



Rekomendacja nr 65/2025

z dnia 21 maja 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej **pod warunkiem** pogłębienia zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka celem zabezpieczenia istotnego wzrostu wydatków po stronie płatnika publicznego.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności wprowadzenia do refundacji w programie lekowym (PL) B.9.FM. kolejnego inhibitora kinazy zależnego od cyklin 4/6 (tj. rybocyklib, RCB) podawanego w skojarzeniu z hormonoterapią (HT). Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR) i niewykazującym ekspresji receptora typu 2. (HER2) wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu. Od 1 kwietnia 2025 r. pacjenci kwalifikujący się do leczenia w PL B.9.FM. w węższym niż wnioskowane wskazanie (przerzuty do węzłów chłonnych) mają finansowany abemacyklib (ABE, produkt leczniczy Verzenios). Ponadto dostępna jest także HT (tamoksyfen, anastrozol, letrozol).

Kisqali jest aktualnie refundowany w leczeniu HER2-ujemnego raka piersi w PL B.9.FM. w 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania). Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie populacji pacjentów objętych aktualnie refundacją RCB.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na bezpośrednim porównaniu RBC w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy (IA) vs IA oraz pośrednim porównaniu [redacted].

Podsumowując wyniki, terapia RBC+IA vs IA odznacza się istotnie statystycznie wyższą skutecznością w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS), przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DDFS) i przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS). [redacted]

[redacted] W analizie bezpieczeństwa wykazano, dla porównania wnioskowanej technologii z IA niższe ryzyko wystąpienia bólu stawów i wyższe ryzyko m.in.: nudności, zmęczenia, biegunki, neutropenii, zdarzeń związanych z wątrobą, wydłużeniem odstępu QT. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami w grupie RBC+IA były: neutropenie, leukopenie, zwiększone stężenie ALT i AST, zmniejszona liczba neutrofilii i zmniejszona liczba białych krwinek. Głównym ograniczeniem analizy wpływającym na niepewność wnioskowania jest brak badań bezpośrednich dla porównania RBC z ABE i konieczność oparcia wnioskowania w tym zakresie o [redacted].

Ponadto należy zwrócić uwagę na brak dojrzałych danych w zakresie OS, otwarty charakter badania RCT, a także brak badań efektywności praktycznej.

Wnioskodawca przedstawił analizę ekonomiczną tylko dla porównania RBC+IA z HT. Wartość oszacowanego współczynnika ICUR, przy uwzględnieniu RSS wynosi [redacted] co oznacza,

że technologia jest efektywna kosztowo. Uwzględniając informacje o warunkach finansowych dla leku Verzenios z decyzji refundacyjnej, Agencja przeprowadziła proste zestawienie kosztów ABE i RBC z których wynika, że roczne koszty terapii ABE i RBC [REDAKTOWANE] dla wnioskowanej technologii były [REDAKTOWANE] od ABE. Główna niepewność oszacowań wnioskodawcy wynika z założeń przyjętych do modelu, opartych na niedojrzałych danych klinicznych.

Wydatki płatnika publicznego, według wnioskodawcy, w ciągu pierwszych trzech lat wzrosną w wariancie z RSS o [REDAKTOWANE]. Podstawowa niepewność wyników związana jest z oszacowaniami wielkości populacji docelowej.

Odnaleziono jedną negatywną, z uwagi na cenę, rekomendację refundacyjną wydaną przez irlandzką agencję (NCPE 2024), ponadto nie zakończyły się jeszcze oceny dla RBC w Wielkiej Brytanii, Szkocji, Kanadzie oraz Niemczech.

Podsumowując, przeprowadzona analiza wykazała skuteczność terapii RBC+IA w porównaniu z HT i [REDAKTOWANE] w zmniejszaniu ryzyka nawrotu choroby inwazyjnej i przerzutów odległych - uznanych przez ekspertów klinicznych jako cele terapeutyczne adjuwantowego leczenia wczesnego raka piersi. Mając także na uwadze [REDAKTOWANE], wprowadzenie kolejnego inhibitora CDK 4/6 można uznać za opcję terapeutyczną, która z jednej strony obejmie pacjentów nie kwalifikujących się aktualnie do leczenia ABE, a z drugiej da możliwość lepszego dopasowania leczenia do indywidualnych potrzeb pacjenta w pokrywających się w PL populacjach. Niemniej należy podkreślić, że z uwagi na szerszą populację dla leku Kisqali niż Verzenios, wprowadzenie do refundacji rybocyklibu będzie wiązało się z istotnym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Koszt leczenia jest także związany z czasem leczenia RBC, które zgodnie z ChPL może trwać „do ukończenia 3 lat leczenia bądź do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych”, a zgodnie z wynikami badania NATALEE najdłuższy dostępny okres obserwacji w zakresie oceny ryzyka wystąpienia choroby inwazyjnej wynosi 44,2 mies. W związku z powyższym, mając także na uwadze niepewności w zakresie szacunków populacji, udziałów w rynku, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie wnioskowanej technologii jest zasadne, jednakże niezbędne jest znaczne pogłębienie zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS poprzez wprowadzenie dodatkowego mechanizmu zabezpieczającego istotny wzrost wydatków po stronie płatnika publicznego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib) tabl. powł., 200 mg, 42 tabl., GTIN: 07613421186548 proponowana cena zbytu netto (CZN): [REDAKTOWANE] w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej 1195.0, rybocyklib.

Problem zdrowotny

Rak piersi/sutka (ICD-10: C50) jest złośliwym nowotworem, który wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Jest chorobą heterogenną, o różnych podtypach biologicznych, zależnych m.in. od ekspresji receptorów hormonalnych i HER2. Rozwija się miejscowo i może dawać przerzuty do węzłów chłonnych (najczęściej węzłów pachowych) i narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości, mózgu). Do głównych czynników ryzyka należą m.in. płeć, wiek oraz występowanie mutacji genetycznych (BRCA1/BRCA2).

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

Z danych NFZ za 2023 r. wynika, że liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C50 wynosiła 243 637, natomiast w ramach PL B.9.FM leczono 15 759 osób.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w Polsce liczba nowych zachorowań na HR+/HER2- wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu wynosi ok. 7 000 w ciągu roku.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie finansowane w polskiej praktyce klinicznej za komparator dla Kisqali (rybocyklib, RBC) wnioskodawca uznał hormonoterapię (HT; tamoksyfen, anastrozol, letrozol).

Wybór komparatora jest prawidłowy na dzień złożenia wniosku. Od 1 kwietnia 2025 r. we wskazaniu zbliżonym z wnioskowanym refundacją objęto lek Verzenios (ABE), który tym samym jest komparatorem dla Kisqali. Wnioskodawca ujął tą technologię w ramach uzupełnień analizy wpływu na budżet, a także przekazał [REDAKTOWANE].

Opis wnioskowanego świadczenia

Rybocyklib (RBC) jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6, które są ważne dla regulacji sposobu wzrostu i podziału komórek. Blokując CDK4 i CDK6 spowalnia on wzrost komórek HR-dodatniego raka piersi.

Zgodnie z ChPL Kisqali (RBC) jest wskazany m.in. w leczeniu rak piersi we wczesnym stadium – „Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym pacjentów z wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2), o wysokim ryzyku nawrotu. U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym lub u mężczyzn inhibitor aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistami gonadoliberyny (LHRH)”.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie z randomizacją NATALEE (RBC+inhibitor aromatazy (anastrozol, letrozol; IA) vs IA). Dodatkowo ujęto dwa przeglądy systematyczne (Ergun 2023 i Kesinkilic 2024)¹.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących RBC z tamoksyfenem (TMX) włączono: [REDAKTOWANE], sześć metaanaliz i przeglądów systematycznych z metaanalizą (Janni 2023, EBCTCG 2015, EBCTCG 2022, Liao 2022, Meng 2020, Yu 2018) – w których oceniano skuteczność IA i TMX we wczesnym raku piersi.

W ramach uzupełnień analizy wnioskodawca przekazał [REDAKTOWANE]

Szczegółowy opis publikacji znajduje się w Analizie Klinicznej wnioskodawcy (AKL) oraz Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA).

Skuteczność kliniczna

RBC+IA vs IA (NATALEE)

Istotnie statystycznie wyższą skuteczność RBC+IA w porównaniu do IA odnotowano w zakresie (wyniki przedstawiono dla dostępnego najdłuższego okresu obserwacji tj. dwa pierwsze mediana 44,2, ostatni 33,3 miesiąca):

- przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (iDFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy: HR=0,72 (95%CI: 0,61, 0,84; p<0,0001);

¹ W obu przeglądach badanie NATALEE było jedynym badaniem dotyczącym RBC, ponadto uwzględniały one inne inhibitory CDK4/6, tj. ABE (badanie monarchE) i palbocyklib (badania PALLAS i PENELOPE-B).

- przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DDFS): HR=0,72 (95%CI: 0,60, 0,85; p<0,0001);
- przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS): HR=0,73 (95%CI: 0,60; 0,89; p=0,0004).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami dla przeżycia całkowitego (OS) w żadnej grupie nie osiągnięto mediany OS (okres obserwacji mediana 44,2; wnioskodawca zaznaczył, że wyniki są niedojrzałe). Estymowane przeżycie 3-letnie w obu grupach wyniosło ponad 95%.

W zakresie jakości życia (okres obserwacji 34 miesiące) wyniki w obu grupach są zbliżone, nie przeprowadzono analizy statystycznej dla oceny różnic pomiędzy tymi terapiami.

Bezpieczeństwo

RBC+IA vs IA (NATALEE)

W grupie RBC+IA w porównaniu do IA odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko bólu stawów, oraz wyższe ryzyko 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.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami w grupie RBC+IA były: neutropenie, leukopenie, zwiększone stężenie ALT i AST, zmniejszona liczba neutrofili i zmniejszona liczba białych krwinek.

Dodatkowe informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa

Opracowania wtórne (Ergun 2023 i Keskinilic 2024)

Autorzy wskazywali na wyższą skuteczność inhibitorów CDK4/6 w skojarzeniu z HT, w porównaniu do samej HT, u pacjentów z HR+, HER2-u, wczesnym rakiem piersi, w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, przeżycia wolnego od nawrotu odległego, a także redukcji ryzyka wystąpienia bólu stawów i uderzeń gorąca.

ChPL produktu leczniczego Kisqali

Do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) 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).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z ABE, a także z TMX. Istotnym ograniczeniem jest brak dojrzałych danych (niewystarczająco długi okres obserwacji) OS. Na niepewność wnioskowania wpływa także otwarty charakter badania NATALEE [REDAKTOWANE]. Nie odnaleziono badań z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania RBC w skojarzeniu z HT we wnioskowanym wskazaniu.

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA oraz AKL wnioskodawcy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zaproponował mechanizm dzielenia ryzyka. [REDAKTOWANE]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla porównania RCB+IA z HT² ICUR wynosi 475 tys. zł/QALY bez RSS i [REDAKTOWANE] zł/QALY z RSS. W wariancie z RSS wartość ICUR nie przekracza progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Koszty leczenia w perspektywie NFZ w wariancie z RSS dla RCB+IA wynoszą [REDAKTOWANE] a dla HT [REDAKTOWANE]. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją, a komparatorem wynosi [REDAKTOWANE] QALY na korzyść interwencji ocenianej.

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uznano za tożsame.

² W założeniu stanowiąca: anastrozol ([REDAKTOWANE]), letrozol ([REDAKTOWANE]), tamoksyfen ([REDAKTOWANE]).

Po uwzględnieniu informacji o warunkach finansowych dla Verzenios z decyzji refundacyjnej Agencja przeprowadziła proste zestawienie kosztów ABE i RBC z których wynika, że roczne koszty terapii [REDAKTOWANE] były [REDAKTOWANE] dla wnioskowanej technologii [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Główny wpływ na niepewność oszacowań mają ograniczenia analizy klinicznej, które przekładają się na założenia przyjęte w modelu ekonomicznym. Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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).

Nie zachodzą wg wnioskodawcy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

W założeniach analizy wnioskodawca uwzględnił refundację Verzenios. Liczebność populacji docelowej oszacowano na: [REDAKTOWANE] pacjentów w I., [REDAKTOWANE] w II. i [REDAKTOWANE] w III. roku analizy w scenariuszu nowym.

Objęcie refundacją RCB spowoduje, odpowiednio w I. II. i III roku refundacji, wzrost wydatków płatnika o ok. [REDAKTOWANE] zł z RSS (190,2 mln zł bez RSS), [REDAKTOWANE] zł z RSS (501,4 mln zł bez RSS) i [REDAKTOWANE] zł z RSS (774,1 mln zł bez RSS) – perspektywa NFZ. Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone.

Koszty leku wyniosą w wariantcie z RSS wyniosą [REDAKTOWANE] zł, [REDAKTOWANE] zł i [REDAKTOWANE] zł odpowiednio w kolejnych latach refundacji.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z określeniem wielkości populacji docelowej oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków. Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego zaproponowany RSS nie jest wystarczający i wymaga znacznego pogłębienia.

Uwagi do programu lekowego

Omówiono w AWA.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Włączono cztery wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z wczesnym rakiem piersi HR+/ HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu – NCCN 2025, NICE 2018, AGO 2025 i AHS 2025. W większości wytycznych (za wyjątkiem NICE) terapia RBC jest zalecana we wnioskowanej populacji. Aktualizacja rekomendacji NICE w zakresie RBC planowana jest na czerwiec 2025 r.

Odnaleziono jedną negatywną rekomendację refundacyjną dotyczące RBC w spójnym z wnioskowanym wskazaniem (NCPE 2024) której uzasadnieniem była za wysoka cena. Ponadto trwają jeszcze prace nad oceną RBC w Wielkiej Brytanii, Szkocji, Kanadzie oraz Niemczech.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Kisqali (RBC) jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) przy czym nie wyodrębniono danych dla ocenianego wskazania.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 4.03.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.185.2025.19.MKO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Kisqali (ribociclibum), w ramach programu lekowego „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 62/2025 z dnia 19 maja 2025 roku w sprawie oceny leku Kisqali (ribociclibum) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2025 z dnia 19 maja 2025 roku w sprawie oceny leku Kisqali (ribociclibum) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”
2. Raport nr WS.423.3.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50). Analiza weryfikacyjna”. Data ukończenia: 7 maja 2025 r.