziono 30 637 komunikatów o podejrzewanych działaniach u osób leczonych rybocyklibem. Najczęstsze komunikaty związane były z: zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania (11 123), zaburzeniami w badaniach laboratoryjnych (8 914), zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (7 756), zaburzeniami krwi i układu chłonnego (6 688) i zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej (5 602), co było spójne z przeglądem przeprowadzonym przez wnioskodawcę.

Analitycy Agencji na dzień 24.04.2025 r. zidentyfikowali ponadto komunikaty dotyczące bezpieczeństwa w bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS)¹². Wyszukiwanie ograniczono do HER2-ujemnego, HR-dodatniego raka piersi (zarówno wczesnego, jak i zaawansowanego). Odnotowano 1 106 przypadków wystąpienia działań niepożądanych, z których 1 067 zakwalifikowano jako ciężkie, w tym 208 zakończonych zgonem.

Najwięcej powikłań zakwalifikowano do grupy:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (330);
- zaburzeniami w badaniach laboratoryjnych (325);
- zaburzeń krwi i układu chłonnego (292);
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) (228);
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (226).

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Kisqali (ostatnia aktualizacja: 18.12.2024 r.):

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Kisqali, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu rybocyklibem pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium należą:

- zakażenia,
- neutropenia i leukopenia,
- ból głowy,
- kaszel,
- nudności, biegunka, zaparcie, ból brzucha,
- łysienie,
- nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (zwiększone stężenie ALT, AST oraz bilirubiny we krwi).

Ponadto w ChPL Kisqali wymienione są specjalne ostrzeżenia środki ostrożności związane ze stosowaniem leku dotyczące:

- krytycznej choroby z przerzutami do narządów trzewnych,
- neutropenii,
- toksyczności dla wątroby i dróg żółciowych,
- wydłużenia odstępu QT,
- ciężkich reakcji skórnych,
- śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc,
- zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi,
- substratów CYP3A4,
- zaburzeń czynności nerek,
- stosowania leku u kobiet w wieku rozrodczym,
- obecności lecytyny sojowej.

¹¹ <https://vigiaaccess.org/> [dostęp: 24.04.2025].

¹² <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis> [dostęp: 24.04.2025].

Opis wybranych działań niepożądanych w ChPL Kisqali

Neutropenia

W badaniu III fazy u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium neutropenia była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym (62,5%), natomiast spadek liczby neutrofilów stopnia 3. lub 4. (na podstawie wyników badań laboratoryjnych) zgłoszono u 45,1% pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (AI).

Wśród pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium, u których wystąpiła neutropenia w stopniu 2., 3. lub 4., mediana czasu do początku zdarzenia wyniosła 0,6 miesiąca. Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia stopnia 3. lub wyższego (powrót do normy lub do stopnia <3.) wyniosła 0,3 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w skojarzeniu z AI po wstrzymaniu leczenia i (lub) zmniejszeniu dawki i (lub) zakończeniu leczenia. Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u około 0,3% pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w skojarzeniu z AI. Odsetek przypadków zakończenia leczenia był mały (1,1%) u pacjentów otrzymujących produkt Kisqali w skojarzeniu z AI.

Należy poinformować wszystkich pacjentów o konieczności niezwłocznego zgłaszania każdego przypadku gorączki.

Toksyczność dla wątroby i dróg żółciowych

W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium i u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz.

W badaniu III fazy u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium zdarzenia toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe występowały u większego odsetka pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w skojarzeniu z AI w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących tylko AI (odpowiednio, 26,4% i 11,2%), przy czym więcej przypadków zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. zgłoszono w grupie pacjentów leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z AI (odpowiednio, 8,6% i 1,7%). Równoczesne zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT przekraczające trzykrotność górnej granicy normy oraz stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające dwukrotność górnej granicy normy, przy zachowanej prawidłowej aktywności fosfatazy zasadowej wystąpiło u 8 pacjentów leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z AI (u 6 pacjentów wartości AIAT lub AspAT powróciły do normy w ciągu 65 do 303 dni po odstawieniu produktu leczniczego Kisqali).

Zdarzenia wymagające wstrzymania leczenia z powodu toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe zgłoszono u 12,4% pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z AI, przede wszystkim z powodu zwiększonej aktywności AIAT (10,1%) i (lub) AspAT (6,8%). Dostosowanie dawki z powodu toksycznego działania na wątrobę i drogi żółciowe zgłoszono u 2,6% pacjentów leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z AI, przede wszystkim z powodu zwiększonej aktywności AIAT (1,9%) i (lub) AspAT (0,6%). Zakończenie leczenia produktem Kisqali z powodu nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby lub toksycznego działania na wątrobę miało miejsce odpowiednio u 8,9% i 0,1% pacjentów (patrz punkt 4.2 i 4.4).

W badaniu klinicznym III fazy u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium odnotowano 80,9% (165/204) przypadków zwiększenia aktywności AIAT lub AspAT stopnia 3. lub 4. w pierwszych 6 miesiącach leczenia. Wśród pacjentów ze zwiększeniem aktywności AIAT lub AspAT stopnia 3. lub 4., mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 2,8 miesiąca w grupie pacjentów leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z AI. Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia (do normalizacji lub osiągnięcia stopnia ≤ 2 .) wyniosła 0,7 miesiąca w grupie pacjentów leczonych produktem Kisqali w skojarzeniu z AI.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium zdarzenia wydłużenia odstępu QT zgłoszono u 5,3% pacjentów z grupy otrzymującej produkt Kisqali w skojarzeniu z AI oraz u 1,4% pacjentów otrzymujących tylko AI. W grupie otrzymującej produkt Kisqali w skojarzeniu z AI zdarzenia wydłużenia odstępu QT były widoczne głównie jako wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG (4,3%), co było jedynym potwierdzonym działaniem niepożądanym produktu leczniczego Kisqali. Przerwanie leczenia z powodu wydłużenia odstępu QT potwierdzonego w EKG i omdleń zgłoszono u 1,1% pacjentów leczonych produktem Kisqali. Dostosowanie dawki z powodu wydłużenia odstępu QT potwierdzonego w EKG zgłoszono u 0,1% pacjentów leczonych produktem Kisqali.

Centralna analiza danych uzyskanych w badaniu EKG ujawniła 10 pacjentów (0,4%) i 4 pacjentów (0,2%) z przynajmniej jednym odstępem QTcF >480 ms w porównaniu z wartością początkową odpowiednio w grupie leczonej produktem Kisqali w skojarzeniu z AI i w grupie otrzymującej tylko AI. Wśród pacjentów z wydłużeniem

QTcF >480 ms w grupie leczonej produktem Kisqali w skojarzeniu z AI, mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 15 dni, a zmiany te były odwracalne po wstrzymaniu leczenia i (lub) dostosowaniu dawki. Zmianę odstępu QTcF >60 ms względem wartości początkowej obserwowano u 19 pacjentów (0,8%) w grupie leczonej produktem Kisqali w skojarzeniu z AI, a odstęp QTcF >500 ms po odnotowaniu wartości początkowej obserwowano u 3 pacjentów (0,1%) w grupie leczonej produktem Kisqali w skojarzeniu z AI.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium leczenie rybocyklibem zastosowano u 983 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek oraz u 71 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Do badania nie włączono żadnego pacjenta z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kisqali, stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) wśród dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi, wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2-), z wysokim ryzykiem nawrotu.

W analizie klinicznej wnioskodawcy porównanie bezpośrednie RBC+IA vs IA, wiązało się z istotną statystycznie przewagą rybocyklibu, w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, przeżycia wolnego od przerzutów odległych oraz przeżycia wolnego od nawrotu choroby.

W przypadku przeżycia całkowitego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami – w obu ramionach nie osiągnięto mediany OS, co może mieć związek ze zbyt krótkim okresem obserwacji, którego mediana wynosiła ok. 44 mies. (estymowane przeżycie 3-letnie w obu ramionach leczenia wyniosło ponad 95%).

Dane dotyczące jakości życia, dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 34 miesiące, wskazują na zbliżone wyniki w obu grupach leczenia. Oznacza to, iż jakość życia pacjentów utrzymywała się na podobnym poziomie, po dodaniu rybocyklibu do terapii hormonalnej. Nie przeprowadzono jednak analizy statystycznej dla oceny różnic występujących pomiędzy terapiami.

Łącznie 645 z 2 549 chorych w grupie interwencji zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (zaprzymanie terapii rybocyklibem 509 (20%), zaprzestanie terapii IA 136 (5%)). W ramieniu komparatora potwierdzono 124 (5%) przypadki zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii. Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali leczenia z powodu AE wywołanych terapią RBC był więc wyższy niż w przypadku IA, zarówno w grupie interwencji, jak i w porównaniu do komparatora. W porównaniu z monoterapią IA, dodanie RBC do terapii IA wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia bólu stawów (RR=0,87 (95% CI: 0,82; 0,93)) oraz istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia nudności, zmęczenia (w tym także ≥ 3 . stopnia), biegunki (w tym także ≥ 3 . stopnia), bólu głowy, zakrzepicy naczyń żylnych, neutropenii (w tym także ≥ 3 . stopnia), zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą (w tym także ≥ 3 . stopnia), wydłużeniem odstępu QT oraz śródmiąższową chorobą płuc/zapaleniem płuc.

W ramach przeglądu wnioskodawca włączył do analizy 2 opracowania wtórne. W obu przeglądach jedynym badaniem dotyczącym rybocyklibu było badanie NATALEE. Ponadto uwzględniono inne inhibitory CDK4/6, tj. abemacyklib (badanie monarchE) i palbocyklib (badania PALLAS i PENELOPE-B). Autorzy uwzględnionych opracowań wtórnych wskazywali na wyższą skuteczność inhibitorów CDK4/6 w skojarzeniu z terapią hormonalną, w porównaniu do samej terapii hormonalnej, u pacjentów z HR+, HER2-u, wczesnym rakiem piersi, w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, przeżycia wolnego od nawrotu odległego, a także redukcją ryzyka wystąpienia bólu stawów i uderzeń gorąca.

Ograniczeniami analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę są: niedojrzałość OS, brak porównania ocenianej interwencji do komparatora jaki stanowi tamoksyfen, brak analizy statystycznej dla wyników dotyczących jakości życia oraz oparcie oceny skuteczności i bezpieczeństwa głównie na doniesieniach konferencyjnych (należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że wnioskodawca wskazał doniesienia konferencyjne w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego). Dodatkowo w opisie wyników oceny bezpieczeństwa

przedstawionym w AKL rozdz. 5.7 i 5.8 wnioskodawca powołuje się na dane z publikacji *Fasching 2024*, w której analitycy Agencji nie odnaleźli informacji odpowiadających tym wskazanym przez wnioskodawcę.

Nie odnaleziono badań z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania rybocyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią we wnioskowanym wskazaniu.

Analitycy Agencji w sposób losowy weryfikowali informacje przedstawione w AKL wnioskodawcy, sprawdzając ich zgodność z danymi źródłowymi. Nie odnaleziono nieścisłości, które mogłyby wpłynąć na wnioskowanie. Należy jednak zaznaczyć, że nie wszystkie publikacje włączone do analizy były dostępne (*Ergun 2023*), a więc sprawdzenie poprawności przedstawionych przez wnioskodawcę danych nie było możliwe.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) pacjentów z wczesnym HR-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem piersi, o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu choroby, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) oraz kosztów-efektywności (CEA).

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Kisqali w skojarzeniu z IA porównano z terapią endokrynną (ET) obejmującą:

- anastrozol (),
- letrozol (),
- tamoksyfen ().

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 50-letni horyzont czasowy (dożywotni).

Dyskontowanie

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

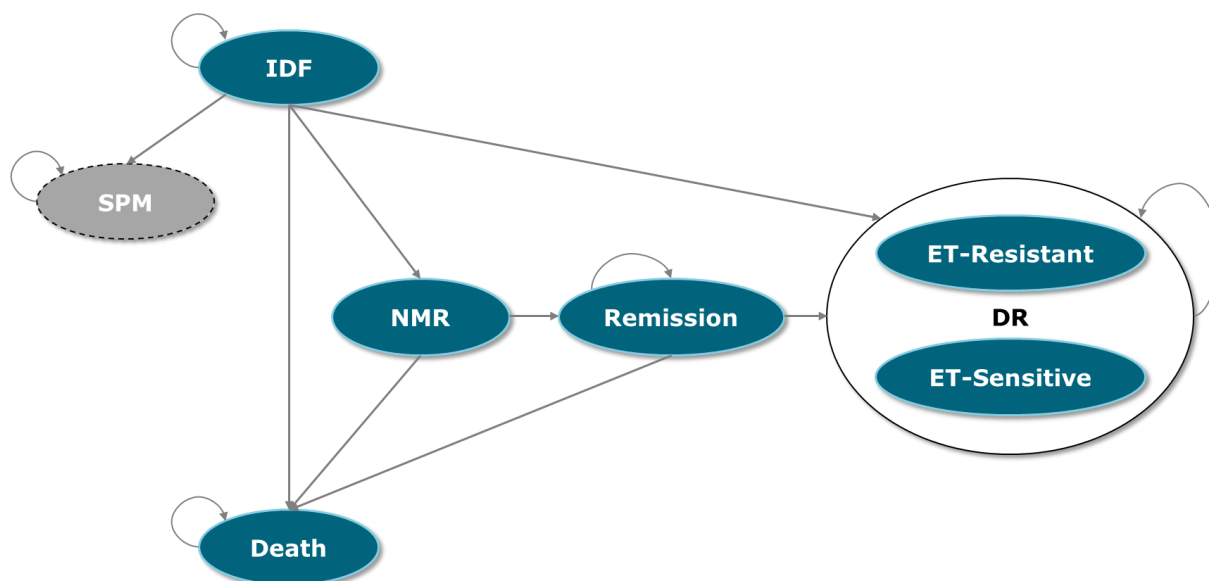
Model

W analizie wykorzystano niejednorodny model semi-Markowa, który dostosowano do warunków polskich. W modelowaniu uwzględniono sześć następujących stanów zdrowia:

- wolny od choroby inwazyjnej (ang. *invasive disease-free*, IDFS),
- wznowa miejscowa (ang. *non-metastatic recurrence*, NMR),
- remisja,
- wzmowa odległa (ang. *distant recurrence*, DR),
- zgon,
- drugi pierwotny nowotwór (ang. *second primary malignancy*, SPM).

Stanem początkowym jest stan IDFS. W kolejnych cyklach pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do 5 pozostałych stanów zdrowia. U pacjentów, u których rozwinie się SPM założono, że wchodzi w stan absorbujący. Pacjenci, którzy pozostają w stanie NMR przez rok, przechodzą do stanu remisji, w którym mogą pozostać albo przejść do stanu nawrotu odległego lub stanu zgon. Stan zdrowia DR (wznowa odległa) został podzielony na dwa podstany w zależności od czasu wystąpienia nawrotu: oporny na hormonoterapię (osoby z nawrotem w trakcie leczenia adjuwantowego lub ≤ 12 miesięcy od jego zakończenia) i wrażliwy na hormonoterapię (> 12 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego). Dla stanu DR w ramach modelu globalnego skonstruowany został oddzielny model czasu podzielonego (PSM).

Schemat modelu przedstawiono na rycinie poniżej.



Rysunek 17. Struktura modelu wnioskodawcy.

Źródło: AE wnioskodawcy rozdział 2.2., str. 14.

Model ekonomiczny został opracowany w programie MS Excel.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 3 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Charakterystyka populacji

Charakterystykę populacji pacjentów uwzględnioną w modelu oparto na danych z badania NATALEE:

- wiek: 52,8 lat,
- odsetek kobiet: 99,60%,
- powierzchnia ciała: 1,78 m²,
- masa ciała: 72,3 kg.

W analizie wrażliwości uwzględniono

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną rybocyklibu oraz inhibitorów aromatazy w analizowanym wskazaniu określono na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej, która oparta została o wyniki badania NATALEE (badanie randomizowane, otwarte, III fazy) w zakresie:

- przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS, ang. *invasive disease-free survival*),
- czasu trwania leczenia,
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Modele parametryczne dopasowano uwzględniając m.in. kryteria AIC oraz BIC, ocenę wizualną przebiegu krzywych oraz ocenę prawdopodobieństwa długoterminowych prognoz z perspektywy klinicznej. W analizie podstawowej uwzględniono rozkład:

- dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej,
- dla czasu trwania leczenia RBC i dla czasu trwania leczenia IA.

Ponadto, w modelu wykorzystano także dane z badań MONALEESA-2 (pacjenci hormonowrażliwi) i MONALEESA-3 (pacjenci hormonooporni) w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS),

- przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS),
- czasu do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*, TTD).

W analizie założono, że efektywność tamoksyfenu może zostać odzwierciedlona przez efekty zdrowotne osiągane przez IA. Ponadto, do określenia innych, niezbędnych w modelu danych wykorzystano także porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty kolejnych linii leczenia (tj. koszty leczenia w przypadku wznowy miejscowej lub wznowy odległej),
- koszty stanów zdrowia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wnioskodawcy określono na podstawie danych z badania NATALEE oraz badań rejestracyjnych dla rybocyklibu stosowanego u pacjentów z chorobą zaawansowaną tj. z badania MONALEESA-2 i MONALEESA-3. W analizie uwzględniono również spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych oraz korektę użyteczności o wiek pacjentów. Założono także, że użyteczność każdego ze stanów zdrowia uwzględnionych w analizie nie może być wyższa od użyteczności populacji ogólnej.

Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu wnioskodawcy w analizie podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie podstawowej modelu wnioskodawcy

Stan zdrowia	Użyteczność	SE	Źródło
IDFS w czasie leczenia			NATALEE
IDFS bez leczenia			NATALEE
NMR			NATALEE
DR – PFS			NATALEE
DR – PPS, pacjenci hormonowrażliwi			NATALEE MONALEESA-2
DR – PPS, pacjenci hormonooporni			NATALEE MONALEESA-3
Zdarzenia niepożądane	Spadki użyteczności naliczane do różnicy w częstości występowania między interwencją a IA		NICE TA 810 oraz Lloyd 2026
Remisja	Jak w populacji ogólnej		

Źródło: AE wnioskodawcy rozdział 3.6.2., str. 52-53 oraz rozdział 3.6.4., str. 58.

W analizie wrażliwości zastosowano wartości użyteczności stanów zdrowia prezentowane w analizie przeprowadzonej dla abemacyklibu w 2024 roku, która została oceniona przez Agencję.

Dyskontowanie

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%. W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej w dożywotnym horyzoncie czasowym. Zgodnie z informacjami zawartymi w rozdziale 2.5. AE wnioskodawcy, wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uznano za tożsame.

Tabela 26. Wyniki analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności

Parametr	Bez uwzględnienia RSS		Z uwzględnieniem RSS	
	RBC + IA	ET	RBC + IA	ET
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Analiza kosztów-użyteczności				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	475 215			
Analiza kosztów-efektywności				
Efekt [LY]				
Efekt inkrementalny [LY]				
ICER [zł/LY]	376 475			

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie AE wnioskodawcy rozdział 4., str. 93-94 oraz aneks A.1.2., str. 119.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie rybocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w miejsce terapii endokrynną jest . Oszacowany ICUR dla porównania RBC + IA vs ET wyniósł ok. 475 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz ok. PLN/QALY w wariancie z RSS. Z kolei oszacowana wartość ICER dla ww. porównania wyniosła ok. 376 tys. PLN/LY w wariancie bez RSS oraz ok. PLN/LY w wariancie uwzględniającym RSS.

Oszacowane wartości ICUR i ICER, w wariancie z RSS, znajdują się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oraz ICER oszacowanych w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakości albo dodatkowego roku życia, jest równy wysokości prog¹³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą odpowiednio zł oraz zł. Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanej ceny zbytu netto (bez uwzględnienia RSS).

W związku z wykazaniem wyższości wnioskowanej technologii tj. schematu RBC + IA nad IA w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od nawrotu choroby, w randomizowanym badaniu klinicznym NATALEE, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

¹³ 217 641 PLN/QALY

Tabela 27. Progowe ceny zbytu netto leku Kisqali

Kategoria	Cena zbytu netto [PLN]
Cena progowa / ICUR	
Cena progowa / ICER	

Źródło: AE wnioskodawcy rozdział 4, str. 94.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości, dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Szczegółowe informacje oraz parametry podlegające przeprowadzonym analizom wrażliwości znajdują się w rozdziałach 2.13., 5. oraz 6. AE wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). W analizach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Wyniki względem QALY

Wyniki względem lat życia

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości. Zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- efektywności interwencji,
- użyteczności stanów zdrowia,
- względnej intensywności dawki.

Łącznie przetestowano 21 wariantów analizy. Wyniki przedstawiono zarówno z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. 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	W opisie AE populację określono zgodnie z wnioskiem, w tym z treścią wnioskowanego programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Komparator, na dzień złożenia wniosku, został odpowiednio dobrany. Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 19 marca, refundowany jest także abemacyklib co zostało szczerzej opisane w rozdziale 3.6 AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Przeprowadzono zarówno analizę kosztów-użyteczności (CUA), jak i kosztów-efektywności (CEA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizie uznano, że ze względu na znikome współpłacenie pacjentów za leki, wyniki z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z perspektywy łącznej (NFZ + pacjent). W celu wykazania tożsamości wniosków przeprowadzono analizę wrażliwości.
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 (50-letni). W ramach analizy wrażliwości testowano 31-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?	?	W analizie zawarto informację o uwzględnieniu 4 pozycji (spośród 28 zidentyfikowanych w ramach przeglądu publikacji). Wybór włączonych prac powinien zostać przedstawiony w sposób bardziej szczegółowy, z uwzględnieniem uzasadnienia wykluczenia z analizy poszczególnych badań.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości (21 scenariuszy).

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

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Główne ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdział 9. AE wnioskodawcy):

- Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. Wszelkie ograniczenia modelu globalnego stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- W analizie uwzględniono stan SPM (drugi pierwotny nowotwór) zgodnie z wynikami badania NATALEE. Ze względu na szeroki zakres niepewności ewentualnych parametrów dotyczących efektów zdrowotnych i kosztów, w analizie SPM uwzględniono jako stan pochłaniający, w którym nie są naliczane koszty i efekty

zdrowotne. W celu przetestowania wpływu uwzględnienia omawianego stanu na wyniki analizy, przeprowadzono obliczenia, w których odsetek pacjentów w stanie SPM wynosi 0%.

- Modelowanie długoterminowych efektów zdrowotnych i kosztów przeprowadzono w oparciu o krzywe parametryczne dopasowane do danych surowych badania NATALEE. Ze względu na niepewność tak przeprowadzonych oszacowań, przeprowadzono szerokie testowanie przyjętych założeń.

Komentarz analityków Agencji:

[REDACTED]

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Główne ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdział 9. AE wnioskodawcy):

- Charakterystykę pacjentów determinującą głównie koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) zaczerpnięto z badania NATALEE. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie, stąd odpowiednie wartości poddano analizie wrażliwości.
- Efektywności w stanie wznowy odległej określono w oparciu o dane z badań rejestracyjnych rybocyklibu stosowanego w chorobie zaawansowanej oraz odpowiednie współczynniki hazardu względnego określone w metaanalizie sieciowej. Każde porównanie pośrednie związane jest z niepewnością uzyskanych wyników.
- Dane dotyczące zużycia zasobów określono w oparciu o zagraniczne dane odnalezione w ramach prac nad modelem globalnym. Rzeczywiste zużycie zasobów w warunkach polskich może odbiegać od uwzględnionego w obliczeniach. Nie odnaleziono polskich danych w tym zakresie.
- Dane kosztowe uwzględnione w obliczeniach określono w oparciu o aktualne taryfikatory NFZ. Zmiany w odpowiednich dokumentach wpłyną na zmiany wyników przeprowadzonych obliczeń.

Komentarz analityków Agencji:

Jak wskazuje wnioskodawca, w analizie obliczenia przeprowadzono przy uwzględnieniu m.in. [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe dane dotyczące ankietowanych lekarzy oraz placówek nie zostały przedstawione, co wpływa na wiarygodność wykorzystanych do modelu danych. Wnioskodawca, w odpowiedzi na pismo dotyczące wymagań minimalnych, zaznacza, że „Dane osobowe autorów badań ankietowych oraz uczestniczących w nim ekspertów nie zostały udostępnione przez firmy zajmujące się wykonaniem badań.”

[REDACTED]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadził walidację wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna

Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono także kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wnioskodawca deklaruje, że „Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione” (AE, str. 102).

Walidacja konwergencji

W ramach analizy konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oraz porównano wyniki modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach.

Odnaleziono jedną publikację, w której porównano schemat RBC + letrozol z letrozolem u pacjentów z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 7.2. oraz aneksie A.3. AE wnioskodawcy.

Wskazano także, że biorąc pod uwagę znaczne różnice w analizowanych modelach, należy uznać przeprowadzoną walidację konwergencji za niekonkluzywną.

Komentarz analityków Agencji:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych analiz ekonomicznych. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskodawca w AE zaprezentował jedynie metodykę oraz wyniki analizy dotyczące QALY oraz LY. Tabela poniżej zawiera także pozostałe wyniki przedstawione w odnalezionej publikacji.

Tabela 29. Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej

Parametr	RBC + letrozol	Letrozol	Różnica
Najlepszy możliwy scenariusz (ang. <i>base-case scenario</i>)			
QALY	14,49	13,52	0,98
LY	27,13	24,55	2,58
Koszt [USD] (PLN*)	25 744,02 (~96 841)	5 249,42 (~19 747)	20 494,6 (~77 095)
ICER _{QALY} [USD/QALY] (PLN*/QALY)	20 927,21 (~78 722)		
ICER _{LY} [USD/LY] (PLN*/LY)	7 932,94 (~29 841)		
Najgorszy możliwy scenariusz (ang. <i>worst-case scenario</i>)			
QALY	13,76	13,51	0,25
LY	25,18	24,55	0,63
Koszt [USD] (PLN*)	26 074,71 (~98 085)	5 249,42 (~19 747)	20 825,29 (~78 338)
ICER _{QALY} [USD/QALY] (PLN*/QALY)	82 763,6 (~311 332)		
ICER _{LY} [USD/LY] (PLN*/LY)	32 943,76 (~123 925)		

W tabeli zamieszczono wyniki w dolarach amerykańskich wraz z przeliczeniem wyników na złote polskie, w przybliżeniu do jedności, zgodnie z kursem NBP (Tabela nr 083/A/NBP/2025 z dnia 2025-04-30) wynoszącym 1,00 USD = 3,7617 PLN; <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 30.04.2025].

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Sra 2024.

Autorzy publikacji wskazują, że adjuwantowa terapia skojarzona rybocyklibem z letrozolem w analizowanym wskazaniu, w obu przyjętych scenariuszach, jest w Indiach nieefektywna kosztowo.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazuje, że nie odnaleziono danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, które pozwalałyby na określenie przeżycia całkowitego w grupie pacjentów z wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu choroby.

Odnaleziono jedno badanie RWE, w którym raportowano przeżycie wolne od choroby inwazyjnej oraz przeżycie wolne od nawrotu odległego u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Zaznaczono, że różnice pomiędzy wynikami przeprowadzonych obliczeń, a wynikami badania *Sheffield 2022* mogą wynikać z różnicy w definicji wysokiego ryzyka nawrotu choroby. Pokreślono także, że modelowanie na bazie danych z badań eksperymentalnych, które charakteryzują się większą kontrolą, może prowadzić do wyższych efektów zdrowotnych niż wynikających z badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 7.3. AE wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie rybocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w miejsce terapii endokrynną jest [REDACTED]. Oszacowany ICUR dla porównania RBC + IA vs ET wyniósł ok. 475 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz ok. [REDACTED] PLN/QALY w wariancie z RSS. Z kolei oszacowana wartość ICER dla ww. porównania wyniosła ok. 376 tys. PLN/LY w wariancie bez RSS oraz ok. [REDACTED] PLN/LY w wariancie uwzględniającym RSS. Oszacowane wartości ICUR i ICER, w wariancie z RSS, znajdują się [REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartościach ICUR oraz ICER oszacowanych w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość i dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu (217 641 PLN/QALY), wynoszą odpowiednio [REDACTED] zł oraz [REDACTED] zł. Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto (bez uwzględnienia RSS).

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie wrażliwości [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 analizą 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 było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Kisqali (RBC, rybocyklib) stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) w leczeniu adiuwantowym pacjentów z wczesnym HR-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem piersi, o wysokim ryzyku nawrotu choroby.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym (począwszy od 1 stycznia 2026 roku). Przyjęcie 3-letniego horyzontu czasowego uzasadniono maksymalnym możliwym czasem podawania RBC w leczeniu adiuwantowym, wynoszącym 3 lata.

Populacja

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z HER2-ujemnym, hormonowrażliwym, wczesnym rakiem piersi po przebytym leczeniu radykalnym z wysokim ryzykiem nawrotu choroby zdefiniowanym wg kryteriów programu lekowego.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

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

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Kisqali w ramach programu lekowego B.9.FM. Lek będzie dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej 1195.0 – rybocyklib.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych (KRN, MPZ 2018), uzupełnionych o informacje zawarte w raportach i badaniach [redacted] jak również odnalezionych publikacjach. Uwzględniono roczną zachorowalność na raka piersi, rozpowszechnienie HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi, odsetki pacjentów z wczesnym rakiem piersi oraz częstość występowania wysokiego ryzyka nawrotu, a także możliwość kwalifikacji do leczenia CDK 4/6.

Tabela 30. Nowe zachorowania na raka piersi (C50) w latach 2023-2028 na podstawie MPZ i KRN

Rok	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Nowe zachorowania	23 943	24 130	24 316	24 503	24 689	24 876

Źródło: BIA wnioskodawcy, s.70.

Zgodnie z metodyką obliczeń, wg podstawowej prognozy zachorowalność na raka piersi (C50) w 2026 r. wyniesie 24 503 w 2026 roku.

W tabeli poniżej zestawiono liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w ciągu roku. Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami, maksymalna liczba chorych z rakiem piersi, którzy mogliby rozpocząć leczenie wynosi [redacted] rocznie (wg stanu na 2026 rok).

Liczebność populacji obejmującej pacjentów z wczesnym rakiem piersi, u których wnioskowana technologia może być stosowana, tj. [REDACTED], stanowi liczebność populacji docelowej niniejszej analizy.

Tabela 31. Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana

Populacja	Liczba pacjentów
Wczesny rak piersi	[REDACTED]
Zaawansowany / przerzutowy rak piersi	[REDACTED]
Razem populacja, u której wnioskowana technologia może być zastosowana	[REDACTED]

Źródło: BIA wnioskodawcy, s. 13.

Dawkowanie

Dawkowanie leków stosowanych w leczeniu adiuwantowym oraz w stanie NMR przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej.

Udziały w rynku

Na podstawie badania [REDACTED] założono jaki odsetek pacjentów z populacji docelowej analizy kwalifikuje się do leczenia adiuwantowego rybocyklibem oraz abemacyklibem.

W scenariuszu istniejącym, udziały poszczególnych leków z kategorii hormonoterapii określono na podstawie danych z badania [REDACTED]. Przewidywane udziały ocenianej interwencji w scenariuszu nowym określono na podstawie uzyskanej opinii ekspertów klinicznych oraz na podstawie analizy danych refundacyjnych dotyczących rozpowszechnienia leków z grupy CDK 4/6, które są refundowane w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem piersi. Szczegółowe informacje dotyczące założeń rozpowszechnienia leków CDK 4/6 w scenariuszu istniejącym oraz nowym przedstawiono w uzupełnieniu wnioskodawcy przesłanym w odpowiedzi na pismo Agencji ws. wymagań minimalnych.

Tabela 32. Populacja docelowa – udziały w rynku

	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rybocyklib + IA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Verzenio + HTH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Letrozol	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anastrozol	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Tamoksyfen	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: plik obliczeniowy BIA wnioskodawcy.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii i stanów zdrowia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po wystąpieniu progresji choroby oraz koszty opieki terminalnej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono liczebność populacji uwzględnioną w BIA wnioskodawcy.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0		

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

*dotyczy pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku
Źródło: BIA wnioskodawcy, rozdz.1.2, plik obliczeniowy BIA wnioskodawcy.

Aktualnie RBC nie jest finansowany w leczeniu uzupełniającym pacjentów z wczesnym rakiem piersi HR+/ HER2- o wysokim ryzyku nawrotu. Lek ten jest natomiast refundowany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- w ramach programu lekowego B.9. Zgodnie z danymi NFZ – w I półroczu 2024 r. co najmniej jedną dawkę leku zastosowano u 2 771 chorych z tej grupy.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty leków						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty leków						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty leków						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne	190,2 mln	501,4 mln	774,1 mln			

Źródło: plik obliczeniowy BIA wnioskodawcy.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu RBC ze środków publicznych w leczeniu adiuwantowym wczesnego raka piersi HR+/HER2- nastąpi wydatków na leczenie pacjentów z populacji docelowej.

Prognozowany wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem RBC w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniesie ok. zł w pierwszym roku, ok. zł w drugim roku oraz ok. zł w trzecim roku. W przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wzrost wydatków wyniesie ok. 190,2 mln zł w pierwszym roku, ok. 501,4 mln zł w drugim roku oraz ok. 774,1 mln zł w trzecim roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 3-letnim.
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	Wnioskodawca uwzględnił w analizie wpływu na budżet terapię abemacyklibem, jako jedną z technologii stosowanych w leczeniu pacjentów w przedmiotowym wskazaniu. Z uwagi na fakt, iż na dzień złożenia wniosku refundacyjnego Kisqali abemacyklib nie był objęty refundacją w Polsce, formalnie nie stanowi komparatora dla wnioskowanej interwencji. Zagadnienie zostało omówione szerzej w rozdz. 3.6. niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
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?	TAK	–
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	Patrz rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji. Patrz rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości.

Ograniczenia analizy wpływu na budżet według wnioskodawcy (rozdz.6., BIA wnioskodawcy)

- Prognozowaną liczbę zachorowań na raka piersi przyjęto na podstawie prognoz MPZ i danych KRN. Każda prognoza obarczona jest błędem prognozy. Wartości pozostałych parametrów uwzględnionych w oszacowaniach populacji docelowej obliczono na podstawie danych z MPZ, badania epidemiologicznego oraz wyników otrzymanych badań ankietowych przeprowadzonych wśród lekarzy onkologów. W szczególności wykorzystanie danych uzyskanych na podstawie badań ankietowych jest obciążone ryzykiem potencjalnego błędu, polegającym na tym, że udzielone odpowiedzi nie muszą być reprezentatywne w skali całego kraju.
- Rozpowszechnienie RBC+IA w populacji docelowej zostało określone jako średnie na podstawie uzyskanych opinii ekspertów klinicznych oraz historycznych danych refundacyjnych dla leków z grupy CDK 4/6. Oba źródła wskazują na różne rozpowszechnienie i tym samym jest niepewność co do wartości tego parametru w analizie.
- Dane dotyczące skuteczności, w tym dane o czasie trwania leczenia, RBC+IA oraz alternatywnych opcji terapeutycznych przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej. A zatem wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie przekładają się na ograniczenia analizy wpływu na budżet.
- Koszty uwzględnione w niniejszej analizie przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczące kosztów są również ograniczeniami niniejszej analizy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Nie stwierdzono nieprawidłowości w zakresie danych wejściowych do modelu. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością.

Najbardziej znaczącą różnicę w stosunku do wariantu podstawowego analizy uzyskano w scenariuszach uwzględniających [REDACTED]

Zestawienie wszystkich parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian znajduje się w Aneksie A.2. BIA wnioskodawcy.

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.

Ponadto, analitycy Agencji sprawdzili rzeczywiste ceny obowiązujące dla komparatorów. Przeprowadzona weryfikacja nie wpływa na zmianę wnioskowania w zakresie analizy wpływu na budżet. W związku z powyższym, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w horyzoncie trzyletnim. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje [REDACTED] wydatków płatnika publicznego (ok. [REDACTED] zł w pierwszym roku, ok. [REDACTED] zł w drugim roku oraz ok. [REDACTED] zł w trzecim roku), przy założeniu zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, który polega na [REDACTED]. Z kolei w przypadku braku uwzględnienia RSS wzrost wydatków wyniesie ok. 190,2 mln zł w pierwszym roku, ok. 501,4 mln zł w drugim roku oraz ok. 774,1 mln zł w trzecim roku. Oszacowana w oparciu o prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii, liczba pacjentów włączonych do leczenia z zastosowaniem leku Kisqali wyniesie kolejno [REDACTED] w pierwszym, drugim i trzecim roku.

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie wrażliwości największą różnicę w stosunku do wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet płatnika uzyskano [REDACTED]

Podsumowując, głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy liczebnością populacji docelowej, populacji pacjentów, którzy będą stosowali ocenianą technologię w scenariuszu nowym oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowana treść programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) jest zbieżna z treścią aktualnie obowiązującego programu lekowego B.9. FM.

Na dzień zakończenia prac nad raportem otrzymano 1 odpowiedź od eksperta, który nie miał uwag do proponowanego opisu programu lekowego.

Na dzień składania wniosku refundacyjnego ówczesny program lekowy nie uwzględniał leczenia wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi, jednak od dnia 1 kwietnia 2025 r. program lekowy B.9.FM. został poszerzony o leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi abemacyklibem, w związku z tym zasadne wydaje się połączenie wnioskowanego programu „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10:C50) dotyczącego rybocyklibu z obowiązującym już programem „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) (Obwieszczenie MZ z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.) obejmującym abemacyklib. Wymaga to jednak ujednolicenia zapisów. Najważniejsze różnice wymieniono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Najważniejsze różnice w zapisach programów lekowych dotyczące rybocyklibu i abemacyklibu

Projekt programu „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)	Obowiązujący program „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) - zapisy dotyczące abemacyklibu
„W programie finansuje się leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) z wykorzystaniem rybocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy u chorych na HR+/+ i HER2-/- raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu określonym klinicznie lub patomorfologicznie zgodnie z pkt 5) kryteriów włączenia.”	„W programie finansuje się leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią HR+, HER2-ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu określonym klinicznie lub patomorfologicznie zgodnie z pkt 5) kryteriów włączenia.”
W kolumnie dotyczącej świadczeniobiorców zapisane jest: „1.2. Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje: 1.2.1. Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, z wysokim ryzykiem nawrotu. W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów CDK4/6.”	W kolumnie dotyczącej świadczeniobiorców zapisane jest: „1.2 Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje: 1.2.1. Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, z przerzutami do węzłów chłonnych z wysokim ryzykiem nawrotu.”
W kryteriach kwalifikacji do leczenia wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w pkt 5) zapisane jest: „ 5) wysokie ryzyko nawrotu, definiowane jako: a. stopień IIB-III zaawansowania anatomicznego lub b. stopień IIA zaawansowania anatomicznego, w którym: o występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych lub o nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, ale stwierdza się: – stopień złośliwości histologicznej G3 albo – stopień złośliwości histologicznej G2 z występowaniem któregośkolwiek z następujących kryteriów: ▪ Ki-67 $\geq$ 20% lub ▪ wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej”, w pkt 10) „brak przeciwwskazań do stosowania rybocyklibu”;	W kryteriach kwalifikacji do leczenia wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w pkt 5) zapisane jest: „5) obecność następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie: – ≥ 4 zajęte przerzutami pachowe węzły chłonne, albo – 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów: a) wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm (w przypadku chorych po przebytych leczeniu neoadjuwantowym - wielkość oceniona w badaniach obrazowych), b) stopień złośliwości histologicznej G3”; w pkt 10 „brak przeciwwskazań do stosowania abemacyklibu”;
„Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku,	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, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Projekt programu „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)	Obowiązujący program „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) - zapisy dotyczące abemacyklibu
pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.”	
Kwestia dawkowania w pkt. 1.2. Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi: „Zalecana maksymalna dawka dobową rybocyklibu: 400mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni). Dawka dobową inhibitorów aromatazy stosowanych w skojarzeniu z rybocyklibem: a) letrozol: 2,5mg/dobę b) anastrozol: 1 mg/dobę U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym lub u mężczyzn inhibitor aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistą LHRH. W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z rybocyklibem jego podawanie może być czasowo wstrzymane przy kontynuacji hormonoterapii.”	Kwestia dawkowania w pkt. 1.2. Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi: „Zalecana maksymalna dawka dobową abemacyklibu: 300 mg/dobę (2 x 150 mg) codziennie (1 cykl trwa 28 dni). Rozpoczęcie terapii abemacyklibem powinno mieć miejsce nie później niż 3 miesiące od rozpoczęcia hormonoterapii uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym). Dawka dobową inhibitorów aromatazy lub antagoisty estrogeny stosowanych w skojarzeniu z abemacyklibem: a) letrozol: 2,5mg/dobę b) anastrozol: 1 mg/dobę c) eksemestan: 25 mg/dobę d) tamoksifen: 20 mg/dobę U chorych z zachowaną czynnością jajników w okresie przed- i okołomenopauzalnym należy rozważyć stosowanie jednocześnie gosereliny. 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.”
W zakresie czasu leczenia w rozdz. 1.2.1 zapisano: „Leczenie trwa maksymalnie 36 miesięcy 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.”	W zakresie czasu leczenia w rozdz. 1.2.1 zapisano: „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.”
W zakresie badań przy kwalifikacji do leczenia wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi wymieniono 13 różnych pozycji tożsamyh z zapisami obecnie obowiązującego programu lekowego w tym wskazaniu – poza stężeniem elektrolitów w surowicy (m.in. potasu, wapnia, fosforu i magnezu) oraz EKG. „Wykaz badań przy kwalifikacji: - badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej); - morfologia krwi z rozmazem, - stężenie kreatyniny, - aktywność ALAT, - aktywność AspAT, - stężenie bilirubiny, - stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym, - stężenie elektrolitów w surowicy (m.in. potasu, wapnia, fosforu i magnezu), - RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej w celu wykluczenia przerzutów odległych, - USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR w celu wykluczenia przerzutów odległych, - scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej) w celu wykluczenia przerzutów odległych - EKG - inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.”	W zakresie badań przy kwalifikacji do leczenia wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi wymieniono 11 różnych pozycji tożsamyh z zapisami z wnioskowanego programu lekowego dla rybocyklibu [patrz kolumna z lewej strony] – brak jedynie stężenia elektrolitów w surowicy (m.in. potasu, wapnia, fosforu i magnezu) oraz EKG.

Projekt programu „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)	Obowiązujący program „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) - zapisy dotyczące abemacyklibu
W zakresie badań do monitorowania leczenia wymieniono badania laboratoryjne (pokrywające się tylko w zakresie oznaczenia stężenia w surowicy: kreatyniny, bilirubiny, AspAT, AlAT oraz morfologii krwi z rozmazem) oraz obrazowe (pokrywające się z zapisami obecnie obowiązującego programu lekowego dla abemacyklibu). Badania laboratoryjne ujęte we wnioskowanym programie lekowym obejmują: „morfologia krwi z rozmazem; - oznaczenie stężenia w surowicy: - kreatyniny, - bilirubiny; - oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT); - stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym; - stężenie elektrolitów w surowicy (m.in. potasu, wapnia, fosforu i magnezu); - EKG (w celu oceny QTc w ok. 14 dniu pierwszego cyklu (+/- 7 dni), a potem w zależności od wskazań klinicznych); - inne badania w razie wskazań klinicznych; Badania a)-b) wykonuje się co 4 tygodnie (cykl 28 dniowy) przez pierwsze 4 cykle i następnie w zależności od wskazań klinicznych, ale nie rzadziej niż co 3 miesiące. Badania c) wykonuje się co 3 miesiące (+/- 14 dni). Badanie d) na początku każdego z pierwszych 6 cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych.”	W zakresie badań laboratoryjnych do monitorowania leczenia wymieniono: „morfologia krwi z rozmazem; - stężenie kreatyniny; - aktywność AlAT; - aktywności AspAT; - stężenie bilirubiny. Badania wykonuje się: co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, na początku kolejnych 2 cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych.”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie wnioskowanego programu lekowego B.9.FM. oraz Obwieszczenia MZ.

W tabeli poniżej zestawiono różnice w zapisach uzgodnionego programu lekowego z Charakterystyką Produktu Leczniczego Kisqali.

Tabela 37. Zestawienie różnic w zapisach wnioskowanego programu lekowego B.9.FM. oraz ChPL Kisqali.

Zapisy uzgodnionego programu lekowego	Zapisy ChPL	Uwagi
1.2.1 Wykaz badań przy kwalifikacji: (...) b) morfologia krwi z rozmazem (...) d) aktywność AlAT e) aktywność AspAT (...) 1.2.2. Monitorowanie leczenia: Badania (morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczenie stężenia w surowicy: kreatyniny, bilirubiny, AspAT, AlAT) – <i>przyp. Agencji</i>) wykonuje się co 4 tygodnie (cykl 28 dniowy) przez pierwsze 4 cykle i następnie w zależności od wskazań klinicznych, ale nie rzadziej niż co 3 miesiące	4.2. Dawkowanie i sposób podawania <u>Modyfikacja dawkowania</u> Przed rozpoczęciem leczenia produktem Kisqali należy wykonać badanie morfologii krwi. Po rozpoczęciu leczenia morfologię krwi należy badać co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, na początku każdego z 4 kolejnych cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Po rozpoczęciu leczenia testy czynnościowe wątroby powinny być wykonywane co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych cykli leczenia, na początku każdego z 4 kolejnych cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Częstszą kontrolę zaleca się w przypadku wystąpienia nieprawidłowości w stopniu 2. lub wyższym.	Jedyną różnicą w zapisach programu lekowego i ChPL jest częstotliwość monitorowania leczenia za pomocą badań: morfologii krwi z rozmazem oraz oznaczenia aktywności transaminaz (AspAT, AlAT) – w ChPL proponowane są częstsze kontrolne badania laboratoryjne w pierwszych 6 cyklach leczenia rybocyklibem.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Kisqali i wnioskowanego Programu Lekowego B.9. FM.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib) wskazaniu: 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/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.04.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Kisqali*, *ribociclib*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację negatywną oraz informacje o trwających ocenach w Wielkiej Brytanii, Szkocji, Kanadzie oraz Niemczech.

W ocenie NCPE (Irlandia) pełna analiza HTA nie jest zalecana, a rybocyklib nie powinien być rozważany do refundacji w cenie przedłożonej przez wnioskodawcę.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla leku Kisqali (rybocyklib), w leczeniu HR+/HER2- wczesnego raka piersi

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2025 (Wielka Brytania) https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11090	W skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, w leczeniu adjuwantowym pacjentów z wczesnym rakiem piersi z dodatnim receptorem hormonalnym (HR) i ujemnym receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2).	Ocena w trakcie. Planowa data publikacji: 06 sierpnia 2025 r.
SMC 2025 (Szkocja) https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ribociclib-kisqali-full-smc2803/	W skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, w leczeniu adjuwantowym pacjentów z wczesnym rakiem piersi z dodatnim receptorem hormonalnym (HR) i ujemnym receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2), u których występuje wysokie ryzyko nawrotu choroby.	Ocena w trakcie.
NCPE 2024 (Irlandia) https://www.ncpe.ie/ribociclib-kisqali-hta-id-24045/	W skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, w leczeniu adjuwantowym u pacjentów z wczesnym rakiem piersi, z dodatnim receptorem hormonalnym (HR) i ujemnym receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2), z wysokim ryzykiem nawrotu.	Rekomendacja negatywna Pełna analiza HTA nie jest zalecana. NCPE zaleca, aby rybocyklib nie był rozważany do refundacji po przedłożonej cenie.
CDA-AMC 2025 (Kanada) https://www.cda-amc.ca/ribociclib/	W skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, w leczeniu adjuwantowym pacjentów z wczesnym rakiem piersi, w stadium II i III, z dodatnim receptorem hormonalnym (HR) i ujemnym receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2).	Ocena w trakcie.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2025 (Niemcy) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1157/	W skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jako leczenie adjuwantowe u pacjentów z wczesnym rakiem piersi z dodatnim receptorem hormonalnym (HR) i ujemnym receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2), z wysokim ryzykiem nawrotu.	Ocena w trakcie. Planowa data rozstrzygnięcia: początek czerwca 2025 r.

CDA-AMC – ang. *Canada's Drug Agency*, fr. *L'Agence des médicaments du Canada*;

G-BA – niem. *Gemeinsamer Bundesausschuss*;

NCPE – ang. *National Centre for Pharmacoeconomics*;

NICE – ang. *National Institute for Health and Care Excellence*;

SMC – ang. *Scottish Medicine Consortium*.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak		
Belgia	Tak		
Bułgaria	ND		
Chorwacja	ND		
Cypr	ND		
Czechy	ND		
Dania	Tak		
Estonia	ND		
Finlandia	Tak		
Francja	Tak		
Grecja	Tak		
Hiszpania	ND		
Holandia	Tak		
Irlandia	Tak		
Islandia	Nie		
Liechtenstein	Tak		
Litwa	ND		
Luksemburg	Tak		
Łotwa	ND		
Malta	Nie		

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Niemcy	Tak		
Norwegia	Tak		
Portugalia	Tak		
Rumunia	Tak		
Słowacja	ND		
Słowenia	ND		
Szwajcaria	Tak		
Szwecja	Tak		
Węgry	Tak		
Włochy	Tak		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kisqali jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).
Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach dzielenia ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.03.2025 r., znak PLR.4500.185.2025.19.MKO (data wpływu do AOTMiT 04.03.2025 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kisqali (ribociclibum), tabl. powł., 200 mg, 42 tabl., GTIN: 07613421186548.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.04.2025 r., znak WS.423.3.2025.ZZW.AZ, Agencja wezwwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.04.2025 r. pismem z dnia 23.04.2025 r.

Problem zdrowotny

Rak piersi stanowi najczęściej występujący nowotwór złośliwy u kobiet. Jest chorobą heterogenną, o różnych podtypach biologicznych, zależnych m.in. od ekspresji receptorów hormonalnych i HER2. Do głównych czynników ryzyka należą m.in. płeć, wiek oraz występowanie mutacji genetycznych (BRCA1/BRCA2).

W przypadku wczesnego raka piersi HR+, HER2-, powszechnie stosowaną terapią obniżającą ryzyko nawrotu choroby jest adjuwantowa hormonoterapia. U niektórych pacjentów, w ciągu pierwszych 2 lat adjuwantowego leczenia rozwija się pierwotna oporność na hormonoterapię – 20-30% pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+, HER2- dochodzi do nawrotu choroby, często z przerzutami odległymi, a 12-14% kobiet z ER+ wczesnym rakiem piersi umiera w ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako technologię alternatywną wskazano hormonoterapię z zastosowaniem:

- letrozolu,
- anastrozolu,
- tamoksyfenu.

Należy zaznaczyć, iż na dzień złożenia wniosku refundacyjnego wybór wnioskodawcy jest zasadny, natomiast w związku z aktualnym Obwieszczeniem MZ w sprawie leków refundowanych, która obowiązuje od 01.04.2025 r., finansowaniu ze środków publicznych podlega produkt leczniczy Verzenio (abemacyklib) z tej samej grupy terapeutycznej i we wskazaniu zbieżnym do wnioskowanej technologii.

Choć abemacyklib formalnie nie stanowi komparatora dla rybocyklibu, wnioskodawca w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych uwzględnił go w ramach analizy wpływu na budżet

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca w ramach oceny skuteczności uwzględnił 1 badanie RCT NATALEE. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu. We wszystkich analizowanych okresach obserwacji, wykazano istotną statystycznie różnicę w zakresie iDFS w ramieniu RBC + IA, w porównaniu z ramieniem IA (HR: 0,72–0,75). W wyniku przeprowadzonych analiz w podgrupach dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w wynikach pomiędzy ramionami leczenia.

W trakcie trwania terapii w obu ramionach badania, jakość życia pacjentów utrzymywała się na podobnym poziomie, a zmiany w jej obrębie nie były znaczne. Oznacza to, że po dodaniu rybocyklibu do terapii hormonalnej, jakość życia pacjentów pozostaje na zbliżonym poziomie. Nie przeprowadzono analizy statystycznej dla oceny różnic występujących pomiędzy terapiami.

Mediana OS nie została osiągnięta w momencie odcięcia danych, tj. 29.04.2024 r. i 21.07.2023 r (estymowane przeżycie 3-letnie w obu ramionach leczenia wyniosło ponad 95%). Wyniki HR związane z przeżyciem całkowitym wyniosły 0,83 (95%CI: 0,64; 1,07; p=0,0766) i 0,89 (95%CI: 0,66; 1,20; p=0,2263). W związku z tym nie potwierdzono istotnej statystycznie różnicy w OS pomiędzy ramieniem rybocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, a inhibitorem aromatazy.

Wyniki HR związane z przeżyciem wolnym od przerzutów odległych wyniosły 0,72 (95%CI: 0,60; 0,85; p<0,0001) i 0,75 (95%CI: 0,62; 0,90; p=0,002). W związku z tym wykazano istotną statystycznie różnicę w DDFS na korzyść

terapii rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, w porównaniu do leczenia inhibitorem aromatazy. Estymowany 3-letni DDFS wyniósł 91,5% wśród leczonych RBC + IA oraz 88,9% wśród leczonych IA.

Wynik HR związany z przeżyciem wolnym od nawrotu choroby wyniósł 0,73 (95%CI: 0,60; 0,89; $p=0,0004$). W związku z tym wykazano istotną statystycznie różnicę w DDFS na korzyść terapii rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, w porównaniu do leczenia inhibitorem aromatazy. Estymowany 3-letni RFS wyniósł 92,1% wśród leczonych RBC + IA oraz 89,1% wśród leczonych IA.

Analiza bezpieczeństwa

Łącznie 645 z 2 549 chorych w grupie interwencji zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (zaprzeszanie terapii rybocyklibem 509 (20%), zaprzestanie terapii IA 136 (5%)). W ramieniu komparatora potwierdzono 124 (5%) przypadki zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii. Odsetek pacjentów, którzy zaprzestali leczenia z powodu AE wywołanych terapią RBC był więc wyższy niż w przypadku IA, zarówno w grupie interwencji, jak i w porównaniu do komparatora. Zgon zareportowano u mniej niż 1% pacjentów w każdej z badanych grup.

W porównaniu z monoterapią IA, dodanie RBC do terapii IA wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia bólu stawów ($RR=0,87$ (95% CI: 0,82; 0,93)). Zaobserwowano natomiast istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia nudności, zmęczenia (w tym także ≥ 3 . stopnia), biegunki (w tym także ≥ 3 . stopnia), bólu głowy oraz zakrzepicy naczyń żylnych w przypadku terapii skojarzonej.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie leczonej RBC + IA były neutropenia, leukopenia, zwiększone stężenie ALT i AST, zmniejszona liczba neutrofili i zmniejszona liczba białych krwinek.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania obejmowały: neutropenię, gorączkę neutopeniczną, AE związane z wątrobą (głównie wzrost stężenia ALT/AST bez jednoczesnego wzrostu stężenia bilirubiny), wydłużenie odstępu QT, wydłużenie odstępu QT w EKG oraz śródmiąższową chorobę płuc/zapalenie płuc. Leczenie RBC + IA w porównaniu z terapią IA wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia neutropenii (w tym także ≥ 3 . stopnia), zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą (w tym także ≥ 3 . stopnia), wydłużeniem odstępu QT oraz śródmiąższową chorobą płuc/zapaleniem płuc.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów oraz efektywności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy z terapią endokrynną w horyzoncie dożywotnym (50-letnim).

Oszacowany ICUR dla porównania RBC + IA vs ET wyniósł ok. 475 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz ok. [REDACTED] PLN/QALY w wariancie z RSS. Z kolei oszacowana wartość ICER dla ww. porównania wyniosła ok. 376 tys. PLN/LY w wariancie bez RSS oraz ok. [REDACTED] PLN/LY w wariancie uwzględniającym RSS. Oszacowane wartości ICUR i ICER, w wariancie z RSS, znajdują się [REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W związku z wykazaniem wyższości wnioskowanej technologii tj. schematu RBC + IA nad IA w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od nawrotu choroby, w randomizowanym badaniu klinicznym NATALEE, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Ceny progowe dla założonego progu opłacalności tj. 217 641 PLN/QALY, wyniosły [REDACTED] zł (w przypadku ICUR) oraz [REDACTED] zł (w przypadku ICER).

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości, dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością. Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w horyzoncie trzyletnim. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje [REDACTED] wydatków płatnika

publicznego (ok. [redacted] zł w pierwszym roku, ok. [redacted] zł w drugim roku oraz ok. [redacted] zł w trzecim roku), przy założeniu zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, który polega na [redacted]. Z kolei w przypadku braku uwzględnienia RSS wzrost wydatków wyniesie ok. 190,2 mln zł w pierwszym roku, ok. 501,4 mln zł w drugim roku oraz ok. 774,1 mln zł w trzecim roku. Oszacowana w oparciu o prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii, liczba pacjentów włączonych do leczenia z zastosowaniem leku Kisqali wyniesie kolejno [redacted] w pierwszym, drugim i trzecim roku.

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie wrażliwości największą różnicę w stosunku do wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet płatnika uzyskano [redacted]

Podsumowując, głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy liczebnością populacji docelowej, populacji pacjentów, którzy będą stosowali ocenianą technologię w scenariuszu nowym oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Na dzień składania wniosku refundacyjnego ówczesny program lekowy nie uwzględniał leczenia wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi, jednak od dnia 1 kwietnia 2025 r. program lekowy B.9.FM. został poszerzony o leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi abemacyklibem, w związku z tym zasadne wydaje się połączenie wnioskowanego programu „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10:C50) dotyczącego rybocyklibu z obowiązującym już programem „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) (Obwieszczenie MZ z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.) obejmującym abemacyklib. Wymaga to jednak ujednolicenia zapisów obu programów.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację negatywną oraz informacje o trwających ocenach w Wielkiej Brytanii, Szkocji, Kanadzie oraz Niemczech. W ocenie NCPE (Irlandia) pełna analiza HTA nie jest zalecana, a rybocyklib nie powinien być rozważany do refundacji w cenie przedłożonej przez wnioskodawcę.

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 40. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia): a) nieaktualna wersja dokumentu wytycznych klinicznych NCCN z 2024 r. (wersja czwarta) – na dzień składania wniosku dostępny był nowszy dokument (wersja szósta).	TAK	-
Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia): b) brak aktualizacji danych dotyczących bezpieczeństwa – dane z baz VigiBase, FAERS, URPL, EudraVigilance zostały zebrane przez Wnioskodawcę w październiku 2024 r. i nie są aktualne na dzień złożenia wniosku.	NIE	Odpowiedź wnioskodawcy: „Poszerzona analiza bezpieczeństwa została opracowana w październiku 2024 roku i została zaktualizowana 27 stycznia 2025 roku. Analiza kliniczna (AKL) złożona wraz z wnioskiem o refundację uwzględniała aktualny na dzień 27 stycznia 2025 roku spis danych z baz VigiBase i EudraVigilance (Rozdz. 7.2 Tabela 23. oraz Tabela 24., str. 48.). Ze względów redakcyjnych referencje nr 78 i 79 do stron VigiBase i EudraVigilance nie zostały zaktualizowane w zakresie daty dostępu do ww. źródeł danych. Spis referencji (Rozdz. Bibliografia) w AKL został zaktualizowany i poprawiony. Plik z AKL został przekazany wraz z niniejszym pismem.” W analizie wykonanej przez wnioskodawcę przedstawiono liczbę zdarzeń niepożądanych zarejestrowanych w bazie danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia leku Kisqali na rynek oraz doniesienia dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych w bazie VigiBase. Nie przeszukano natomiast baz danych EMA (EudraVigilance) i FDA (FAERS) pod kątem aktualnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rybocyklibu.
Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej USA (FDA) nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).	TAK	-
Nie załączono dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano przedstawione w analizie oszacowania oraz prognozy (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).	TAK	-
Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 pkt Rozporządzenia).	TAK	-
Analizy nie zawierają wskazania danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. 2 pkt Rozporządzenia).	NIE	W ramach przekazanych uzupełnień wnioskodawca wskazał: „Dane osobowe autorów badań ankietowych oraz uczestniczących w nim ekspertów nie zostały udostępnione przez firmy zajmujące się wykonaniem badań.”

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		Wnioskodawca nie przedstawił danych ekspertów, przez co niemożliwa była ich weryfikacja, tym samym należy uznać za niespełniony § 8 ust. 2 Rozporządzenia.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

BIG 1-98 (Metzger Filho 2015)	Metzger Filho O., Giobbie-Hurder A., Mallon E. i in., <i>Relative Effectiveness of Letrozole Compared With Tamoxifen for Patients With Lobular Carcinoma in the BIG 1-98 Trial</i> . J Clin Oncol 2015, 33(25):2772–2779. doi: 10.1200/JCO.2015.60.8133
BIG 1-98 (Rasmussen 2008)	Rasmussen B.B., Regan M.M., Lykkesfeldt A.E. i in., <i>Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial</i> . Lancet Oncol 2008, 9(1):23–28. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70386-8
Dackus 2021	Dackus G.M.H.E., Jóźwiak K., Sonke G.S. i in., <i>Adjuvant Aromatase Inhibitors or Tamoxifen Following Chemotherapy for Perimenopausal Breast Cancer Patients</i> . J Natl Cancer Inst 2021, 113(11):1506–1514. doi: 10.1093/jnci/djab091
EBCTCG 2015	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), <i>Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials</i> . Lancet 2015, 386(10001):1341–1352. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1
EBCTCG 2022	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), <i>Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials</i> . Lancet Oncol 2022, 23(3):382–392. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00758-0
Ergun 2023	Ergun Y., Dogan M., Ucar G. i in., <i>Efficacy of adjuvant CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis</i> . Expert Opin Pharmacother 2023, 24(17):1901–1909. doi: 10.1080/14656566.2023.2258791
HOBEO (Gravina 2022)	Gravina A., De Laurentiis M., De Placido S. i in., <i>The HOBEO multicenter randomized phase 3 trial in premenopausal patients (pts) with hormone receptor positive early breast cancer (EBC) comparing triptorelin plus either tamoxifen (T) or letrozole (L) or zoledronic acid + letrozole (ZL): 8yr efficacy analysis</i> . Tumori 2022, 2–3. https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/03008916221114500
HOBEO (Perrone 2019)	Perrone F., De Laurentiis M., De Placido S. i in., <i>Adjuvant zoledronic acid and letrozole plus ovarian function suppression in premenopausal breast cancer: HOBEO phase 3 randomised trial</i> . Eur J Cancer 2-19, 118:178–186. doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.004
Janni 2023	Janni W., Untch M., Harbeck N. i in., <i>Abstract P1-02-01: Comparing the efficacy of aromatase inhibitors vs tamoxifen in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: a systematic review and trial-level meta-analysis</i> . Cancer Research 2023, 83(5_Supplement):P1-02–01. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS22-P1-02-01
Keskinkilic 2024	Keskinkilic M., Arayici M.E., Basbinar Y. i in., <i>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</i> . Breast 2024, 78:103815. doi: 10.1016/j.breast.2024.103815
Liao 2022	Liao H., Pei W., Zhong J., Shao B. i in., <i>Efficacy and Safety of Initial 5 Years of Adjuvant Endocrine Therapy in Postmenopausal Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis</i> . Front Pharmacol 13:886954. doi: 10.3389/fphar.2022.886954
Lüftner 2025	Lüftner D., Banys-Paluchowski M., Hartkopf A.D. i in., <i>Indirect Treatment Comparison between Ribociclib Combined with Non-Steroidal Aromatase Inhibitors and Ovarian Function Suppression vs. Tamoxifen in Premenopausal Women with Early Breast Cancer</i> , Geburtshilfe Frauenheilkd 2025, doi: 10.1055/a-2561-6640
Meng 2020	Meng J., Wang X., Guan Y. i in., <i>Aromatase inhibitors plus ovarian function suppression versus tamoxifen plus ovarian function suppression for premenopausal women with early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis</i> . Ann Palliat Med 2020, 9(4):2294–2302. doi: 10.21037/apm-20-488A
NATALEE (Bardia 2023)	Bardia A., Hortobagyi G.N., Lipatov O. i in., <i>LBA23 Invasive disease-free survival (iDFS) across key subgroups from the phase III NATALEE study of ribociclib (RIB) + a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HRD/HER2- early breast cancer (EBC)</i> , Annals of Oncology 2023, 34:S1261–S1262. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)04157-1/fulltext
NATALEE (Barrios 2024)	Barrios C.H., Harbeck N., Hortobagyi G.N. i in., <i>113MO - NATALEE update: Safety and treatment (tx) duration of ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC)</i> , Annals of Oncology 2024, 9:1–25. https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(24)00869-X/fulltext
NATALEE (Fasching 2023)	Fasching P.A., Slamon D., Nowecki Z. i in., <i>VP3-2023: Health-related quality of life (HRQoL) in the phase III NATALEE study of adjuvant ribociclib (RIB) plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) vs NSAI alone in patients (pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC)</i> , Annals of Oncology 2023, 34(10):951–953. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.007
NATALEE (Fasching 2024)	Fasching P.A., Stroyakovskiy D., Yardley D. i in., <i>LBA13 Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (Pts) with HR+/HER2L early breast cancer (EBC): 4-year outcomes from the NATALEE trial</i> , Annals of Oncology 2024, 35:S1207. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2251
NATALEE (Fasching 2025)	Fasching P.A., Slamon D., Nowecki Z. i in., <i>Health-Related Quality of Life in Patients with HR+/HER2- Early Breast Cancer Treated with Ribociclib Plus a Nonsteroidal Aromatase Inhibitor: Results from the NATALEE Trial</i> , Clin Cancer Res. 2025, 31(9):1625–1635. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1724

NATALEE (Hamilton 2024)	Hamilton E., P1-11-16: <i>Impact of ribociclib dose reduction on efficacy in patients with hormone receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2– negative (HR+/HER2–) early breast cancer (EBC) in NATALEE</i> , 2024. https://sabcs.org/Portals/0/Documents/Formatted_Abstracts%2011-27%20Without%20Embargoed.pdf?ver=qjVzk5LPNjOteEIVNEYJFw%3d%3d
NATALEE (Harbeck 2024)	Harbeck N., Jacot W., Ezquerro M.B. i in., 277P <i>Descriptive analysis of hepatic safety for patients (pts) with HR+/HER2– breast cancer (BC) treated with ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET)</i> , 2024, doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103335. ESMO Open 9.
NATALEE (Hortobagyi 2024a)	Hortobagyi G., Stroyakovsky D., Yardley D. i in., <i>Abstract GS03-03: Ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2– early breast cancer: final invasive disease–free survival (iDFS) analysis from the NATALEE trial</i> . Cancer Research 2024, 84(9_Supplement):GS03-03. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS23-GS03-03
NATALEE (Hortobagyi 2024b)	Hortobagyi G.N., Lacko A., Sohn J. i in., <i>A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial</i> , Annals of Oncology 2024, doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.015.
NATALEE (Hurvitz 2024)	Hurvitz, P4-09-22: <i>Distant disease-free survival (DDFS) across key subgroups from the phase 3 NATALEE trial of ribociclib (RIB) plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients with HR+/HER2 early breast cancer (EBC)</i> , 2024, Abstract Number: SESS-3541. https://sabcs.org/Portals/0/Documents/Formatted_Abstracts%2011-27%20Without%20Embargoed.pdf?ver=qjVzk5LPNjOteEIVNEYJFw%3d%3d
NATALEE (Loi 2024)	Loi S., Stringer-Reasor E., Frenel J-S. in., 235MO <i>Efficacy and safety of ribociclib (RIB)+ nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in younger patients (pts) with HR+/HER2– early breast cancer (EBC) in NATALEE</i> , Annals of Oncology 2024, 35:S310–S311. https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(24)01697-1/fulltext
NATALEE (McAndrew 2024)	McAndrew N.P., Chia S., Puglisi F. i in., 242P - <i>Clinical outcomes in patients (pts) with HR+/HER2– early breast cancer (EBC) by prior systemic treatment (tx): A subgroup analysis of the NATALEE trial</i> , Annals of Oncology 2024, 35:S315–S316. https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(24)01704-6/fulltext
NATALEE (NA 2023)	<i>Corrigendum to Rationale and trial design of NATALEE: a Phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer</i> , Therapeutic advances in medical oncology 2023, 15:17588359231201818. doi: 10.1177/17588359231201818
NATALEE (Slamon 2019)	Slamon D.J., Fasching P.A., Patel R., Verma S. i in., <i>NATALEE: Phase III study of ribociclib (RIBO) + endocrine therapy (ET) as adjuvant treatment in hormone receptor–positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2–negative (HER2–) early breast cancer (EBC)</i> , 2019, JCO 37(15_suppl):TPS597–TPS597. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS597
NATALEE (Slamon 2023a)	Slamon D.J., Fasching P.A., Hurvitz S. i in., <i>Rationale and trial design of NATALEE: a Phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer</i> . Ther Adv Med Oncol 2023, 15:17588359231178125. doi: 10.1177/17588359231178125
NATALEE (Slamon 2023b)	Slamon D.J., Stroyakovskiy D., Yardley D.A. i in., <i>Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial</i> , 2023, JCO 41(17_suppl):LBA500–LBA500. doi: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA50
NATALEE (Slamon 2024a)	Slamon D., Lipatov O., Nowecki Z. i in., <i>Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer</i> . The New England journal of medicine 2024, 390(12): 1080-109, doi 10.1056/NEJMoa2305488.
NATALEE (Slamon 2024b)	Slamon D., Yardley D.A., Hortobagyi G., <i>Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer</i> . Reply. The New England journal of medicine 2024, 390(23):2221–2222. doi: 10.1056/NEJMc2404917
NATALEE (Untch 2024)	Untch M., Yardley D., Im S-A. i in., 240P <i>Efficacy and safety of ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in older patients (pts) with HR+/HER2L early breast cancer (EBC) in NATALEE</i> . Annals of Oncology 2024, 35:S313–S314. https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(24)01702-2/fulltext
NATALEE (Xu 2024)	Xu B., Stroyakovskiy D., Sohn J. i in., 2O <i>Analysis of Asian and non-Asian patients (pts) from the NATALEE trial of ribociclib (RIB) + a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in pts with HR+/HER2– early breast cancer (EBC)</i> . Annals of Oncology 2024, 35:S1405–S1406. https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(24)04078-X/fulltext
NATALEE (Yardley 2024)	Yardley D.A., Untch M., Barrios C. i in., <i>Baseline (BL) characteristics and efficacy endpoints for patients (pts) with node- negative (N0) HR+/HER22 early breast cancer (EBC): NATALEE trial</i> . Journal of clinical oncology 2024, 42(16_suppl):512. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.512
N-SAS BC03 (Aihara 2014)	Aihara T., Yokota I., Hozumi Y. i in., <i>Anastrozole versus tamoxifen as adjuvant therapy for Japanese postmenopausal patients with hormone-responsive breast cancer: efficacy results of long-term follow-up data from the N-SAS BC 03 trial</i> . Breast Cancer Res Treat 2014, 148(2):337–343. doi: 10.1007/s10549-014-3155-8
SOFT (Francis 2023)	Francis P.A., Fleming G.F., Láng I. i in., <i>Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Breast Cancer: 12-Year Results From SOFT</i> . J Clin Oncol 2023, 41(7):1370–1375. doi: 10.1200/JCO.22.01065
TEAM (Derks 2017)	Derks M.G.M., Blok E.J., Seynaeve C. i in., <i>Adjuvant tamoxifen and exemestane in women with postmenopausal early breast cancer (TEAM): 10-year follow-up of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial</i> . Lancet Oncol 2017, 18(9):1211–1220. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30419-9
Yu 2018	Yu Z., Guo X., Jiang Y. i in., <i>Adjuvant endocrine monotherapy for postmenopausal early breast cancer patients with hormone-receptor positive: a systemic review and network meta-analysis</i> . Breast Cancer 2018, 25(1):8–16. doi: 10.1007/s12282-017-0794-8

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AGO 2025	Park-Simon T-W, Müller V, Albert U-S, Banys-Paluchowski M, Bartsch R, Bauerfeind I, Bjelic-Radicic V, Blohmer, J-U, Budach W, Dall P, Ditsch N, Fallenberg EM, Fasching PA, Fehm T, Friedrich M, i in. (2025) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2025. Breast Care; https://karger.com/brc/article-pdf/doi/10.1159/000545019/4349689/000545019.pdf [dostęp: 24.04.2025]
AHS 2025	Lupichuk S, King K, Nixon N. Cancer Care Alberta, Alberta Health Services (2025). Systemic Therapy for Non-Metastatic Breast Cancer: A Quick Reference; https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-systemic-therapy-early-breast.pdf [dostęp: 24.04.2025]
CDA-AMC 2025	Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada, Ribociclib https://www.cda-amc.ca/ribociclib [dostęp: 29.04.2025]
G-BA 2025	Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Aromatasehemmer) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1157/ [dostęp: 29.04.2025]
NCCN 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer Version 4.2025 – April 17, 2025, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [dostęp: 24.04.2025 r.]
NCPE 2024	National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland, Ribociclib (Kisqali®). HTA ID: 24045, https://www.ncpe.ie/ribociclib-kisqali-hta-id-24045/ [dostęp: 29.04.2025]
NICE 2018 (2025)	National Institute for Health and Care Excellence. (2018, updated:14.04.2025) Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline; https://www.nice.org.uk/guidance/ng101 [dostęp: 24.04.2025]
NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence, Ribociclib with an aromatase inhibitor for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer [ID6153], https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/qid-ta11090 [dostęp: 29.04.2025]
SMC 2025	Scottish Medicines Consortium, ribociclib (Kisqali), https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ribociclib-kisqali-full-smc2803/ [dostęp: 29.04.2025]

Pozostałe publikacje

AWA Enhertu	Enhertu (trastuzumab derukstekan) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10:C50)”. Analiza weryfikacyjna 2024 r., AWA OT.423.1.28.2024
AWA Verzenio	Verzenio (abemacyklib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10; C50)”. Analiza weryfikacyjna 2024 r., AWA nr OT.423.1.66.2024
ChPL Kisqali	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kisqali, ver.18.12.2024, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 18.04.2025]
EMA 2020	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. (2020) Minutes of the meeting on 11-14 May 2020. EMA/PRAC/624022/2020. Human Medicines Division. https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-may2020_en.pdf [dostęp: 24.04.2025].
EMA 2023	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. (2023) Minutes of the PRAC meeting on 25-28 September 2023. EMA/PRAC/497911/2023. Human Medicines Division. https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-september-2023_en.pdf [dostęp: 24.04.2025].
EMA 2024	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. (2024) Minutes of PRAC meeting on 04-07 March 2024. EMA/PRAC/163432/2024. Human Medicines Division. https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-march-2024_en.pdf [24.04.2025].
EudraVigilance 2025	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków EudraVigilance https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html# [dostęp: 24.04.2025].
FAERS 2025	FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis [dostęp: 24.04.2025].
OP 13/2020	Opinia nr 13/2020 z dnia 13.02.2020 r. AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym, w ramach RDTL, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/012/REK/Rdtl_13_2019_Kisqali_MKP_zaczerniona.pdf
OP 83/2019	Opinia AOTMiT nr 83/2019 z dnia 17.10.2019 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego, w ramach RDTL; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/222/REK/rdtl_83_2019_kisqali_mkp_zaczerniona.pdf
ORP 26/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 26/2020 z dnia 10.02.2020 r. w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach RDTL, leku Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/012/ORP/U_6_44_200210_o_26_KISQALI_rybocyklib_RDTL_zacz.pdf

ORP 322/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 322/2019 z dnia 14.10.2019 r. w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach RDTL, leku Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/222/ORP/u_41_418_191014_o_322_kisqali_rybocyklib_rdtl_zacz.pdf
RP 118/2018	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 118/2018 z dnia 21.11.2018 r. w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10: C50)”, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/174/REK/RP_118_2018_Kisqali.pdf
RP 6/2020	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 6/2020 z dnia 30.01.2020 r. w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10: C50)”, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/288/REK/RP_6_2020_Kisqali_MKP_zaczerniona.pdf
SRP 120/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2018 z dnia 19.11.2018 r. w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10: C50)”, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/174/SRP/U_43_425_181119_stanowisko_120_KISQALI_ribociclibum_w_ref.pdf
SRP 6/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2020 z dnia 27.01.2020 r. w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10: C50)”, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/288/SRP/U_4_26_200127_s_6_KISQALI_rybocyklib.pdf
URPL 2025	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa6 [dostęp: 24.04.2025].
WHO VigiAccess 2025	WHO Uppsala Monitoring Center VigiAccess https://vigiaccess.org/ [dostęp: 24.04.2025].

13. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego, Rybocyklib (Kisqali®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w terapii adjuwantowej HER2-ujemnego, HR-dodatniego wczesnego raka piersi, Wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, 2025.
- Zał. 2. Analiza kliniczna, Rybocyklib (Kisqali®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w terapii adjuwantowej HER2-ujemnego, HR-dodatniego wczesnego raka piersi, Wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, 2025.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna, Rybocyklib (Kisqali®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w terapii adjuwantowej HER2-ujemnego, HR-dodatniego wczesnego raka piersi, Wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, 2025.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Rybocyklib (Kisqali®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w terapii adjuwantowej HER2-ujemnego, HR-dodatniego wczesnego raka piersi, Wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, 2025.
- Zał. 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla Kisqali® zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie WS.423.3.2025.ZZW.AZ.