



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 26/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane á 200 mg, we wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym.

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Kisqali nie podlegał dotychczas ocenie Agencji we wskazaniu rak piersi – rozsiew do kości w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym.

W 2018 i 2019 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie Kisqali w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem u kobiet w wieku przed / około / po menopauzalnym w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi” (ICD-10 C50)” (AWA nr OT.4331.67.2019 i OT.4331.37.2018, zlecenie nr 288/2019 i 174/2018 w BIP Agencji).

Ponadto w 2019 roku przedmiotem oceny Agencji było zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), tabletki á 200 mg we wskazaniu rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (raport nr OT.422.83.2019, zlecenie nr 222/2019 w BIP Agencji).

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. 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

Dodatkowe informacje na temat pacjentki, której dotyczy zlecenia: wiek pacjentki 59 lat, dotychczasowe leczenie: AC/ paklitaksel, leczenie chirurgiczne, radioterapia, hormonoterapia (tamoxifen); ze względu na ilość linii leczenia oraz zmiany w kościach pacjentka nie kwalifikuje się do leczenia inhibitorami CDK4/6 w ramach programu lekowego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W badaniu MONALEESA-2 zastosowanie rybocyklibu (RBC) w skojarzeniu z letrozolem (LTR) nie wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu do leczenia letrozolem w monoterapii. Nie obserwowano również istotnych statystycznie i klinicznie różnic w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BR23. Stosowanie schematu RBC + LTR wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby w porównaniu z grupą stosującą LTR.

W badaniu MONALEESA-2 stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść schematu RBC + LTR w odsetku 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 porównaniu do monoterapii LTR. Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic. W badaniu MONALEESA-2 przerzuty wyłącznie do kości miało 69 (20,7%) pacjentów w grupie RBC i 78 (23,4%) pacjentów w grupie PLC. Stosowanie schematu RBC + LTR nie wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby w porównaniu z grupą stosującą LTR: [HR = 0,69 (95%CI: 0,38; 1,25)] – Hortobagyi 2016; [HR = 0,64 (95%CI: 0,39; 1,05)] – Hortobagyi 2018.

W kolejnym ocenianym badaniu klinicznym (MONALEESA-3) wykazano przewagę stosowania RBC + fulwestrant (FLV) nad FLV w odniesieniu do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby, wydłużenia przeżycia wolnego

od progresji choroby w terapii I linii, w terapii II linii oraz w terapii wczesnego nawrotu, wydłużenia przeżycia całkowitego oraz ogólnej odpowiedzi na leczenie. W badaniu MONALEESA-3 przerzuty wyłącznie do kości miało 21,3% pacjentów w grupie RBC + FLV i 21,1% pacjentów w grupie PLC + FLV. W wyniku przeprowadzonych w badaniu MONALEESA-3 analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji pomiędzy analizowanymi podgrupami. Oznacza to, że przewaga terapii RBC + FLV nad FLV w zakresie przeżycia całkowitego dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności lub braku analizowanych charakterystyk. Należy podkreślić, że do badania MONALEESA-3 włączono kobiety w wieku pomenopauzalnym z zaawansowanym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, nieleczonych wcześniej terapią hormonalną lub leczonych tylko jednym rzutem leczenia hormonalnego. W związku z tym populacja badania MONALEESA-3 nie w pełni odpowiada populacji zdefiniowanej w zleceniu MZ.

Bezpieczeństwo stosowania

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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy 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. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji w związku z tym można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna. W opinii eksperta zwraca uwagę informacja, że trudno ocenić jednoznacznie relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku, ponieważ brak jest danych klinicznych odnoszących się do stosowania tej terapii w grupie chorych, u których wyczerpano już możliwości leczenia hormonalnego.

Konkurencyjność cenowa

Produkt leczniczy Kisqali (rybocyklib) jest refundowany w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”, u kobiet po menopauzie z potwierdzonym histologicznie zaawansowanym rakiem piersi bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi. Razem ze Zleceniem MZ wskazano, iż pacjentka nie kwalifikuje się do leczenia inhibitorami CDK4/6 w ramach programu lekowego ze względu na ilość linii leczenia oraz zmiany w kościach. Należy podkreślić jednak, że refundacja w ramach programu lekowego, produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), została zaakceptowana jedynie w wariantcie uwzględniającym zaproponowany w programie lekowym RSS.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Roczny koszt terapii Kisqali (rybocyklib) jest bardzo wysoki. Należy podkreślić, że przytaczane w analizie szacunki obarczone są bardzo dużą niepewnością zarówno z uwagi na niepewność w oszacowaniu liczby pacjentów jak i ceny leku.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Jako komparatory dla rybocyklibu wybrano palbocyklib oraz abemacyklib. Są one wskazywane obok rybocyklibu, jako leki z grupy inhibitorów CDK 4/6, we wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych wydanych po dacie rejestracji preparatu Kisqali (rybocyklib) przez EMA 22 sierpnia 2017 r. (PTOK 2018, NCCN 2020, ESO-ESMO 2018). W wytycznych tych nie wskazuje się na wybrany lek z grupy inhibitorów CDK 4/6, który byłby najskuteczniejszy lub wykazywałby najlepszy profil bezpieczeństwa.

Założono, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących abemacyklib, palbocyklib i rybocyklib w leczeniu zaawansowanego raka piersi.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym za niezasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kisqali (rybocyklib), we wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) jest brak jednoznacznych dowodów naukowych skuteczności tej terapii u pacjentek, u których wcześniej wyczerpała się skuteczność stosowania hormonoterapii.

Uwagi Rady

Ocena technologii w ramach dostępu ratunkowego nie obejmuje analizy efektywności kosztowej interwencji. Wątpliwości Rady budzi podejmowanie decyzji o zasadności finansowania tej terapii ze środków publicznych w sytuacji

dużej niepewności co do rzeczywistych kosztów jej stosowania oraz potencjalnie bardzo wysokiego obciążenia płatnika publicznego.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych nr: OT.422.5.2020 „Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym”. Data ukończenia: 30 stycznia 2020 r.