

Warszawa, 23 grudnia 2019 r.

**Szanowny Pan  
Roman Topór-Mądry  
Prezes AOTMiT**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji  
ul. Przeskok 2  
00-032 Warszawa

**Dotyczy: Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane 200 mg, 63 tabl., EAN 5909991336769 w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)” w przedmiocie uwag Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (pismo nr: OT.4331.67.2019.TT.MR.9) do analiz załączonych do ww. wniosku.**

*Szanowny Panie Prezesie,*

W odpowiedzi na wezwanie z dnia 19 grudnia 2019 r. (sygnatura pisma OT.4331.67.2019.TT.MR.9) dotyczące leku Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane 200 mg, 63 tabl., EAN 5909991336769 w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)”, doręczone w dniu 20 grudnia 2019 r., w przedmiocie wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388), zwanym dalej "Rozporządzeniem", w imieniu Wnioskodawcy - Novartis Poland Sp. z o.o., w załączeniu przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3. Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu nie uwzględnia wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia). W AKL nie przedstawiono informacji, iż w badaniu MONALEESA-7 oceniano czas do definitywnego pogorszenia stanu sprawności wg ECOG od poziomu bazowego.

**Odp.:** Punkty końcowe podlegające ocenie w badaniach klinicznych włączonych do AKL zostały przedstawione w Aneksie C.1 AKL, w wierszu tabeli zatytułowanym „Parametry podlegające ocenie w badaniu”.

W przypadku badania MONALEESA-7 opisano wszystkie parametry, w tym też i jakość życia pacjentów, w ramach której analizowano m.in. wspomniany w uwadze nr 3 czas do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG:

**Parametry podlegające  
ocenie w badaniu**

- przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu),
  - przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),
    - odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentek z CR lub PR),
- korzyść kliniczna (CBR ang. *clinical benefit rate*, odsetek pacjentek z najlepszą odpowiedzią na leczenie trwającą  $\geq 24$  tyg.),
  - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, od momentu randomizacji do momentu osiągnięcia CR lub PR) oraz długość trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, od momentu osiągnięcia CR lub PR do momentu progresji choroby lub zgonu związanego z chorobą),
    - toksyczność terapii,
    - jakość życia

Aneks C.1, str. 218 AKL.

Informację o ocenie jakości życia pacjentów z zastosowaniem klasyfikacji ECOG uzupełniono w tabelarycznych charakterystykach badań MONALEESA-3 i MONALEESA-7 w wierszach „Metody oceny stosowane w badaniu” i przedstawiono w aneksie niniejszego pisma (Aneks 1, Aneks 2).

*4. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie ekonomicznej dla analizy probabilistycznej nie przedstawiono zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań oraz ich uzasadnienia.*

**Odp.:** Zakres zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań w analizie wrażliwości przedstawiono w opisie analizy ekonomicznej w rozdz. 6.1. w tabeli 137. Dodatkowo w tabeli 137 dla każdego zmienianego parametru podano rozdział, w którym znajduje się uzasadnienie zakresu zmienności.

Jak zaznaczono w opisie analizy ekonomicznej, na zakładkach *PSA\_Inputs* w dołączonych do analizy plikach obliczeniowych znajdują się parametry, które uwzględniano w probabilistycznej analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności. Uzasadnienie wyboru zakresów zmienności wartości przedstawiono w opisie analizy w rozdziale 2.13.

*5. Analiza racjonalizacyjna nie zawiera przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań (§ 7. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie racjonalizacyjnej nie*

*przedstawiono oszacowań dla wyników analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka.*

**Odp.:** Rozporządzenie o minimalnych wymaganiach nie precyzuje, iż analiza racjonalizacyjna powinna być przedstawiona w wariancie z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie racjonalizacyjnej, „Wariant bez RSS przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującą cenę efektywną rybocyklibu. Stąd w ramach analizy racjonalizacyjnej odniesiono się jedynie do inkrementalnych wydatków płatnika prognozowanych w analizie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka”. Postępowanie takie stosowane było wielokrotnie również w innych analizach racjonalizacyjnych i do tej pory uznawane było za zgodne z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach.

*6. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia). Uwaga dotyczy nieprzedstawienia danych osobowych pięciu ekspertów klinicznych, których opinie wykorzystano przy określaniu liczebności populacji docelowej oraz danych osobowych trzech ekspertów, których opinie wykorzystano przy określaniu aktualnej praktyki klinicznej. A także nieprzedstawienia danych osobowych autorów dokumentu „Value Deck” uwzględnionego w analizie klinicznej oraz źródła informacji nt. zapisów instrumentu dzielenia ryzyka obowiązującego firmę Pfizer przedstawionego w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet.*

**Odp.:** Dane osobowe ekspertów biorących udział w badaniach ankietowych zostały zamieszczone w spisie bibliograficznym analizy wpływu na budżet w pozycjach 3 i 15. Dane z obu ankiet zostały zebrane w pliku MS Excel, który stanowi załącznik do przedłożonej analizy wpływu na budżet.

- 3. [REDACTED] Badanie ankietowe dotyczące sposobu leczenia pacjentek z rakiem piersi ER+ i/lub PR+, HER2- w stadium zaawansowanym. HTA Consulting 2019.



- 15. [REDACTED]  
Badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych dotyczące pacjentek z rakiem piersi w Polsce. HTA Consulting 2019.

Autorem dokumentu Power Point „Value Deck” jest [REDACTED].

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

W imieniu Novartis Poland Sp. z o.o.,

Sebastian Bojków

Dyrektor ds. Refundacji i Polityki Cenowej, Onkologia

## Aneks 1.

## Charakterystyka tabelaryczna badania MONALEESA-7:

MONALEESA-7					
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku).</p> <p>Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RBC w skojarzeniu z IA/TMX<sup>a</sup> w porównaniu z IA/TMX (stosowanymi w skojarzeniu z PLC) u pacjentek w okresie pre- lub perimenopauzalnym z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.</p> <p>W ramach badania przeprowadzono do tej pory dwie analizy pośrednie.            Pierwsza analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: 19,2 mies. (IQR 16,2–23,2; <i>cut-off</i>: 20 sierpnia 2017 roku).            Druga analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: 34,6 mies. (minimum 28 mies.; <i>cut-off</i>: 30 listopada 2018 roku)*.</p>					
Kryteria włączenia					
1) Kobiety w okresie pre- lub perimenopauzalnym w wieku $\geq 18$ i $< 60$ lat; 2) Potwierdzony histologicznie i/lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, hormonowrażliwy (HR+, z obecnością receptora estrogenowego ER+ i/lub progesteronowego PR+, w oparciu o wynik ostatniej biopsji, analiza przeprowadzona przez lokalne laboratorium) z ujemnym statusem genu HER2 (HER2-, w oparciu o wynik ostatniej biopsji, status potwierdzony hybrydyzacją in situ lub wynik 0, 1+ lub 2+ w badaniu IHC, przeprowadzonym przez lokalne laboratorium); 3) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność co najmniej jednej, głównie litycznej zmiany w kościach; 4) Prawidłowy stan szpiku kostnego i narządów wewnętrznych; 5) Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; 6) Zgoda na udział w badaniu;					
Kryteria wykluczenia					
1) Wcześniej stosowane inhibitory CDK4/6; 2) Wcześniejsza HTH <sup>b</sup> z powodu zaawansowanej choroby (z wyjątkiem przyjmowania TMX/IA±GOS $\leq 14$ dni lub GOS $\leq 28$ dni przed randomizacją); 3) Kobiety w okresie postmenopauzalnym; 4) Inny nowotwór złośliwy obecnie lub w ciągu ostatnich 3 lat (z wyjątkiem prawidłowo leczonego podstawnomórkowego, płaskonabłonkowego lub nieczerniakowego raka skóry oraz raka szyjki macicy po resekcji); 5) Zapalny rak piersi; 6) Objawowe choroby narządów wewnętrznych; 7) Niekontrolowane choroby serca lub dysfunkcje (w tym odstęp QT skorygowany o tętno według wzoru Fridericia [QTcF]>450 msec.); 8) Przerzuty do OUN; 9) Ciąża lub okres karmienia piersią, brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji;					
POPULACJA		RBC + HTH		PLC + HTH	
Liczebność grup		335		337	
Przypisana HTH, n (%)		IA	TMX	IA	TMX
		87 (26)	248 (74)	90 (27)	247 (73)
Wiek pacjentek w latach: mediana (zakres)		43 (25–58)		45 (29–58)	
Płeć (% mężczyzn)		0%		0%	
Rasa biała (%)		56%		60%	
Stan sprawności wg ECOG (%)	0	73%		76%	
	1	26%		23%	
	2	0%		<1%	
	Nieznany	1%		1%	
Status zaawansowania choroby (%)	Zaawansowany miejscowo	<1%		<1%	
	Przerzutowy	~100%		~100%	
Status receptorów hormonalnych (%)	ER+	99%		99%	
	PR+	87%		85%	
	De novo	41%		40%	

<b>MONALEESA-7</b>				
<b>Czas wolny od choroby (%)</b>	<b>Non-de novo</b>	59%	60%	
	<b>≤12 mies.</b>	7%	4%	
	<b>&gt;12 mies.</b>	53%	56%	
<b>Wcześniejsza HTH (%)</b>	<b>Z powodu zaawansowanej choroby</b>	<1%**	1%**	
	<b>(Neo)adjuwantowa</b>	<b>Ogółem</b>	38%	42%
		<b>Neoadjuwantowa</b>	1%**	1%**
		<b>Adjuwantowa</b>	38%**	42%**
	<b>Progresja po (neo)adjuwantowej HTH</b>	<b>≤12 mies.</b>	30%	31%
		<b>&gt;12 mies.</b>	7%	10%
		<b>Nieznana</b>	1%	<1%
	<b>Brak</b>	62%	58%	
<b>Wcześniejsza CTH (%)</b>	<b>Z powodu zaawansowanej choroby</b>	14%	14%	
	<b>(Neo)adjuwantowa</b>	<b>Ogółem</b>	41%	41%
		<b>Neoadjuwantowa</b>	18%**	18%**
		<b>Adjuwantowa</b>	33%**	33%**
		<b>Brak</b>	45%	45%
<b>Wcześniejsze leczenie chirurgiczne (%)</b>	<b>Tak</b>	60%	58%	
	<b>Nie</b>	40%	42%	
<b>Wcześniejsza radioterapia (%)</b>	<b>Tak</b>	48%	54%	
	<b>Nie</b>	52%	46%	
<b>Liczba miejsc przerzutów (%)</b>	<b>0</b>	<1%	0%	
	<b>1</b>	33%	35%	
	<b>2</b>	32%	29%	
	<b>≥3</b>	35%	36%	
<b>Umiejscowienie przerzutów (%)</b>	<b>Kości</b>	<b>Wyłącznie</b>	24%	23%
		<b>Jako jedno z wielu miejsc</b>	75%	73%
	<b>Narządy wewnętrzne</b>	58%	56%	
	<b>Płuca lub wątroba</b>	51%*	51%*	
	<b>Węzły chłonne</b>	42%	47%	

<b>MONALEESA-7</b>		
	<b>Tkanki miękkie</b>	7% 6%
	<b>Skóra</b>	2% 2%
<b>INTERWENCJA</b>		
<b>Schemat leczenia</b>	<b>RBC + HTH</b>	<b>PLC + HTH</b>
<b>Dawkowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RBC: doustnie w dawce 600 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); dopuszczalna redukcja dawki (w tym przerwanie oraz maksymalnie 2-krotna redukcja), która związana była z występowaniem AE;</li> <li>• TMX<sup>c</sup>: doustnie w dawce 20 mg na dzień stosowany codziennie; redukcja dawki nie była dopuszczalna;</li> <li>• IA<sup>c</sup>: LTR doustnie w dawce 2,5 mg na dzień lub ANS doustnie w dawce 1 mg na dzień stosowany codziennie, redukcja dawki nie była dopuszczalna;</li> <li>• GOS: podskórnie 3,6 mg na dzień w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni; redukcja dawki nie była dopuszczalna<sup>d</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PLC: doustnie w dawce 600 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni);</li> <li>• TMX<sup>c</sup>: doustnie w dawce 20 mg na dzień stosowany codziennie; redukcja dawki nie była dopuszczalna;</li> <li>• IA<sup>c</sup>: LTR doustnie w dawce 2,5 mg na dzień lub ANS doustnie w dawce 1 mg na dzień stosowany codziennie, redukcja dawki nie była dopuszczalna;</li> <li>• GOS: podskórnie 3,6 mg na dzień w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni; redukcja dawki nie była dopuszczalna<sup>d</sup></li> </ul>
<b>Okres leczenia</b>	Pierwsza analiza pośrednia: mediana ekspozycji (IQR): 15,2 mies. (9,0–19,8) Druga analiza pośrednia: mediana ekspozycji: około 2 lata	Pierwsza analiza pośrednia: mediana ekspozycji (IQR): 12,0 mies. (4,6–17,4) Druga analiza pośrednia: mediana ekspozycji: około 1 rok
	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, zgonu pacjentki lub przerwania terapii z innych powodów	
<b>Okres obserwacji</b>	Pierwsza analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: 19,2 mies. (IQR 16,2–23,2; cut-off: 20 sierpnia 2017 roku). Druga analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: 34,6 mies. (minimum 28 mies.)  Ocena bezpieczeństwa była prowadzona przez przynajmniej 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leczenia	
<b>Kointerwencje</b>	Dozwolone było przyjmowanie innych produktów leczniczych w celu złagodzenia zdarzeń niepożądanych, objawów nowotworu, chorób współistniejących oraz środków wspomagających, takich jak środki przeciwbólowe, przeciwwymiotne czy przeciwbiegunkowe. Nie dozwolone było przyjmowanie suplementów diety, ziół lub multiwitamin, inhibitorów, induktorów lub substratów CYP3A4/5, środków o znanym ryzyku wydłużenia odstępu QT, warfaryny lub pochodnych kumaryny, innych terapii przeciwnowotworowych lub będących w fazie badań klinicznych	
<b>Cross-over pacjentek</b>	Cross-over pomiędzy grupami nie był dozwolony <sup>e</sup>	
<b>Uwagi</b>	brak	
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>		
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Superiority	

<b>MONALEESA-7</b>		
<b>I° punkt końcowy</b>	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja blokowa 1:1 ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do wątroby lub do płuc (obecne vs brak), wcześniejszą CTH z powodu zaawansowanej choroby (tak vs nie) oraz rodzaj przypisanej HTH (TMX vs IA); listy randomizacyjne generowane przy pomocy systemu IRT (ang. <i>Interactive Response Technology</i> )	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Prawidłowe	
<b>Zaślepienie</b>	TAK (pacjentka, personel medyczny, badacz, osoba oceniająca wyniki, sponsor)	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT Bp: mITT (pacjentki zrandomizowane, które otrzymały co najmniej 1 dawkę schematu leczenia ( <i>study treatment</i> ) <sup>f</sup> )	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Utrata z badania: RBC + HTH: 0/484 (0%) PLC + HTH: 0/241 (0%)	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Ocena w skali Cochrane</b>	ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niskie
	ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niskie
	ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu)	Niskie
	ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niskie
	ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie
	ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niskie
	ryzyko innych błędów	Niskie
<b>Sponsor badania</b>	Novartis Pharmaceuticals	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),               <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentek z CR lub PR),</li> </ul> </li> <li>• korzyść kliniczna (CBR ang. <i>clinical benefit rate</i>, odsetek pacjentek z najlepszą odpowiedzią na leczenie trwającą ≥24 tyg.),</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, od momentu randomizacji do momentu osiągnięcia CR lub PR) oraz długość trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, od momentu osiągnięcia CR lub PR do momentu progresji choroby lub zgonu związanego z chorobą),               <ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność terapii,</li> <li>• jakość życia</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS) – ocena badacza oraz ocena zaślepionej niezależnej komisji (ocena 40% losowo wybranych pacjentek)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów RECIST 1.1.</li> <li>• zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.03.</li> </ul> </li> <li>• jakość życia – kwestionariusze EORTC QLQ-C30 (wersja 3.0), EORTC QLQ-BR23 (wersja 1.0), EQ-5D (EQ-5D-5L, wersja 4.0) oraz WPAI-GH (wersja 2.0), klasyfikacja ECOG</li> </ul>	

CR – ca kowita odpowiedź (ang. *complete response*); IHC – immunohistochemiczne; IQR –rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy; PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*)

\* Dane pochodzą z publikacji Im 2019. \*\* Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

a) Interwencję ocenianą w niniejszej analizie, w populacji pacjentek przed menopauzą stanowiło wyłącznie skojarzenie RBC + IA, które otrzymywało większość pacjentek w badaniu MONALEESA-7 (74%).

b) Pacjentki, które wcześniej otrzymały  $\leq 1$  linii leczenia (CTH) lub stosowały terapię (neo)adjuwantową były włączane do badania.

c) Decyzja o wyborze stosowanej HTH zależała od wcześniejszej (neo)adjuwantowej terapii oraz preferencji badacza lub pacjentki.

d) Pacjentki zaprzestające terapii GOS mogły pozostać w badaniu.

e) Dozwolony był natomiast cross-over pomiędzy IA oraz TMX lub pomiędzy poszczególnymi IA (LTR oraz ANS).

f) Wszystkie pacjentki otrzymały przynajmniej jedną składową przypisanego schematu leczenia. Ocenę bezpieczeństwa u pacjentek, które zaprzestały terapii prowadzono przynajmniej przez 30 dni (z wyjątkiem zgonu, utraty z badania lub wycofania zgody pacjentki).

## Aneks nr 2.

## Charakterystyka tabelaryczna badania MONALEESA-3

MONALEESA-3		
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku).</p> <p>Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RBC w skojarzeniu z FLV w porównaniu z FLV (stosowanym w skojarzeniu z PLC) u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.</p> <p style="text-align: center;">W ramach badania przeprowadzono do tej pory dwie analizy pośrednie.            Pierwsza analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: 20,4 mies. (<i>cut-off</i>: 3 listopada 2017 roku).            Druga analiza pośrednia: mediana okresu obserwacji: 39,4 mies. (<i>cut-off</i>: 3 czerwca 2019 roku).*</p>		
Kryteria włączenia		
<p>1) Kobiety w okresie pomenopauzalnym oraz mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> lat; 2) Potwierdzony histologicznie i/lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, hormonowrażliwy (HR+, z obecnością receptora estrogenowego ER+ i/lub progesteronowego PR+, potwierdzoną przez lokalne laboratorium w oparciu o wynik ostatniej biopsji) z ujemnym statusem genu HER2 (HER2-, w oparciu o wynik ostatniej biopsji); 3) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność co najmniej jednej, głównie litycznej zmiany w kościach; 4) Prawidłowy stan szpku kostnego i narządów wewnętrznych; 5) Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; 6) Zgoda na udział w badaniu;</p> <p>Dodatkowe kryteria włączenia do I linii leczenia: 1) nowozdiagnozowany (de novo) zaawansowany miejscowo lub przerzutowy rak piersi; 2) nawrót &gt;12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH przy braku leczenia z powodu zaawansowanej miejscowo lub przerzutowo choroby;</p> <p>Dodatkowe kryteria włączenia do II linii leczenia: 1) nawrót <math>\leq 12</math> mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH przy braku leczenia z powodu zaawansowanej miejscowo lub przerzutowo choroby (wczesny nawrót); 2) nawrót &gt;12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH z kolejną progresją po 1 linii HTH (antagonistami estrogenu lub IA) z powodu zaawansowanej choroby; 3) zaawansowany miejscowo lub przerzutowo rak piersi w momencie diagnozy, którego progresja wystąpiła po 1 linii HTH z powodu zaawansowanej choroby przy braku wcześniejszej terapii (neo)adjuwantowej z powodu wczesnej choroby;</p>		
Kryteria wykluczenia		
<p>1) Wcześniejsze stosowanie CTH z powodu zaawansowanej choroby (z wyjątkiem (neo)adjuwantowej CTH), FLV lub inhibitorów CDK4/6; 2) Zapalny rak piersi; 3) Objawowe choroby narządów wewnętrznych lub jakakolwiek obciążenie chorobami, które wyklucza pacjentkę z HTH w opinii badacza; 4) Istotna klinicznie arytmia serca i/lub niekontrolowana choroba serca (w tym odstęp QT skorygowany o tętno według wzoru Fridericia [QTcF]&gt;450 msec.); 5) Przerzuty do OUN (z wyjątkiem pacjentek będących <math>\geq 4</math> tyg. przed ukończeniem wcześniejszej terapii, posiadających stabilne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji i nie przyjmujący steroidów i/lub indukujących-enzymy leków przeciwpadaczkowych);</p>		
POPULACJA	RBC + FLV	PLC + FLV
<b>Liczebność grup</b>	484	242
<b>Wiek pacjentek w latach: mediana (zakres)</b>	63 (31–89)	63 (34–86)
<b>Płeć (% mężczyzn)</b>	0%	0%
<b>Rasa biała (%)</b>	84%	88%
<b>Stan zaawansowania choroby (%)</b>	<b>II</b>	<1%
	<b>III</b>	1%
	<b>IV</b>	99%
	<b>Nieznany</b>	0%
<b>Stan sprawności wg ECOG (%)</b>	<b>0</b>	65%
	<b>1</b>	34%

MONALEESA-3				
	Nieznany	<1%	<1%	
Status receptorów hormonalnych (%)	ER+	99%	~100%	
	PR+	73%	69%	
Czas wolny od choroby (%)	De novo <sup>a</sup>	20%	17%	
	Non-de novo	80%	82%	
	≤12 mies.	5%	4%	
	>12 mies.	75%	79%	
	Nieznany	0%	<1%	
Wcześniejsza HTH (%) <sup>b</sup>	Brak lub nawrót >12 mies po (neo)adjuwantowej HTH <sup>c</sup>	49%	53%	
	1 linia leczenia <sup>d</sup>	49%	45%	
	Progresja po (neo)adjuwantowej HTH	≤12 mies.	29%**	30%**
		>12 mies.	20%**	23%**
Rodzaj wcześniejszej HTH (%)	(Neo)adjuwantowa	60%	59%	
	Z powodu zaawansowanej choroby	23%	17%	
Rodzaj wcześniejszej CTH (%)	Adjuwantowa	43%	42%	
	Neoadjuwantowa	13%	12%	
	Z powodu zaawansowanej choroby	<1%**	0%**	
Liczba miejsc przerzutów (%)	0	<1%	0%	
	1	31%	30%	
	2	32%	31%	
	3	24%	20%	
	4	8%	14%	
	≥5	5%	4%	
	Nieznane	0%	<1%	
Umiejscowienie przerzutów (%)	Kości	Wyłącznie	76%	74%
		Jako jedno z wielu miejsc	21%	21%
	Narządy wewnętrzne	Ogółem	61%	60%
		Płuca	30%	30%



<b>MONALEESA-3</b>			
	<b>Wątroba</b>	28%	26%
	<b>Płuca lub wątroba</b>	50%	50%
	<b>OUN</b>	1%	1%
	<b>Inne<sup>e</sup></b>	21%	21%
	<b>Węzły chłonne</b>	41%	48%
	<b>Tkanki miękkie</b>	5%	6%
	<b>Skóra</b>	4%	3%
	<b>Piersi</b>	1%	<1%
	<b>Brak</b>	<1%	0%
	<b>Nieznane</b>	0%	<1%
<b>INTERWENCJA</b>			
<b>Schemat leczenia</b>	<b>RBC + FLV</b>	<b>PLC + FLV</b>	
<b>Dawkowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RBC: doustnie w dawce 600 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); dopuszczalna redukcja dawki (w tym przerwanie oraz maksymalnie 2-krotna redukcja), która związana była z występowaniem AE;</li> <li>• FLV: domięśniowo w dawce 500 mg w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni z dodatkową dawką w 15 dniu 1. cyklu; redukcja dawki nie była dopuszczalna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PLC: doustnie w dawce 600 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni);</li> <li>• FLV: domięśniowo w dawce 500 mg w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni z dodatkową dawką w 15 dniu 1. cyklu; redukcja dawki nie była dopuszczalna</li> </ul>	
<b>Okres leczenia</b>	Mediana ekspozycji (zakres): 15,8 mies. (0,9–27,4)	Mediana ekspozycji (zakres): 12,0 mies. (0,9–25,9)	
	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, zgonu pacjentki lub przerwania terapii RBC z innych powodów		
<b>Okres obserwacji</b>	Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies. ( <i>cut-off</i> : 3 listopada 2017 roku) Ocena bezpieczeństwa była prowadzona przez przynajmniej 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leczenia		
<b>Kointerwencje</b>	Brak		
<b>Cross-over pacjentek</b>	Cross-over pomiędzy grupami nie był dozwolony		
<b>Uwagi</b>	Po zakończeniu badania pacjentki, które wciąż będą doświadczać korzyści klinicznej z leczenia w opinii badacza będą miały możliwość dalszego otrzymywania leczenia w ramach oddzielnego protokołu		
<b>OCENA WIARYGODNOŚCI</b>			
<b>Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)</b>	IIA		
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>		

MONALEESA-3		
<b>I° punkt końcowy</b>	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	
<b>Randomizacja</b>	TAK, randomizacja 2:1 ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do wątroby lub do płuc (obecne vs brak) oraz wcześniejszą HTH (brak terapii z powodu zaawansowanej choroby vs otrzymanie ≤1 linii HTH z powodu zaawansowanej choroby)	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne	
<b>Zasłepienie</b>	TAK (pacjentka, personel medyczny, badacz, osoba oceniająca wyniki)	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Sk: ITT Bp: mITT (pacjentki zrandomizowane, które otrzymały co najmniej 1 dawkę schematu leczenia ( <i>study treatment</i> ) oraz u których dokonano co najmniej 1 pomiaru oceny bezpieczeństwa)	
<b>Utrata z badania n (%)</b>	Utrata z badania: RBC + FLV: 1/484 (<1%) PLC + FLV: 1/241 (<1%)	
<b>Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania</b>	TAK	
<b>Ocena w skali Cochrane</b>	ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niejasne
	ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niejasne
	ryzyko błędu wykonania (zasłepienie uczestników badania i personelu)	Niskie
	ryzyko błędu detekcji (zasłepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niskie
	ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie
	ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niejasne
	ryzyko innych błędów	Niskie
<b>Sponsor badania</b>	Novartis Pharmaceuticals	
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),               <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentek z CR lub PR),</li> </ul> </li> <li>• korzyść kliniczna (CBR ang. <i>clinical benefit rate</i>, odsetek pacjentek z najlepszą odpowiedzią na leczenie trwającą ≥24 tyg.),               <ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność terapii,</li> <li>• jakość życia</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Metody oceny stosowane w badaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS) – ocena badacza oraz ocena zaślepionej niezależnej komisji (ocena 40% losowo wybranych pacjentek)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów RECIST 1.1.</li> <li>• zdarzenia niepożądane oceniane wg NCI CTCAE, wersja 4.03.</li> </ul> </li> <li>• jakość życia – kwestionariusze EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, BPI-SF, klasyfikacja ECOG</li> </ul>	

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy; PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*)  
 \* Dane pochodzą z doniesienia konferencyjnego Slamon 2019. \*\* Dane pochodzą z raportu EMA 2019.

a) Dotyczy pacjentek, u których nie wystąpił pierwszy nawrót/progresja lub pierwszy nawrót/progresja wystąpił w ciągu 90 dni od diagnozy przy braku wcześniejszego leczenia.

b) Nie uwzględniono 14 pacjentek z powodu brakujących danych lub niespełnienia kryteriów.

c) Pacjentki otrzymujące leczenie w badaniu w ramach I linii leczenia: nowozdiagnozowany (*de novo*) zaawansowany miejscowo lub przerzutowy rak piersi lub nawrót >12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH przy braku leczenia z powodu zaawansowanej miejscowo lub przerzutowo choroby.

- d) Pacjentki otrzymujące leczenie w badaniu w ramach II linii leczenia: nawrót  $\leq 12$  mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH przy braku leczenia z powodu zaawansowanej miejscowo lub przerzutowo choroby (wczesny nawrót) lub nawrót  $> 12$  mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH z kolejną progresją po 1 linii HTH (antagonistami estrogenu lub IA) z powodu zaawansowanej choroby lub zaawansowany miejscowo lub przerzutowo rak piersi w momencie diagnozy, którego progresja wystąpiła po 1 linii HTH z powodu zaawansowanej choroby przy braku wcześniejszej terapii (neo)adjuwantowej z powodu wczesnej choroby.
- e) Inne niż tkanki miękkie, piersi, kości, płuca, wątroba, OUN, skóra i węzły chłonne.