

## Opinia nr 13/2020

z dnia 13 lutego 2020 r.

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

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym za zasadne.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono dwa badania dotyczące terapii skojarzone z udziałem rybocyklibu. Badanie MONALEESA-2 dotyczące stosowania rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem oraz MONALEESA-3 gdzie rybocyklib stosowany był z fulwestrantem. W pierwszym z wymienionych badań w grupie interwencji zaobserwowano wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (w ocenie badacza) o ok. 9 miesięcy – mediany wynosiły 25,3 vs 16,0 miesięcy. Dodatkowo zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji 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 rybocyklibu i 78 (23,4%) pacjentów w grupie placebo. Zgodnie z przedstawionymi wynikami

w analizowanym okresie obserwacji progresję zaobserwowano odpowiednio u 37% vs 59% pacjentów. Wynik ten nie był istotny statystycznie .

W badaniu MONALEESA-3 wykazano, że stosowanie interwencji względem komparatora przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia o ok 7,8 msc wolnego od progresji (dla mediany okresu obserwacji 39,4 msc w populacji ogólnej). Dodatkowo stosowanie omawianego schematu wiązało się z wydłużeniem przeżycia całkowitego w populacji ogólnej oraz wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie. Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie w m.in. w zakresie: odpowiedzi całkowitej, jakości życia.

W badaniu MONALEESA-3 przerzuty wyłącznie do kości miało 102 (21,3%) pacjentów w grupie omawianej technologii i 51 (21,1%) pacjentów w grupie placebo. W wyniku przeprowadzonych w badaniu MONALEESA-3 analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji pomiędzy analizowanymi podgrupami. Oznacza to, że przewaga terapii w zakresie przeżycia całkowitego dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności lub braku analizowanych charakterystyk. Jednakże biorąc pod uwagę pacjentów z przerzutami jedynie do kości, zgony w ramach analizowanego okresu obserwacji, zanotowano odpowiednio u 62,6% vs 43,1%. Wynik ten nie był istotny statystycznie.

Przeprowadzona w ramach badania MONALEESA-3 analiza warstwowa dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) wykazała przewagę omawianego schematu nad monoterapią w większości analizowanych podgrupach. W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych stwierdzono interakcję pomiędzy podgrupami w zależności od obecności przerzutów wyłącznie do kości wskazującą na potencjalnie większy efekt zdrowotny w populacji pacjentek, u których stwierdzono obecność przerzutów wyłącznie do kości, jednocześnie należy zwrócić uwagę, że w obu podgrupach wyniki porównania były istotne statystycznie.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, że schematy oparte na inhibitorach CDK 4/6 (w tym rybocyklibie), są preferowanymi opcjami leczenia w ramach wnioskowanej populacji.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Zgodnie ze zleceniem rybocyklib miałby być zastosowany w populacji pacjentów, u których zastosowano:

- antracyklina i cyklofosfamid/ paklitaksel,
- leczenie chirurgiczne,
- radioterapia,
- hormonoterapia (tamoxifen).

Mając na względzie ilość linii leczenia oraz zmiany w kościach wnioskowana populacja nie kwalifikuje się do leczenia inhibitorami CDK4/6 w ramach programu lekowego.

## Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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).

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

Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy oraz warunkują celowość zastosowania terapii anty-HER2.

Naciekanie przez nowotwór okotoguzowych naczyń chłonnych i żylnych stanowi niezależny niekorzystny czynnik rokowniczy, bez względu na obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych.

W ostatnich latach wykazano rokownicze znaczenie wielu molekularnych czynników – najbardziej obiecująca jest wartość rokownicza i predykcyjna tak zwanych profili molekularnych, oznaczanych przy zastosowaniu różnych technologii. Metody te mogą dostarczyć istotnych informacji uzupełniających wynik badania patomorfologicznego (szczególnie dotyczących celowości zastosowania CTH oprócz HTH u chorych na hormonozależne raki).

## Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne obok rybocyklibu wymieniają palbocyklib oraz abemacyklib. Są one wskazywane, 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. W wytycznych tych nie wskazuje się na wybrany lek z grupy inhibitorów CDK 4/6, który byłby najskuteczniejszy lub wykazywałby najlepszy profil bezpieczeństwa.

Palbocyklib oraz abemacyklib, a także rybocyklib, są zarejestrowane w leczeniu HR+, HER2-, raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub w skojarzeniu z fulwestrantem, u kobiet w wieku pomenopauzalnym w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego lub po uprzedniej hormonoterapii.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

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 wskazanie zawiera się w powyższym.

## Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach analizy klinicznej przedstawiono dwa pierwotne badania z randomizacją:

- RCT MONALEESA-2 (Hortobagyi 2016, Hortobagyi 2018) porównujące RBC (rybocyklid) w skojarzeniu z LTR (letrozol) z PLC w skojarzeniu z LTR. Dane do 1. analizy pośredniej - mediana okresu obserwacji wyniosła 15,3 mies., dane do 2. analizy pośredniej - mediana okresu obserwacji wyniosła 26,4 mies. Do badania włączono 668 pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego oceniono wg narzędzia Cochrane Collaboration jako niskie dla wszystkich domen
- RCT MONALEESA-3 (Slamon 2018, Slamon 2019) porównujące RBC w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV) z PLC w skojarzeniu z FLV. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 20,4 mies. Ryzyko błędu systematycznego oceniono wg narzędzia Cochrane Collaboration jako niskie dla większości domen. Jedynie dla selektywnej prezentacji wyników ryzyko zostało ocenione jako niejasne. Do badania włączono 726 pacjentów:
  - RBC + FLV: 484
  - PLC + FLV: 242.

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.

Dodatkowo w celu oceny efektywności użyto następujących parametrów:

- HR – ang. *hazard ratio* – iloraz hazardów;
- RR – ang. *relative risk* – ryzyko względne;
- NNT – ang. *number needed to treat* – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby u jednego pacjenta wystąpił korzystny punkt końcowy w określonym horyzoncie czasowym, przy czym im niższa jest wartość parametru NNT, tym daną interwencję cechuje wyższa skuteczność;
- NNH – ang. *number needed to harm* – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby u jednego pacjenta wystąpił niekorzystny punkt końcowy w określonym horyzoncie czasowym, przy czym im niższa jest wartość parametru NNH, tym daną interwencję cechuje gorsze bezpieczeństwo.

### Skuteczność kliniczna

#### RBC+LTR vs PLC+LTR (MONALEESA-2)

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

- wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS):

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

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

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

Analiza w podgrupach wykazała, że:

- 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.

#### 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):

- wydłużenia 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);
- wydłużenia 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);
- wyższego prawdopodobieństwa 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)
- wyższego prawdopodobieństwa 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.

Analiza w podgrupach wykazała, że:

- 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 charakterystyki. Jednakże biorąc pod uwagę pacjentów z przerzutami jedynie do kości zgony w ramach analizowanego obserwacji zanotowano odpowiednio u 26,5% vs 43,1%. Wynik ten nie był istotny statystycznie.
- przeprowadzona w ramach badania MONALEESA-3 analiza warstwowa dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) wykazała przewagę RBC+FLV nad FLV w większości analizowanych podgrupach. W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych stwierdzono interakcję pomiędzy podgrupami w zależności od obecności przerzutów wyłącznie do kości ( $p = 0,043$ ) wskazującą na potencjalnie większy efekt zdrowotny w populacji pacjentek u których stwierdzono obecność przerzutów wyłącznie do kości, jednocześnie należy zwrócić uwagę, że w obu podgrupach wyniki dla porównania RBC + FLV vs FLV był istotny statystycznie ([HR=0,379 (95%CI: 0,234; 0,613)] – dla podgrupy pacjentek z przerzutami wyłącznie do kości).

## Bezpieczeństwo

### RBC+LTR vs PLC+LTR (MONALEESA-2)

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

- zdarzeń niepożądanych (AE – ang. *adverse events*) 3. stopnia,
- AE 4. stopnia,
- AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem,
- AE prowadzące do zaprzestania terapii (w tym dla AE 3. stopnia oraz AE 4. stopnia),
- AE prowadzące do tymczasowego przerwania terapii lub dostosowania dawki leku (w tym dla AE 3. stopnia oraz AE 4. stopnia),
- SAE ogółem (w tym dla AE 4. stopnia),
- SAE uznane za związane z leczeniem.

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

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

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

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.

Zgodnie z ChPL do 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.

### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Produkt 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).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach (w tym we wnioskowanym wskazaniu), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Brak jest badań porównujących bezpośrednio (*head to head*) skuteczność i bezpieczeństwo rybocyklibu z innymi inhibitorami CDK 4/6 (abemacyklib, palbocyklib) w populacji pacjentek z rakiem piersi w okresie pomenopauzalnym po zastosowaniu leczenia systemowego.
- 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.
- Wyodrębnienia poszczególnych subgrup (w tym pacjentów z przerzutami do kości) w badaniu MONALEESA-2 dokonano bez stratyfikacji (analiza podgrup). Oznacza to, że przydział do poszczególnych grup nie uwzględniał tych czynników i przydział był losowy. Czego efektem były nierówne proporcje;
- Brak jest długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania rybocyklibu w populacji kobiet w wieku pomenopauzalnym.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

##### Palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu z letrozolem w skojarzeniu z placebo oceniano w badaniu PALOMA-2. Do badania włączono 666 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła 23 miesiące.

Zgodnie z wynikami stosowanie palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu z letrozolem w skojarzeniu z placebo wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS – HR = 0,576 (95% CI: 0,46; 0,72)

Biorąc pod uwagę dane uzyskane do dnia zaprzestania ich gromadzenia tj. 31 maja 2017, zmniejszenie ryzyka w dalszym ciągu utrzymywało się w następujących podgrupach:

- u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych [HR = 0,62 (95% CI: 0,47; 0,81), mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mPFS) 19,3 wobec 12,3 miesiąca],
- u pacjentek bez przerzutów do narządów trzewnych [HR = 0,50 (95% CI: 0,37, 0,67), mediana PFS = 35,9 miesiąca wobec 17,0 miesięcy],
- u pacjentek z przerzutami jedynie do kości [HR = 0,41 (95% CI: 0,26; 0,63], mPFS = 36,2 miesiąca wobec 11,2 miesiąca],
- u pacjentek bez przerzutów jedynie do kości [HR 0,62 (95% CI: 0,50; 0,78), mPFS = 24,2 miesiąca wobec 14,5 miesiąca].

##### Palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do fulwestrantu w skojarzeniu z placebo oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym PALOMA-3 z udziałem kobiet z HR-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym nowotworem piersi nie podlegającym resekcji



lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, niezależnie od ich statusu menopauzalnego, u których progresja choroby nastąpiła po wcześniejszej hormonoterapii w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub leczenia choroby z przerzutami. Do badania włączono 521 kobiet.

Zgodnie z wynikami stosowanie palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu z fulwestrantem w skojarzeniu z placebo wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS o 6,6 msc– HR= 0,497 (95% CI: 0,0,398; 0,620).

Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach pacjentek zdefiniowanych za pomocą czynników stratyfikacji i charakterystyki wyjściowej. Taki efekt był zauważalny:

- u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym (HR = 0,46 [95% CI: 0,28;0,75]),
- u kobiet w okresie pomenopauzalnym (HR = 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]),
- u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych (HR = 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]),
- u pacjentek bez przerzutów do narządów trzewnych (HR = 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]).

#### Abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Verzenios stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (anastrozolem lub letrozolem) oceniano w badaniu MONARCH 3 prowadzonym u kobiet chorych na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, które nie stosowały wcześniej leczenia systemowego z powodu tej choroby.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) był istotnie wydłużony w grupie leczonej produktem Verzenios stosowanym w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (AI), HR=0,540 [95% CI, 0,418 do 0,698]); mediana PFS wyniosła:

- 28,18 miesiąca w grupie leczonej produktem Verzenios stosowanym w skojarzeniu z AI
- 14,76 miesiąca w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z AI.

Dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego w chwili przeprowadzania końcowej analizy PFS (93 zdarzenia odnotowane w obydwu grupach leczenia) były niepełne. Wartość HR wyniosła 1,057 (95% CI: 0,683; 1,633), p=0,8017.

W szeregu określonych z góry analiz PFS w podgrupach wykazano wyniki zgodne we wszystkich podgrupach pacjentek, w tym w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wieku (<65 lub ≥65 lat), umiejscowienia zmian chorobowych, rodzaju zmian w chorobie zaawansowanej (pierwsze przerzuty lub wznowa pod postacią przerzutów lub wznowa miejscowa), obecności mierzalnych zmian chorobowych, statusu ekspresji receptora progesteronowego oraz wyjściowego stanu sprawności ogólnej wg ECOG. Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu stwierdzono:

- u pacjentek z masywnym rozsiewem choroby z zajęciem narządów mięsnych (HR = 0,567 [95% CI: 0,407; 0,789]), mediana PFS 21,6 miesiąca w porównaniu z 14,0 miesiącami;
- u pacjentek z przerzutami tylko w kościach (HR = 0,565, [95% CI: 0,306; 1,044]);
- u pacjentek z mierzalnymi zmianami chorobowymi (HR = 0,517 [95% CI: 0,392; 0,681]).

#### Abemacyklib stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Verzenios stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem oceniano w badaniu MONARCH 2 u kobiet chorych na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.



## **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego. Według opinii eksperta klinicznego liczebność populacji docelowej wyniesie około 1 000 pacjentek („Możemy założyć że rocznie na raka piersi zapada 18 tys. osób, ok 2 tys. ma chorobę w IV stopniu zaawansowania. ok 14 tys. osób ma chorobę z ekspresją receptorów estrogenowych, ok 1 tys. ma zmiany przerzutowe w kościach.”)

Obliczenia dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leków oszacowane w rozdziale „Konkurencyjność cenowa”. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego kosztu oraz wielkości populacji.

Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt (wartość brutto na podstawie Zlecenia MZ) leczenia rybocyklibem wyniesie:

- [REDAKTOWANE] (w skali 3 miesięcy)
- [REDAKTOWANE] (w skali 1 roku).

## **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 Zleceniem MZ.

W rekomendacjach wydanych wcześniej (ASCO 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 w wytycznych zaleca się dodatkowo stosowanie bisfosfonianów i denosumabu (PTOK 2018, NCCN 2020 i ESO-ESMO 2018) w przypadku pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i przerzutami do kości.

## **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 14.01.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.57.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie 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 oraz Raportu 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. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych