



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane, 200 mg, 63 tabl., kod EAN: 05909991336769, w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów CDK 4/6, grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia jego ceny.

Rada, uznaje za zasadne objęcie leku refundacją jedynie po obniżeniu ceny leku poniżej ceny jego głównego komparatora.

Rada nie zgłasza uwag do zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.

Rada nie zgłasza uwag do zapisów programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Problem zdrowotny

W Polsce średnia zapadalność na raka piersi od początku lat 80-tych XX wieku wzrasta we wszystkich grupach wiekowych kobiet. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet.

Ważnym czynnikiem predykcyjnym u chorych na raka piersi jest stan receptorów steroidowych (ER i PgR). Chore bez ekspresji ER i PgR są niepodatne na leczenie hormonalne, natomiast ich ekspresja wiąże się z mniejszą wrażliwością na chemioterapię i lepszym rokowaniem.

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).

Produkt Kisqali jest zarejestrowany 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).

Produkt leczniczy Kisqali był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT. W 2019 roku Agencja uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kisqali (rybocyklib), w raku piersi, w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego, pod warunkiem stosowania u chorych w dobrym stanie ogólnym, z rakiem zaawansowanym, obecnością receptorów

W 2018 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie Kisqali w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)” Program lekowy B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” dotyczył leczenia zaawansowanego raka piersi rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy u kobiet w wieku pomenopauzalnym. W swojej opinii Agencja nie rekomendowała objęcia refundacją rybocyklibu, uzasadniając, że dostępne dowody naukowe, nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych rybocyklibu w opiniowanym wskazaniu. 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.

Dowody naukowe

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Kisqali® (RBC, rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV, ang. fulvestrant) lub z inhibitorem aromatazy (IA) stosowanego w leczeniu kobiet z HER2-ujemnym (ang. human epidermal growth factor receptor 2), hormonowrażliwym (HR+), uogólnionym (przerzutowym) lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi.

W analizie wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa rybocyklibu (RBC) uwzględniono następujące badania:

- W zakresie zastosowania rybocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV) - randomizowane badanie kliniczne – MONALEESA-3
- W zakresie zastosowania rybocyklinu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) - randomizowane badanie - MONALEESA-7

Porównanie bezpośrednio RBC + FLV vs FLV

Wykazano przewagę RBC + 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 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 różnic pomiędzy grupami odnośnie do jakości życia.

Porównanie pośrednie RBC + FLV vs PALB + FLV

Wykazano brak 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.

Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami odnośnie do jakości życia, jednak porównanie to ze względu na dostępność danych było możliwe w oparciu o kilka pojedynczych punktów końcowych.

Porównanie bezpośrednie RBC + IA vs IA

Wykazano IS przewagę RBC + IA nad IA w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza, jak [REDACTED],
- wydłużenia przeżycia całkowitego,
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza.

Wykazano przewagę terapii RBC + IA nad IA w odniesieniu do wydłużenia czasu do pogorszenia jakości życia (mediana była dłuższa o co najmniej 10%).

Porównanie pośrednie RBC + IA vs TMX

Wykazano istotną statystycznie przewagę RBC + IA nad TMX w odniesieniu do:

- 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.

Nie oceniano jakości życia pacjentek.

Porównanie pośrednie RBC + IA vs PALB + IA

Wykazano brak IS 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,
- ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza.

Nie oceniano jakości życia pacjentek.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie RBC + FLV vs FLV

Dodanie RBC do terapii FLV IS zwiększało ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym 3 i 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 pośrednie RBC + FLV vs PALB + FLV

W ramieniu RBC + FLV wyższe było ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych 3. stopnia. Wykazano brak różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii bez względu na przyczynę oraz 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 niższy w grupie RBC + IA w porównaniu z grupą kontrolną.

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 niższy w grupie RBC + IA niż w wśród pacjentek otrzymujących TMX.

Porównanie pośrednie RBC + IA vs PALB + IA

Nie wykazano 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.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi i najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3/4 (zgłaszanymi 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.

Problem ekonomiczny

Refundacja produktu leczniczego: Kisqali (rybocyklib) jest do zaakceptowania jedynie w wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS.

Analiza wpływu na budżet wykazała [redacted] w wyniku objęcia refundacją wnioskowanego leku. Należy podkreślić, że wyniki oceny wpływu wprowadzenia wnioskowanej refundacji dla rybocyklibu obarczone są znaczną niepewnością, dotyczącą liczebności populacji docelowej, a także założeń przejęcia rynku przez wnioskowaną interwencję. Biorąc pod uwagę koszty terapii alternatywnych stosowanych w leczeniu raka piersi w Polsce, wyniki analizy wpływu na budżet zależą przede wszystkim od rozpowszechnienia terapii inhibitorami

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest udowodniona skuteczność kliniczna terapii rybocyklibem. Należy podkreślić, że w analizie pośredniej wyników badań klinicznych nie wykazano przewagi ocenianej terapii w stosunku do zastosowania innych inhibitorów CDK 4/6.

Uwagi Rady

Rada podkreśla konieczność ujednolicenia zasad leczenia raka piersi.

Rada uważa za niedopuszczalne, zaproponowane przez Wnioskodawcę, utajnienie kluczowych informacji klinicznych.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr OT.4331.67.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Kisqali (rybocyklid) w ramach programu lekowego: B.9. »Leczenie raka piersi (ICD 10 C50)«”; Data ukończenia: 17.01.2020.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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