

Rekomendacja nr 118/2018

z dnia 21 listopada 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)”

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)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych rybocyklibu w terapii I linii u kobiet: po menopauzie, z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z obecnością receptorów estrogenowych (ER) lub progesteronowych (PR), tj. z hormonowrażliwym rakiem piersi (HR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 (human epidermal growth factor receptor 2), z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono dwa badania: MONALEESA-2 (porównujące rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem z monoterpią letrozolem) oraz PO25 (porównujące tamoksifen z letrozolem).

Zgodnie z wynikami badania MONALEESA-2 zastosowanie rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem nie wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu do leczenia letrozolem w monoterapii. Nie obserwowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla: ogólnej oceny jakości życia, czasu do całkowitego pogorszenia ogólnej jakości życia o co najmniej 10%, oceny jakości życia związanej z występowaniem nudności, wymiotów, biegunki oraz zmęczenia. Wyniki oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ BR23 nie wskazują na różnice istotne klinicznie w zakresie analizowanych domen: obawy przed dalszym pogorszeniem zdrowia, efekty uboczne terapii, martwienie się z powodu utraty włosów. Wykazano natomiast różnice istotne statystycznie w zakresie wydłużenia mediany czasu do progresji choroby (25,3 mies. vs 16,0 mies.). Dodatkowo stwierdzono istotny statystycznie lepszy odsetek pacjentów osiągających częściową odpowiedź na leczenie (PR), obiektywną

odpowiedź na leczenie (ORR), korzyść kliniczną oraz różnice w odsetku pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa należy podkreślić, że stosowanie wnioskowanej terapii w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali monoterapię letrozolem wiązało się z prawie dwudziestotrykrotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 4. stopnia prowadzących do zaprzestania terapii oraz ponad sześćdziesięcioczyterokrotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 4 prowadzących do tymczasowego przerwania terapii lub dostosowania dawki leku.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badania bezpośrednio porównującego wnioskowaną interwencję z tamoksyfenem przeprowadzono porównanie pośrednie, w ramach którego nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie przeżycia całkowitego pacjentek. Wykazano natomiast istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia progresji choroby oraz wyższy odsetek pacjentów, u których odnotowano: obiektywną odpowiedź na leczenie, korzyść kliniczną, całkowitą odpowiedź i częściową odpowiedź na leczenie. Nie przeprowadzono porównania pośredniego dla punktów końcowych związanych z oceną jakością życia, w badaniu PO25 nie oceniano jakości życia pacjentek.

Analiza ekonomiczna wykazała, że po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wnioskowana terapia jest efektywna kosztowo. Jednakże ze względu na brak różnic istotnych statystycznie odnośnie przeżycia całkowitego i jakości życia oraz niepewności związanej z modelowaniem wyników poza horyzont badania wyniki te mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczące obciążenie finansów płatnika w związku z pozytywną decyzją refundacyjną dla ocenianego produktu leczniczego, przy jednoczesnej istotnej niepewności co do rzeczywistej liczebności populacji docelowej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane 200 mg, 63 tabl., kod EAN 5909991336769, dla którego wnioskowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE]. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50). Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. W 2013 r. zarejestrowano w Polsce 17 286 nowych zachorowań (w tym 144 u mężczyzn; współczynnik zachorowalności 44,9/ 100 000) i 5 881 zgony z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 15,3/ 100 000).

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

Wraz ze wzrostem zapadalności odnotowuje się równocześnie spadek współczynnika śmiertelności w grupie wiekowej kobiet 20-49 oraz jego stabilizację w kolejnym przedziale wiekowym (50-69 lat). U kobiet w starszym wieku (> 70 lat) nadal obserwuje się wysoką umieralność z powodu raka piersi.

Niższa śmiertelność związana jest ze zmianą struktury zaawansowania wykrywanych i rejestrowanych nowotworów piersi - częściej wykrywane są nowotwory we wczesnym stadium.

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

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.10.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 105), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”, Załącznik B.9., substancje dostępne bezpłatnie dla pacjentów: trastuzumab, pertuzumab oraz lapatynib (wszystkie do stosowania u pacjentek z HER2+);
- w ramach chemioterapii dostępnych dla pacjenta bezpłatnie: capecytabinum, carboplatinum, cisplatinum, cyclophosphamidum, cytarabinum, docetaxelum, doxorubicinum, doxorubicinum liposomanum, doxorubicinum liposomanum pegylatum, epirubicinum, etoposidum, fluorouracilum, fulvestrantum, gemcitabinum, ifosfamidum, methotrexatum, mitomycinum, paclitaxelum, tamoxifenum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum;
- w ramach wykazu leków dostępnych na receptę (odpłatność dla pacjenta w zależności od leku) refundowane są (zakres wskazań objętych refundacją): anastrozol, letrozol (nowotwory złośliwe – rak piersi w II rzucie hormonoterapii, wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii), eksemestan (nowotwory złośliwe; rak piersi w II rzucie hormonoterapii); goserelina, leuprorelina, medroksyprogesteron (nowotwory złośliwe - rak piersi), metotreksat (nowotwory złośliwe).

Wnioskodawca wybrał tamoksyfen oraz inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemestan), jako technologie alternatywne do wnioskowanej.

Wybór tamoksyfenu oraz inhibitorów aromatazy, jako komparatorów, uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. Tamoksyfen jest technologią medyczną, która jest obecnie w Polsce refundowana. Inhibitory aromatazy nie są refundowane w leczeniu I linii w leczeniu zaawansowanego raka piersi, lecz jedynie w II linii. Ponadto, zasadnym byłoby dokonanie porównania rybocyklibu z fulwestrantem.

Opis wnioskowanego świadczenia

Rybocyklib jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK – ang. *cyclin-dependent kinase*) 4 i 6, powodując, że wartość ich 50% zahamowania (IC50) wynosi odpowiednio 0,01 (4,3 ng/ml) i 0,039 μM (16,9 ng/ml) w badaniach biochemicznych. Wymienione kinazy są aktywowane po związaniu z D-cyklinami i odgrywają kluczową rolę w szlakach sygnałowych prowadzących do progresji cyklu komórkowego i proliferacji komórek. Kompleks cyklina D-CDK4/6 reguluje postęp cyklu komórkowego poprzez fosforylację białka retinoblastomy (ang. retinoblastoma protein, pRb).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. hormone receptor positive, HR), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2) jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu.

17 lipca 2018 r. FDA rozszerzył zakres wskazań dla preparatu Kisqali (rybocyklib):

- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy u kobiet przed menopauzą i w wieku okołomenopauzalnym, chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR+), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2-), jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu;
- w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR+), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2-) jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu lub drugiego, po progresji terapii endokrynną.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono dwa pierwotne badania z randomizacją:

- MONALEESA-2 – wyniki opisane w 15 dokumentach źródłowych, główna praca - Hortobagyi 2016, porównujące RBC (rybocyklib) w skojarzeniu z LTR (letrozol) z monoterpią LTR. Dane do 1. analizy pośredniej - mediana okresu obserwacji wyniosła 15,3 mies., dane do 2. analizy pośredniej - mediana okresu obserwacji wyniosła 26,4 mies. (badanie w toku). Do badania włączono 668 pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego oceniono wg narzędzia Cochrane Collaboration jako niskie dla wszystkich domen;
- PO25 – wyniki opisane w 11 dokumentach źródłowych, główna praca - Mouridsen 2001, porównujące TMX (tamoksyfen) z LTR. W ramach pierwotnej analizy mediana okresu obserwacji wynosiła około 18 mies., natomiast w aktualizacji wyników mediana wynosiła 32 mies. Do badania włączono 907 pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego oceniono wg narzędzia Cochrane Collaboration jako niskie dla większości domen prócz ukrycia kodu alokacji gdzie oceniono jako niejasne.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie RBC +LTR vs PLC+LTR

Zgodnie z wynikami badania MONALEESA-2 u pacjentów leczonych RBC+LTR w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali PLC+LTR zaobserwowano statystycznie istotne (wyniki podano dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji:
 - w ocenie badacza o ok. 9 miesięcy – mediany przeżycia wynosiły 25,3 vs 16,0, a HR=0,57 (95% CI: 0,46; 0,70);
 - w ocenie niezależnej komisji nie podano median przeżycia – HR=0,56 (95% CI: 0,42; 0,77)
- wyższe o 53% prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w 24 miesiącu – RR=1,53 (95% CI: 1,28; 1,81), a NNT=6 (95% CI: 4; 9);
- wyższe o 47% prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie w 26,4 miesiącu – RR=1,47 (95% CI: 1,17; 1,83), a NNT=9 (95% CI: 6; 20);
- niższe o 50% ryzyko progresji choroby w 26,4 miesiącu – RR=0,50 (95% CI: 0,30; 0,84), a NNT=17 (95% CI: 10; 60);
- wyższe o 48% prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w 26,4 miesiącu – RR=1,48 (95% CI: 1,20; 1,82), a NNT=8 (95% CI: 5; 16);
- wyższe o 9% prawdopodobieństwo uzyskania korzyści klinicznej w 26,4 miesiącu – RR=1,09 (95% CI: 1,01; 1,19), a NNT=15 (95% CI: 8; 210);

Zgodnie z wynikami badania MONALEESA-2 nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami RBC+LTR vs PLC+LTR w zakresie następujących punktów końcowych:

- Przeżycia całkowitego
- Odsetka pacjentów z przeżyciem całkowitym
- Jakości życia
- Całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR)
- Stabilnej choroby
- Niekompletnej odpowiedzi/braku progresji choroby
- Progresji choroby
- Nieznanej odpowiedzi

Porównanie pośrednie RBC +LTR vs TMX

Zgodnie z przeprowadzonym porównaniem pośrednim u pacjentów leczonych RBC+LTR w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali TMX zaobserwowano statystycznie istotne (wyniki podano dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- Niższe ryzyko wystąpienia progresji choroby:
 - W ocenie badacza o 59% - HR=0,41 (95% CI: 0,31; 0,53);
 - W ocenie komisji o 59% - HR=0,41 (95% CI: 0,29; 0,57);
 - U pacjentów HR+:
 - W ocenie badacza o 59% - HR=0,41 (95% CI: 0,30; 0,52);
 - W ocenie komisji o 59% - HR=0,41 (95% CI: 0,27; 0,56);
 - U pacjentów HER2/neu w normie:
 - W ocenie badacza o 60% - HR=0,40 (95% CI: 0,29; 0,54);
 - W ocenie komisji o 61% - HR=0,39 (95% CI: 0,27; 0,58)

- Ponad dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie – RR=2,26 (95% CI: 1,67; 3,07);
- Wyższe o 44% prawdopodobieństwo uzyskania korzyści klinicznej – RR=1,44 (95% CI: 1,21; 1,71);
- Prawie pięciokrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie – RR=4,56 (95% CI: 1,61; 12,91);
- Prawie dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie – RR=1,89 (95% CI: 1,34; 2,67).

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami RBC+LTR vs TMX w zakresie następujących punktów końcowych:

- Przeżycie całkowite
- Uzyskanie stabilnej choroby

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie RBC +LTR vs PLC+LTR

Zgodnie z wynikami badania MONALEESA-2 u pacjentów leczonych RBC+LTR w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali PLC+LTR zaobserwowano statystycznie istotne (wyniki podano dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- Wyższe o 96% ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 stopnia – RR=1,96 (95% CI: 1,67; 2,30), a NNH=2 (95% CI: 2; 3);
- Ponad dziewięciokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 4 stopnia – RR=9,22 (95% CI: 4,03; 21,11), a NNH=6 (95% CI: 5; 9);
- Wyższe o 27% ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za prawdopodobnie związane z leczeniem – RR=1,27 (95% CI: 1,19; 1,35), a NNH=4 (95% CI: 3; 6);
- Prawie pięciokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzące do zaprzestania terapii – RR=4,94 (95% CI: 2,55; 9,57), a NNH=8 (95% CI: 6; 13);
- Ponad czterokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii – RR=4,45 (95% CI: 1,86; 10,63), a NNH=15 (95% CI 10; 33);
- Prawie dwudziestotrzykrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych 4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii – RR=22,73 (95% CI: 1,34; 384,07), a NNH=30 (95% CI 18; 76);
- Prawie pięciokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do tymczasowego przerwania terapii lub dostosowania dawki leku – RR=4,64 (95% CI: 3,58; 6,00), a NNH=1 (95% CI 1; 1);
- Prawie dziewięciokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 prowadzących do tymczasowego przerwania terapii lub dostosowania dawki leku – RR=8,99 (95% CI: 5,81; 13,90), a NNH=2 (95% CI 1; 2);
- Ponad sześćdziesięcioczekrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 4 prowadzących do tymczasowego przerwania terapii lub dostosowania dawki leku – RR=64,22 (95% CI: 3,95; 1044,50), a NNH=10 (95% CI 7; 14);
- Wyższym o 80% prawdopodobieństwem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych – RR=1,80 (95% CI: 1,26; 2,58), a NNH=10 (95% CI 6; 26)

- Prawie ośmiokrotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych stopnia 4 – RR=7,90 (95% CI: 1,83; 34,11), a NNH=23 (95% CI 15; 57)
- Prawie pięciokrotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem – RR=4,94 (95% CI: 1,91; 12,75), a NNH=16 (95% CI 11; 35).
- Niższym o 18% ryzykiem przerwania leczenia ogółem –RR=0,82 (95% CI: 0,73; 0,91), a NNT=8 (95% CI 5; 15).
- Niższym o 35% ryzykiem przerwania leczenia spowodowanego progresją choroby – RR=0,65 (95% CI: 0,55; 0,76), a NNT=5 (95% CI 4; 8).
- Ponad trzykrotnie wyższym ryzykiem przerwania leczenia spowodowanego zdarzeniami niepożądanymi – RR=3,33 (95% CI: 1,54; 7,23), a NNH=17 (95% CI: 11; 43)

Zgodnie z wynikami badania MONALEESA-2 nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami RBC+LTR vs PLC+LTR w zakresie następujących punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane ogółem
- Zgony
- Poważne zdarzenia niepożądane 3 stopnia
- Zgon w trakcie leczenia
- Zgon w trakcie leczenia oraz >30 dni po zakończeniu terapii.

Porównanie pośrednie RBC +LTR vs TMX

Analiza pośrednia zdarzeń niepożądanych ogółem wskazują na brak różnic istotnych statystycznie dla porównania rybocyklib + letrozol względem monoterapii tamoksyfenem. Natomiast wskazują na istotnie statystycznie mniejsze o 23% ryzyko przerwania leczenia podczas terapii rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem niż podczas monoterapii tamoksyfenem – RR=0,77 (95% CI: 0,69; 0,87)

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- nie wykazano wpływu stosowania rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem na zmniejszenie śmiertelności w porównaniu z monoterapią letrozolem, dla mediany okresu obserwacji równej 26,4 mies., a także nie obserwowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla: ogólnej oceny jakości życia, czasu do całkowitego pogorszenia ogólnej jakości życia o co najmniej 10%, oceny jakości życia związanej z występowaniem nudności, wymiotów, biegunki oraz zmęczenia. Należy jednak mieć na uwadze, że badanie MONALEESA-2 zostało zaprojektowane, w celu wykazania różnic dla pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było przeżycie bez progresji choroby, dla którego wykazano istotną statystycznie różnicę. Według wytycznych AOTMiT, punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby oraz odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia można uznać za istotnie kliniczne punkty końcowe. W wytycznych EUnetHTA 2015, dotyczących stosowania surogatowych (zastępczych) punktów końcowych w ocenie względnej efektywności technologii wskazano, że w leczeniu onkologicznym, w terapii adjuwantowej przeżycie bez progresji choroby (PFS) wydaje się akceptowalne jako punkt końcowy, natomiast w chorobie z przerzutami sam PFS jest niewystarczający, parametr ten można rozważyć, jeżeli połączy się go z danymi dotyczącymi jakości życia oraz przeżycia całkowitego, których dojrzałość (ang. data maturity) powinna być rozważana indywidualnie dla każdego przypadku.

- Różnica między czasem do wystąpienia progresji choroby oraz ogólnym przeżyciem pacjentów w badaniu MONALEESA-2 sugeruje, iż pacjenci po niepowodzeniu terapii byli poddani leczeniu kolejnymi schematami terapeutycznymi. Wnioskodawca nie przedstawił danych na temat rodzajów przyjmowanych po niepowodzeniu terapii schematach leczenia i długości ich trwania. Schematy te mogły mieć wpływ na całkowite przeżycie pacjentów. W raporcie EPAR Kisqali przedstawiono dane na temat pierwszego i kolejnego rodzaju terapii stosowanej po wystąpieniu progresji choroby podczas terapii skojarzonej rybocyklib plus letrozol lub monoterapii letrozolem. Różnice w rodzajach stosowanych po progresji choroby terapiach wydają się być niewielkie.
- W rekomendacji NICE 2017 przedstawiono uwagę, iż grupa ERG (ang. Evidence Review Group) wyraziła obawę, że większa częstość występowania neutropenii wywołanej przez rybocyklib może spowodować, że niektórzy pacjenci i badacze będą świadomi, do której grupy pacjent został przypisany, dlatego ocena dokonana przez niezależną komisję cechuje się większą wiarygodnością, niż ocena dokonana przez badacza. Należy jednak zauważyć, iż wyniki dla punktów końcowych dokonanych przez badacza oraz niezależną komisję są zbieżne.
- Brak badań pragmatycznych oraz długoterminowych wyników dot. bezpieczeństwa dla ocenianej interwencji, które mogłyby potwierdzić efektywność leczenia rybocyklibem w warunkach praktyki klinicznej (wynika to z faktu, iż produkt leczniczy Kisqali uzyskał rejestrację w sierpniu 2017 r. przez EMA). Należy wskazać, że badania MONALEESA-2 jest kontynuowane, a także w Kanadzie prowadzone jest badanie open-label COMPLEEMENT-1, którego szacowana liczba uczestników wynosi 3775, a pierwszorzędnym punktem końcowym jest ocena bezpieczeństwa terapii rybocyklibem.
- Zasadnym byłoby dokonanie dodatkowego porównania rybocyklibu z fulwestrantem. Lek ten jest zarejestrowany w monoterapii do leczenia raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u kobiet po menopauzie wcześniej nieleczonych terapią hormonalną. Jest to substancja refundowana w ramach katalogu C; zalecana przez wytyczne kliniczne. Przykładowo w badaniu FALCON (NCT01602380) wykazano przewagę fulwestrantu nad anastrozolem w zakresie przeżycia bez progresji choroby w populacji zgodnej z wnioskowaną. Brak porównania rybocyklibu z potencjalnie najskuteczniejszą dostępną refundowaną technologią lekową wydaje się być podejściem niekonserwatywnym.
- Zidentyfikowano różnice pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego RBC + LTR vs TMX w zakresie metodyki, charakterystyki populacji oraz raportowanych punktów końcowych. Dodatkowo w badaniu PO25 nie raportowano wyników na temat wystąpienia wszystkich działań niepożądanych, które obserwowano podczas terapii rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem podczas badania MONALEESA-2, tym samym porównanie profilu bezpieczeństwa RBC + LTR vs TMX nie obejmuje wszystkich zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas terapii rybocyklibem.
- zgodnie z zapisami uzgodnionego z programu lekowego – „Rybocyklib należy stosować w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg lub innym inhibitorem aromatazy”, natomiast w ramach analizy klinicznej przedstawiono badania zawierające schemat RBC + LTR.
- zidentyfikowano różnice pomiędzy zapisami programu lekowego, a kryteriami włączenia do badania MONALEESA-2 przedstawionymi w protokole badania, w zakresie definiowania stanu pomenopauzalnego (granica wieku oraz rodzaj i poziom hormonów) oraz oceny czynności wątroby (wartości graniczne dla stężenia bilirubiny, aktywności AST i ALT).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Celem analizy ekonomicznej było porównanie kosztów zastosowania rybocyklibu w stosunku do monoterapii tamoksyfenem (TMX) oraz monoterapii inhibitorem aromatazy (IA) w programie lekowego. Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizę kosztów efektywności (CEA) z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tj. Narodowego Funduszu Zdrowia - NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (tj. NFZ i świadczeniobiorcy) w dożywotnym horyzoncie czasowym (40 lat). Ze względu na bezpłatne wydawanie leku pacjentowi, perspektywa wspólna nieznacznie różniła się od perspektywy pacjenta.

W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty kolejnych linii,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RBC + IA w miejsce LTR i TMX jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ dla porównania RBC + IA vs LTR i TMX wynosi odpowiednio:

Natomiast dla porównania

Oszacowania te wnioskodawca przeprowadził dotychczas obowiązującej wysokości progu, tj. 134 514 PLN. Z tego względu przeprowadzono obliczenia własne Agencji przedstawione w dalszej części rekomendacji.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych analiz jest fakt, iż w ramach analizy klinicznej nie wykazano wpływu stosowania rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem na zmniejszenie śmiertelności w porównaniu z monoterapią letrozolem, dla mediany okresu obserwacji równej 26,4 mies.], a także nie obserwowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla: ogólnej oceny jakości życia, czasu do całkowitego pogorszenia ogólnej jakości życia o co najmniej 10%, oceny jakości życia związanej z występowaniem nudności, wymiotów, biegunki oraz zmęczenia. Jednocześnie wykazano w ramach analizy wrażliwości, że uwzględnienie braku różnic w przeżyciu całkowitym powoduje największą zmianę ICUR, co wskazuje na zmienność wyników w zależności od przyjętych założeń w tym zakresie.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych analiz mają wpływ następujące aspekty:

- Parametry dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji dla porównywanych interwencji określono na podstawie danych z badań klinicznych. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywotnym konieczna była ich ekstrapolacja.
- W badaniu PO25 nie oceniano jakości życia pacjentek przez co niemożliwe było dokonanie porównania RBC + LTR z TMX.

Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze aktualizację wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przeprowadzono obliczenia własne w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem nowego progu opłacalności. Pozostałe założenia wnioskodawcy pozostały bez zmian. W toku przeprowadzania probabilistycznej analizy wrażliwości wykonano 1 000 symulacji. Obliczenia wykonano w modelu ekonomicznym przekazanym przez wnioskodawcę.

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W zakresie porównania RBC +LTR z monoterapią LTR nie zachodzą okoliczności opisane art. 13 ustawy o refundacji, gdyż wnioskodawca przedstawił badanie randomizowane badanie kliniczne (RCT), w którym wykazano przewagę wnioskowanej technologii medycznej.

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej badań RCT wykazujących przewagę RBC + LTR nad TMX we wnioskowanym wskazaniu, w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [redacted] – dla CUR.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów w 3 letnim horyzoncie czasowym.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków,

- koszty monitorowania leczenia,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty po progresji choroby,
- koszty opieki terminalnej.



Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem, wpływającym na pewność przedstawionych wyników jest fakt, iż nie jest znana wielkość populacji, u której miałyby być stosowana wnioskowana interwencja, dlatego też nie ma możliwości oszacowania rzeczywistego wpływu na budżet płatnika. Część wyników na podstawie których oszacowano populację docelową, np.: odsetek pacjentek po menopauzie z HR+ oraz HER2, oparto na wynikach badania ankietowego, z tego względu oszacowania populacji mogą być nieprecyzyjne.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ze względu na fakt iż nie jest znana dokładna populacja zasadnym wydaje się aby wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka uwzględniający ograniczenia zużycia zasobów (capping).

Uwagi do programu lekowego

W ChPL Kisqali wskazano, iż: „Właściwa kontrola stężenia elektrolitów w surowicy (m.in. potasu, wapnia, fosforu i magnezu) powinna mieć miejsce przed rozpoczęciem leczenia, na początku każdego z pierwszych 6 cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Wszelkie nieprawidłowości należy skorygować przed rozpoczęciem leczenia produktem Kisqali”. Wyżej wymienione ostrzeżenie dotyczące stosowania rybocyklibu nie zostało zawarte w ramach badań diagnostycznych

wykonywanych w ramach programu. Dodatkowo w ChPL Kisqali wskazano, że nie należy przyjmować leku Kisqali, jeśli pacjent ma uczulenie na orzechy ziemne lub soję.

Dodatkowo zidentyfikowano różnice pomiędzy zapisami programu lekowego, a kryteriami włączenia do badania MONALEESA-2 przedstawionymi w protokole badania, w zakresie definiowania stanu pomenopauzalnego (granica wieku oraz rodzaj i poziom hormonów) oraz oceny czynności wątroby (wartości graniczne dla stężenia bilirubiny, aktywności AST i ALT).

Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego „Rybocyklib należy stosować w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg lub innym inhibitorem aromatazy”, należy mieć jednak na uwadze, że wnioskodawca nie przedstawił dowodów dla stosowania rybocyklibu z innymi niż letrozol inhibitorami aromatazy. Jednocześnie inhibitory aromatazy nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi, wobec czego mogą pojawić się trudności w prowadzeniu terapii rybocyklibem. Wobec powyższego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej należałoby rozważyć rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla inhibitorów aromatazy (lub wyłącznie dla letrozolu dla którego przedstawiono dowody i skorygowania zapisu w przedstawionym programie lekowym), do leczenia nowotworów złośliwych - raka piersi w I rzucie hormonoterapii.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Zgodnie z założeniami przedstawionej analizy racjonalizacyjnej prognozowane oszczędności będą wynikały z wprowadzenia do refundacji odpowiedników generycznych/biopodobnych po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych, w ramach tych samych grup limitowych.

Drugim proponowanym rozwiązaniem racjonalizacyjnym jest nieprzedłużenie decyzji o dalszym finansowaniu ze środków publicznych obowiązujących do 31 grudnia 2018 części obecnie refundowanych leków z wykazu otwartego, niedostępnych w ramach programu 75+, których cena detaliczna za opakowanie jest niższa niż 20 PLN.

Mając na uwadze powyższe założenia oszacowane oszczędności przewyższają

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi:

- European Society of Medical Oncology (ESMO) 2018;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2014.

Dwie najnowsze wytyczne (ESMO 2018 oraz NCCN 2018) wymieniają rybocyklib, jako jedną z opcji leczenia, we wnioskowanej populacji. W rekomendacjach wydanych wcześniej (ASCO 2016 oraz PTOK 2014) nie odniesiono się do terapii rybocyklibem. Należy zaznaczyć, iż Kisqali (rybocyklib) został zarejestrowany przez EMA 22.08.2017 r.

Wytyczne ESMO 2018 zalecają dodanie inhibitora CDK 4/6 do IA (w wytycznych wymieniono palbocyklib, rybocyklib oraz abemacyklib), u pacjentów poddanych uprzednio lub niepoddanych uprzednio ET – doprowadziło to do znaczącej poprawy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (10 miesięcy), przy akceptowalnym profilu toksyczności, tym samym jest to preferowana opcja terapeutyczna dla kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, mężczyzn (najlepiej za pomocą agonisty LHRH) i kobiet po menopauzie.

W rekomendacjach NCCN 2018 wskazano, iż CDK 4/6 inhibitor (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib) + inhibitor aromatazy jest jedną z opcji terapii systemowej ER+ i/lub PR+ nawrotowej choroby lub w stadium IV.

Wszystkie wytyczne zalecają terapię inhibitorem aromatazy oraz tamoksyfenem jako jedną z opcji leczenia, we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo, w wytyczne ESMO 2018 oraz NCCN 2018 wskazują na możliwość stosowania fulwestrantu w monoterapii.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje siedmiu agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- 4 pozytywne
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2018;
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2018;
 - Scottish Medicine Consortium (SMC) 2018;
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017;
- 2 negatywne:
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2018;
 - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018.
- 1 pozytywną warunkową:
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2018 – Komitet ekspertów pERC (ang. Expert Review Committee) pCODR warunkowo rekomenduje finansowanie preparatu Kisqali (rybocyklib) w połączeniu z letrozolem w terapii kobiet po menopauzie chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2, jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu, jeśli spełnione zostaną następujące warunki:
 - użyteczność kosztowa zostanie poprawiona do akceptowalnego poziomu;
 - odniesienie się do studium wykonalności (wpływu na budżet).

Jeżeli powyżej wymienione warunki nie mogą zostać spełnione pERC nie rekomenduje refundowania rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem. Terapia powinna być prowadzona do progresji choroby lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Pacjenci powinni być w dobrym stanie sprawności, nie powinna być u nich wystąpić oporność na niesteroidowe inhibitory aromatazy w leczeniu (neo) adjuwantowym oraz nie powinny u nich występować aktywne przerzuty w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wpływ rybocyklibu na przeżycie bez progresji choroby. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysoki i niepewny współczynnik efektywności kosztowej (NCPE 2018) oraz na potencjalną mniejszą korzyść z zastosowania rybocyklibu w porównaniu do komparatora (IQWiG 2017).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.08.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1715.2017.2.KWA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2018 z dnia 19 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2018 z dnia 19 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)”.
2. Raport nr OT.4331.37.2018. Wniosek o objęcie refundacją leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna