

## Rekomendacja nr 6/2020

z dnia 30 stycznia 2020 r.

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

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

#### Uzasadnienie rekomendacji

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.

Celem oceny skuteczności włączono 6 badań z randomizacją w tym: MONALEESA-3 (porównujące schemat rybocyklib + fulwestrantu z monoterapią fulwestrantem w populacji pacjentek po menopauzie), MONALEESA-7 (porównujące schemat rybocyklib + hormonoterapia z hormonoterapią w populacji pacjentek w okresie przed- i okołomenopauzalnym). Dodatkowo włączono 4 randomizowane badania kliniczne celem przeprowadzenia porównania pośredniego z pozostałymi komparatorami.

Zgodnie z przedstawionymi badaniami wykazano istotną statystycznie przewagę schematu rybocyklib (RBC) + fulwestrant (FLV) nad FLV w odniesieniu do: wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby niezależnie od linii leczenia zarówno w ocenie badacza, jak i również w ocenie niezależnej komisji, wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w terapii I linii, w terapii II linii oraz w terapii wczesnego nawrotu, wydłużenia przeżycia całkowitego, ogólnej odpowiedzi na leczenie zarówno w ocenie badacza, jak i również w ocenie niezależnej komisji. Nie odnotowano jednak różnic pomiędzy grupami odnośnie do jakości życia.

W ramach porównania bezpośredniego wykazano również istotną statystycznie przewagę RBC + inhibitor aromatazy (IA) nad IA w odniesieniu do: wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza, jak i również w ocenie niezależnej komisji, wydłużenia przeżycia całkowitego, ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza. Wykazano również istotną statystycznie przewagę terapii RBC + IA nad IA w odniesieniu do wydłużenia czasu do pogorszenia jakości życia. Mediana czasu do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% względem wartości początkowej była dłuższa w grupie RBC + IA w porównaniu z ramieniem IA.

Przeprowadzono porównanie pośrednie schematów RBC + FLV vs rybocyklib (PALB) + FLV oraz RBC + IA vs PALB + IA. Zgodnie z jego wynikami wykazano brak istotnych statystycznie

różnic pomiędzy schematami w zakresie: wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza jak i w ocenie niezależnej komisji, wydłużenia przeżycia całkowitego, ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza.

Przeprowadzono również porównanie pośrednie RBC + IA vs tamoksifen (TMX), którego wyniki wskazują, wyższość wnioskowanej technologii w zakresie: wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2 i niezależnie od zastosowanego IA, wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentek z HR+ rakiem piersi niezależnie od zastosowanego IA, wydłużenia przeżycia całkowitego w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2, ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2 i niezależnie od zastosowanego IA, ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza w populacji pacjentek z HR+ rakiem piersi.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących (typu *head-to-head*) wnioskowaną technologię ze wszystkimi komparatorami konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną wnioskowana technologia w porównaniu z monoterapiami,

. W przypadku porównania

Należy mieć jednak na uwadze, że wszystkie ograniczenia dotyczące analizy klinicznej mają również przełożenie na analizę ekonomiczną.

Niejasnym jest również zastosowanie odmiennych norm użyteczności, gdzie użyteczności pochodzące z poziomu pacjenta przeliczono na użyteczności w skali EQ-5D-3L z wykorzystaniem brytyjskich norm użyteczności lub przeliczono na użyteczności w skali EQ-5D-5L z wykorzystaniem kanadyjskich norm użyteczności. Nie rozważano także wykorzystania polskich norm użyteczności.

Największym ograniczeniem tych oszacowań jest brak danych historycznych rozpowszechnienia RBC oraz pozostałych terapii stosowanych w leczeniu pacjentek z populacji docelowej. Biorąc pod uwagę koszty terapii alternatywnych stosowanych w leczeniu raka piersi w Polsce, wyniki analizy wpływu na budżet zależą przede wszystkim od rozpowszechnienia terapii RBC i PALB.

Na podstawie najnowszych wytycznych można wskazać, że schematy oparte na inhibitorach CDK 4/6 (w tym rybocyklidzie), są preferowanymi opcjami leczenia w populacji pacjentek

zgodnej ze złożonym wnioskiem refundacyjnym. Znajduje to odzwierciedlenie w rekomendacjach refundacyjnych gdzie większość odnosi się pozytywnie do finansowania ze środków publicznych wnioskowanej interwencji.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane, 200 mg, 63 tabl., kod EAN: 05909991336769 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosiła [REDAKOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej – 1195.0 Rybocyklib. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielelenia ryzyka.

### **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**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanego leku należy uznać:

- Interwencja: rybocyklib (RBC) + fulwestrant (FLV) +/- agonista gonadoliberyny (LHRH):
  - monoterapia FLV +/- agonista LHRH
  - palbocyklib (PALB) + FLV +/- agonista LHRH
- Interwencja: RBC + inhibitory aromatazy (IA) +/- agonista LHRH:
  - IA/tamoksyfen (TMX) +/- agonista LHRH
  - PALB + IA +/- agonista LHRH.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Rybocyklib jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (ang. *cyclin-dependent kinase*, CDK) 4 i 6. 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 jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet 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) 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 gonadoliberyny (LHRH).

Wnioskowane wskazane zawiera się w powyższym.

Wnioskowany program lekowy stanowi rozszerzenie obecnie finansowanego programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” o możliwość leczenia pacjentów rybocyklibem z zaawansowanym rakiem piersi, obejmującą:



### **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.*

Celem oceny skuteczności włączono 6 badań z randomizacją (RCT – ang. *randomized clinical trial*), w tym:

- 1 RCT dla porównania RBC + FLV vs FLV w populacji pacjentek po menopauzie:
  - MONALEESA-3 – mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 20,4 mies. Do badania włączono 726 pacjentów:
    - RBC + FLV: 484
    - PLC + FLV: 242
- 1 RCT dla porównania RBC + HTH (IA/TMX) vs HTH (IA/TMX) w populacji pacjentek w okresie przed- i okołomenopauzalnym:
  - MONALEESA-7 (gdzie obecna była stratyfikacja odnośnie do zastosowanego rodzaju HTH i 74% pacjentek stosowało IA a 26% stosowało TMX) – mediana okresu obserwacji wynosiła:

- pierwsza analiza pośrednia – 19,2 mies.
- druga analiza pośrednia – 34,6 mies.

Do badania włączono 672 pacjentów:

- RBC + HTH: 335
- PLC + HTH: 337
- 2 RCT dla porównania IA (LTR/TMX) vs TMX (PO25: porównanie letrozol (LTR) vs TMX, Bonneterre 2001: porównanie anastrozol (ANS) vs TMX) umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego dla RBC + IA vs TMX przez wspólną grupę referencyjną IA,
- 2 RCT dla porównania PALB + IA vs IA oraz PALB + FLV vs FLV (PALOMA2, PALOMA3) umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego dla RBC + IA vs PALB + IA oraz RBC + FLV vs PALB + FLV.

Ze względu na znaczną ilość porównań zdecydowano się przedstawić jedynie najważniejsze wyniki.

Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione wg Cochrane Collaboration:

- Dla badania MONALEESA-3 – jako niskie dla większości domen. Jedynie dla selektywnej prezentacji wyników ryzyko zostało ocenione jako niejasne.
- Dla badania MONALEESA-7 – jako niskie dla wszystkich domen.

Celem przedstawienia skuteczności badano następujące punkty końcowe:

- CR – ang. *complete response*, odpowiedź całkowita
- ORR – ang. *objective response ratio*, całkowity odsetek odpowiedzi
- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite
- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji
- TTD – ang. *time to treatment discontinuation*, czas do przerwania leczenia.
- CBR – ang. *clinical benefit rate*, korzyść kliniczna – odsetek pacjentek z najlepszą odpowiedzią na leczenie trwającą  $\geq 24$  tyg.

### Skuteczność

#### RBC + FLV vs FLV (MONALEESA-3)

Stosowanie RBC + FLV w porównaniu z FLV przyczyniło się do istotnego statystycznie (przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji:
  - w ocenie niezależnej komisji przy medianie okresu obserwacji 20,4 msc, mediana w ramieniu RBC + FLV nie została osiągnięta, a w ramieniu FLV wynosiła 10,9 msc – HR=0,492 (95% CI: 0,345; 0,703);
  - w ocenie badacza niezależnie od linii leczenia oraz okresu obserwacji wynik był istotny statystycznie na korzyść RBC + FLV w porównaniu z FLV m in:
    - dla mediany okresu obserwacji 39,4 msc w populacji ogólnej – o ok. 7,8 msc (20,6 msc vs 12,8 msc), a HR=0,587 (95% CI: 0,488; 0,705);
    - dla mediany okresu obserwacji 39,4 msc w terapii 1 linii – o ok. 14,4 msc (33,6 msc vs 19,2 msc), a HR=0,546 (95% CI: 0,415; 0,718);

- wydłużeniem przeżycia całkowitego w populacji ogólnej – przy medianie okresu obserwacji 39,4 msc, mediana w ramieniu RBC + FLV nie została osiągnięta, a w ramieniu FLV wynosiła 10,9 msc – HR=0,724 (95% CI: 0,0568; 0,924);
- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie:
  - w ocenie niezależnej komisji w populacji ogólnej – o 78% - RR= 1,78 (95% CI: 1,06; 2,98), a NNT= 9 (95% CI: 5; 42)
  - w ocenie badacza w populacji ogólnej – o 51% - RR= 1,51 (95% CI: 1,15; 1,98), a NNT= 10 (95% CI: 6; 24)
  - w ocenie badacza w populacji pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania – o 42% - RR=1,42 (95% CI: 1,10; 1,85), a NNT=9 (95% CI: 5; 26)
- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania korzyści klinicznej:
  - w ocenie niezależnej komisji w populacji ogólnej – o 44% - RR= 1,44 (95% CI: 1,15; 1,81), a NNT= 5 (95% CI: 3; 11)
  - w ocenie badacza w populacji pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania – o 16% - RR=1,16 (95% CI: 1,01; 1,33), a NNT=11 (95% CI: 6; 84).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między innymi w zakresie:

- przeżycia całkowitego dla: 1 linii, 2 linii lub wczesnego nawrotu;
- korzyści klinicznej w ocenie badacza w populacji ogólnej;
- odpowiedzi całkowitej;
- jakości życia.

#### RBC + IA/HTH vs IA/HTH (MONALEESA-7)

Stosowanie RBC + IA w porównaniu z IA przyczyniło się do istotnego statystycznie (przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji:
  - w ocenie badacza przy medianie okresu obserwacji 19,2 msc – o ok. 13,7 msc (27,5 msc vs 13,8 msc) – HR=0,57 (95% CI: 0,44; 0,74);
- wydłużeniem przeżycia całkowitego – przy medianie okresu obserwacji 34,6 msc, mediana w ramieniu RBC + IA nie została osiągnięta, a w ramieniu IA wynosiła 40,7 msc – HR=0,70 (95% CI: 0,50; 0,98);
- wyższym o 34% prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie – RR= 1,34 (95% CI: 1,05; 1,72), a NNT= 11 (95% CI: 6; 61)
- wyższym o 19% prawdopodobieństwem uzyskania korzyści klinicznej - RR= 1,19 (95% CI: 1,07; 1,33), a NNT= 8 (95% CI: 5; 19);
- przy medianie okresu obserwacji 34,6 msc – wydłużenia mediany czasu do całkowitego pogorszenia ogólnej jakości życia o 10,9 msc (34,2 msc vs 23,3 msc) – HR=0,69 (95% CI: 0,52; 0,91).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania RBC + IA w porównaniu z IA między innymi w zakresie odpowiedzi całkowitej.

Stosowanie RBC + HTH w porównaniu z HTH przyczyniło się do istotnego statystycznie (przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- wydłużeniem przeżycia całkowitego – przy medianie okresu obserwacji 34,6 msc, mediana w ramieniu RBC + HTH nie została osiągnięta, a w ramieniu HTH wynosiła 40,9 msc – HR=0,49 (95% CI: 0,35; 0,70).

#### RBC + FLV vs PALB + FLV (MONALEESA-3 vs PALOMA-3)

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią RBC + FLV oraz PALB + FLV w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza jak i w ocenie niezależnej komisji;
- wydłużenia przeżycia całkowitego;
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza; porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniu dla porównania PALB + FLV vs FLV nie raportowano takich wyników.

#### RBC + IA vs TMX (MONALEESA-7 vs PO25/Bonneterre 2001)

Zgodnie z porównaniem pośrednim stosowanie RBC + IA w porównaniu z TMX przyczyniło się do istotnego statystycznie (przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2 i niezależnie od zastosowanego IA (HR = 0,41 [0,30; 0,55]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentek z HR+ rakiem piersi niezależnie od zastosowanego IA (HR =0,43 [0,32; 0,57]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2 (HR = 0,68 [0,47; 0,99]),
- wyższego o 69% prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniach dla porównania RBC + IA vs IA oraz IA vs TMX nie raportowano takich wyników) w populacji ogółem bez względu na status HR i HER2 i niezależnie od zastosowanego IA – HR = 1,69 (95% CI: 1,12; 2,54),
- ponad dwukrotnie wyższego prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza w populacji pacjentek z HR+ rakiem piersi – RR = 2,03 (95% CI: (1,40; 2,95).

#### Rybocyklikb + IA vs PALB + IA (MONALEESA-7 vs PALOMA-2)

Wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią RBC + IA oraz PALB + IA w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza jak i w ocenie niezależnej komisji,
- wydłużenia przeżycia całkowitego, przy czym wyniki dla grupy PALB + IA pochodziły z badania PALOMA-1,
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza ; porównanie ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji było niemożliwe, ponieważ w badaniach dla porównania RBC + IA vs IA oraz PALB + IA vs IA nie raportowano takich wyników.

## Bezpieczeństwo

### Porównanie bezpośrednie RBC + FLV vs FLV

Dodanie RBC do terapii FLV istotnie statystycznie zwiększało ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym 3. oraz 4. stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym 3. stopnia oraz tych przypisanych do schematu leczenia/podejrzewanych o związek z leczeniem. W grupie RBC + FLV niższy był odsetek pacjentek zaprzestających terapii niezależnie od przyczyny oraz z powodu progresji choroby, natomiast wyższe było ryzyko zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

### Porównanie bezpośrednie RBC + IA vs IA

W ramieniu RBC + IA wyższe niż w ramieniu IA było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz 3. i 4. stopnia. Odsetek pacjentek zaprzestających leczenia z powodu progresji choroby był istotnie statystycznie niższy w grupie RBC + IA w porównaniu z grupą kontrolną.

### Porównanie pośrednie RBC + FLV vs PALB + FLV

W ramieniu RBC + FLV istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych 3. stopnia. Wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii bez względu na przyczynę oraz z powodu zdarzeń niepożądanych.

### Porównanie pośrednie RBC + IA vs TMX

W ramieniu RBC + IA wyższe niż w ramieniu TMX było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. Odsetek pacjentek zaprzestających terapii bez względu na przyczynę był istotnie statystycznie niższy w grupie RBC + IA niż w wśród pacjentek otrzymujących TMX.

### Porównanie pośrednie RBC + IA vs PALB + IA

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią RBC + IA oraz PALB + IA odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów ogółem, a także zaprzestania terapii bez względu na przyczynę oraz z powodu zdarzeń niepożądanych.

### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z ChPL do najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi i najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3/4 (zgłaszany z częstością odpowiednio  $\geq 20\%$  i  $\geq 2\%$ ) w zestawie danych zbiorczych, dla których częstość była wyższa w grupie Kisqali w dowolnym leczeniu skojarzonym niż w grupie placebo w dowolnym leczeniu skojarzonym były odpowiednio zakażenia, neutropenia, leukopenia, ból głowy, kaszel, nudności, uczucie zmęczenia, biegunka, wymioty, zaparcie, łysienie i wysypka oraz zakażenia, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, limfopenia, hipofosfatemia i wymioty.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) ostrzega, że Ibrance (palbociclib), Kisqali (ribociclib) i Verzenio (abemaciclib) stosowane w leczeniu niektórych pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi mogą powodować rzadkie, ale ciężkie zapalenie płuca. Zatwierdzono nowe ostrzeżenia o tym ryzyku w informacji o przepisywanych lekach i ulotce dla pacjenta dla całej klasy tych leków zależnych od cyklin kinazy 4/6 (CDK 4/6). Ogólna korzyść z inhibitorów CDK 4/6 jest nadal większa niż ryzyko, gdy jest stosowana zgodnie z zaleceniami.

Inhibitory CDK 4/6 to klasa leków na receptę, które są stosowane w połączeniu z terapiami hormonalnymi w leczeniu osób dorosłych z dodatnim receptorem hormonu (HR), ludzkim naskórkowym czynnikiem wzrostu 2 (HER2), zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, który rozprzestrzenił się na inne części ciała. Inhibitory CDK 4/6 blokują niektóre cząsteczki zaangażowane




w promowanie wzrostu komórek rakowych. FDA zatwierdziła Ibrance w 2015 r., Kisqali i Verzenio w 2017 r. Wykazano, że inhibitory CDK 4/6 poprawiają przeżycie wolne od progresji.

#### Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, iż brak jest badań bezpośrednio porównujących (typu *head-to-head*) efekty wnioskowaną technologię ze wszystkimi komparatorami.

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 
- Badanie MONALEESA-7 obejmuje stosowanie w ramach HTH jednego z IA (LTR lub ANS) lub TMX. Interwencją ocenianą w ramach niniejszej analizy było skojarzenie RBC + IA, które otrzymywała większość pacjentek włączonych do badania (74%). Co więcej, rodzaj przypisanej HTH, tj. IA lub TMX był jednym z czynników, względem którego przeprowadzono stratyfikację w badaniu, a znaczna większość wyników badania MONALEESA-7 obejmująca skuteczność i bezpieczeństwo terapii jest dostępna dla wnioskowanej interwencji RBC + IA (OS, PFS, odpowiedź na leczenie, toksyczność terapii, ogólna jakość życia pacjentek).
- Brak porównania bezpośredniego z częścią komparatorów (RBC + IA vs TMX, RBC + FLV vs PALB + FLV oraz RBC + IA vs PALB + IA), co spowodowało konieczność przeprowadzenia wnioskowania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera:
  - Odnotowano różnice pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego RBC + IA vs TMX, z których najważniejsze dotyczyły populacji pacjentek (status menopauzalny, HR oraz HER2), definicji punktów końcowych, mediany okresu obserwacji oraz kryteriów oceny progresji choroby. Jednak przeprowadzone analizy w podgrupach odnośnie do HR oraz HER2 wykazały że wyniki badania są spójne zarówno w populacjach ogólnych badań dla TMX jak i w również w populacji pacjentek z rakiem piersi HR+ lub HER2/neu w normie.
  - Odnotowano różnice pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego RBC + FLV vs PALB + FLV. Przyczyną różnic mogły być rozbieżności związane z populacjami pacjentek w badaniach (status menopauzalny, wiek, wcześniejsze leczenie) oraz dostępne okresy obserwacji. Trzeba jednak podkreślić, że badania MONALEESA-3 oraz PALOMA-3 stanowią najlepsze dostępne źródło danych dla RBC i PALB skojarzonych z FLV. A podobne podejście (porównanie pośrednie na bazie badań PALOMA-3 i MONALEESA-3) przyjęto w innych opublikowanych przeglądach systematycznych.

- 

- 

- [REDACTED]
- Brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania rybocyklibu w populacji kobiet [REDACTED];
- Nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności praktycznej.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

### 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 147 024 zł (3 x 49 008 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.*

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono:

- analizę kosztów-użyteczności (CUA) – dla porównania RBC + FLV vs FLV i RBC + IA vs IA/TMX;

• [REDACTED]

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (40 lat) 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. Wyniki dla porównania RBC + FLV względem komparatorów z perspektywy wspólnej są zbieżne z wynikami z perspektywy NFZ dlatego też odstąpiono od ich przedstawiania.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

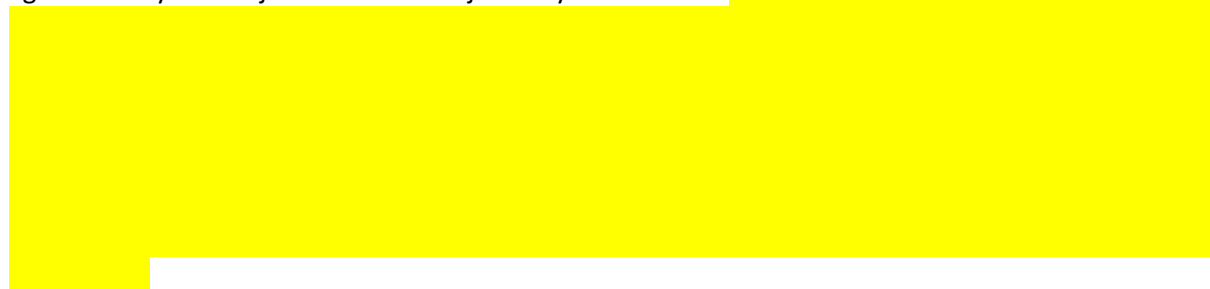
- koszty leków;
- koszty podania;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty kolejnych linii po progresji choroby;
- koszty opieki terminalnej;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.



Uwzględniając powyższe wartości dla ICUR progowa cena zbytu netto uwzględniając aktualny próg opłacalności wynosi:

- [redacted] – dla porównania RBC + FLV vs FLV:
- [redacted] – dla porównania RBC + IA vs IA:
- [redacted] - dla porównania RBC + IA vs TMX.

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości [redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]


[Redacted text block]

### Ograniczenia

Tak jak w przypadku analizy klinicznej, kluczowym ograniczeniem jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami. Dodatkowo należy mieć na uwadze różnice dotyczące populacji wnioskowanej i populacji włączonej do ww. badań oraz heterogeniczność badań w zakresie populacji dla porównań RBC+FLV vs PALB+FLV i RBC+IA vs PALB+IA.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- Parametry dotyczące PFS, przeżycia po progresji (PPS – ang. *post-progression survival*), OS oraz TTD dla porównywanych interwencji określono na podstawie danych z badań klinicznych. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywotnym konieczna była ich ekstrapolacja.
- Dla porównania RBC + IA względem TMX wykorzystano dane kliniczne zaimplementowane do oryginalnego modelu. Dla porównania schematów leczenia z RBC względem schematów leczenia z PALB przyjęto taką samą skuteczność dla interwencji i komparatora na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie stanowią ograniczenia niniejszej analizy.
- W analizie uwzględniono rozpowszechnienie hormonoterapii oraz chemioterapii stosowanych w kolejnej linii terapii po niepowodzeniu interwencji/komparatora. Nie określono rozpowszechnienia dalszych linii terapii ze względu na mnogość możliwych opcji terapeutycznych oraz ich zbieżność z opcjami uwzględnionymi w obliczeniach. Ze względu na konstrukcję modelu uwzględnienie terapii po progresji choroby wpływa wyłącznie na ponoszone koszty (leki, podanie, monitorowanie), nie ma natomiast znaczenia dla parametrów dotyczących skuteczności i tym samym nie przekłada się na wyniki w zakresie LY oraz QALY. W celu określenia kosztu terapii po progresji choroby wykorzystano m.in. dane z analizy dla ewerolimusu ocenianej przez Agencję, która dotyczyła populacji chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej.

- użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych z badań klinicznych MONALEESA-3 i MONALEESA-7, różnicując użyteczności w zależności od zastosowanej terapii. W ten sposób uwzględniono spadek jakości życia związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Dla PALB przyjęto użyteczności na poziomie wartości właściwych dla RBC, pośrednio zrównując obie terapie również w zakresie spadku użyteczności z powodu występowania zdarzeń niepożądanych. Podobne ograniczenie dotyczy terapii TMX, dla której przyjęto użyteczności właściwe dla IA.
- Do wyznaczenia ceny efektywnej rybocyklibu oraz palbocyklibu konieczne było wykorzystanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet. Tym samym wszelkie ograniczenia analizy wpływu na budżet, mające wpływ na obliczoną cenę efektywną, przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- W analizie koszty po progresji naliczono od momentu wystąpienia progresji do końca życia, zgodnie z modelem oryginalnym. Koszty uwzględnione po wystąpieniu progresji choroby mają niewielki wpływ na wyniki, co wykazano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.
- 
- Użyteczności pochodzące z poziomu pacjenta przeliczono na użyteczności w skali EQ-5D-3L z wykorzystaniem brytyjskich norm użyteczności lub przeliczono na użyteczności w skali EQ-5D-5L z wykorzystaniem kanadyjskich norm użyteczności. Nie wyjaśniono przyczyny zastosowania odmiennych norm użyteczności. Nie rozważano także wykorzystania polskich norm użyteczności.

**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 2019 r., poz. 784 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 związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej badań RCT wskazujących na przewagę:

- RBC + FLV w porównaniu do schematu PALB + FLV;
- RBC + IA w porównaniu do schematu PALB + IA;
- RBC + IA w porównaniu do TMX

zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.





## 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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika oraz wspólnej. Aktualnie Kisqali jest refundowany w ramach obowiązującego programu lekowego B.9., tj:

- potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi,
  - rak piersi uogólniony lub
  - miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania;
- kobiety po menopauzie (wiek  $\geq 55$  lat i co najmniej rok od ostatniej miesiączki lub wiek  $< 55$  lat i stężenie estradiolu  $< 20$  pg/ml lub stan po obustronnym usunięciu jajników);
- udokumentowana obecność receptorów estrogenowych (ER+) i/lub progesteronowych (PR+);
- udokumentowany brak nadekspresji 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));
- brak wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi;
- stan sprawności 0-1 wg WHO.

W przypadku pozytywnej decyzji RBC będzie finansowany w populacji docelowej w ramach PL w części populacji z rakiem piersi, w której lek ten obecnie nie jest refundowany, tj.

[Redacted text]





ankietowego. Uwzględnione dane posiadają pewne ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wyniki analizy. Jednocześnie w oszacowaniu przyjęto podejście konserwatywne, zawyżające oszacowaną wielkość populacji docelowej. Przeprowadzono także analizę wrażliwości w tym zakresie.

- Rozpowszechnienie RBC oraz pozostałych terapii stosowanych w leczeniu pacjentek z populacji docelowej określono na podstawie wyników badania ankietowego. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Udziały leków z grupy IA oraz TMX określono na podstawie danych sprzedażowych, odnoszących się do populacji szerszej niż określona w niniejszej analizie. Ze względu na niski koszt miesięcznej terapii tymi lekami założenie to nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.
- U pacjentek stosujących terapię RBC możliwe jest zmniejszenie dawki w trakcie leczenia. Decyzja podejmowana jest indywidualnie w zależności od stanu zdrowia pacjenta. W obliczeniach uwzględniono dane z badania klinicznego dotyczące odsetków pacjentów otrzymujących poszczególne dawki w kolejnych cyklach leczenia. Rzeczywiste zużycie w populacji docelowej może być odmienne od uwzględnionego w analizie.
- U pacjentek leczonych PALB, u których wystąpiły objawy nietolerancji leczenia, może być konieczne zmniejszenie dawki leku. W analizie nie zostały uwzględnione obliczenia w tym zakresie z uwagi na fakt, że redukcja dawki PALB wiąże się z koniecznością zakupu nowego opakowania preparatu Ibrance (o mniejszej dawce jednostkowej), a koszt wydanej pacjentowi niewykorzystanej części opakowania, które było dotychczas stosowane, ponosi płatnik. Przyjęte założenie jest zatem konserwatywne, jednocześnie jego wpływ na wyniki analizy jest niewielki.
- Przyjęto, że w skład CTH, będącej alternatywą do ocenianej technologią stosowaną u pacjentek z populacji docelowej, wchodzi te same schematy, co w skład CTH stosowanej po progresji choroby określonej na podstawie założeń analizy ekonomicznej. W świetle braku alternatywnych danych dotyczących terapii stosowanych w ramach CTH w leczeniu zaawansowanego raka piersi w Polsce wykorzystane dane cechują się maksymalnym możliwym poziomem wiarygodności.
- W analizie utożsamiono efektywność schematów zawierających NSAI (RBC + NSAI + GOS, NSAI + GOS) określoną na podstawie wyników z badań klinicznych z efektywnością odpowiednich schematów zawierających IA (odpowiednio RBC + IA + GOS, IA + GOS), co zostało podyktowane wnioskami z analizy klinicznej wskazującymi, że nie ma różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi lekami z grupy IA (LTR, ANS, eksemestan).
- Wyniki analizy ekonomicznej dla schematów placebo + IA + GOS oraz placebo + FLV przyjęto w analizie BIA dla schematów IA+ GOS oraz monoterapii FLV.
- Ze względu na brak rozróżnienia w modelu ekonomicznym efektywności terapii stosowanych w I i II linii leczenia zaawansowanego raka piersi, w analizie BIA przypisano te same odsetki pacjentów pozostających w wyróżnionych stanach zdrowia zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej dla danego schematu niezależnie od linii leczenia.
- Ze względu na brak danych dotyczących odsetków pacjentów pozostających w wyróżnionych stanach zdrowia dla terapii FLV + GOS w populacji pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym oraz IA i TMX w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym, przyjęto dla nich te same wartości co dla schematów odpowiednio FLV w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym oraz IA + GOS i TMX + GOS w populacji pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym.
- W związku z wykorzystaniem w analizie BIA wyników analizy ekonomicznej ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy BIA.

- W analizie przyjęto, że rok ma 13 cykli 28-dniowych, co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

### **Uwagi do programu lekowego**

Brak uwag.

### **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.*

Celem analizy jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Kisqali (RBC, rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV) lub z inhibitorem aromatazy (IA) stosowanego w leczeniu kobiet z HER2-ujemnym (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*), hormonowrażliwym, uogólnionym (przerzutowym) lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi.”

Wygenerowane potencjalne oszczędności pozwolą na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w wariantcie analizy wpływu na budżet z RSS wydatki płatnika wynikające z refundacji preparatu Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Na podstawie najnowszych wytycznych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2018;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019;
- European School of Oncology (ESO) – European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018;

można wskazać, że schematy oparte na inhibitorach CDK 4/6 (w tym rybocyklibie), są preferowanymi opcjami leczenia w populacji pacjentek zgodnej ze złożonym wnioskiem refundacyjnym. W rekomendacjach wydanych wcześniej (American Society of Clinical Oncology 2016) nie odniesiono się do terapii rybocyklibem, jednakże zaleca się w nich stosowanie palbocyklibu – leku z grupy inhibitorów CDK 4/6. Należy zaznaczyć, iż Kisqali (rybocyklib) został pierwotnie zarejestrowany przez EMA 22.08.2017 r. Wytyczne ESO-ESMO 2018 opublikowano 19.07.2018 r., tj. przed poszerzeniem wskazań rejestracyjnych przez EMA (17.12.2018 r.).

Ponadto we wszystkich odnalezionych wytycznych zaleca się ablację lub supresję jajników u kobiet przed menopauzą i prowadzenie terapii tożsamej jak dla kobiet po menopauzie, w której to populacji przeprowadzono największą ilość badań klinicznych.

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne 6 organizacji:

- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2019;
- Haute Autorité de santé (HAS) 2019;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2019
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2018

W sprecyzowanych wskazaniach pozytywne rekomendacje dla leku Kisqali wydało francuskie HAS, angielskie NICE oraz szkockie SMC. W dokumentach IQWiG z 2019 r. wskazano, iż dodatkowa korzyść, dla większości ocenianych wskazań, nie została udowodniona. NCPE w wyniku szybkiego przeglądu nie zaleca, aby rybocyklib był brany pod uwagę w celu objęcia refundacją po zaproponowanej cenie. Dodatkowo na stronie AWMSG odnaleziono informację, że produkt Kisqali spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Kisqali (rybocyklib) 200 mg jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Cypr, Czechy, Hiszpania, Holandia, Islandia, Łotwa, Niemcy, Wielka Brytania. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Lek jest finansowany w jednym kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita* – na Łotwie.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.11.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1279.2019.29.MO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”
2. Raport nr OT.4331.67.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna