



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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**

Nr: OT.422.5.2020

Data ukończenia: 30 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.; Eli Lilly Polska Sp. z o.o.).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.; Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
CDK 4/6	inhibitory kinaz zależnych od cyklin 4 i 6 (ang. cyclin dependent kinase 4/6)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CTH	chemioterapia (ang. chemotherapy)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC	Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
ER	receptor estrogenowy
ER+/-	obecność/brak receptorów estrogenowych
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. Human Epidermal Growth Factor Type 2)
HER2-	Brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HR+	Obecność receptorów hormonalnych (ang. Hormone receptor positive)
HTH	hormonoterapia (hormonotherapy)
IA	Inhibitory aromatazy
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat Analysis)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentek, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczebność grupy
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ns-IA, NSAI	niesteroidowe inhibitory aromatazy
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
p	poziom istotności statystycznej (wartość p)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
PR	Receptor progesteronowy
PR+/-	obecność/brak receptorów progesteronowych
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RECIST	kryteria odpowiedzi oceny na leczenie antynowotworowe (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa 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.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	12
4. Problem decyzyjny	15
4.1. Problem zdrowotny.....	15
4.2. Technologia wnioskowana	16
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii.....	16
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	17
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....	17
6. Wyniki.....	19
6.1. Badania pierwotne.....	19
6.1.1. Analiza skuteczności	19
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	20
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	20
6.2.2. Ocena jakości badań.....	21
6.3. Analiza skuteczności	23
7. Bezpieczeństwo stosowania	35
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	40
9. Konkurencyjność cenowa	41
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	43
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	44
12. Opinie ekspertów.....	57
13. Piśmiennictwo	58
14. Załączniki.....	60
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji	60
14.2. Diagram selekcji badań	61

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego: 14.01.2020 r., PLD.4530.57.2020.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane á 200 mg,
 - Wnioskowane wskazanie:
 - rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym
-

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ brutto za opakowanie
(wraz ze Zleceniem MZ przedstawiono informację wyłącznie na temat wartości brutto wnioskowanej terapii)

Wniosek złożony na 3 opakowania á 63 tabletek (189 tabletek) / 3 miesiące terapii

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem PLD.4530.57.2020.AK (data wpłynięcia do AOTMiT 14.01.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane á 200 mg. Wnioskowane wskazanie: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym.

Dodatkowe informacje w załączniku do 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.

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 lekových (raport nr OT.422.83.2019, zlecenie nr 222/2019 w BIP Agencji).

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).

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 okolicy 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).

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem otrzymano jedną opinię od dr n. med. Wiesława Bala - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5. „Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją”.

Skuteczność kliniczna

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

W badaniu MONALEESA-2 zastosowanie rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem nie wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu do leczenia letrozolem w monoterapii [HR=0,746 (0,517; 1,078), dla mediany okresy obserwacji wynoszącej 26,4 miesięcy].

Nie obserwowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla: ogólnej oceny jakości życia (szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej), czasu do całkowitego pogorszenia ogólnej jakości życia o co najmniej 10%, oceny jakości życia związanej z występowaniem nudności, wymiotów, biegunki oraz zmęczenia. Wyniki oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-BR23 nie wskazują na różnice istotne klinicznie między RBC LTR i LTR w zakresie

analizowanych domen: obawy przed dalszym pogorszeniem zdrowia, efekty uboczne terapii, martwienie się z powodu utraty włosów.

Stosowanie schematu RBC + LTR wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby w porównaniu z grupą stosującą LTR. Mediana czasu do progresji choroby dla okresu obserwacji równej 26,4 mies. dokonana przez badacza wyniosła 25,3 mies. [23,0; 30,3] w grupie stosującej RBC + LTR oraz 16,0 mies. [13,4; 18,2] w grupie stosującej LTR (różnica ok. 9,3 mies., HR [95%CI] = 0,568 [0,457; 0,704]).

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.

Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,3 mies. były zbieżne z wynikami dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies.

Analiza w podgrupach

- 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)

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

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby niezależnie od linii leczenia zarówno w ocenie badacza (HR = 0,587 [0,488; 0,705]), jak i również w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,492 [0,345; 0,703]),
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w terapii I linii (HR = 0,546 [0,415; 0,718]), w terapii II linii (HR = 0,539 [0,333; 0,873]) oraz w terapii wczesnego nawrotu (HR = 0,591 [0,422; 0,830]),
- wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,724 [0,568; 0,924]),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie zarówno w ocenie badacza (RR = 1,51 [1,15; 1,98]; NNT = 10 [6; 24]), jak i również w ocenie niezależnej komisji (RR = 1,78 [1,06; 2,98]; NNT = 9 [5; 42]).

Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami odnośnie do jakości życia.

Analiza w podgrupach

- 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.
- 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 stosowania

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

Wyniki analiz bezpieczeństwa wskazują istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- AE 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,

pomiędzy grupą stosującą RBC + LTR a grupą przyjmującą PLC + LTR.

Dla pozostałych ocenianych punktów końcowych, tj.: AE ogółem, SAE 3. stopnia, zgonu w trakcie leczenia, zgonu w trakcie leczenia oraz >30 dni po zakończeniu terapii nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia.

W badaniu MONALEESA-2 obserwowano istotnie statystycznie niższe ryzyko przerwania terapii ogółem oraz przerwania terapii z powodu progresji choroby oraz istotnie statystycznie wyższe ryzyko przerwania terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo w skojarzeniu z letrozolem. Dla pozostałych przyczyn przerwania leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia.

Wyniki analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazują na istotnie statystycznie większe ryzyko:

- dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,3 mies. wystąpienia zdarzeń niepożądanych III stopnia, tj.: neutropenii, leukopenii, wymiotów, wystąpienia bólu pleców (dla parametru NNH ang. numer needed to harm), zwiększenia stężenia ALT oraz zwiększenia stężenia AST; a także zdarzeń niepożądanych IV stopnia, tj.: neutropenii i zwiększenia stężenia ALT (dla NNH).
- dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. wystąpienia zdarzeń niepożądanych III stopnia, tj.: neutropenii, wymiotów, bólu pleców, zmniejszenia liczby neutrofilii; a także zdarzeń niepożądanych IV stopnia, tj.: neutropenii.

W zakresie poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) nie odnotowano różnic istotnych pomiędzy badanymi grupami, z wyjątkiem bólu brzucha, dla którego odnotowano istotnie statystycznie różnice na niekorzyść schematu rybocyklib + letrozol (dla NNH). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych III i IV stopnia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia.

Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,3 mies. były spójne z wynikami dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies.

RBC + FLV vs FLV (MONALEESA-3)

Dodanie RBC do terapii FLV IS 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.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie ChPL Kisqali

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.

Konkurencyjność cenowa

Parametr	Rybocyklib		Palbocyklib		Abemacyklib	
Założenia	3 miesiące = 84 dni; 1 rok = 365 dni					
Źródło	Zlecenie MZ ^{#&}	Obwieszczenie MZ ^{§&}	Dane pochodzące z przetargów ogłaszanych przez świadczeniodawców*	Obwieszczenie MZ ^{§*}	Dane z Wniosku ref. dla leku Verzenios (abemacyklib) ^{@^}	
					██████████	██████████
Koszt 3-miesięcznej terapii [tys. PLN]	██████████	37,25	17,24	31,09	██████████	██████████
Koszt rocznej terapii [tys. PLN]	██████████	161,87	74,93	135,08	██████████	██████████

Wartość brutto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ.

& Dawkowanie na podstawie Zlecenia MZ oraz ChPL Kisqali: Zalecana dawka wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

§ Na podstawie ceny hurtowej brutto przedstawionej w Obwieszczeniu MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. Ibrance (pa bocyklib) – uwzględniono wyłącznie koszty opak. dla dawki 125 mg pa bocyklibu. Koszty opakowań dla wszystkich dawek palbocyklibu w Obwieszczeniu MZ są jednakowe.

* Dawkowanie na podstawie ChPL Ibrance: Zalecana dawka palbocyklibu to 125 mg podawane raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni. Leczenie produktem leczniczym Ibrance należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

@ Na podstawie danych zawartych we wniosku refundacyjnym dla leku Verzenios (abemacyklib) - Zlecenie 192/2019 i 193/2019 w BIP AOTMiT.

^Dawkowanie na podstawie ChPL Verzenios: Zalecana dawka abemacyklibu to 150 mg dwa razy na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z terapią hormonalną. Informacje dotyczące zalecanego dawkowania leku stosowanego w skojarzeniu w ramach terapii hormonalnej, podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku. Produkt leczniczy Verzenios powinien być przyjmowany nieprzerwanie, dopóki leczenie przynosi pacjentce korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

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

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego. Według opinii eksperta klinicznego dr n. med. Wiesława Bala (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) 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 nr 9 „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:

- ██████████ (w skali 3 miesięcy)
- ██████████ (w skali 1 roku).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Jako komparatory 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.

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 poprzedniej hormonoterapii.

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.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania wybranych komparatorów: palbocyklibu oraz abemacyklibu na podstawie odpowiednich ChPL.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem PLD.4530.57.2020.AK (data wpływu do AOTMiT 14.01.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane á 200 mg. Wnioskowane wskazanie: rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym.

Dodatkowe informacje w załączniku do 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.

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).

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 322/2019 z dnia 14 października 2019 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości <u>uzna za zasadne finansowanie</u> ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kisqali (rybocyklib), tabletki á 200 mg we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego, pod warunkiem stosowania u chorych w dobrym stanie ogólnym, z rakiem zaawansowanym, obecnością receptorów hormonalnych. Zdaniem Rady, przed przystąpieniem chorej do programu ratunkowego dostępu do technologii lekowych, należy ponownie ocenić możliwość jej włączenia do niedawno rozszerzonego programu, opisanego w załączniku B.9 do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2019-08-30.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek</p> <p>Wniosek w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kisqali (rybocyklib) dotyczy chorej w wieku przedmenopauzalnym, w której przeprowadzono 4 cykle chemioterapii AC, następnie stosowano hormonoterapię, inhibitory aromatazy + goserelinę. Rada nie dysponuje danymi dotyczącymi statusu HER komórek guza chorej (dodatni vs. ujemny) ani szczegółowymi danymi dotyczącymi dotychczasowego przebiegu leczenia. Rada nie uzyskała też informacji, które jednoznacznie pozwalałyby stwierdzić, iż chora wskazana w Zleceniu MZ, nie kwalifikuje się do leczenia w ramach programu lekowego, opisanego w załączniku B.9 do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2019-08-30. Należy jednak zaznaczyć, że niekontrolowana progresja choroby w trakcie hormonoterapii zaawansowanego raka piersi prowadzi do uogólnienia choroby, pogorszenia stanu ogólnego pacjenta i w konsekwencji do śmierci.</p> <p>Skuteczność kliniczna i praktyczna</p> <p>Nie odnaleziono badań ściśle spełniających kryteria włączenia. Jednocześnie, zbliżona do opisywanej sytuacja kliniczna obejmowała chorych włączonych do badania MONALEESA-7 w którym stosowano rybocyklib lub placebo w połączeniu z tamoksyfemem i gosereliną lub niesteroidowym inhibitorem aromatazy i gosereliną w leczeniu kobiet w wieku przedmenopauzalnym z obecnością receptorów hormonalnych, HER2-ujemnym, zaawansowanym rakiem piersi). Przeżycie całkowite (OS) w 42 mies. wynosiło 70,2% w grupie rybocyklibu i 46,0% w grupie placebo. Odsetek chorych, które przeżyły do 42 mies. badania i nie wykazywały progresji choroby podczas leczenia terapią drugiej linii wyniósł 54,6% w grupie rybocyklibu i 37,8% w grupie placebo.</p> <p>Na podstawie wyników badania MONALEESA-7 oraz wyników innych badań, rybocyklib zarejestrowano do stosowania w leczeniu kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. hormone receptor - HR positive), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 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).</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Bezpieczeństwo stosowania</p> <p>Lek jest dość dobrze tolerowany. Spośród odnotowanych w badaniu MONALEESA-7 zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu o szczególnym znaczeniu klinicznym należy wymienić neutropenię (u około 60% chorych), działania toksyczne wątrobowo-żółciowe (u 11% chorych) i wydłużony odstępn QT (1,8% chorych).</p>
<p>Opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 83/2019 z dnia 17 października 2019 r.</p>	<p>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.) <u>opiniuje pozytywnie zasadność finansowania</u> ze środków publicznych leku Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie opinii</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym.</p> <p>Nie odnaleziono badań w populacji pacjentów przed menopauzą, u których rybocyklib stanowiłby kolejną linię leczenia. Jednakże interpretując zapisy ChPL Kisqali można wnioskować, że lek Kisqali może być stosowany we wnioskowanej populacji. Wskazanie to zostało zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków na podstawie dwóch dostępnych badań.</p> <p>W ramach badania gdzie porównano rybocyklib vs placebo w połączeniu z tamoksyfenem i gosereliną lub niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI) i gosereliną w leczeniu kobiet w wieku przedmenopauzalnym z obecnością receptorów hormonalnych, HER2-ujemnym, zaawansowanym rakiem piersi) wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w populacji ogólnej, gdzie mediana przeżycia nie została osiągnięta w grupie rybocyklibu, a w grupie placebo wynosiła 40,9 miesięcy. Wykazano również wydłużenie przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej, gdzie mediana nie została osiągnięta w grupie rybocyklibu, a w grupie placebo wynosiła 32,3 miesięcy.</p> <p>W ramach badania, gdzie porównywano rybocyklib w połączeniu z fulwestrantem w leczeniu mężczyzn i kobiet po menopauzie z obecnością receptorów hormonalnych, HER2-ujemnym, zaawansowanym rakiem piersi, którzy nie otrzymali lub otrzymali tylko jedną linię wcześniejszego leczenia hormonalnego wykazano istotnie statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej o 7,7 msc – mediana w grupie rybocyklibu wynosiła 20,5 msc vs 12,8 msc w grupie placebo.</p> <p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi obok rybocyklibu wskazany jest abemacyklib oraz abemacyklib. Są to leki z grupy inhibitorów CDK 4/6. W wytycznych nie wskazuje się na wybrany lek z grupy inhibitorów CDK 4/6, który byłby najskuteczniejszy lub wykazywałby najlepszy profil bezpieczeństwa.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2018 z dnia 19 listopada 2018 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości <u>uznała za niezasadne objęcie refundacją</u> produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane 200 mg, 63 tabl., kod EAN: 5909991336769, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Dowody naukowe</p> <p>Rybocyklib jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (ang. cyclindependent kinase, CDK) 4 i 6.</p> <p>Dwie najnowsze wytyczne (ESMO 2018 oraz NCCN 2018) wymieniają rybocyklib, jako jedną z opcji leczenia, we wnioskowanej populacji. W rekomendacjach wydanych wcześniej (ASCO 2016 oraz PTOK 2014) nie odniesiono się do terapii rybocyklibem. Należy zaznaczyć, iż Kisqali (rybocyklib) został zarejestrowany przez EMA 22.08.2017 r.</p> <p>Wnioskodawca wybrał tamoksyfen oraz inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemestan), jako technologie alternatywne do wnioskowanej.</p> <p>Wybór tamoksyfenu oraz inhibitorów aromatazy, jako komparatorów, uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych.</p> <p>W badaniach MONALEESA-2 i PO25 wykazano wyższość dodania rybocyklibu do letrozolu w porównaniu z letrozolem, jedynie w zakresie wydłużenia okresu choroby bez progresji przyjętego za pierwszorzędowy punkt końcowy. Niestety nie wykazano różnic w przeżyciu całkowitym. Analiza eksploracyjna jakości życia sugeruje brak różnic między obiema porównywanymi grupami. Również nie obserwowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla: ogólnej oceny jakości życia, czasu do całkowitego pogorszenia ogólnej jakości życia o co najmniej 10%, oceny jakości życia związanej z występowaniem nudności, wymiotów, biegunki oraz zmęczenia. Zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie leczonej letrozolem i rybocyklibem niż w grupie leczonej letrozolem.</p>
<p>Rekomendacja Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 118/2018 z dnia 21 listopada 2018 r.</p>	<p>Prezes Agencji <u>nie rekomenduje objęcia refundacją</u> produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), tabletki powlekane 200 mg, 63 tabl., kod EAN: 5909991336769, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych rybocyklibu w terapii I linii u kobiet: po menopauzie, z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>(chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z obecnością receptorów estrogenowych (ER) lub progesteronowych (PR), tj. z hormonowrażliwym rakiem piersi (HR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 (human epidermal growth factor receptor 2), z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono dwa badania: MONALEESA-2 (porównujące rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem z monoterapią letrozolem) oraz PO25 (porównujące tamoksifen z letrozolem).</p> <p>Zgodnie z wynikami badania MONALEESA-2 zastosowanie rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem nie wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu do leczenia letrozolem w monoterapii. Nie obserwowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla: ogólnej oceny jakości życia, czasu do całkowitego pogorszenia ogólnej jakości życia o co najmniej 10%, oceny jakości życia związanej z występowaniem nudności, wymiotów, biegunki oraz zmęczenia. Wyniki oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ BR23 nie wskazują na różnice istotne klinicznie w zakresie analizowanych domen: obawy przed dalszym pogorszeniem zdrowia, efekty uboczne terapii, martwienie się z powodu utraty włosów. Wykazano natomiast różnice istotne statystycznie w zakresie wydłużenia mediany czasu do progresji choroby (25,3 mies. vs 16,0 mies.). Dodatkowo stwierdzono istotny statystycznie lepszy odsetek pacjentów osiągających częściową odpowiedź na leczenie (PR), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), korzyść kliniczną oraz różnice w odsetku pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby.</p> <p>W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa należy podkreślić, że stosowanie wnioskowanej terapii w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali monoterapię letrozolem wiązało się z prawie dwudziestotrykrotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 4. stopnia prowadzących do zaprzestania terapii oraz ponad sześćdziesięcioczerokrotnie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 4 prowadzących do tymczasowego przerwania terapii lub dostosowania dawki leku.</p> <p>Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badania bezpośrednio porównującego wnioskowaną interwencję z tamoksyfenem przeprowadzono porównanie pośrednie, w ramach którego nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie przeżycia całkowitego pacjentek. Wykazano natomiast istotne statystycznie niższe ryzyko wystąpienia progresji choroby oraz wyższy odsetek pacjentów, u których odnotowano: obiektywną odpowiedź na leczenie, korzyść kliniczną, całkowitą odpowiedź i częściową odpowiedź na leczenie. Nie przeprowadzono porównania pośredniego dla punktów końcowych związanych z oceną jakością życia, w badaniu PO25 nie oceniano jakości życia pacjentek.</p> <p>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.</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczące obciążenie finansów państwa w związku z pozytywną decyzją refundacyjną dla ocenianego produktu leczniczego, przy jednoczesnej istotnej niepewności co do rzeczywistej liczebności populacji docelowej.</p>

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Nowotwór złośliwy piersi (**ICD-10: C50**). Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Epidemiologia

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.

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest starszy wiek, a w dalszej kolejności: pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonym urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zachowawcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2). Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować na podstawie różnych metod statystycznych, spośród których najbardziej znana jest skala ryzyka Gaila (ang. Gail model). Uwzględnia ona następujące czynniki: wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczba wcześniej wykonanych biopsji piersi, obecność atopowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek. Głównym zastosowaniem tej metody jest kwalifikacja kobiet do działań zapobiegawczych.

Obraz kliniczny

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe:

- guz piersi wyczuwalny palpacyjnie;
- zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka;
- wciągnięcie skóry lub brodawki;
- zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;
- wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty);
- zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objaw „skórki pomarańczy”);
- poszerzenie żył skóry sutka;
- owrzodzenie skóry sutka;
- powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

Rokowanie

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%.

Ocena zaawansowania oraz czynników rokowniczych i predykcyjnych (PUO 2014)

U chorych leczonych pierwotnie z założeniem radykalnym (stadium wczesnego zaawansowania lub zaawansowania miejscowego) obowiązuje ocena zaawansowania klinicznego według anatomicznej

klasyfikacji TNM z 2009 roku. Charakterystyka TNM, łącznie z oceną innych czynników klinicznych, umożliwia określenie rokowania. Do najważniejszych czynników klinicznych o znaczeniu rokowniczym (określenie ryzyka nawrotu lub zgonu) należą:

- wielkość guza;
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka;
- liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy;
- stan ER i PgR;
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych;
- stan HER2;
- stopień proliferacji na podstawie wskaźnika Ki-67.

U chorych poddanych leczeniu oszczędzającemu czynnikami określającymi ryzyko nawrotu miejscowego są dodatkowo stan marginesu chirurgicznego i obecność komponentu wewnątrzprzewodowego (EIC, extensive intraductal component).

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 okołoguzowych 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).

Źródło: AWA Ibrance Zlecenie 106/2017 w BIP AOTMiT (PUO 2014, KRN 2017, Szczelki k 2016, Szewczyk 2011, Smaga 2014)

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Kisqali, tabletki á 200 mg, 63 tabl., kod EAN 5909991336769
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inh bitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE42
Substancja czynna	rybocyklib
Wnioskowane wskazanie	rak piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym.
Dawkowanie	Zlecenie MZ: 600 mg raz dziennie przez 21 kolejnych 21 dni, po których następuje 7 dni przerwy ChPL: Zalecana dawka wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Produkt Kisqali należy stosować w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg lub innym inhibitorem aromatazy lub z fulwestrantem w dawce 500 mg. Gdy produkt leczniczy Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, inhibitor aromatazy należy przyjmować doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez cały 28-dniowy cykl. Więcej informacji o inhibitorze aromatazy, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Gdy produkt leczniczy Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem, fulwestrant jest podawany domięśniowo w dniu 1., 15. i 29., a następnie raz na miesiąc. Więcej informacji o fulwestrancie, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL).

Droga podania	doustna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące – 3 opakowania (189 tabletek)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Rybocyklib jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (ang. cyclin-dependent kinase, CDK) 4 i 6, powodując, że wartość ich 50% zahamowania (IC50) wynosi odpowiednio 0,01 (4,3 ng/ml) i 0,039 μM (16,9 ng/ml) w badaniach biochemicznych. 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).</p> <p>W warunkach in vitro rybocyklib zmniejszał fosforylację białka pRb prowadząc do zatrzymania fazy G1 cyklu komórkowego i zmniejszając proliferację linii komórkowych raka piersi. W warunkach in vivo monoterapia rybocyklibem prowadziła do regresji guza, co korelowało z zahamowaniem fosforylacji białka pRb.</p> <p>Badania in vivo wykorzystujące model heteroprzeszczepu raka piersi z receptorami estrogenowymi pochodzącego od pacjentów, z leczeniem skojarzonym rybocyklibem i lekami antyestrogenowymi (tj. letrozolem) prowadziły do większego zahamowania wzrostu guza z podtrzymaniem regresji guza i opóźnieniem jego ponownego wzrostu po zaprzestaniu podawania leków w porównaniu ze stosowaniem każdej z tych substancji osobno. Ponadto, w warunkach in vivo przeciwnowotworowe działanie rybocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem było oceniane u myszy z niedoborem odporności, które otrzymały heteroprzeszczep ludzkiego raka piersi ZR751 ER+ i leczenie skojarzone z fulwestrantem spowodowało całkowite zahamowanie wzrostu guza.</p> <p>W przypadku badań panelu linii komórkowych raka piersi o znanym statusie receptorów estrogenowych, rybocyklib okazał się bardziej skuteczny w liniach komórek raka piersi z receptorami estrogenowymi niż w liniach bez receptorów estrogenowych. W przedklinicznych modelach testowanych dotychczas, nienaruszone białko pRb było wymagane do aktywności rybocyklibu.</p>

Źródło: ChPL Kisqali, Zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2017, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>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.</p> <p>U kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym leczenie hormonalne należy stosować w skojarzeniu z agonistami gonadoliberyny (LHRH).</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

[Źródło: ChPL Kisqali]

*wnioskowane wskazanie mieści się we wskazaniu rejestracyjnym leku Kisqali, tj.: leczenie kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi w okresie przed- lub okołomenopauzalnym albo pomenopauzalnym.

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem otrzymano jedną opinię od dr. n. med. Wiesława Bala - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej.

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 4. Proszę ocenić jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem leczenia wnioskowaną technologią)

Zdolność poruszania się	Samoopieka	Zwykłe czynności	Ból / dyskomfort	Niepokój / przygnębienie
<input type="checkbox"/> Brak problemów z chodzeniem	<input type="checkbox"/> Brak problemów z samoopieką	<input type="checkbox"/> Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	<input type="checkbox"/> Brak niepokoju i przygnębienia
<input checked="" type="checkbox"/> Jakies problemy z chodzeniem	<input checked="" type="checkbox"/> Jakies problemy z samoopieką	<input checked="" type="checkbox"/> Jakies problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowany ból lub dyskomfort	<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowany niepokój lub przygnębienie
<input type="checkbox"/> Brak możliwości chodzenia	<input type="checkbox"/> Brak możliwości mycia lub ubierania się	<input type="checkbox"/> Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Krańcowy ból lub dyskomfort	<input type="checkbox"/> Krańcowy niepokój lub przygnębienie

Tabela 5. Proszę ocenić jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan uzyskany po leczeniu wnioskowaną technologią)

Zdolność poruszania się	Samoopieka	Zwykłe czynności	Ból / dyskomfort	Niepokój / przygnębienie
<input type="checkbox"/> Brak problemów z chodzeniem	<input type="checkbox"/> Brak problemów z samoopieką	<input type="checkbox"/> Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	<input type="checkbox"/> Brak niepokoju i przygnębienia
<input checked="" type="checkbox"/> Jakies problemy z chodzeniem	<input checked="" type="checkbox"/> Jakies problemy z samoopieką	<input checked="" type="checkbox"/> Jakies problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowany ból lub dyskomfort	<input checked="" type="checkbox"/> Umiarkowany niepokój lub przygnębienie
<input type="checkbox"/> Brak możliwości chodzenia	<input type="checkbox"/> Brak możliwości mycia lub ubierania się	<input type="checkbox"/> Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	<input type="checkbox"/> Krańcowy ból lub dyskomfort	<input type="checkbox"/> Krańcowy niepokój lub przygnębienie

Tabela 6. Technologie opcjonalne

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
Radioterapia, chemioterapia, bisfosfoniany, leczenie chirurgiczne, leczenie objawowe. Jeśli wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych to pozostaje jedynie leczenie objawowe.	<i>Leczenie objawowe.</i>	<i>W zależności od sytuacji klinicznej, stanu ogólnego pacjentki a przede wszystkim lokalizacji zmian przerzutowych w kośćcu każda z wymienionych metod: radioterapia, chemioterapia, bisfosfoniany, leczenie chirurgiczne może być uznana w danym przypadku za najskuteczniejszą a często jedyną możliwą.</i>	Zalecenia: Dziennik urzędowy Ministra Zdrowia, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lipca 2018 r. w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi.

6. Wyniki

6.1. Badania pierwotne

6.1.1. Analiza skuteczności

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: raka piersi w okresie pomenopauzalnym wykonano przeszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.01.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12. „Załączniki”. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z rakiem piersi w okresie pomenopauzalnym	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Kisqali (rybocyklib)	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Metaanalizy, przeglądy systematyczne, RCT 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono dwa pierwotne badania z randomizacją spełniające kryteria włączenia:

- RCT MONALEESA-2 (Hortobagyi 2016, Hortobagyi 2018) porównujące RBC (rybocyklib) w skojarzeniu z LTR (letrozol) z PLC w skojarzeniu z LTR
- RCT MONALEESA-3 (Slamon 2018, Slamon 2019) porównujące RBC w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV) z PLC w skojarzeniu z FLV.

Dodatkowo zidentyfikowano 10 przeglądów systematycznych (Deng 2018, Hecht 2018, Lee 2018, Messina 2018, Rascon 2018, Zhang 2018, Petrelli 2019, Patterson Lomba 2019, Toss 2019, Giuliano 2019) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów CDK4/6 w skojarzeniu z hormonoterapią (w tym schematów z udziałem RBC + FLV oraz RBC + IA) w leczeniu zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- w populacji pacjentek przed lub po menopauzie.

W odnalezionych przeglądach działanie rybocyklibu w populacji pacjentek po menopauzie opisano na podstawie badań MONALEESA-2 i MONALEESA-3. W związku z tym do analizy klinicznej włączono wyłącznie RCT MONALEESA-2 i MONALEESA-3.

Ponadto, ze względu na wcześniejszą ocenę leku Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu zbliżonym do obecnego tj. „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10 C50)” (AWA nr OT.4331.67.2019 i OT.4331.37.2018, zlecenie nr 288/2019 i 174/2018 w BIP Agencji), poniżej zestawiono najważniejsze informacje dot. efektywności klinicznej rybocyklibu w populacji pacjentek po menopauzie z ww. AWA.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 8. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>MONALEESA-2</p> <p>Hortobagyi 2016, 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<ul style="list-style-type: none"> Rodzaj badania: wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych, prowadzone w 223 ośrodkach w 29 państwach (badanie nie było prowadzone w Polsce); Opis metody randomizacji: TAK, randomizacja 1:1 ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do wątroby lub do płuc (obecne vs brak); przy pomocy zwalidowanego systemu IRT (ang. <i>Interactive Response Technology</i>); Zaślepienie: Tak, zaślepienie podwójne; Analiza: skuteczność – ITT, bezpieczeństwo - mITT (pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia oraz u których dokonano co najmniej 1 pomiaru oceny bezpieczeństwa); Hipoteza badawcza: <i>superiority</i>; Okres obserwacji: dane do 1. analizy pośredniej mediana okresu obserwacji wyniosła 15,3 mies., dane do 2. analizy pośredniej mediana okresu obserwacji wyniosła 26,4 mies; Grupa rybocyklik b (RBC) + letrozol (LTR): Doustnie RBC w dawce 600 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); dopuszczalna redukcja dawki (z 600 mg do 400 mg lub do 200 mg), która związana była z występowaniem AEs związanych z leczeniem; Doustnie LTR stosowany w dawce 2,5 mg przez 28 dni; redukcja dawki LTR była niedozwolona; Grupa placebo (PLC) + LTR, doustnie PLC stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); redukcja dawki LTR była niedozwolona; Pacjenci, którzy zaprzestali stosowania RBC lub PLC mogli kontynuować leczenie LTR; <p>Cross-over z PLC na RBC nie był dozwolony.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety w okresie pomenopauzalnym; Potwierdzony histologicznie i/lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, hormonowrażliwy (HR+, z obecnością receptora estrogenowego ER+ i/lub progesteronowego PR+) z ujemnym statusem genu HER2 (HER2-, negatywny status potwierdzony hybrydyzacją in situ lub wynik 0, 1+ lub 2+ w badaniu IHC, przeprowadzonym przez lokalne laboratorium); Brak wcześniej przyjmowanego leczenia systemowego zaawansowanej choroby; Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność co najmniej jednej, głównie litycznej zmiany w kościach; Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; Prawidłowy stan szp ku kostnego i narządów wewnętrznych <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze stosowanie inhibitorów CDK4/6, CTH systemowej lub hormonoterapii systemowej w leczeniu zaawansowanej choroby; Wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe z zastosowaniem ns-IA, chyba, że czas wolny od choroby wynosił ponad 12 mies. Zapalny rak piersi; Przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym; Choroby lub dysfunkcje serca w wywiadzie (w tym odstęp QT skorygowany o tętno według wzoru Fridericia [QTcF]>450 msek podczas badania przesiewowego); Nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu pokarmowego, które mogłyby zakłócać wchłanianie leku. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa RBC + LTR: 334 Grupa PLC + LTR: 334</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu); <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu); odpowiedź na leczenie (czas od stwierdzenia CR/PR do momentu progresji); jakość życia; <p>toksyczność terapii.</p>
<p>MONALEESA-3</p> <p>(Slamon 2018, 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku).</p> <p>Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RBC w skojarzeniu z FLV w porównaniu z FLV (stosowanym w skojarzeniu</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety w okresie pomenopauzalnym oraz mężczyźni w wieku ≥ 18 lat; Potwierdzony histologicznie i/lub cytologicznie rak piersi: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, hormonowrażliwy 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu),

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>z PLC) u pacjentek w okresie pomenopauzalnym z hormonowrażliwym (HR+) HER2 ujemnym (HER2-) zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.</p> <p>Testowana hipoteza wyjściowa: superiority</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji: 20,4 mies. (cut-off: 3 listopada 2017 roku).</p> <p>Ocena bezpieczeństwa była prowadzona przez przynajmniej 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leczenia.</p> <p>Interwencja: RBC + FLV</p> <ul style="list-style-type: none"> RBC: doustnie w dawce 600 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); dopuszczalna redukcja dawki (w tym przerwanie oraz maksymalnie 2-krotna redukcja), która związana była z występowaniem AE; FLV: domięśniowo w dawce 500 mg w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni z dodatkową dawką w 15 dniu 1. cyklu; redukcja dawki nie była dopuszczalna <p>Komparator: PLC + FLV</p> <ul style="list-style-type: none"> PLC: doustnie w dawce 600 mg na dzień stosowany codziennie przez 3 tygodnie, po czym 1 tydzień przerwy (cykl trwający 28 dni); <p>FLV: domięśniowo w dawce 500 mg w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni z dodatkową dawką w 15 dniu 1. cyklu; redukcja dawki nie była dopuszczalna.</p>	<p>(HR+, z obecnością receptora estrogenowego ER+ i/lub progesteronowego PR+, potwierdzoną przez lokalne laboratorium w oparciu o wynk ostatniej biopsji) z ujemnym statusem genu HER2 (HER2-, w oparciu o wynik ostatniej biopsji);</p> <ul style="list-style-type: none"> Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1) lub obecność co najmniej jednej, głównie litycznej zmiany w kościach; Prawidłowy stan szpiku kostnego i narządów wewnętrznych; Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG; Zgoda na udział w badaniu; <p>Dodatkowe kryteria włączenia do I linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nowozdiagnozowany (de novo) zaawansowany miejscowo lub przerzutowy rak piersi; nawrót >12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH przy braku leczenia z powodu zaawansowanej miejscowo lub przerzutowo choroby; <p>Dodatkowe kryteria włączenia do II linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nawrót ≤12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH przy braku leczenia z powodu zaawansowanej miejscowo lub przerzutowo choroby (wczesny nawrót); nawrót >12 mies. od ukończenia (neo)adjuwantowej HTH z kolejną progresją po 1 linii HTH (antagonistami estrogenu lub IA) z powodu zaawansowanej choroby; zaawansowany miejscowo lub przerzutowo rak piersi w momencie diagnozy, którego progresja wystąpiła po 1 linii HTH z powodu zaawansowanej choroby przy braku wcześniejszej terapii (neo)adjuwantowej z powodu wczesnej choroby; <p><u>Liczba pacjentów</u> RBC + FLV: 484 PLC + FLV: 242</p>	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu), odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentek z CR lub PR), korzyść kliniczna (CBR ang. clinical benefit rate, odsetek pacjentek z najlepszą odpowiedzią na leczenie trwającą ≥24 tyg.), toksyczność terapii, jakość życia

6.2.2. Ocena jakości badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanego badania klinicznego MONALEESA-2 oraz MONALEESA-3 przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration

Element oceny	Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie
MONALEESA-2		
Proces randomizacji	niskie	Podano informację o randomizacji i o jej metodzie: randomizacja za pomocą list randomizacyjnych generowanych za pomocą interaktywnego systemu komputerowego, randomizacja ze stratyfikacją.
Ukrycie kodu alokacji	niskie	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentek do grup: zwalidowany system IRT.
Zaślepienie pacjentek i personelu medycznego	niskie	Zaślepieno uczestników badania oraz personel (badacze jak i pacjenci nie mieli świadomości przynależności do grup, w protokole badania podkreślono informację o identycznej formulacji interwencji i PLC).
Zaślepienie oceny wyników	niskie	Punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem oceniane przez zaślepioną niezależną, centralną komisję.
Kompletność danych	niskie	Podano pełną informację o utracie pacjentek z badania oraz informację o metodzie imputacji brakujących danych.
Selektywne raportowanie wyników	niskie	Dostępny protokół do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób.
Inne	niskie	Badanie wolne od innych błędów systematycznych.
MONALEESA-3		
Proces randomizacji	niskie	Podano informację o randomizacji oraz jej metodzie: zwalidowany system generujący losowy przydział pacjentek w układzie 2:1 ze stratyfikacją.
Ukrycie kodu alokacji	niskie	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentek do grup: system IRT (ang. Interactive Response Technology)
Zaślepienie pacjentek i personelu medycznego	niskie	Zastosowano zaślepienie (pacjentka, badacz, personel medyczny) przeprowadzone w sposób poprawny
Zaślepienie oceny wyników	niskie	Zastosowano zaślepienie osób oceniających wyniki przeprowadzone w sposób poprawny
Kompletność danych	niskie	Kompletnie raportowane dane końcowe, podano pełną informację o utracie pacjentek z badania, nie podano informacji o metodzie imputacji brakujących danych
Selektywne raportowanie wyników	niejasne	Brak dostępnego protokołu do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowane w sposób poprawny
Inne	niskie	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

1. Brak badań head to head porównującymi bezpośrednio 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.
2. 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.
3. Nie wykazano wpływu stosowania rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem na zmniejszenie śmiertelności w porównaniu z monoterapią letrozolem [HR =0,746 (0,517; 1,078), dla mediany okresu obserwacji równej 26,4 mies.], a także nie obserwowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla: ogólnej oceny jakości życia, czasu do całkowitego pogorszenia ogólnej jakości życia o co najmniej 10%, oceny jakości życia związanej z występowaniem nudności, wymiotów, biegunki oraz zmęczenia.

Należy jednak mieć na uwadze, że badanie MONALEESA-2 zostało zaprojektowane, w celu wykazania różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie bez progresji choroby,

dla którego wykazano istotną statystycznie różnicę [HR=0,564 (0,415; 0,767), ocena niezależnej komisji, mediana okresu obserwacji równa 26,4 mies.].

4. Wyodrębnienie poszczególnych subgroup (w tym pacjentów z przerzutami do kości) w badaniu MONALEESA-2 dokonano bez stratyfikacji (analiza podgrup).
5. Badanie MONALEESA-2 i MONALEESA-3 zostało zaprojektowane, w celu wykazania różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie bez progresji choroby. Według wytycznych AOTMiT, punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby oraz odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia można uznać za istotnie kliniczne punkty końcowe.
6. Brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania rybocyklibu w populacji kobiet w wieku pomenopauzalnym.

6.3. Analiza skuteczności

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

- Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu MONALEESA-2 zastosowanie rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem nie wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu do leczenia letrozolem w monoterapii [HR=0,746 (0,517; 1,078)], dla mediany okresy obserwacji wynoszącej 26,4 miesięcy. Szczegóły przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 10. Wyniki oceny przeżycia całkowitego (OS) – RBC + LTR vs PLC + LTR

Mediana okresu obserwacji [mies.]	RBC + LTR		PLC + LTR		RBC + LTR vs PLC + LTR	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
15,3	334	NE [NE; NE]	334	NE [NE; NE]	1,128 [0,619; 2,055]	0,653
26,4	334	NR [NR; NR]	334	33,0 mies. [33,0; NR]	0,746 [0,517; 1,078]	0,059

NE – nieoznaczalne (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

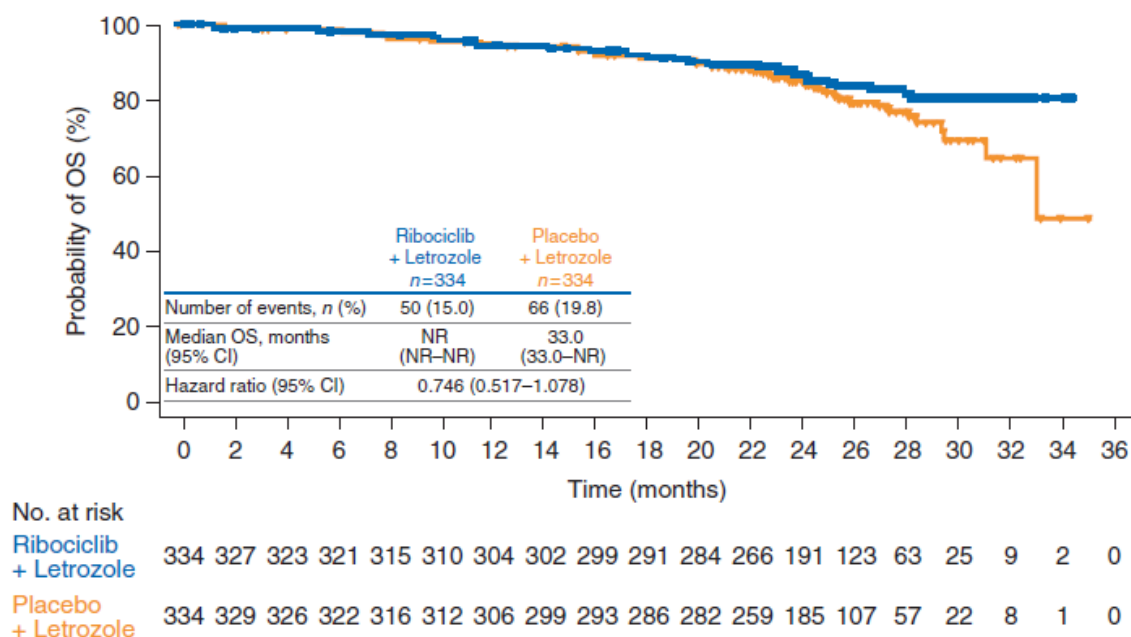
Tabela 11. Odsetki pacjentek z przeżyciem całkowitym RBC + LTR vs PLC + LTR

Czas od randomizacji [mies.]	RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95% CI]
24	290/334 (87%)	283/334 (85%)	1,02 [0,96; 1,09]	0,02 [-0,03; 0,07]

Komentarz analityka

W pracy Hortobagyi 2018, w której raportowano wyniki badania MONALEESA-2 dla daty odcięcia danych – 02.01.2017 (mediana okresu obserwacji równa 26,4 miesięcy), wskazano, iż podczas oceny przeżycia całkowitego 50 pacjentów z grupy RBC + LTR zmarło, tj. żyło 284/334 (85%) oraz zmarło 66 pacjentów z grupy PLC + LTR tj. żyło 268/334 (80%).

Na rysunku poniżej przedstawiono krzywą K-M dla OS z badania MONALEESA-2 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 miesiące przedstawionej w pracy Hortobagyi 2018.



Rysunek 1. Krzywa Kaplan'a-Meier'a dla parametru OS - MONALEESA-2 (mediana obserwacji min. 26,4 mies.) [Hortobagyi 2018]

- Jakość życia

W ocenie jakości życia podczas terapii rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem i monoterapii letrozolem w badaniu MONALEESA-2 zastosowano kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (ang. The European Organization for Research and Treatment-QOL) oraz specyficzny dla raka piersi kwestionariusz EORTC QLQ-BR23.

Nie obserwowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dla: ogólnej oceny jakości życia (szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej), czasu do całkowitego pogorszenia ogólnej jakości życia o co najmniej 10%, oceny jakości życia związanej z występowaniem nudności, wymiotów, biegunki oraz zmęczenia.

Wskazano, że Schemat leczenia RBC + LTR istotnie klinicznie (zmiana w stosunku do wartości początkowej o >5 pkt) przyczyniał się do zmniejszenia odczuwania bólu przez pacjentki do 15. cyklu trwania terapii. W pracy Verma 2018, w której przedstawiono wyniki oceny jakości życia badania MONALEESA-2, wskazano, iż dla ramienia LTR zmiana odczuwania bólu przez pacjentki w stosunku do wartości początkowej o > 5 pkt była obserwowano w 7 i 15 cyklu terapii.

Wyniki oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-BR23 nie wskazują na różnice istotne klinicznie między RBC + LTR i LTR w zakresie analizowanych domen: obawy przed dalszym pogorszeniem zdrowia, efekty uboczne terapii, martwienie się z powodu utraty włosów.

Tabela 12. Wyniki oceny, jakości życia RBC + LTR vs PLC + LTR - Średnia zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ C30 w skali ogólnej jakości życia względem wartości początkowej

Zmiana względem wartości początkowej	Parametr	RBC + LTR N = 334	PLC + LTR N = 334	RBC + LTR vs PLC + LTR, MD [95%CI]**
Od cyklu 3, dzień 1 do cyklu 27, dzień 1	Liczba obserwacji*	2276	2005	-2,10 [-5,25; 1,05]
	Średnia (SD)	4,6 (21,4)	6,7 (20,1)	
	Mediana (zakres)	0 (-0,83-100)	0 (-67-67)	
Zakończenie leczenia	Liczba obserwacji*	148	201	0,70 [-2,87; 4,27]
	Średnia (SD)	-0,5 (22,6)	-1,2 (24,5)	
	Mediana (zakres)	0 (-58-67)	0 (-100-50)	

Punkt odcięcia danych: 4 stycznia 2017 roku. Analiza obejmuje tylko ocenę do 1. dnia 27 go cyklu, gdy w każdej z grup pozostawało, co najmniej 50 pacjentek. Zmiana wynosząca 5-10 pkt uznawana za klinicznie istotną.

*Pacjentka mogła być poddana więcej niż jednej obserwacji. **Obliczenia własne Wnioskodawcy.

Tabela 13. Wyniki oceny, jakości życia RBC + LTR vs PLC + LTR - Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ C30 w skali ogólnej jakości – ocena bezpośrednio przed zakończeniem leczenia i po zakończeniu leczenia

Parametr	RBC + LTR N = 135	PLC + LTR N = 174	RBC + LTR vs PLC + LTR MD [95%CI]*
Wizyta na krótko przed zakończeniem leczenia (A)			
Średnia (SD)	2,3 (21,4)	3,3 (20,8)	-1,00 [-5,75; 3,75]
Mediana (zakres)	0 (-58–50)	0 (-67–50)	
Zakończenie leczenia (B)			
Średnia (SD)	-0,6 (22,4)	-1,5 (24,9)	0,90 [-4,39; 6,19]
Mediana (zakres)	0 (-58–50)	0 (-100–50)	
Różnica (A-B)			
Średnia [95% CI]	2,9 [-0,1; 5,9]	4,7 [1,9; 7,6]	-1,80 [-5,94; 2,34]
Wartość p	0,059	0,001	

Zmiana wynosząca 5–10 pkt uznawana za klinicznie istotną. *Obliczenia własne Wnioskodawcy.

- Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu) było pierwszorzędnym punktem końcowym badania MONALEESA-2. Oceny parametru PFS została dokonana przez badacza oraz przez niezależną komisję.

Stosowanie schematu RBC + LTR wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby w porównaniu z grupą stosującą LTR. Mediana czasu do progresji choroby dla okresu obserwacji równej 26,4 mies. dokonana przez badacza wyniosła 25,3 mies. [23,0; 30,3] w grupie stosującej RBC + LTR oraz 16,0 mies. [13,4; 18,2] w grupie stosującej LTR (różnica ok. 9,3 mies., HR [95%CI] = 0,568 [0,457; 0,704]).

Wyniki uzyskane poprzez ocenę badacza i niezależnej komisji są spójne. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 14. Ocena przeżycia bez progresji (PFS) – RBC + LTR vs PLC + LTR

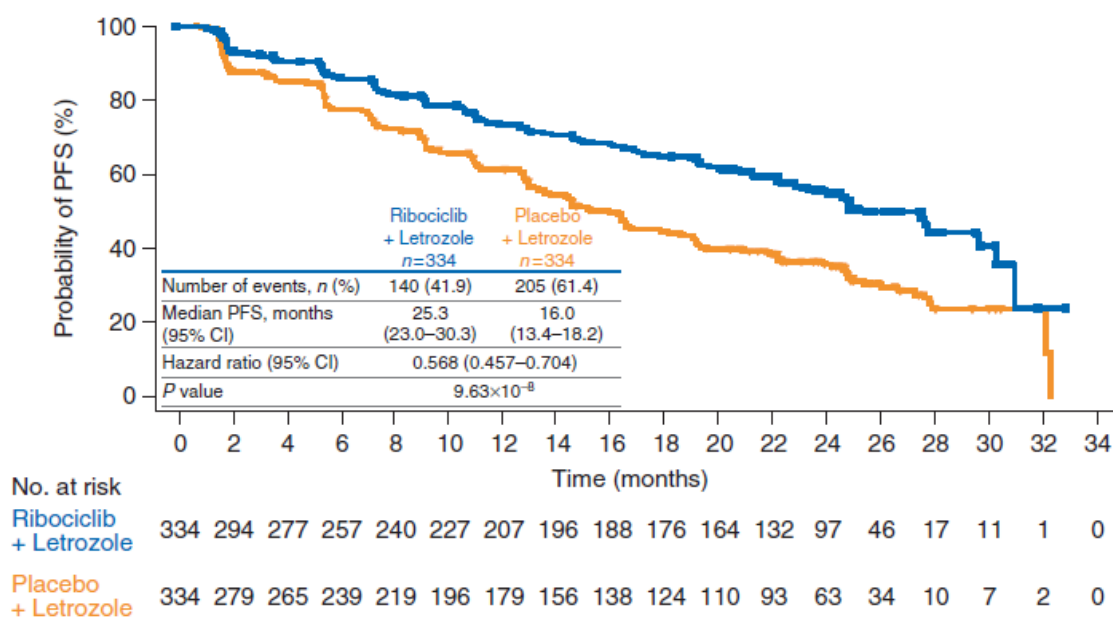
Mediana okresu obserwacji [mies.]	RBC + LTR		PLC + LTR		RBC + LTR vs PLC + LTR	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Ocena badacza						
15,3	334	NR [19,3; NR]	334	14,7 mies. [13,0; 16,5]	0,556 [0,429; 0,72]	3,29 x 10 ⁻⁶
20,1	334	22,4 mies. [20,8; NE]	334	15,3 mies. [13,4; 16,7]	0,559 [0,443; 0,706]	3,73 x 10 ⁻⁷
26,4	334	25,3 mies. [23,0; 30,3]	334	16,0 mies. [13,4; 18,2]	0,568 [0,457; 0,704]	9,63 x 10 ⁻⁸
Ocena niezależnej komisji						
15,3	334	22,9 [NE; NE]	334	NE [NE; NE]	0,592 [0,412; 0,852]	0,002
26,4	334	bd	334	bd	0,564 [0,415; 0,767]	1,07 x 10 ⁻⁴

NE – nieoznaczalne (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

Tabela 15. Ocena przeżycia bez progresji (PFS) – RBC + LTR vs PLC + LTR - odsetki pacjentek

Czas od randomizacji	RBC + LTR	LTR	RR [95%CI]	NNT [95% CI]
	n/N (%)	n/N (%)		
12 mies.	243/334 (73%)	203/334 (61%)	1,20 [1,07; 1,33]	9 [6; 21]
18 mies.	210/334 (63%)	141/334 (42%)	1,49 [1,28; 1,73]	5 [4; 8]
24 mies.	183/334 (55%)	120/334 (36%)	1,53 [1,28; 1,81]	6 [4; 9]

Na rysunku poniżej przedstawiono krzywą K-M dla PFS z badania MONALEESA-2 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 miesiące przedstawionej w pracy Hortobagyi 2018.

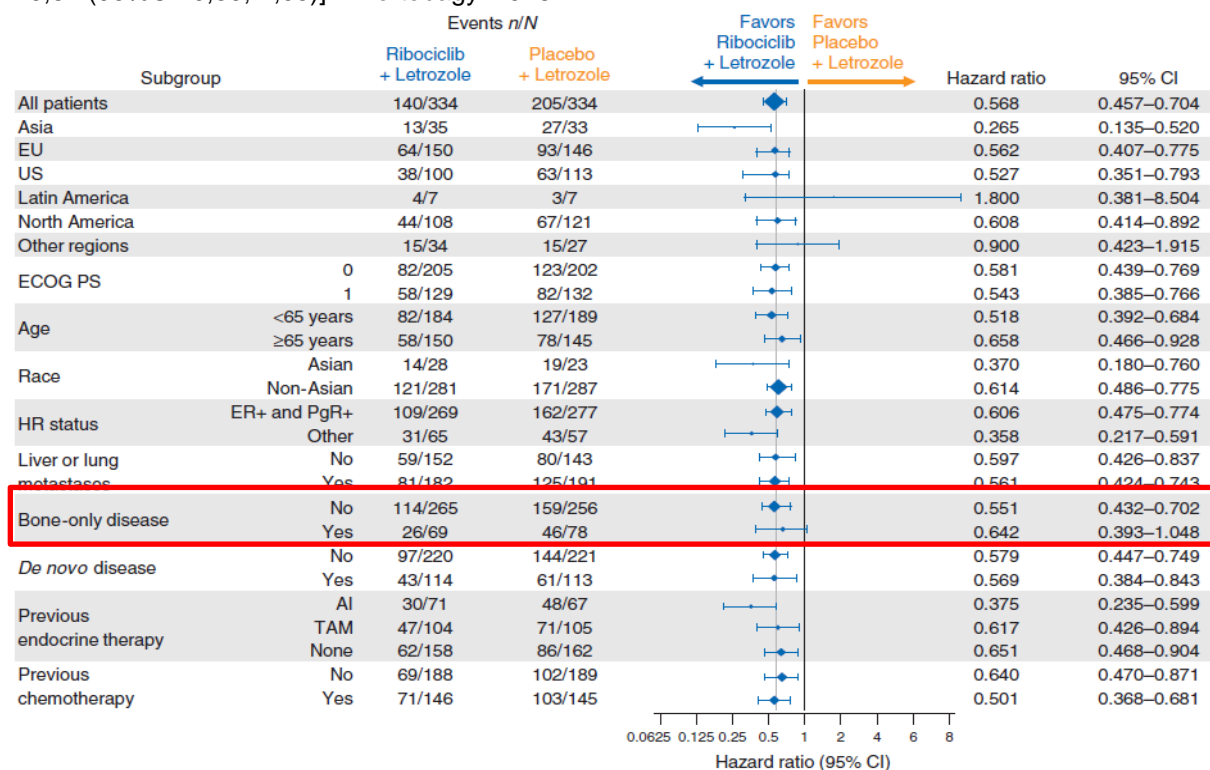


Rysunek 2. Krzywa Kaplan’a-Meier’a dla parametru PFS – populacja ITT - MONALEESA-2 (mediana okresu obserwacji min. 26,4 mies.) [Hortobagyi 2018]

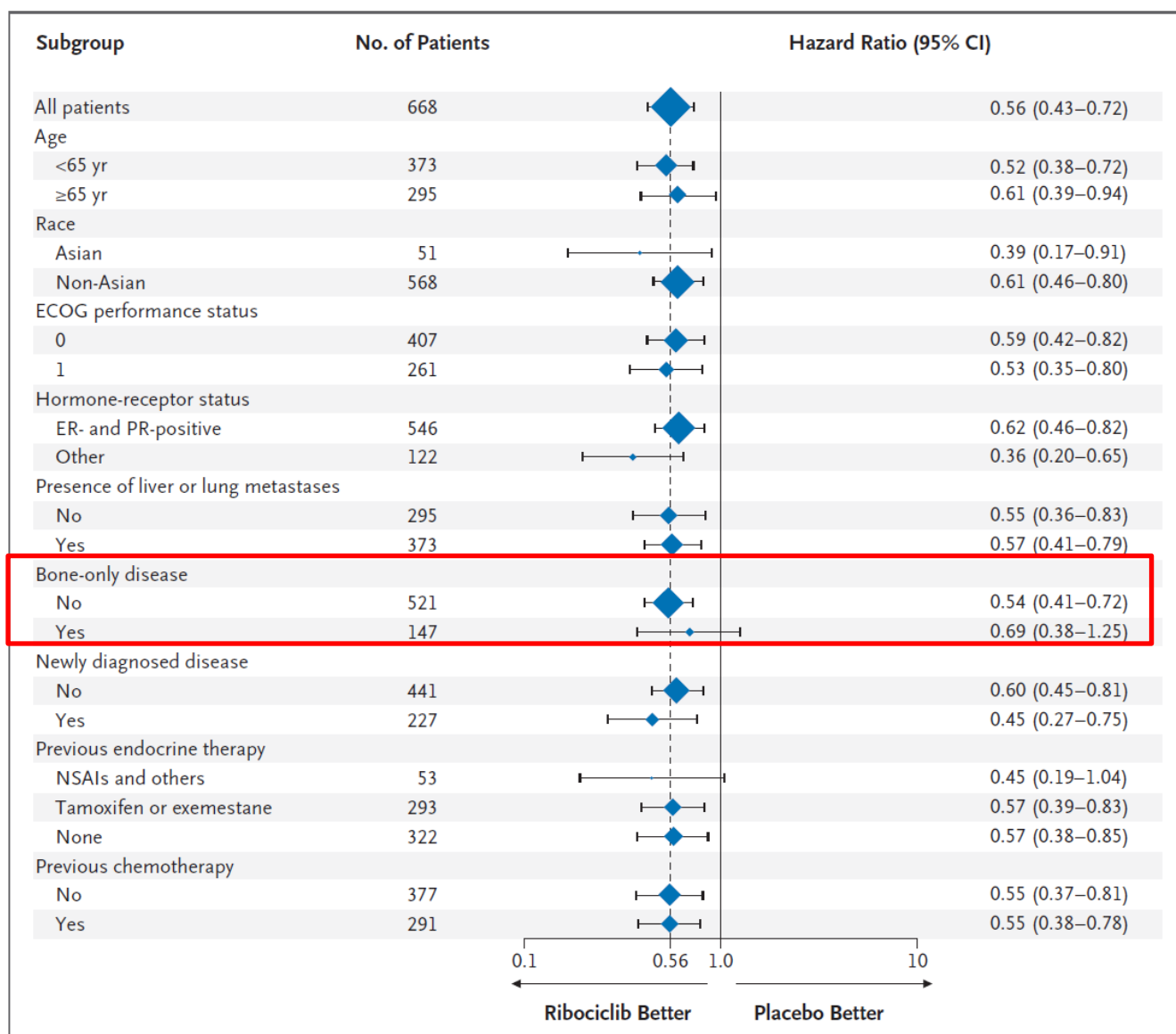
Analiza w podgrupach

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.



Rysunek 3. Wyniki dla subpopulacji pacjentów (w tym w podgrupie pacjentów z przerzutami do kości) dla parametru PFS - MONALEESA-2 (mediana okresu obserwacji min. 26,4 mies.) [Hortobagyi 2018]



Rysunek 4. Wyniki dla subpopulacji pacjentów (w tym w podgrupie pacjentów z przerzutami do kości) dla parametru PFS - MONALEESA-2 (mediana okresu obserwacji 15,3 mies.) [Hortobagyi 2016]

- Odpowiedź na leczenie

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. Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,3 mies. były zbliżone z wynikami dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki odpowiedzi na leczenie RBC + LTR vs PLC + LTR

Punkt końcowy	RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Okres obserwacji: mediana 15,3 mies.				
Całkowita odpowiedź (CR)	9/334 (3%)	7/334 (2%)	1,29 [0,48; 3,41]	0,01 [-0,02; 0,03]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	127/334 (38%)	85/334 (25%)	1,49 [1,19; 1,88]	NNT = 8 [6; 18]
Stabilna choroba^a	95/334 (28%)	111/334 (33%)	0,86 [0,68; 1,08]	-0,05 [-0,12; 0,02]
Niekompletna odpowiedź/brak progresji choroby^b	66/334 (20%)	75/334 (22%)	0,88 [0,66; 1,18]	-0,03 [-0,09; 0,03]

Punkt końcowy	RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Progresja choroby	19/334 (6%)	40/334 (12%)	0,48 [0,28; 0,80]	NNT = 16 [10; 50]
Nieznana odpowiedź	18/334 (5%)	16/334 (5%)	1,13 [0,58; 2,17]	0,01 [-0,03; 0,04]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	136/334 (41%)	92/334 (28%)	1,48 [1,19; 1,84]	NNT = 8 [5; 17]
Korzyść kliniczna ^c	266/334 (80%)	243/334 (73%)	1,09 [1,01; 1,19]	NNT = 15 [8; 224]
Okres obserwacji: mediana 26,4 mies.				
Całkowita odpowiedź (CR)	13/334 (4%)	8/334 (2%)	1,63 [0,68; 3,87]	0,01 [-0,01; 0,04]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	129/334 (39%)	88/334 (26%)	1,47 [1,17; 1,83]	NNT = 9 [6; 20]
Stabilna choroba ^a	90/334 (27%)	107/334 (32%)	0,84 [0,66; 1,06]	-0,05 [-0,12; 0,02]
Niekompletna odpowiedź/brak progresji choroby ^b	66/334 (20%)	75/334 (22%)	0,88 [0,66; 1,18]	-0,03 [-0,09; 0,03]
Progresja choroby	20/334 (6%)	40/334 (12%)	0,50 [0,30; 0,84]	NNT = 17 [10; 60]
Nieznana odpowiedź	16/334 (5%)	16/334 (5%)	1,00 [0,51; 1,97]	0,00 [-0,03; 0,03]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	142/334 (43%)	96/334 (29%)	1,48 [1,20; 1,82]	NNT = 8 [5; 16]
Korzyść kliniczna ^c	267/334 (80%)	244/334 (73%)	1,09 [1,01; 1,19]	NNT = 15 [8; 210]

^aTraktowano jako negatywny punkt końcowy; ^bBrak zarówno całkowitej odpowiedzi, jak i progresji choroby trwających co najmniej 24 tyg. (ang. neither complete response nor progressive disease); ^cDefiniowano jako całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, stabilną chorobę trwającą co najmniej 24 tyg. lub brak zarówno całkowitej odpowiedzi, jak i progresji choroby trwających co najmniej 24 tyg.

RBC + FLV vs FLV (MONALEESA-3)

- Przeżycie wolne od progresji

Stosowanie RBC + FLV w porównaniu z FLV przyczyniło się do istotnego statystycznie (IS) wydłużenia przeżycia wolnego od progresji, zarówno w ocenie badacza (20,5 mies. vs 12,8 mies.), jak i zaślepionej niezależnej komisji (NR vs 10,9 mies.). Ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie RBC + FLV było o 51% niższe niż w grupie kontrolnej. Ponadto w grupie pacjentek otrzymujących terapię RBC + FLV w porównaniu z grupą kontrolną ryzyko wystąpienia kolejnej progresji (PFS2) było niższe o 33%.

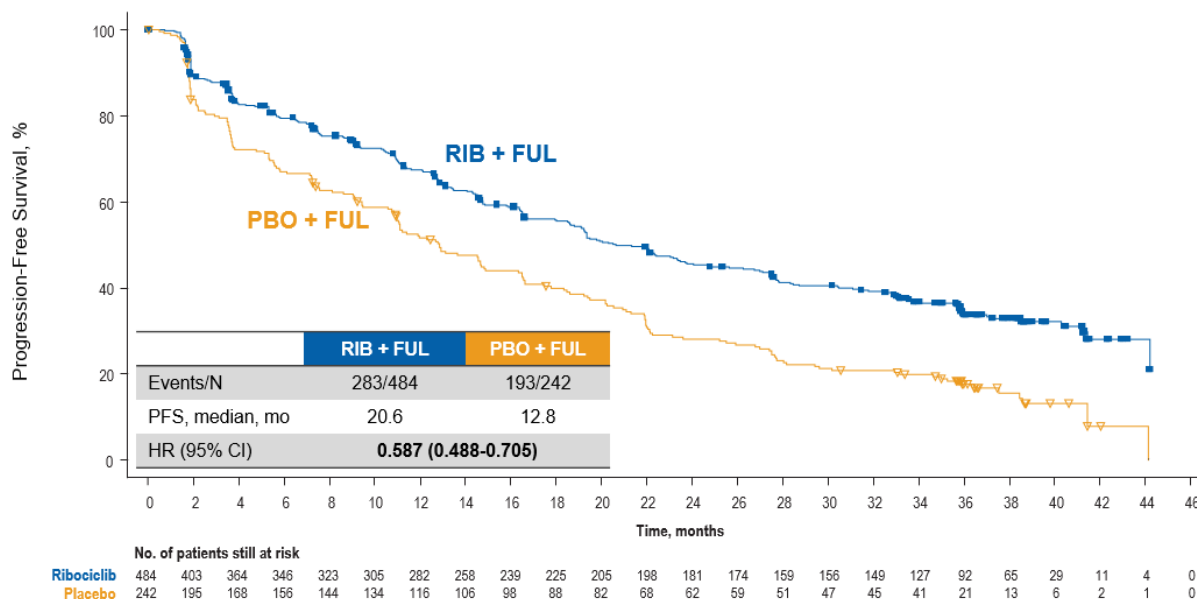
Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Populacja	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	
			N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
Ocena zaślepionej niezależnej komisji a								
PFS	20,4 mies.	Ogółem	193	NR [18,2; NR]	97	10,9 mies. [3,8; 17,2]	0,492 [0,345; 0,703]	bd
Ocena badacza								
PFS	20,4 mies.	Ogółem	484	20,5 mies. [18,5; 23,5]	242	12,8 mies. [10,9; 16,3]	0,593 [0,480; 0,732]	<0,001
	39,4 mies.	Ogółem	484	20,6 mies. [bd; bd]	242	12,8 mies. [bd; bd]	0,587 [0,488; 0,705]	bd
PFS2 ^b	20,4 mies.	Ogółem	484	NR [26 mies.; NR]	242	25,1 mies. [24,1; NR]	0,667 [0,502; 0,887]	bd
	39,4 mies.	Ogółem	484	39,8 mies. [bd; bd]	242	29,4 mies. [bd; bd]	0,670 [0,542; 0,830]	bd
PFS	20,4 mies.	I linia (A)	238	NR [bd; bd]	129	18,3 mies. [bd; bd]	0,577 [0,415; 0,802]	bd
	39,4 mies.	I linia (A)	238	33,6 mies. [bd; bd]	129	19,2 mies. [bd; bd]	0,546 [0,415; 0,718]	bd
	20,4 mies.	II linia (C)	99	18,8 mies. [bd; bd]	38	11,4 mies. [bd; bd]	0,539 [0,333; 0,873]	bd
	20,4 mies.	Wczesny nawrót (B)	137	13,1 mies. [bd; bd]	71	8,6 mies. [bd; bd]	0,591 [0,422; 0,830]	bd

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Populacja	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	
			N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
	20,4 mies.	II linia (C) lub wczesny nawrót (B)	236	14,6 mies. [bd; bd]	109	9,1 mies. [bd; bd]	0,565 [0,428; 0,744]	bd
	39,4 mies.	II linia (C) lub wczesny nawrót (B)	236	14,6 mies. [bd; bd]	109	9,1 mies. [bd; bd]	0,571 [0,443; 0,737]	bd

bd – brak danych; NR – nie osiągnięto (ang. not reached) a) Ocena 40% losowo wybranych pacjentek.

b) PFS2 – definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń: progresja w trakcie kolejnej linii terapii; zgon.

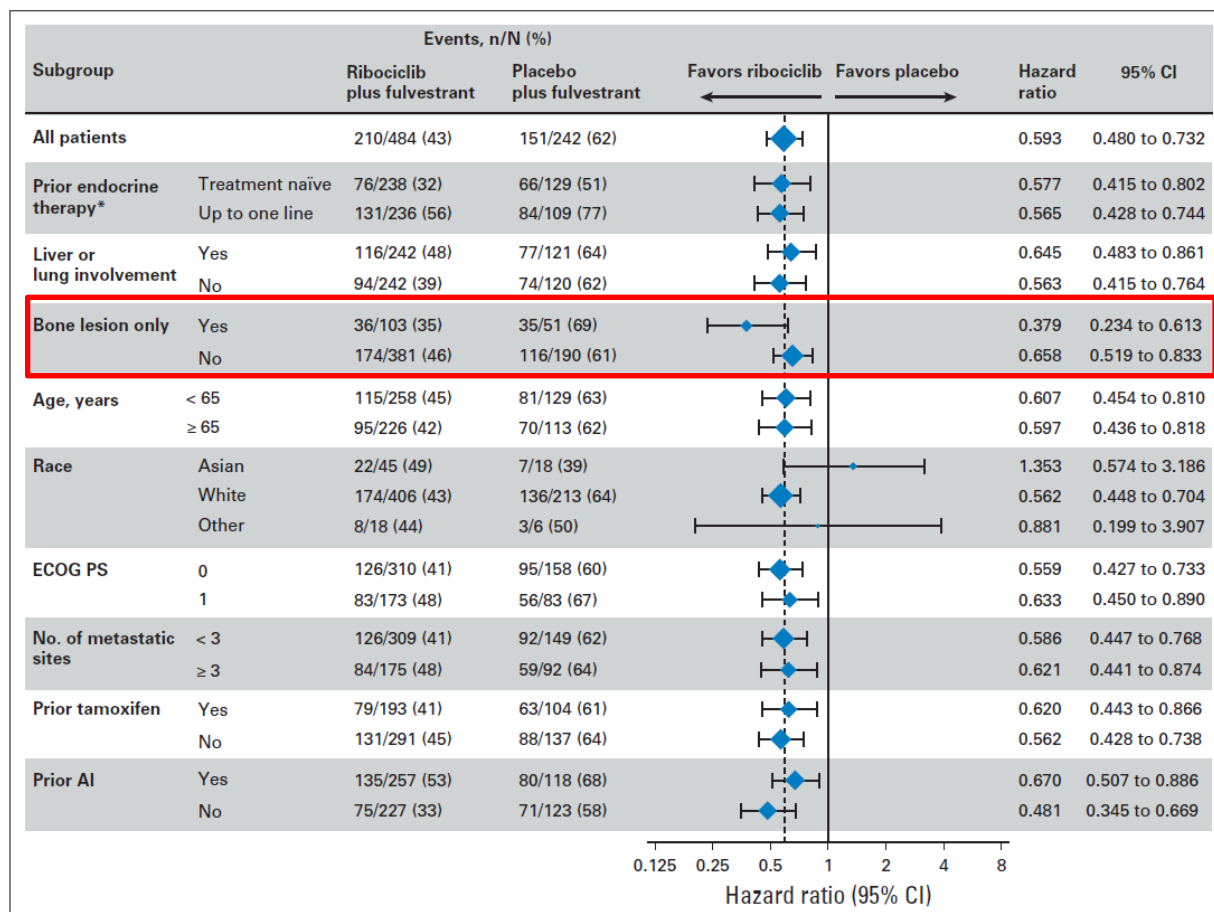


Rysunek 5. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- – populacja ogółem

Analiza w podgrupach

W badaniu MONALEESA-3 przerzuty wyłącznie do kości miało 21,3% pacjentów w grupie RBC + FLV i 21,1% pacjentów w grupie PLC + FLV.

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).



Rysunek 6. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2

- Przeżycie całkowite

W pierwszej analizie pośredniej (mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.) dane dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe. Liczba zgonów w grupie RBC + FLV oraz FLV wynosiła odpowiednio 70 zgonów (15%) oraz 50 zgonów (21%), a wyniki nie przekroczyły wcześniej określonej wartości granicznej O'Brien-Fleminga. Jednakże dane pochodzące z raportu EMA 2019 wskazywały na przewagę RBC + FLV nad FLV w ocenie przeżycia całkowitego. Zgodnie z danymi pochodzącymi z raportu NICE 2019 mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta zarówno w podgrupie pacjentek leczonych w ramach I linii leczenia (A), z wczesnym nawrotem (B), jak i w II linii leczenia (C).

Wyniki dla przeżycia całkowitego dla mediana okresu obserwacji wynoszącej 39,4 mies. przekroczyły wcześniej określoną wartość graniczną O'Brien-Fleminga (liczba zgonów w grupie RBC + FLV: 167 (35%); w grupie FLV: 108 (45%)) i potwierdziły istotną statystycznie przewagę RBC + FLV nad FLV odnośnie do przeżycia całkowitego. W ramieniu RBC + FLV mediana przeżycia całkowitego wciąż nie została osiągnięta, natomiast w ramieniu FLV wyniosła 40,0 mies.

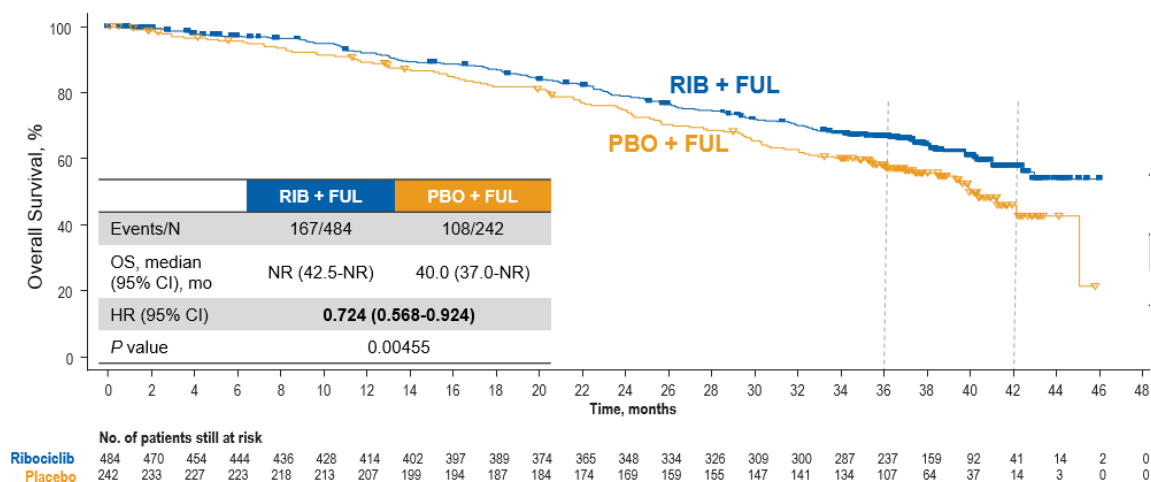
Tabela 18. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Mediana okresu obserwacji	Populacja	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	P
20,4 mies.	Ogółem	484	NR [NR; NR]	242	NR [NR; NR]	0,670 [0,465; 0,964]	0,015
39,4 mies.	Ogółem	484	NR [42,5 mies.; NR]	242	40,0 mies. [37,0; NR]	0,724 [0,568; 0,924]	0,00455
	I linia (A)	238	NR [bd; bd]	129	45,1 mies. [bd; bd]	0,700 [0,479; 1,021]	bd

Mediana okresu obserwacji	Populacja	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	P
	II linia (C) lub wczesny nawrót (B)	236	40,2 mies. [bd; bd]	109	32,5 mies. [bd; bd]	0,730 [0,530; 1,004]	bd

Tabela 19. Liczba zgonów dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

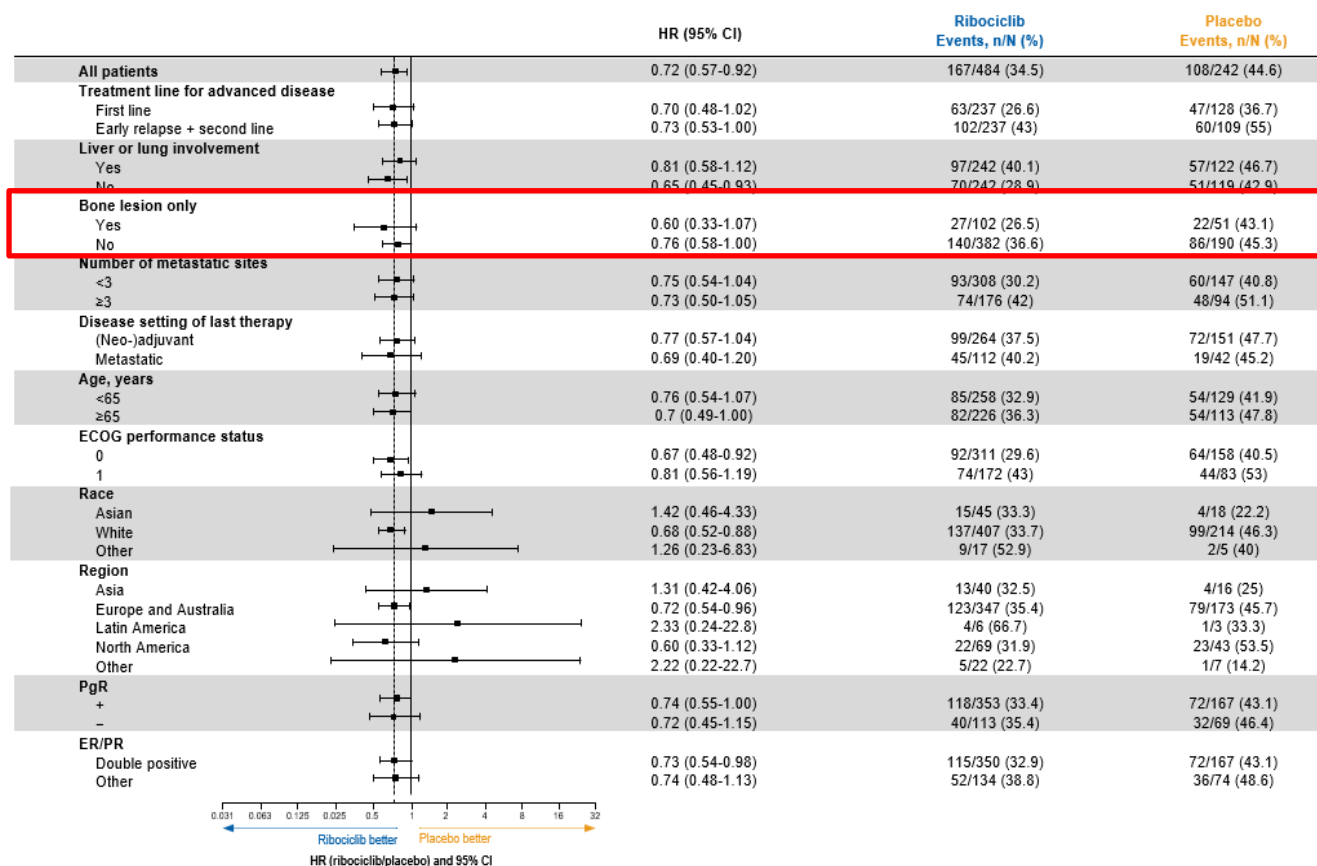
Populacja	RBC + FLV	FLV
Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.		
Ogółem	70/484 (15%)	50/242 (21%)
I linia (A)	19/238 (8%)	17/129 (13%)
Wczesny nawrót (B)	26/137 (19%)	20/71 (28%)
II linia (C)	24/99 (24%)	12/38 (32%)
Mediana okresu obserwacji: 39,4 mies.		
Ogółem	167/484 (35%)	108/242 (45%)
I linia (A)	63/237 (27%)	47/128 (37%)
II linia (C) lub wczesny nawrót (B)	102/237 (43%)	60/109 (55%)



Rysunek 7. Przeżycie całkowite dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+, HER2- – populacja ogółem

Analiza w podgrupach

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.



Rysunek 8. Analiza w podgrupach dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2

- Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentek, które uzyskały ogólną odpowiedź na leczenie był większy w grupie RBC + FLV niż w ramieniu FLV w ocenie zaślepionej niezależnej komisji (28% vs 16%) oraz w ocenie badacza (32% vs 22%), różnica pomiędzy grupami była IS. W grupie RBC + FLV większa niż w grupie FLV była także szansa na uzyskanie przez pacjentki częściowej odpowiedzi na leczenie. Ponadto wśród pacjentek otrzymujących terapię RBC + FLV szansa na uzyskanie korzyści klinicznej w ocenie zaślepionej niezależnej komisji była wyższa w porównaniu z grupą kontrolną (70% vs 49%). Przewaga RBC + FLV nad monoterapią FLV nie została jednoznacznie określona w odniesieniu do korzyści klinicznej oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza, dla których analiza wykazała brak IS dla parametru względnego (RR), natomiast wartość NNT wynosi odpowiednio 14 [7; 892] oraz 61 [34; 283]. Odnotowano natomiast IS mniej przypadków progresji choroby w grupie RBC + FLV w porównaniu z FLV, zarówno w ocenie badacza, jak i zaślepionej niezależnej komisji.

Tabela 20. Odpowiedź na leczenie dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ocena zaślepionej niezależnej komisji: Populacja ogółem				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	53/193 (28%)	15/97 (16%)	1,78 [1,06; 2,98]	NNT = 9 [5; 42]
Korzyść kliniczna (CBR)	135/193 (70%)	47/97 (49%)	1,44 [1,15; 1,81]	NNT = 5 [3; 11]
Całkowita odpowiedź (CR)	1/193 (1%)	1/97 (1%)	0,50 [0,03; 7,95]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Częściowa odpowiedź (PR)	52/193 (27%)	14/97 (14%)	1,87 [1,09; 3,19]	NNT = 8 [5; 32]
Stabilna choroba (SD)	53/193 (28%)	27/97 (28%)	0,99 [0,67; 1,46]	-0,004 [-0,11; 0,11]
Progresja choroby (PD)	15/193 (8%)	21/97 (22%)	0,36 [0,19; 0,66]	NNT = 8 [5; 21]
Niekompletna odpowiedź/brak progresji choroby (brak CR/PD)	59/193 (31%)	24/97 (25%)	1,24 [0,82; 1,86]	0,06 [-0,05; 0,17]
Nieznaną odpowiedź	13/193 (7%)	10/97 (10%)	0,65 [0,30; 1,44]	-0,04 [-0,11; 0,03]

Punkt końcowy	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ocena badacza: Populacja ogółem				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	157/484 (32%)	52/242 (22%)	1,51 [1,15; 1,98]	NNT = 10 [6; 24]
Korzyść kliniczna (CBR)	340/484 (70%)	152/242 (63%)	1,12 [0,999; 1,25]	NNT = 14 [7; 892]
Całkowita odpowiedź (CR)	8/484 (2%)	0/242 (0%)	8,52 [0,49; 146,96]	NNT = 61 [34; 283]
Częściowa odpowiedź (PR)	149/484 (31%)	52/242 (22%)	1,43 [1,09; 1,89]	NNT = 11 [7; 38]
Stabilna choroba (SD)	161/484 (33%)	83/242 (34%)	0,97 [0,78; 1,20]	-0,01 [-0,08; 0,06]
Progresja choroby (PD)	48/484 (10%)	40/242 (17%)	0,60 [0,41; 0,89]	NNT = 16 [9; 82]
Niekompletna odpowiedź/brak progresji choroby (brak CR/PD)	88/484 (18%)	54/242 (22%)	0,81 [0,60; 1,10]	-0,04 [-0,10; 0,02]
Nieznana odpowiedź	30/484 (6%)	13/242 (5%)	1,15 [0,61; 2,17]	0,01 [-0,03; 0,04]
Ocena badacza: Populacja pacjentek z chorobą mierzalną w momencie rozpoczęcia badania				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	155/379 (41%)	52/181 (29%)	1,42 [1,10; 1,85]	NNT = 9 [5; 26]
Korzyść kliniczna (CBR)	263/379 (69%)	108/181 (60%)	1,16 [1,01; 1,33]	NNT = 11 [6; 84]
Całkowita odpowiedź (CR)	6/379 (2%)	0/181 (0%)	6,23 [0,35; 109,92]	NNT = 64 [33; 1355]
Częściowa odpowiedź (PR)	149/379 (39%)	52/181 (29%)	1,37 [1,05; 1,78]	NNT = 10 [6; 43]
Stabilna choroba (SD)	161/379 (43%)	83/181 (46%)	0,93 [0,76; 1,13]	-0,03 [-0,12; 0,05]
Progresja choroby (PD)	40/379 (11%)	35/181 (19%)	0,55 [0,36; 0,83]	NNT = 12 [7; 45]
Nieznana odpowiedź	23/379 (6%)	11/181 (6%)	1,00 [0,50; 2,00]	-0,0001 [-0,04; 0,04]

- Zmniejszenie objętości guza

Odsetek pacjentek, u których odnotowano zmniejszenie objętości guza w 8 tygodniu leczenia był IS wyższy w grupie RBC + FLV w porównaniu z ramieniem FLV (48% vs 38%). Ponadto w grupie pacjentek otrzymujących RBC + FLV więcej pacjentek uzyskało najlepszą zmianę procentową dotyczącą zmniejszenia objętości guza względem wartości początkowej niż w ramieniu kontrolnym FLV (79% vs 66%).

Tabela 21. Zmniejszenie objętości guza względem wartości początkowej dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Parametr	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV		P
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	
Zmniejszenie objętości guza w 8 tygodniu	232/484 (48%)	92/242 (38%)	1,26 [1,05; 1,52]	11 [6; 43]	0,006
Najlepsza zmiana procentowa	272/344 (79%)	110/166 (66%)	1,19 [1,06; 1,35]	8 [5; 23]	bd

- Zaprzestanie terapii

Odsetek pacjentek zaprzestających leczenia niezależnie od przyczyny w grupie RBC + FLV był IS niższy niż w ramieniu FLV (75% vs 86%). W ramieniu RBC + FLV niższe było w porównaniu z grupą kontrolną ryzyko zaprzestania terapii z powodu progresji choroby, natomiast wyższe było ryzyko zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Tabela 22. Zaprzestanie terapii dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Przyczyna zaprzestania terapii	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: 20,4 mies.				
Ogółem	279/484 (58%)	165/242 (68%)	0,85 [0,75; 0,95]	NNT = 10 [6; 32]
Progresja choroby (PD)	193/484 (40%)	142/242 (59%)	0,68 [0,58; 0,79]	NNT = 6 [4; 9]
Zdarzenia niepożądane (AE)	41/484 (8%)	10/242 (4%)	2,05 [1,05; 4,02]	NNH = 23 [12; 123]
Decyzja lekarza	22/484 (5%)	7/242 (3%)	nd	nd
Decyzja pacjentki	21/484 (4%)	5/242 (2%)	nd	nd
Zgon	2/484 (<1%)	0/242 (0%)	2,51 [0,12; 51,98]	0,004 [-0,004; 0,01]
Naruszenie protokołu badania	1/484 (<1%)	1/242 (<1%)	nd	nd
Problem techniczny	0/484 (0%)	1/242 (<1%)	nd	nd

Przyczyna zaprzestania terapii	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Mediana okresu obserwacji: 39,4 mies.				
Ogółem	362/484 (75%)	209/242 (86%)	0,87 [0,81; 0,93]	NNT = 9 [6; 17]
Progresja choroby (PD)	263/484 (54%)	184/242 (76%)	0,71 [0,64; 0,80]	NNT = 5 [4; 7]
Zdarzenia niepożądane (AE)	43/484 (9%)	9/242 (4%)	2,39 [1,18; 4,82]	NNH = 19 [11; 59]
Decyzja lekarza	28/484 (6%)	8/242 (3%)	nd	nd
Decyzja pacjentki	26/484 (5%)	6/242 (3%)	nd	nd
Zgon	2/484 (<1%)	1/242 (<1%)	1,00 [0,09; 10,97]	0,00 [-0,01; 0,01]
Naruszenie protokołu badania	1/484 (<1%)	1/242 (<1%)	nd	nd
Problem techniczny	0/484 (0%)	1/242 (<1%)	nd	nd

- Jakość życia

Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L oraz BPI-SF. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy ramionami badania odnośnie do średniej zmiany wyników w skali ogólnej jakości życia oraz bólu i czasu do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% względem wartości początkowej.

Tabela 23. Podsumowanie średniej zmiany wyników kwestionariusza EORTC QLQ C30 w skali ogólnej jakości życia oraz bólu względem wartości początkowej dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Zmiana względem wartości początkowej	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	P
	N	Średnia (zakres)	N	Średnia (zakres)	MD [95% CI]	
Ogólna jakość życia						
Od 1. do 19. cyklu leczenia	≥50	bd (3,6-4,9)	≥50	bd (1,3-4,3)	nd	bd
Zakończenia leczenia	184	-5,2 (bd)	113	-5,5 (bd)	0,3 (bd)	bd
Ból						
W 8 tygodniu leczenia	361	-4,2 (bd)	169	-2,9 (bd)	-1,3 (bd)	0,517

Tabela 24. Czas do całkowitego pogorszenia ogólnego stanu zdrowia o co najmniej 10% względem wartości początkowej dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Komponent / skala	RBC + FLV		FLV		RBC + FLV vs FLV	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	P
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30						
Ogółem	484	NR [bd]	242	22,4 mies. [bd]	0,721 [0,484; 1,074]	bd
Ogólna jakość życia	484	NR [22,1; NR]	242	19,4 mies. [16,6; NR]	0,80 [0,60; 1,05]	0,051
Zmęczenie	484	bd [bd; bd]	242	bd [bd; bd]	0,96 [0,71; 1,28]	bd
Ból	484	bd [bd; bd]	242	bd [bd; bd]	1,00 [0,69; 1,43]	bd
Kwestionariusz BPI-SF						
Najsilniejszy odczuwalny ból	484	25,4 mies. [bd; bd]	242	NR [bd; bd]	0,81 [0,58; 1,13]	0,108
Wskaźnik ciężkości bólu	484	25,4 mies. [bd; bd]	242	NR [bd; bd]	0,81 [0,60; 1,11]	0,099
	484	NR [bd]	242	NR [bd]	0,858 [0,554; 1,330]	bd
Wskaźnik zakłócania czynności przez ból	484	NR [bd; bd]	242	NR [bd; bd]	0,87 [0,63; 1,21]	0,206
Kwestionariusz EQ-5D-5L						
VAS	484	bd	242	bd	0,874 [0,657; 1,162]	0,178
Klasyfikacja ECOG						
Stan sprawności (PS)	484	NR [bd; bd]	242	NR [bd; bd]	0,864 [0,628; 1,188]	0,184

7. Bezpieczeństwo stosowania

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

- Zdarzenia niepożądane ogółem

Do analizy bezpieczeństwa w badaniu MONALEESA-2 włączano pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę schematu leczenia oraz u których dokonano co najmniej 1 pomiaru oceny bezpieczeństwa.

Wyniki analiz bezpieczeństwa wskazują istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- AE 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,

między grupą stosującą RBC + LTR a grupą przyjmującą PLC + LTR.

Dla pozostałych ocenianych punktów końcowych, tj.: AE ogółem, SAE 3. stopnia, zgonu w trakcie leczenia, zgonu w trakcie leczenia oraz >30 dni po zakończeniu terapii nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia. Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,3 mies. Były spójne z wynikami dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii RBC + LTR vs PLC + LTR - Zdarzenia niepożądane ogółem

Punkt końcowy	RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC + LTR	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Okres obserwacji: mediana 15,3 mies.				
AE ogółem	329/334 (99%)	320/330 (97%)	1,02 [0,99; 1,04]	0,02 [-0,01; 0,04]
AE 3. stopnia	221/334 (66%)	105/330 (32%)	2,08 [1,74; 2,48]	NNH = 2 [2; 3]
AE 4. stopnia	50/334 (15%)	3/330 (1%)	16,47 [5,19; 52,27]	NNH = 7 [5; 9]
AE uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem*	319/334 (96%)	249/330 (75%)	1,27 [1,19; 1,35]	NNH = 4 [3; 6]
AE prowadzące do zaprzestania terapii**	50/334 (15%)	10/330 (3%)	4,94 [2,55; 9,57]	NNH = 8 [6; 13]
AE 3. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii**	27/334 (8%)	6/330 (2%)	4,45 [1,86; 10,63]	NNH = 15 [10; 33]
AE 4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii**	11/334 (3%)	0/330 (0%)	22,73 [1,34; 384,07]	NNH = 30 [18; 76]
AE prowadzące do tymczasowego przerwania terapii lub dostosowania dawki leku*	244/334 (73%)	52/330 (16%)	4,64 [3,58; 6,00]	NNH = 1 [1; 1]
AE 3. stopnia prowadzące do tymczasowego przerwania terapii lub dostosowania dawki leku*	182/334 (54%)	20/330 (6%)	8,99 [5,81; 13,90]	NNH = 2 [1; 2]
AE 4. stopnia prowadzące do tymczasowego przerwania terapii lub dostosowania dawki leku*	32/334 (10%)	0/330 (0%)	64,22 [3,95; 1044,50]	NNH = 10 [7; 15]
SAE ogółem	71/334 (21%)	39/330 (12%)	1,80 [1,26; 2,58]	NNH = 10 [6; 26]
SAE 3. stopnia*	42/334 (13%)	27/330 (8%)	1,40 [0,88; 2,21]	0,04 [-0,01; 0,08]
SAE 4. stopnia*	16/334 (5%)	2/330 (1%)	7,90 [1,83; 34,11]	NNH = 23 [15; 57]
SAE uznane za związane z leczeniem	25/334 (7%)	5/330 (2%)	4,94 [1,91; 12,75]	NNH = 16 [11; 35]
Zgon w trakcie leczenia	3/334 (1%) ^b	1/330 (<1%) ^c	3,00 [0,31; 28,69]	0,01 [-0,01; 0,02]
Zgon w trakcie leczenia oraz >30 dni po zakończeniu terapii*	23/334 (7%)	19/330 (6%)	1,20 [0,66; 2,15]	0,01 [-0,03; 0,05]
Okres obserwacji: mediana 26,4 mies.				
AE ogółem	331/334 (99%)	322/330 (98%)	1,02 [0,996; 1,04]	0,02 [-0,004; 0,03]
AE ogółem 3. stopnia	232/334 (69%)	117/330 (35%)	1,96 [1,67; 2,30]	NNH = 2 [2; 3]
AE ogółem 4. stopnia	56/334 (17%)	6/330 (2%)	9,22 [4,03; 21,11]	NNH = 6 [5; 9]
SAE uznane za związane z leczeniem	bd	bd	ND	ND
Zgon	7/334 ^d (2%)	3/330 ^e (1%)	2,31 [0,60; 8,84]	0,01 [-0,01; 0,03]

*Dane pochodzące z raportu EMA oceniającego lek Kisqali; ^aDefiniowane jako zaprzestanie terapii RBC/PLC lub RBC, PLC i LTR; ^bZgon spowodowany progresją choroby (1 pacjent); nagły przypadek zgonu uznany za związany ze stosowanym leczeniem na skutek hipokaliemii 3. stopnia oraz wydłużenia odstępu QTcF 2. stopnia (1 pacjent); zgon z nieznaną przyczyną uznany za niezwiązany ze stosowanym leczeniem (1 pacjent); ^cZgon spowodowany progresją choroby; ^dZgon spowodowany progresją choroby (2 pacjentki); ostra niewydolność oddechowa (2 pacjentki); zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (1 pacjent); nagły przypadek zgonu (1 pacjent); zgon z nieznaną przyczyną (1 pacjentka); ^eZgon spowodowany progresją choroby (2 pacjentki); krwiak podtwardówkowy (1 pacjentka).

- Przerwanie leczenia

W badaniu MONALEESA-2 obserwowano istotnie statystycznie niższe ryzyko przerwania terapii ogółem oraz przerwania terapii z powodu progresji choroby oraz istotnie statystycznie wyższe ryzyko przerwania terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej rybocyklib w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo w skojarzeniu z letrozolem.

Dla pozostałych przyczyn przerwania leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia. Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,3 mies. były spójne z wynikami dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii RBC + LTR vs PLC + LTR - Przerwanie leczenia

Przyczyna przerwania terapii	RBC + LTR	PLC + LTR	RBC + LTR vs PLC+ LTR	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNH [95% CI]
Okres obserwacji: mediana 15,3 mies.				
Ogółem	139/334 (42%)	180/330 (55%)	0,76 [0,65; 0,90]	NNT = 8 [5; 19]
Progresja choroby	87/334 (26%)	146/330 (44%)	0,59 [0,47; 0,73]	NNT = 6 [4; 10]
Zdarzenia niepożądane	25/334 (7%)	7/330 (2%)	3,53 [1,55; 8,05]	NNH = 18 [11; 46]
Zgon	2/334 (1%)	0/330 (0%)	4,94 [0,24; 102,51]	0,01 [-0,004; 0,02]
Decyzja lekarza	10/334 (3%)	13/330 (4%)	0,76 [0,34; 1,71]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Decyzja pacjenta	12/334 (4%)	13/330 (4%)	0,91 [0,42; 1,97]	-0,003 [-0,03; 0,03]
Naruszenie protokołu badania	3/334 (1%)	1/330 (<1%)	2,96 [0,31; 28,35]	0,01 [-0,01; 0,02]
Okres obserwacji: mediana 26,4 mies.				
Ogółem	203/334 (61%)	246/330 (75%)	0,82 [0,73; 0,91]	NNT = 8 [5; 15]
Progresja choroby	133/334 (40%)	203/330 (62%)	0,65 [0,55; 0,76]	NNT = 5 [4; 8]
Zdarzenia niepożądane	27/334 (8%)	8/330 (2%)	3,33 [1,54; 7,23]	NNH = 17 [11; 43]
Zgon	4/334 (1%)	1/330 (<1%)	3,95 [0,44; 35,17]	0,01 [-0,004; 0,02]
Decyzja lekarza	16/334 (5%)	16/330 (5%)	0,99 [0,50; 1,94]	-0,001 [-0,03; 0,03]
Decyzja pacjenta/opiekuna	20/334 (6%)	17/330 (5%)	1,16 [0,62; 2,18]	0,01 [-0,03; 0,04]
Naruszenie protokołu badania	3/334 (1%)	1/330 (<1%)	2,96 [0,31; 28,35]	0,01 [-0,01; 0,02]

- Poszczególne zdarzenia niepożądane

Wyniki analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazują na istotnie statystycznie większe ryzyko:

- dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,3 mies. wystąpienia zdarzeń niepożądanych III stopnia, tj.: neutropenii, leukopenii, wymiotów, wystąpienia bólu pleców (dla parametru NNH ang. numer needed to harm), zwiększenia stężenia ALT oraz zwiększenia stężenia AST; a także zdarzeń niepożądanych IV stopnia, tj.: neutropenii i zwiększenia stężenia ALT (dla NNH).
- dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies. wystąpienia zdarzeń niepożądanych III stopnia, tj.: neutropenii, wymiotów, bólu pleców, zmniejszenia liczby neutrofilii; a także zdarzeń niepożądanych IV stopnia, tj.: neutropenii.

W zakresie poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) nie odnotowano różnic istotnych pomiędzy badanymi grupami, z wyjątkiem bólu brzucha, dla którego odnotowano istotnie statystycznie różnice na niekorzyść schematu rybocyklib + letrozol (dla NNH).

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych III i IV stopnia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi schematami leczenia. Wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,3 mies. były spójne z wynikami dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26,4 mies.

RBC + FLV vs FLV (MONALEESA-3)

Dodanie RBC do terapii FLV wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- AE ogółem (w tym także AE 3. oraz AE 4. stopnia),
- AE prowadzących do redukcji dawki RBC lub PLC,
- AE prowadzących do zaprzestania terapii,
- SAE ogółem (w tym także SAE 3. stopnia),

- SAE przypisanych do schematu leczenia/podejrzewanych o związek z leczeniem (ang. attributed to the study regimen).

Wśród pacjentek leczonych RBC + FLV w porównaniu z grupą FLV ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania było istotnie statystycznie wyższe odnośnie do:

- wydłużenia odstępu QT ogółem,
- wzrostu QTcF o >60 msek. względem wartości początkowej,
- zwiększenie stężenia ALT 3. stopnia,
- zwiększenie stężenia AST 3. stopnia.

Różnica pomiędzy terapią RBC + FLV a monoterapią FLV nie została jednoznacznie określona odnośnie do ryzyka zwiększenia stężenia ALT 4. stopnia oraz AST 4. stopnia, dla których wynik analizy wskazał na brak IS dla wyniku RR, natomiast wartości NNH wynoszą odpowiednio 53 [31; 199] oraz 80 [41; 1471].

Ponadto w grupie RBC + FLV IS wyższe niż w grupie FLV było ryzyko wystąpienia: neutropenii (w tym także 3. oraz 4. stopnia), nudności, biegunki, leukopenii (w tym także 3. stopnia), wymiotów (wynik dla 3. stopnia niejednoznaczny, RR = 7,50 [0,43; 130,77], NNH = 69 [37; 478]), zaparc, kaszlu, świądu, łysienia, wysypki, anemii.

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy badanymi grupami odnośnie do występowania poszczególnych SAE. Wyjątkiem są niejednoznaczne wyniki dla anemii, neutropenii, nudności oraz zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym, dla których analizy wskazały na wynik RR nieistotny statystycznie, natomiast wartość NNH wyniosła odpowiednio 80 [41; 1471], 80 [41; 1471], 69 [37; 478] oraz 53 [31; 199].

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem dla porównania RBC + FLV vs FLV w terapii pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2-

Punkt końcowy	RBC + FLV	FLV	RBC + FLV vs FLV	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE ogółem	479/483 (99%)	231/241 (96%)	1,03 [1,01; 1,06]	NNH = 30 [16; 147]
AE 3. stopnia	309/483 (64%)	61/241 (25%)	2,53 [2,01; 3,17]	NNH = 2 [2; 3]
AE 4. stopnia	69/483 (14%)	10/241 (4%)	3,44 [1,81; 6,56]	NNH = 9 [7; 16]
AE prowadzące do redukcji dawki	160/483 (33%)	8/241 (3%)	17,43 [8,67; 35,03]	NNH = 3 [2; 3]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	83/483 (17%)	15/241 (6%)	2,76 [1,63; 4,68]	NNH = 9 [6; 15]
SAE ogółem	138/483 (29%)	40/241 (17%)	1,72 [1,25; 2,36]	NNH = 8 [5; 17]
SAE 3. stopnia	91/483 (19%)	27/241 (11%)	1,68 [1,13; 2,51]	NNH = 13 [7; 42]
SAE 4. stopnia	23/483 (5%)	7/241 (3%)	1,64 [0,71; 3,77]	0,02 [-0,01; 0,05]
SAE przypisane do schematu leczenia/podejrzewane o związek z leczeniem	54/483 (11%)	6/241 (3%)	4,49 [1,96; 10,29]	NNH = 11 [8; 19]
Zgony ogółem	13/483 (3%)	8/241 (3%)	0,81 [0,34; 1,93]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Zgony z powodu progresji choroby (PD)	7/483 (1%)	7/241 (3%)	0,50 [0,18; 1,41]	-0,01 [-0,04; 0,01]

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólną ocenę profilu bezpieczeństwa produktu Kisqali oparto na zestawie danych zbiorczych uzyskanych od 1065 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Kisqali w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym (N=582 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy oraz N=483 w skojarzeniu z fulwestrantem) i którzy zostali włączeni do randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (MONALEESA-2, MONALEESA-7 podgrupa stosująca NSAİ i MONALEESA-3) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego lub rozsialego raka piersi.

Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie produktem Kisqali w zestawie danych zbiorczych z badań III fazy wyniosła 16,5 miesiąca, przy czym u 61,7% pacjentów ekspozycja trwała ≥12 miesięcy.

Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych, bez względu na ich przyczynę, wystąpiło u 37,3% pacjentów przyjmujących produkt Kisqali w badaniach klinicznych III fazy, niezależnie od leczenia skojarzonego oraz trwałe przerwanie leczenia zgłoszono u 7,0% pacjentów otrzymujących produkt Kisqali i dowolne leczenie skojarzone w badaniach klinicznych III fazy.

Najczęściej występującymi działaniami niepożdanymi i najczęstszymi działaniami niepożdanymi w stopniu 3/4 (zgłaszany z częstością odpowiednio ≥20% i ≥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.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące w badaniu klinicznym III fazy wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej klasie układów i narządów działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, poczynając od najczęstszych. W każdej grupie częstości działań niepożądanych wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości. Ponadto, poszczególne kategorie częstości podano według następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 28. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas terapii rybocyklibem wg ChPL Kisqali

Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenia ¹	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość	Bardzo często
Limfopenia, małopłytkowość, gorączka neutropeniczna	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Zmniejszony apetyt	Bardzo często
Hipokalcemia, hipokaliemia, hipofosfatemia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy, zawroty głowy	Bardzo często
Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często
Zaburzenia oka	
Nasilone łzawienie, suchość oka	Często
Zaburzenia serca	
Omdlenie	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Duszność, kaszel	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha ²	Bardzo często
Zaburzenia smaku, niestrawność	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Hepatotoksyczność ³	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Łysienie, wysypka ⁴ , świąd	Bardzo często
Rumień, suchość skóry, bielactwo nabyte	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Ból pleców	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, osłabienie, gorączka	Bardzo często
Suchość jamy ustnej, ból jamy ustnej i gardła	Często
Badania diagnostyczne	
Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby ⁵	Bardzo często
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym	Często

¹Zakażenia: zakażenia układu moczowego, zakażenia układu oddechowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica (<1%).

²Ból brzucha: ból brzucha, ból w górnej części brzucha.

³Hepatotoksyczność: uszkodzenie komórek wątroby, polekowe uszkodzenie wątroby (<1%), hepatotoksyczność, niewydolność wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby (jeden przypadek).

⁴Wysypka: wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka ze świądem.

⁵Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby: zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krytyczna choroba z przerzutami do narządów trzewnych

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rybocyklibu u pacjentów z krytyczną chorobą z przerzutami do narządów trzewnych.

Neutropenia

W zależności od stopnia nasilenia neutropenii, może być konieczne wstrzymanie leczenia produktem Kisqali, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Kisqali.

Toksyczność dla wątroby i dróg żółciowych

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Kisqali należy wykonać testy czynnościowe wątroby. Po rozpoczęciu leczenia należy monitorować parametry czynności wątroby.

W zależności od stopnia nasilenia wzrostu aktywności aminotransferaz, może zajść konieczność wstrzymania, zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia produktem Kisqali. Nie opracowano zaleceń dla pacjentów z wyjściowo zwiększoną aktywnością AspAT/AlAT stopnia 3 lub wyższego.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniu E2301 (MONALEESA-7), wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 14/87 (16,1%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Kisqali w skojarzeniu z tamoksyfenem oraz u 18/245 (7,3%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Kisqali w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI). Produkt leczniczy Kisqali nie jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z tamoksyfenem.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badanie EKG. Leczenie produktem Kisqali należy rozpoczynać tylko u pacjentów z wartością QTcF niższą niż 450 ms. EKG należy powtórzyć w około 14. dniu pierwszego cyklu i na początku drugiego cyklu, a następnie wykonywać EKG w zależności od wskazań klinicznych.

Właściwa kontrola stężenia elektrolitów w surowicy (m.in. potasu, wapnia, fosforu i magnezu) powinno mieć miejsce przed rozpoczęciem leczenia, na początku każdego z pierwszych 6 cykli, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Wszelkie nieprawidłowości należy skorygować przed rozpoczęciem leczenia produktem Kisqali i podczas leczenia produktem Kisqali.

Należy unikać stosowania produktu Kisqali u pacjentów z wydłużonym odstępem QT lub pacjentów z istotnym ryzykiem wydłużenia odstępu QTc. Dotyczy to pacjentów: z zespołem długiego QT; z niekontrolowaną lub poważną chorobą serca, w tym przebyłym niedawno zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dławicą piersiową lub bradyarytmią; z zaburzeniami stężenia elektrolitów.

Należy unikać stosowania produktu Kisqali z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc i (lub) z silnymi inhibitorami CYP3A4, ponieważ może to prowadzić do istotnego klinicznie wydłużenia odstępu QTcF. Jeżeli nie można uniknąć leczenia silnym inhibitorem CYP3A4, dawkę należy zmniejszyć do 400 mg raz na dobę.

Na podstawie obserwowanego wydłużenia odstępu QT w czasie leczenia, może zajść konieczność wstrzymania, zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia produktem Kisqali.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

Nie odnaleziono komunikatów oraz ocen postmarketingowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania rybocyklibu na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków.

Natomiast odnaleziono komunikat na stronie Agencja Żywności i Leków (USA).

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 przepisanych 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.

Źródło: FDA 2019 <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-severe-lung-inflammation-ibrance-kisqali-and-verzenio-breast-cancer> [dostęp: 21.01.2020].

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Kisqali jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących jednostek chorobowych:

- 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 fulwestranem 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.

9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. (poz. 105) w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.01.2020 r. 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.

Zgodnie z ww. Obwieszczeniem MZ lek Ibrance (palbocyklib) - zarejestrowany w leczeniu raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, lek z grupy inhibitorów CDK4/6 - został objęty refundacją w leczeniu zaawansowanego raka piersi w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy (brak wcześniejszego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi) oraz w skojarzeniu z fulwestrantem (progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej lub w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu) w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”.

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.

Cena hurtowa brutto produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib), kapsułki twarde, 200 mg, 63 szt., wg Obwieszczenia MZ wynosi 12 417,30 PLN. Jest to jedyna refundowana wielkość opakowania. Nie zidentyfikowano leków generycznych preparatu Kisqali (rybocyklib). Nie odnaleziono komunikatów DGL dot. rzeczywistego kosztu NFZ ponoszonego na refundację rybocyklibu.

Selekcji komparatorów dokonano na podstawie odszukanych wytycznych praktyki klinicznej, w których omówiono sposób postępowania w terapii zaawansowanego raka piersi przedstawionych w rozdziale 11 niniejszego opracowania („Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”). Zgodnie z odszukanymi wytycznymi obok rybocyklibu w leczeniu raka piersi – rozsiew do kości (ICD-10: C 50.9) w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym można stosować palbocyklib, a także abemacyklib.

Przedstawiona w Zleceniu MZ wartość brutto jednego opakowania preparatu Kisqali á 63 tabl. o mocy 200 mg wynosi [redacted]. Schemat dawkowania przedstawiony w Zleceniu MZ jest zgodny z ChPL Kisqali tj. 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni.

Oszacowania kosztu rybocyklibu i palbocyklibu wykonano na podstawie danych zawartych w Zleceniu MZ, Obwieszczeniu MZ oraz odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych. Koszt abemacyklibu określono na podstawie danych zawartych we wniosku refundacyjnym dla leku Verzenios (abemacyklib) – Zlecenie 192/2019 i 193/2019 w BIP AOTMiT i ChPL Verzenios. Nie odnaleziono komunikatów DGL dot. rzeczywistego kosztu NFZ ponoszonego na refundację palbocyklibu.

Dodatkowo przedstawiono oszacowania kosztu palbocyklibu wykonane na podstawie danych pochodzących przetargów ogłaszanych przez świadczeniodawców przedstawionych w AWA dla leku Verzenios (abemacyklib). Cenę jednego opakowania leku Ibrance (palbocyklib) oszacowano na 5 748,17 PLN (opakowania á 125mg lub 100mg lub 75mg x 21 tabl).

Oszacowania dokonano z perspektywy NFZ, uwzględniono wyłącznie koszty leków. Nie wzięto pod uwagę m.in.: możliwości przerwania leczenia, modyfikacji dawkowania, kosztów podania leków, kosztów leczenia działań niepożądanych oraz zgonu pacjenta podczas terapii.

Biorąc pod uwagę, iż wszystkie zarejestrowane w Polsce inhibitory CDK 4/6 należy stosować w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub z fulwestrantem, odstąpiono od szacowania kosztów ww. leków, ze względu na fakt, iż stanowią one koszt nieróżnicujący. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

W pracy Hortobagyi 2018, w której przedstawiono wyniki badania MONALEESA-2, wskazano, iż mediana czasu ekspozycji w grupie rybocyklib + letrozol wyniosła 20,2 [0; 34] miesięcy, a w grupie placebo + letrozol wyniosła 14,1 [0; 32] miesięcy. Natomiast w pracy Slamon 2019, w której przedstawiono wyniki badania MONALEESA-3, wskazano, iż mediana czasu leczenia rybocyklibem wyniosła 15,8 miesięcy, a w grupie placebo wyniosła 12,0 miesięcy.

Tabela 29. Dane kosztowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii alternatywnych

Parametr	Rybocyklib		Palbocyklib		Abemacyklib	
Założenia	3 miesiące = 84 dni; 1 rok = 365 dni					
Źródło	Zlecenie MZ ^{#&}	Obwieszczenie MZ ^{#&}	Dane pochodzące z przetargów ogłaszanych przez świadczeniodawców*	Obwieszczenie MZ [#]	Dane z Wniosku ref. dla leku Verzenios (abemacyklib) ^{@^}	
					██████████	██████████
Koszt 3-miesięcznej terapii [tys. PLN]	██████████	37,25	17,24	31,09	██████████	██████████
Koszt rocznej terapii [tys. PLN]	██████████	161,87	74,93	135,08	██████████	██████████

Wartość brutto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ.

& Dawkowanie na podstawie Zlecenia MZ oraz ChPL Kisqali: Zalecana dawka wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

\$ Na podstawie ceny hurtowej brutto przedstawionej w Obwieszczeniu MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. Ibrance (pa bocyklib) – uwzględniono wyłącznie koszty opak. dla dawki 125 mg palbocyklibu. Koszty opakowań dla wszystkich dawek palbocyklibu w Obwieszczeniu MZ są jednakowe.

* Dawkowanie na podstawie ChPL Ibrance: Zalecana dawka palbocyklibu to 125 mg podawane raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni. Leczenie produktem leczniczym Ibrance należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

@ Na podstawie danych zawartych we wniosku refundacyjnym dla leku Verzenios (abemacyklib) - Zlecenie 192/2019 i 193/2019 w BIP AOTMiT.

^ Dawkowanie na podstawie ChPL Verzenios: Zalecana dawka abemacyklibu to 150 mg dwa razy na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z terapią hormonalną. Informacje dotyczące zalecanego dawkowania leku stosowanego w skojarzeniu w ramach terapii hormonalnej, podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku. Produkt leczniczy Verzenios powinien być przyjmowany nieprzerwanie, dopóki leczenie przynosi pacjentce korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

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

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego. Według opinii eksperta klinicznego dr n. med. Wiesława Bala (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) 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 nr 9 „Konkurencyjność cenowa”. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego kosztu oraz wielkości populacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Parametr	Rybocyklib		Palbocyklib		Abemacyklib	
Założenia	3 miesiące = 84 dni; 1 rok = 365 dni					
Źródło	Zlecenie MZ [#]	Obwieszczenie MZ [§]	Dane pochodzące z przetargów ogłaszanych przez świadczeniodawców*	Obwieszczenie MZ [§]	Dane z Wniosku ref. dla leku Verzenios (abemacyklib) ^{®^}	
					██████████	██████████
Koszt 3-miesięcznej terapii [mln PLN]	██████████	37,25	17,24	31,09	██████████	██████████
Koszt rocznej terapii [mln PLN]	██████████	161,87	74,93	135,08	██████████	██████████

[#] Wartość brutto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ.

[§] Dawkowanie na podstawie Zlecenia MZ oraz ChPL Kisqali: Zalecana dawka wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

[§] Na podstawie ceny hurtowej brutto przedstawionej w Obwieszczeniu MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. Ibrance (pa bocyklib) – uwzględniono wyłącznie koszty opak. dla dawki 125 mg pa bocyklibu. Koszty opakowań dla wszystkich dawek palbocyklibu w Obwieszczeniu MZ są jednakowe.

* Dawkowanie na podstawie ChPL Ibrance: Zalecana dawka palbocyklibu to 125 mg podawane raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni. Leczenie produktem leczniczym Ibrance należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

[®] Na podstawie danych zawartych we wniosku refundacyjnym dla leku Verzenios (abemacyklib) - Zlecenie 192/2019 i 193/2019 w BIP AOTMiT.

[^] Dawkowanie na podstawie ChPL Verzenios: Zalecana dawka abemacyklibu to 150 mg dwa razy na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z terapią hormonalną. Informacje dotyczące zalecanego dawkowania leku stosowanego w skojarzeniu w ramach terapii hormonalnej, podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku. Produkt leczniczy Verzenios powinien być przyjmowany nieprzerwanie, dopóki leczenie przynosi pacjentce korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

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

- ██████████ (w skali 3 miesięcy);
- ██████████ (w skali 1 roku).

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dokonano aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych opracowaniu Agencji dotyczącym stosowania leku Kisqali w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10: C50)”, Analiza weryfikacyjna, nr: OT.4331.67.2019 - Zlecenie 288/2018 w BIP AOTMiT.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2018[#] Aktualizacja na dzień 14.02.2019 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka piersi. <u>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV).</u> U chorych na rozlanego raka piersi z cechą ER+ najczęściej stosuje się hormonoterapię (HT). Rodzaj HT zależy od rodzaju uzupełniającej HT i czasu, jaki upłynął od jej zakończenia. W przypadku uzyskania obiektywnej odpowiedzi lub długotrwałej stabilizacji pod wpływem I linii HT stosuje się kolejne linie HT. Łączenie kilku rodzajów HT nie zwiększa skuteczności leczenia; wyjątkiem jest kojarzenie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej z innymi formami HT u chorych przed menopauzą, które jest skuteczniejsze od leczenia jedną metodą.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z cechą ER+ należy w pierwszej kolejności zastosować HT (II, A). • Zaleca się stosowanie podobnej HT u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, przy czym u chorych przed menopauzą konieczne jest zapewnienie skutecznej supresji jajników (II, B). • U chorych z cechą ER+ chemioterapię (CHT) stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów mięszsowych (tzw. Visceral crisis) (III, B). • Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT (III, B). • Hormonoterapię i leczenie anty-HER2 należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (II, B), a CHT — do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub nietolerowanej toksyczności (I, B). <p><u>Rak piersi ER i/lub PgR-dodatni, HER2-ujemny.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W I linii leczenia zaawansowanego ER+/HER2- raka piersi można zastosować tamoksyfen [I, B], fulwestrant w wysokiej dawce [I, B], IA [I, B] lub skojarzenie letrozolu z inhibitorem CDK4/6. • U chorych z progresją w trakcie leczenia tamoksyfenem lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym, w II linii można zastosować fulwestrant w wysokiej dawce [I, B] lub IA [II, B]. • U chorych z progresją w trakcie leczenia IA lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym można zastosować tamoksyfen [III, C], skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 [I, B] lub eksemestan w połączeniu z inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR — ewerolimusem [I, B]. • W kolejnych liniach leczenia, w zależności od uprzednio zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen lub fulwestrant [II, B]. W wybranych przypadkach można zastosować octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny [III, C]. <p><u>Leczenie wspomagające w przerzutach kostnych.</u> Bisfosfoniary stosowane u chorych z przerzutami do kości zmniejszają ryzyko oraz opóźniają wystąpienie przerzutów kostnych i związanych z nimi powikłań, zmniejszają nasilenie bólu i poprawiają jakość życia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z przerzutami w kościach od momentu rozpoznania należy stosować leki modyfikujące metabolizm kostny (bisfosfoniary, denosumab) [I, A]. • Podstawą kwalifikacji do stosowania leków modyfikujących metabolizm kostny jest rozpoznanie przerzutów w kościach w badaniu radiologicznym (RTG, TK). Leków tych nie należy stosować na podstawie stwierdzenia zmian wyłącznie w scyntygrafii [II, A]. • Leki modyfikujące metabolizm kostny można łączyć z leczeniem przeciwnowotworowym [III, A].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Rola miejscowych metod.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Paliatywna RT jest postępowaniem z wyboru w nieoperacyjnych wznowach miejscowych, regionalnych, zespołach uciskowych i bolesnych lub zagrażających złamaniem przerzutach kostnych [I, A]. • W RT przerzutów kostnych zaleca się stosowanie pojedynczych wysokich dawek [I, A]. • W mnogich bolesnych przerzutach kostnych, zwłaszcza niekwalifikujących się do RT, można rozważyć leczenie radioizotopami (III, C). • W ograniczonych przerzutach w płucach, wątrobie i kościach należy rozważyć zastosowanie stereotaktycznej RT lub innych miejscowych metod ablacyjnych [II, B].
<p>NCCN 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania pochodzących od przemysłu farmaceutycznego</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka piersi.</p> <p><u>Leczenie systemowe choroby nawrotowej lub w stadium IV, ER+ i/lub PR+, HER2-.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Masywne zajęcia narządów mięsistych (ang. visceral crisis): należy rozważyć początkową terapię systemową. Leczenie należy prowadzić do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. • Brak masywnego zajęcia narządów mięsistych (ang. visceral crisis) oraz brak uprzedniej lub uprzednia terapii hormonalnej w przeciągu ostatnich 12 miesięcy: leczenie systemowe (w przypadku progresji podczas leczenia pierwotną terapią hormonalną, w kolejnej linii należy zastosować inną opcję terapii hormonalnej). Leczenie hormonalne należy kontynuować do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. <p><u>Terapia systemowa ER+ i/lub PR + choroby nawrotowej lub w stadium IV, u pacjentek HER2-, po menopauzie lub w stanie przedmenopauzalnym, lecz poddane ablacji a bo supresji jajników.</u></p> <p>Preferowane schematy – I linia terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inh bitor aromatazy + CDK 4/6 inhibitor (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib) (kategoria 1)^a; • fulwestrant (kategoria 1) ± niesteroidowy inhibitor aromatazy (anastrozol, letrozol) (kategoria 1)^b; • fulwestrant + CDK 4/6 inhibitor (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib) (kategoria 1)^a; • niesteroidowy inhibitor aromatazy (anastrozol, letrozol); • selektywny modulator receptora estrogenowego (tamoksyfen lub toremifen); • steroidowy inaktywator aromatazy (eksemestan). <p>Preferowane schematy – II i kolejne linie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fulwestrant + CDK 4/6 inh bitor (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib), jeżeli inhibitor CDK 4/6 nie był uprzednio stosowany (kategoria 1)^a; • w przypadku nowotworów z mutacją PIK3CA należy zastosować dodatkowe opcje leczenia celowanego; • ewerolimus + terapia hormonalna (eksemestan, fulwestrant, tamoksyfen)^{a,e}; • niesteroidowy inhibitor aromatazy (anastrozol, letrozol); • steroidowy inaktywator aromatazy (eksemestan); • fulwestrant - selektywny inhibitor ekspresji receptora estrogenowego (ang. Selective ER down-regulator); • selektywny modulator receptora estrogenowego (tamoksyfen lub toremifen). <p>Schematy użyteczne w określonych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • octan megestrolu; • fluoksymesteron; • etynyloestradiol; • abemacyklib^{a, d}; <p><u>Terapia systemowa choroby nawrotowej lub w IV (M1) stadium zaawansowania.</u></p> <p>W przypadku obecności choroby w kościach zaleca się dodanie denosumabu, kwasu zoledronowego lub pamidronian do schematu leczenia.^{qqq}</p> <hr/> <p>^a Jeżeli progresja choroby następuje podczas terapii schematem zawierającym inhibitor CDK4/6, brak jest danych wspierających zastosowanie kolejnej linii leczenia z innym inhibitorem CDK4/6. Podobnie, gdy progresja następuje podczas terapii schematem zawierającym ewerolimus, brak jest danych popierających zastosowanie kolejnej linii terapii zawierającej ewerolimus.</p> <p>^b Jedno badanie (S0226) u kobiet z HR+ rakiem piersi oraz bez uprzedniej: chemioterapii, terapii preparatami biologicznymi lub hormonoterapii choroby przerzutowej wykazało, że dodanie fulwestrantu do anastrozolu wiązało się z wydłużeniem czasu do progresji choroby i przeżycia całkowitego. Analiza podgrup sugeruje, iż pacjentki bez uprzedniej terapii adjuwantowej tamoksyfenem oraz z czasem od diagnozy wynoszącym więcej niż 10 lat doświadczyły największych korzyści. Dwa badania o podobnym projekcie (FACT i SOFEA) nie wykazały poprawy w czasie do progresji choroby w przypadku dodania fulwestrantu do anastrozolu.</p> <p>^d Wskazany po progresji choroby podczas uprzedniej terapii hormonalnej i uprzednio stosowanej chemioterapii w leczeniu choroby przerzutowej.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>^e Połączenie eksemestanu z ewerolimusem może być rozważane u pacjentek spełniających kryteria włączenia do badania BOLERO-2 (progresja w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub podczas terapii niesteroidowym inhibitorem aromatazy).</p> <p>^{qqa} Denosumab, kwas zoledronowy lub pamidronian (wszystkie stosowane razem z wapniem i witaminą D) powinny być stosowane (kategoria 1) w dodatku do chemioterapii lub hormonoterapii, jeżeli obecne są przerzuty do kości, oczekiwane przeżycie wynosi ≥ 3 miesięcy i czynność nerek jest odpowiednia. Przed rozpoczęciem tej terapii pacjenci powinni przejść badanie stomatologiczne z profilaktyką stomatologiczną. Optymalny schemat dawkowania dla kwasu zoledronowego to co 12 tygodni.</p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>Kategoria dowodów: 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>
<p>ESO-ESMO 2018* Źródło finansowania: Brak zewnętrznych źródeł finansowania. Przedstawiono konflikty interesów autorów</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia zaawansowanego raka piersi (ABC, ang. advanced breast cancer). <u>Estrogen receptor+ (ER+)/HER2- (luminalny) zaawansowany rak piersi [LoE/ GoR, Konsensus, MCBS^q].</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia endokrynną (ET) jest preferowaną opcją w leczeniu choroby HR+, także w przypadku obecności przerzutów do narządów trzewnych, jeżeli brak jest masywnego rozsiewu skutkującego niewydolnością narządów trzewnych (ang. visceral crisis) lub podejrzenia/potwierdzenia oporności na leczenie hormonalne [I/A, 93%]; • Wiele badań dotyczących ER+ ABC nie obejmowało kobiet przed w stanie przedmenopauzalnym. Pomimo tego, zaleca się, aby młode kobiety z ER+ ABC miały odpowiednio przeprowadzoną supresję/ablację czynności jajników (ang. ovarian function suppression, OFS; ovarian function ablation OFA), a następnie były poddane leczeniu w taki sam sposób jak kobiety po menopauzie, terapiami hormonalnymi oraz z terapiami celowanymi lub bez nich [Opinia ekspercka/A, 95%]; • W przypadku kobiet przed menopauzą, dla których zdecydowano się zastosować ET, preferowanym wyborem jest OFS/OFA w połączeniu z dodatkowym ET [I/A, 93%]; • Preferowaną terapią endokrynną stosowaną w I linii zależy od rodzaju i czasu trwania adjuwantowej ET, jak również od czasu, jaki upłynął od jej zakończenia; może to być: IA, tamoksyfen lub fulwestrant, dla kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, mężczyzn (najlepiej za pomocą agonisty LHRH) i kobiet po menopauzie [I/A, 84%]; • Dodanie inhibitora CDK 4/6 do IA (w wytycznych wymieniono pa bocyklib, rybocyklib oraz abemacyklib), u pacjentów poddanych uprzednio lub niepoddanych uprzednio ET, doprowadziło do znaczącej poprawy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (10 miesięcy), przy akceptowalnym profilu toksyczności, tym samym jest preferowaną opcją terapeutyczną dla kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, mężczyzn (najlepiej za pomocą agonisty LHRH) i kobiet po menopauzie. Pacjenci, u których doszło do nawrotu <12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej IA, nie zostali włączeni do opublikowanych badań i kombinacja ta może nie być dla nich odpowiednia. Wyniki w zakresie OS są nadal oczekiwane. Mierzona jakość życia była porównywalna do tej u pacjentów stosujących samą ET [I/A, 90%, MCBS: 3]; • Dodanie inhibitora CDK 4/6 do fulwestrantu (w wytycznych wymieniono palbocyklib, rybocyklib oraz abemacyklib) u pacjentów poddanych uprzednio ET doprowadziło do znaczącej poprawy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (6-7 miesięcy), a także do poprawy mierzonej jakości życia i jest jedną z preferowanych opcji leczenia, jeżeli pacjent nie był wcześniej leczony za pomocą inhibitora CDK 4/6 dla kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, kobiet po menopauzie i mężczyzn. Wyniki w zakresie OS są nadal oczekiwane [I/A, 90%, MCBS: 4]; • Optymalna sekwencja terapii hormonalnej jest niepewna. Zależy ona od tego, które substancje były wcześniej stosowane [w terapii (neo)adjuwantowej lub w leczeniu zaawansowanej choroby], obciążenia chorobą, preferencji pacjenta, kosztów i dostępności leczenia. Dostępne opcje dla kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym z OFS/OFA, mężczyzn (najlepiej za pomocą agonisty LHRH) i kobiet po menopauzie obejmują: IA, tamoksyfen, fulwestrant, IA/fulwestrant + inhibitor CDK 4/6, IA/tamoksyfen/fulwestrant + ewerolimus. W późniejszych liniach leczenia można również stosować octan megestrolu i estradiol, a także powtórzenie wcześniej stosowanych schematów [I/A 95%]; <p><u>Specyficzne lokalizacje przerzutów. Przerzuty do kości.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki modyfikujące gęstość mineralną kości (bisfosfoniany, denosumab) powinny być rutynowo stosowane w połączeniu z innymi terapiami systemowymi u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i przerzutami do kości [I/A, 95%] <hr/> <p>^qLoE - poziom dowodów (ang. available level of evidence); GoR - stopień rekomendacji (ang. grade of recommendation); Konsensus – odsetek członków panelu eksperckiego zgadzających się ze stwierdzeniem.</p> <p>^qESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), narzędzie mogące pomóc onkologom dokonywać najbardziej efektywnego doboru leczenia przeciwnowotworowego w stosunku do potrzeb chorych. Wynik A i B (dla terapii, które skutkują wyleczeniem) oraz 5 i 4 (dla terapii, które nie skutkują wyleczeniem) stanowią stopień oceny świadczący o znaczącej poprawie.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ASCO 2016 <u>Źródło finansowania:</u> Przedstawiono konflikty interesów autorów</p>	<p>Wytyczne dotyczą zastosowania hormonoterapii w leczeniu HR+ przerzutowego raka piersi (MBC, ang. metastatic breast cancer).</p> <p><u>Kluczowe rekomendacje ASCO dotyczące leczenia HR+ przerzutowego raka piersi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormonoterapia powinna być oferowana wszystkim pacjentkom, których nowotwór wykazuje jakkolwiek poziom ekspresji receptorów estrogenowych lub progesteronowych; • Zalecenia dotyczące leczenia powinny być oparte na podstawie rodzaju leczenia adjuwantowego, czasu wolnego od choroby i nasilenia choroby w momencie nawrotu. Specyficzny czynnik hormonalny może być użyty ponownie, jeśli nawrót wystąpi 12 miesięcy od ostatniego leczenia; • Należy zalecić leczenie hormonalne, jako leczenie początkowe, u pacjentek z HR+ przerzutowym rakiem piersi, z wyjątkiem pacjentek z chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu lub u których wystąpił gwałtowny nawrót trzewny podczas uzupełniającego leczenia hormonalnego; • Leczenie należy podawać do czasu uzyskania jednoznacznych dowodów progresji choroby, udokumentowanych w badaniu obrazowym, badaniu przedmiotowym lub do czasu wystąpienia objawów związanych z chorobą; • Nie zaleca się stosowania połączenia hormonoterapii z chemioterapią; • Pacjentów należy zachęcać do rozważenia udziału w badaniach klinicznych, w tym pacjentów otrzymujących leczenie w pierwszej linii. <p><u>Terapia I linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobietom po menopauzie z HR+ przerzutowym rakiem piersi powinno się zaproponować leczenie inhibitorem aromatazy (IA) jako część hormonoterapii I linii; • Skojarzona terapia hormonalna z niesteroidowym IA i 500 mg fulwestrantu i z planem podawania (ang. loading schedule) mogą być oferowane pacjentkom z przerzutowym rakiem piersi bez poprzedniej ekspozycji na adjuwantową hormonoterapię; • Kobietom w okresie przedmenopauzalnym z HR+ przerzutowym rakiem piersi należy zaproponować supresję lub ablację jajników i terapię hormonalną, ponieważ współczesne środki hormonalne badano jedynie u kobiet po menopauzie. <p><u>Terapia II-linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekwencyjną terapię hormonalną należy oferować pacjentom z chorobą odpowiadającą na leczenie hormonalne, z wyjątkiem przypadków gwałtownej progresji z zaburzeniami czynności narządów; brak rekomendacji co do kolejności stosowania określonych leków; • Gdy podawany jest fulwestrant, należy go podawać przy użyciu dawki 500 mg i zgodnie z harmonogramem leczenia (rozpoczęcie leczenia, dzień 15, dzień 28, a następnie raz na miesiąc). <p><u>Terapia celowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niesteroidowy IA i palbocyklib mogą być oferowane kobietom po menopauzie z nieleczonym HR+ MBC, ponieważ wykazano wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS), lecz nie w zakresie przeżycia całkowitego, w porównaniu z letrozolem stosowanym w monoterapii; • Eksemestan + ewerolimus mogą być oferowane kobietom po menopauzie z HR+ MBC, które podczas poprzedniego leczenia niesteroidowym IA, poddane były lub niepoddane były uprzednio jednemu schematowi chemioterapii, przed lub po terapii fulwestrantem, ponieważ wykazano wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS), lecz nie w zakresie przeżycia całkowitego, w porównaniu z eksemestaniem stosowanym w monoterapii; • Fulwestrant i palbocyklib mogą być oferowane pacjentkom, u których progresja nastąpiła podczas terapii IA, gdy był lub nie był stosowany wcześniej schemat chemioterapii, ponieważ wykazano wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS), lecz nie w zakresie przeżycia całkowitego, w porównaniu z fulwestrantem stosowanym w monoterapii. Terapia powinna być ograniczona do pacjentów bez poprzedniej ekspozycji na inhibitory CDK 4/6; <p>Obecnie nie należy stosować profilowania genomowego, ani profilowania ekspresji genów, aby wybrać leczenie pacjentek z HR+ MBC.</p>

ASCO – American Society of Clinical Oncology; **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **ESO** – European School of Oncology; **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network; **PTOK** - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

#Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono według następujących kryteriów:

1. Jakość naukowych dowodów: I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów

2. Kategorie rekomendacji: A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C — Wskazania określone indywidualnie

*Poziomy dowodów: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znaczących korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;

B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane

Wyszukiwanie przeprowadzono 20.01.2020 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego we wskazaniu zgodnym ze Zleceniem MZ (PTOK 2018, NCCN 2020, ESO-ESMO 2018 i ASCO 2016).

Na podstawie najnowszych wytycznych (PTOK 2018, NCCN 2020 i ESO-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 tabeli poniżej przedstawiono poszczególne wskazania, w których rybocyklib jest rekomendowany.

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.

Tabela 32. Podsumowanie rekomendacji klinicznych do stosowania rybocyklibu u pacjentek po menopauzie z zaawansowanym HR+, HER2- rakiem piersi

Wnioskowana populacja i interwencja		PTOK 2018 (Aktualizacja 14.02.2019)	ESO-ESMO 2018	NCCN 2020	
Rybocyklib	+ IA	I linia leczenia	+	+	
		II linia leczenia	Brak odniesienia	+	Brak odniesienia
	+ FLV	I linia leczenia	Brak odniesienia	Brak odniesienia	+
		II linia leczenia	+	+*	+**

+ - rybocyklib w odpowiednim skojarzeniu jest rekomendowany

* U pacjentów poddanych uprzednio hormonoterapii;

** Druga i kolejna linia leczenia.

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Jako komparatory 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.

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 poprzedniej hormonoterapii.

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.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania wybranych komparatorów: palbocyklibu oraz abemacyklibu na podstawie odpowiednich ChPL.

Skuteczność palbocyklibu oraz abemacyklibu na podstawie ChPL

Skuteczność palbocyklibu we wskazaniu rak piersi u kobiet w okresie przed-, około- i pomenopauzalnym na podstawie ChPL

Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-2: IBRANCE w skojarzeniu z letrozolem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do letrozolu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem kobiet z ER-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi niepodlegającym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, które nie były wcześniej poddawane systemowemu leczeniu przeciwnowotworowemu z powodu choroby zaawansowanej.

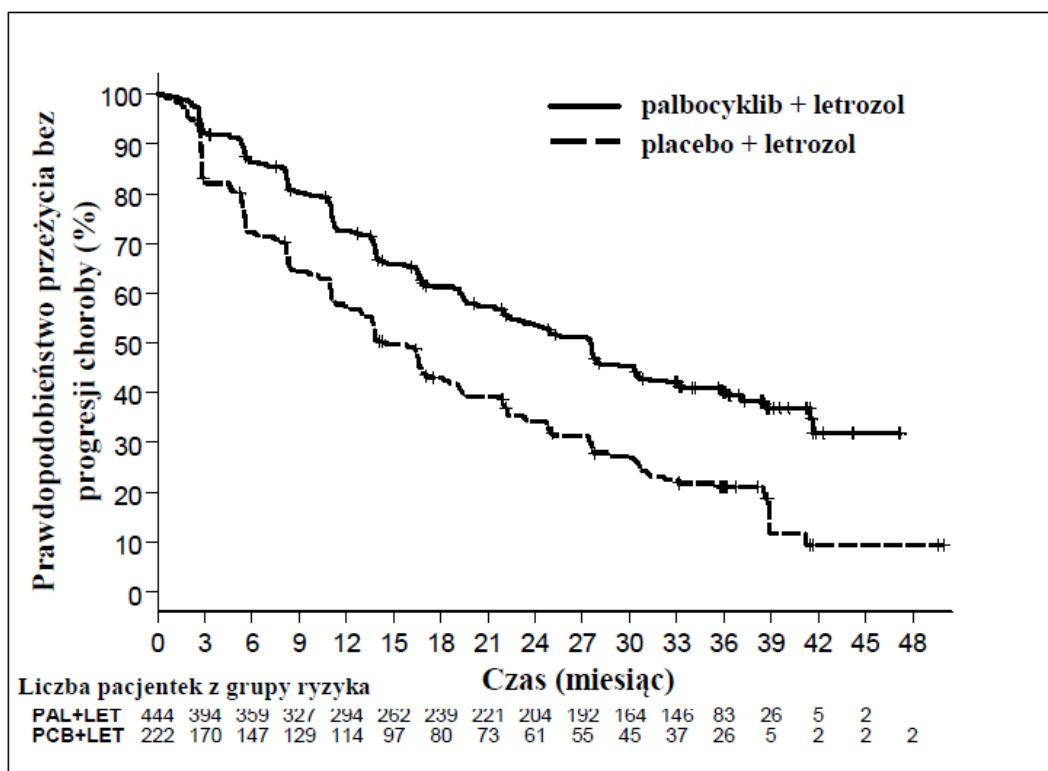
Łącznie 666 kobiet w okresie pomenopauzalnym zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem lub do grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z letrozolem i poddanych stratyfikacji w zależności od miejsca występowania choroby (nowotwór z przerzutami do narządów trzewnych w porównaniu do nowotworu bez przerzutów do narządów trzewnych), okresu wolnego od choroby od zakończenia terapii (neo)adjuwantowej do nawrotu choroby (de novo z przerzutami w porównaniu do ≤ 12 miesięcy w porównaniu do > 12 miesięcy) oraz w zależności od rodzaju wcześniej stosowanych (neo)adjuwantowych terapii przeciwnowotworowych (stosowana wcześniej hormonoterapia w porównaniu do niestosowanej wcześniej hormonoterapii). Pacjentki z zaawansowanym, objawowym rozsiewem do narządów trzewnych, które były narażone na wystąpienie w krótkim czasie powikłań zagrażających życiu (w tym pacjentki z rozległymi, niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

Pacjentki przez cały czas były poddawane ustalonemu leczeniu aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów choroby, niedopuszczalnej toksyczności, zgonu lub wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym, którekolwiek nastąpiło pierwsze. Zamiana między grupami leczenia nie była dozwolona.

Pacjentki z grup leczenia otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem oraz placebo w skojarzeniu z letrozolem zostały bardzo dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych i prognostycznych. Mediana wieku pacjentek uczestniczących w tym badaniu wynosiła 62 lata (zakres 28; 89); 48,3% pacjentek otrzymywało chemioterapię, 56,3% otrzymywało terapię antyhormonalną w leczeniu (neo)adjuwantowym przed rozpoznaniem u nich zaawansowanego raka piersi, natomiast 37,2 % pacjentek nie otrzymywało wcześniej systemowego leczenia (neo)adjuwantowego. U większości pacjentek (97,4%) stwierdzono przerzuty nowotworowe na początku badania, przy czym u 23,6% pacjentek stwierdzono przerzuty jedynie do kości, natomiast u 49,2% pacjentek wystąpiły przerzuty do narządów trzewnych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), oceniany przez badacza według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) wersja 1.1. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności uwzględniały obiektywną odpowiedź (OR), odsetek korzyści klinicznych (CBR), bezpieczeństwo oraz zmiany w jakości życia (QoL).

W dniu zaprzestania gromadzenia danych, 26 lutego 2016, w badaniu zrealizowano podstawowy cel, jakim było wydłużenie PFS. Odnotowany współczynnik hazardu (HR) wyniósł 0,576 (95% przedział ufności [CI]: 0,46; 0,72) na korzyść palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem; jednostronna wartość $p < 0,000001$ w stratyfikowanym teście log-rank. Zaktualizowaną analizę pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono po dodatkowych 15 miesiącach okresu kontrolnego (data zaprzestania gromadzenia danych: 31 maja 2017). Łącznie odnotowano 405 zdarzeń PFS, w tym 245 zdarzeń (55,2%) w grupie otrzymującej palbocyklib z letrozolem oraz 160 zdarzeń (72,1%) w grupie porównawczej.



PAL = palbocyklib; LET = letrozol; PCB = placebo

Rysunek 9. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (ocena badacza, populacja ITT) – badanie PALOMA-2 (31 maja 2017)

Analiza w podgrupach

Biorąc pod uwagę dane uzyskane w dniu zaprzestania gromadzenia danych, 31 maja 2017, zmniejszenie ryzyka w dalszym ciągu utrzymywało się w następujących podgrupach: (1) 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] lub bez przerzutów do narządów trzewnych [HR = 0,50 (95% CI: 0,37; 0,67), mPFS = 35,9 miesiąca wobec 17,0 miesiąca] oraz (2) u pacjentek z przerzutami jedynie do kości [HR = 0,41 (95% CI: 0,26; 0,63), mPFS = 36,2 miesiąca wobec 11,2 miesiąca] lub bez przerzutów jedynie do kości [HR 0,62 (95% CI: 0,50; 0,78), mPFS = 24,2 miesiąca wobec 14,5 miesiąca]. Podobnie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem odnotowano u 512 pacjentek z rakiem wykazującym ekspresję białka Rb w badaniu immunohistochemicznym (IHC) [HR = 0,543 (95% CI: 0,433; 0,681), mPFS = 27,4 miesiąca wobec 13,7 miesiąca]. U 51 pacjentek z nowotworami niewykazującymi ekspresji białka Rb w badaniu IHC [HR = 0,868 (95% CI: 0,424; 1,777), mPFS = 23,2 wobec 18,5 miesiąca], nie zaobserwowano różnicy między grupą otrzymującą palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem a grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z letrozolem.

Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-3: IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do fulwestrantu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych 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.

Ogółem 521 kobiet w okresie przed-, około- i pomenopauzalnym, u których progresja choroby nastąpiła w czasie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowej terapii hormonalnej lub w czasie bądź w ciągu 1 miesiąca od zakończenia wcześniejszej hormonoterapii w zaawansowanym stadium choroby, przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub do grupy pacjentek otrzymujących placebo w skojarzeniu z fulwestrantem i poddano stratyfikacji w zależności od udokumentowanej wrażliwości na wcześniejszą terapię hormonalną, statusu menopauzalnego na wejściu do badania (okres przed- i okołomenopauzalny w porównaniu do okresu pomenopauzalnego) i obecności przerzutów do narządów trzewnych. Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym otrzymywały goserelinę, agonistę LHRH. Pacjentki z zaawansowanym, objawowym masywnym rozsiewem do narządów trzewnych, które były narażone w krótkim czasie na powikłania zagrażające życiu (w tym pacjentki z rozległymi, niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

Pacjentki przez cały czas były poddawane ustalonemu leczeniu aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów choroby, niedopuszczalnej toksyczności, śmierci lub wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym, którekolwiek nastąpiło pierwsze. Zmiany między grupami leczenia nie było dozwolone.

Pacjentki z grup otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz placebo w skojarzeniu z fulwestrantem zostały bardzo dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych i prognostycznych. Mediana wieku pacjentek włączonych do tego badania wynosiła 57 lat (zakres 29; 88). W każdej grupie leczenia większość pacjentek była rasy białej, wykazywała udokumentowaną wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną i była po menopauzie. Około 20% pacjentek było w wieku przed- lub okołomenopauzalnym. U wszystkich pacjentek zastosowano wcześniejsze leczenie systemowe, a większość pacjentek w każdej grupie leczenia otrzymywała wcześniej chemioterapię z powodu pierwotnej diagnozy. U ponad połowy pacjentek (62%) stan wydolności fizycznej według klasyfikacji ECOG wynosił 0,60% i występowały przerzuty do narządów trzewnych. Wcześniej poddawanych więcej niż 1 schematowi leczenia hormonalnego z powodu pierwotnej diagnozy było 60% pacjentek.

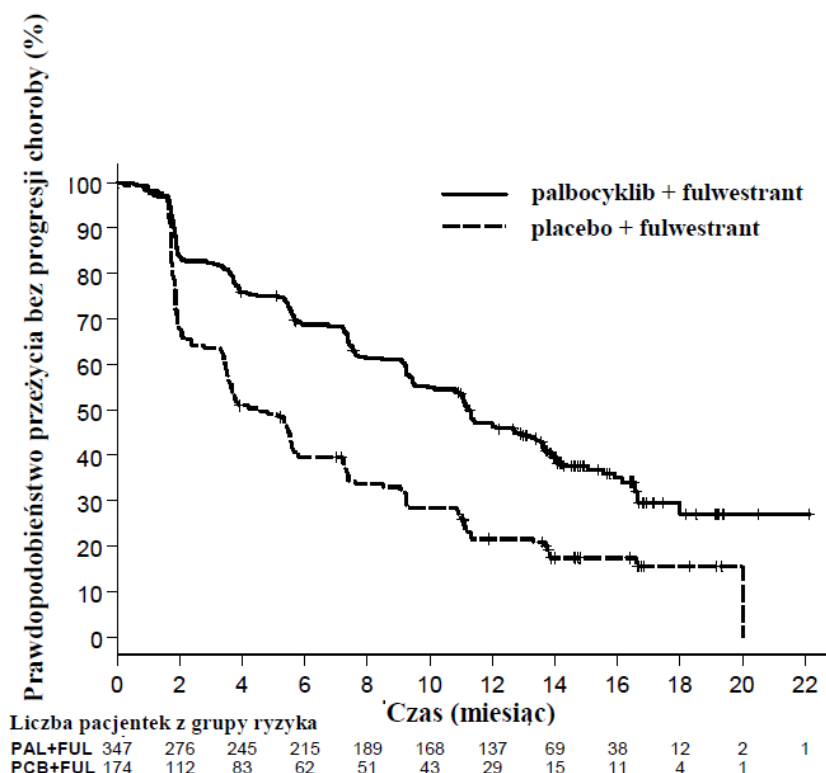
Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez progresji choroby według oceny badacza oszacowany na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Wspomagające analizy PFS były oparte na niezależnej centralnej ocenie radiologicznej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OR, CBR, OS, bezpieczeństwo oraz czas do pogorszenia (TTD) nasilenia bólu.

W badaniu zrealizowano pierwszorzędowny punkt końcowy, wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby ocenianego przez badacza podczas analizy okresowej przeprowadzanej po osiągnięciu 82% planowanych zdarzeń PFS; wyniki przekroczyły określoną wcześniej granicę skuteczności wyznaczoną metodą Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), wykazując statystycznie istotnie wydłużenie PFS oraz klinicznie istotny wpływ leczenia.

Tabela 33. Wyniki dotyczące skuteczności – PALOMA-3 (ocena badacza, populacja pacjentek ITT)

	Zaktualizowana analiza (termin odcięcia danych: 23.10.2015)	
	IBRANCE plus fulwestrant (N=347)	Placebo plus fulwestrant (N=174)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)		
Liczba zdarzeń (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediana [miesiące (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p	0,497 (0,398; 0,620), p<0,000001	
Drugorzędowe punkty końcowe		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (choroba mierzalna) [% (95% CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)

N = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania; OR = obiektywna odpowiedź; CBR = odsetek korzyści klinicznych; PFS = przeżycie bez progresji choroby. Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych oparto na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1.



Rysunek 10. MONALEESA-3 – Wykres Kaplan-Meiera przedstawiający PFS na podstawie oceny badacza

FUL = fulwestrant; PAL = palbocyklid; PCB = placebo

Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocyklid w skojarzeniu z fulwestrantem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach pacjentek zdefiniowanych za pomocą czynników stratyfikacji i charakterystyki wyjściowej. Taki efekt był wyraźnie zauważalny u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym (HR = 0,46 [95% CI: 0,28;0,75]) i u kobiet w okresie pomenopauzalnym (HR = 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]), i u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych (HR = 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) oraz u pacjentek bez przerzutów do narządów trzewnych (HR = 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Korzyści z leczenia odnotowano również niezależnie od wcześniej stosowanych rzutów leczenia w chorobie nowotworowej z przerzutami: 0 rzutów (HR = 0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 rzut (HR = 0,46 [95%CI: 0,32; 0,64]), 2 rzuty (HR = 0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) lub 3 rzuty i więcej (HR = 0,59 [95% CI: 0,28;1,22]).

Tabela 34. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w badaniu PALOMA-3 w chorobie z lub bez przerzutów do narządów trzewnych (populacja ITT)

	Choroba z przerzutami do narządów trzewnych		Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych	
	IBRANCE plus fulwestrant (N=206)	Placebo plus fulwestrant (N=105)	IBRANCE plus fulwestrant (N=141)	Placebo plus fulwestrant (N=69)
OR [%; (95% CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, Mediana [miesiące (zakres)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

N = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź oparta na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu.

Oceny objawów zgłaszanych przez pacjentki dokonywano na podstawie kwestionariusza jakości życia (QLQ)-C30 Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) i jego modułu dotyczącego raka piersi (EORTC QLQBR23).

Łącznie 335 pacjentek z grupy przyjmującej palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz 166 pacjentek przyjmujących fulwestrant w monoterapii wypełniło kwestionariusz przed rozpoczęciem badania i podczas co najmniej jednej wizyty po rozpoczęciu badania.

Czas do pogorszenia nasilenia bólu zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia badania do pierwszego pojawienia się ≥ 10 punktowego wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej punktacji określającej nasilenie bólu. Dodanie palbocyklibu do fulwestrantu korzystnie wpłynęło na objawy choroby, istotnie opóźniając czas do wystąpienia nasilenia objawów bólowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i fulwestrant (mediana 8,0 miesięcy w porównaniu do 2,8 miesięcy; HR = 0,64 [95% CI: 0,49; 0,85]; p < 0,001).

Zródło: ChPL Ibrance.

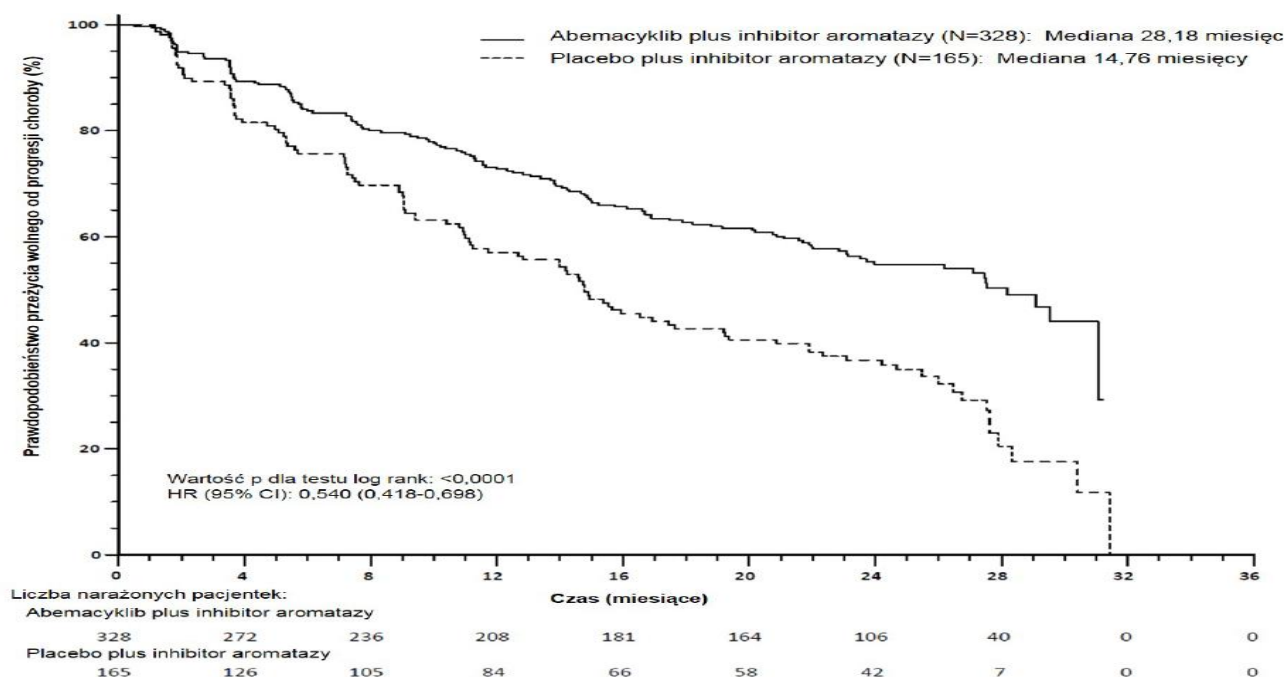
Skuteczność abemacyklibu we wskazaniu rak piersi u kobiet w okresie przed-, około- i pomenopauzalnym na podstawie ChPL Verzenios

Badanie fazy 3. MONARCH 3 z losowym doбором chorych: Verzenios stosowany w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Verzenios stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (anastrozolem lub letrozolem) oceniano w badaniu fazy 3. z losowym doбором chorych MONARCH 3 prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo 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. Pacjentki przydzielano w sposób losowy w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt Verzenios w dawce 150 mg dwa razy na dobę łącznie z niesteroidowym inhibitorem aromatazy podawanym codziennie w zalecanej dawce lub do grupy otrzymującej placebo oraz niesteroidowy inhibitor aromatazy według takiego samego schematu. Pierwszorzędownym punktem końcowym był oceniany przez badacza według kryteriów RECIST 1.1 czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS); najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. objective response rate, ORR), wskaźnik korzyści klinicznej (ang. clinical benefit rate, CBR) i czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS).

Mediana wieku pacjentek włączonych do badania wyniosła 63 lata (przedział 32–88 lat). Około 39% pacjentek stosowało wcześniej chemioterapię, a 44% stosowało wcześniej leczenie hormonalne w ramach terapii (neo)adiuwantowej. Pacjentki, które stosowały wcześniej (neo)adiuwantową terapię hormonalną, musiały ją ukończyć co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją w badaniu. U większości pacjentek (96%) w punkcie wyjścia wykazano chorobę nowotworową z przerzutami. U około 22% pacjentek stwierdzono wyłącznie przerzuty w kościach, a u 53% pacjentek stwierdzono przerzuty w narządach miękkich.

W tym badaniu osiągnięto pierwszorzędowny punkt końcowy dotyczący wydłużenia PFS.



Rysunek 11. MONARCH 3: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena badacza, grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) był istotnie wydłużony w grupie leczonej produktem Verzenios stosowanym w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (AI), (współczynnik ryzyka 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 i 14,76 miesiąca w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z AI. Wyniki te odpowiadają znaczącemu klinicznie zmniejszeniu ryzyka progresji choroby lub zgonu o 46% u pacjentek leczonych abemacyklibem stosowanym w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy.

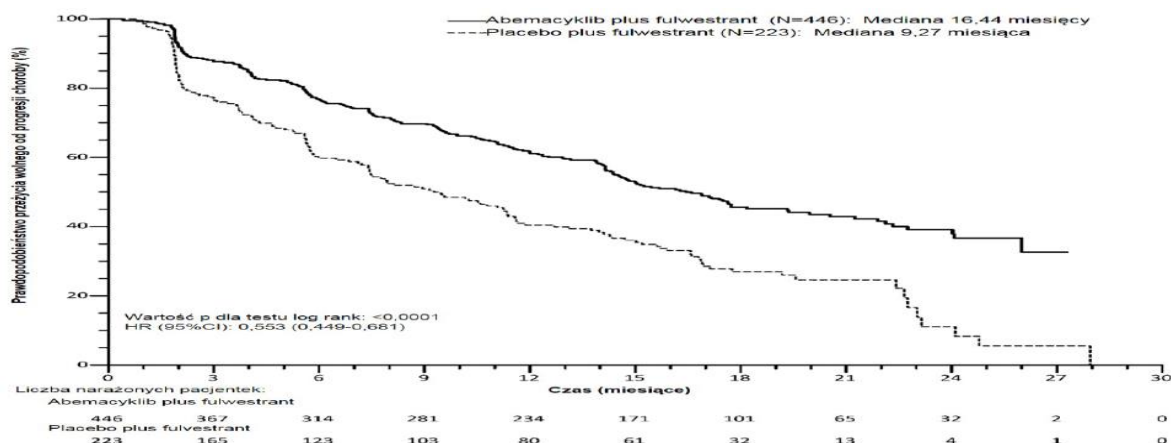
Dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego w chwili przeprowadzania końcowej analizy PFS (93 zdarzenia odnotowane w obydwu grupach leczenia) były niepełne. Wartość HR wyniosła 1,057 (95% CI: 0,683; 1,633), $p=0,8017$.

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 wznova pod postacią przerzutów lub wznova 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 mięszzowych, (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]); oraz u pacjentek z mierzalnymi zmianami chorobowymi (HR 0,517 [95% CI: 0,392; 0,681]).

Badanie fazy 3. MONARCH 2 z losowym doбором chorych: Verzenios stosowany w skojarzeniu z fulwestranem
Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Verzenios stosowanego w skojarzeniu z fulwestranem oceniano badaniu fazy 3. MONARCH 2 z losowym doбором chorych prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo u kobiet chorych na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Pacjentki przydzielano w sposób losowy w stosunku 2:1 do grupy leczonej produktem Verzenios podawanym w dawce 150 mg dwa razy na dobę łącznie z fulwestranem podawanym w dawce 500 mg w miesięcznych odstępach, z dodatkową dawką 500 mg dwa tygodnie po pierwszej dawce lub do grupy otrzymującej placebo łącznie z fulwestranem stosowanym według tego samego schematu. Pierwszorzędownym punktem końcowym był oceniany przez badaczy według kryteriów RECIST 1.1 czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) i czas przeżycia całkowitego (OS).

Mediana wieku pacjentek włączonych do badania wyniosła 60 lat (przedział 32–91 lat). W obu grupach terapeutycznych większość pacjentek stanowiły kobiety rasy białej i kobiety, które nie stosowały wcześniej

chemioterapii z powodu przerzutami. 17% pacjentek było w wieku około- lub przedmenopauzalnym i stosowało agonistę GnRH w celu zahamowania czynności jajników. U około 56% pacjentek stwierdzono przerzuty w narządach mięszzowych. U około 25% pacjentek wykazano pierwotną oporność na hormonoterapię (progresja choroby w trakcie terapii hormonalnej w ciągu pierwszych 2 lat stosowania hormonoterapii adiuwantowej lub w ciągu pierwszych 6 miesięcy stosowania pierwszej linii hormonoterapii z powodu raka piersi z przerzutami), a u większości oporność na hormonoterapię rozwinęła się w okresie późniejszym. 59% pacjentek stosowało ostatnią hormonoterapię w ramach terapii (neo)adiuwantowej, a 38% z powodu choroby z przerzutami. W badaniu tym osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący poprawy w zakresie PFS.



Rysunek 12. MONARCH 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena badacza, grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])

Tabela 35. MONARCH 2: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności (ocena badacza, grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])

	Verzenio z fulwestrantem	Placebo z fulwestrantem
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	N=446	N=223
Ocena badacza, liczba zdarzeń (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Mediana [miesiące] (95% CI)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p	0,553 (0,449; 0,681), p=0,0000001	
Niezależna analiza radiologiczna, liczba zdarzeń (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Mediana [miesiące] (95% CI)	22,4 (18,3; NU)	10,2 (5,8; 14,0)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p	0,460 (0,363; 0,584); p < 0,000001	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie^a [%] (95% CI)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie [miesiące] (95%CI)	NU (18,05; NU)	25,6 (11,9; 25,6)
Odpowiedź obiektywna u pacjentek z mierzalnymi zmianami chorobowymi^a	N=318	N=164
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ^b [%] (95% CI)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Odpowiedź całkowita, (%)	3,5	0
Odpowiedź częściowa, (%)	44,7	21,3
Wskaźnik korzyści klinicznej^c (mierzalne zmiany chorobowe) [%] (95% CI)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

a Mierzalne zmiany chorobowe określone na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1 b Odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa c Odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa + stabilizacja choroby przez ≥ 6 miesięcy N = liczba pacjentek; CI (ang. confidence interval) = przedział ufności; NU=nie uzyskano

Mediana PFS była istotnie wydłużona w grupie leczonej produktem Verzenios stosowanym w skojarzeniu z fulwestranem (HR 0,553 [95% CI 0,449; 0,681]); mediana PFS wyniosła 16,4 miesiąca w porównaniu z medianą 9,3 miesiąca w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z fulwestranem. Wyniki te odpowiadają znaczącemu klinicznie zmniejszeniu ryzyka progresji choroby lub zgonu o 44,7% i wydłużeniu mediany PFS o 7,2 miesiąca u pacjentek leczonych produktem Verzenios stosowanym w skojarzeniu z fulwestranem. Verzenios stosowany łącznie z fulwestranem spowodował wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby bez jednoczesnego znaczącego klinicznie lub istotnego pogorszenia jakości życia zależnej od stanu zdrowia.

Dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego w chwili przeprowadzania końcowej analizy PFS (133 zdarzenia odnotowane w obydwu grupach leczenia) były niepełne. Wartość HR wyniosła 0,854 (95% CI: 0,598; 1,221]), $p=0,3886$.

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), rasy, regionu geograficznego, umiejscowienia zmian chorobowych, oporności na hormonoterapię, obecności mierzalnych zmian chorobowych, statusu ekspresji receptora progesteronowego oraz statusu menopauzalnego. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentek z masywnym rozsiewem choroby z zajęciem narządów mięszowych, (HR 0,481 [95% CI: 0,369; 0,627]), mediana PFS 14,7 miesiąca w porównaniu z 6,5 miesiąca; u pacjentek z przerzutami wyłącznie w kościach (HR 0,543 [95% CI: 0,355; 0,833]); oraz u pacjentek z mierzalnymi zmianami chorobowymi (HR 0,523 [95% CI: 0,412; 0,644]). U pacjentek w wieku około- i przedmenopauzalnym współczynnik ryzyka wyniósł 0,415 (95% CI: 0,246; 0,698); u pacjentek niewykazujących ekspresji receptora progesteronowego HR wyniósł 0,509 (95% CI: 0,325; 0,797).

PFS był również zgodny w podgrupie pacjentek z chorobą miejscowo zaawansowaną lub w stadium z przerzutami, które nie stosowały wcześniej terapii hormonalnej.

12. Opinie ekspertów

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 36. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii

Ekspert	Dr n. med. Wiesław Bal - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie medyczne obecnie stosowane w Polsce	Radioterapia, chemioterapia, bisfosfoniany, leczenie chirurgiczne, leczenie objawowe. Jeśli wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych to pozostaje jedynie leczenie objawowe.
Technologia najtańsza	Leczenie objawowe.
Technologia najskuteczniejsza	W zależności od sytuacji klinicznej, stanu ogólnego pacjentki a przede wszystkim lokalizacji zmian przerzutowych w kośćcu każda z wymienionych metod: radioterapia, chemioterapia, bisfosfoniany, leczenie chirurgiczne może być uznana w danym przypadku za najskuteczniejszą a często jedyną możliwą. Dziennik urzędowy Ministra Zdrowia, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lipca 2018 r. w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi.
Technologia rekomendowana	Technologie rekomendowane to leczenie chirurgiczne (jeśli możliwe, szczególnie przy złamaniach kręgow na tle zmian przerzutowych), radioterapia, bisfosfoniany, hormonoterapia (u chorych z ekspresją receptorów estrogenowych) wreszcie chemioterapia lub leczenie objawowe. Dziennik urzędowy Ministra Zdrowia, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lipca 2018 r. w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi.
Skuteczność praktyczna	Dowody naukowe (wyniki badań klinicznych Monalessa – 2,7) dotyczą chorych którzy przyjmowały lek Kisqali w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi (Monalessa-2 – wydłużenie PFS o ok. 9 mcy, Monalessa-7 wydłużenie PFS o ok. 13 mcy). Jeżeli założyć, że chore otrzymały już wszystkie dostępne, finansowane ze środków publicznych linie leczenia hormonalnego (a więc tamoxifen, inhibitor aromatazy i fulwestrant), to zgodnie ze wskazaniami w chpl leku. „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.” ewentualne zastosowanie Kisqali jest zupełnie poza wskazaniem określonym w chpl leku. Wynika to z faktu że Kisqali <u>stosuje się w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym</u> , które chora (zakładając wyczerpanie dostępnych linii leczenia) musiała otrzymać wcześniej i – pomimo ich stosowania – doszło do progresji choroby.
Rokowania pacjentów	Złe
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby	Bóle, utrudnione poruszanie się, ograniczenie samoobsługi.
Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii	Opinia własna: nie znam danych pozwalających określić relację korzyści do ryzyka bo nie znam badań, w których chore po wyczerpaniu możliwości leczenia hormonalnego otrzymywały Kisqali. Niezależnie od powyższego stwierdzenia, dane płynące z doświadczeń w leczeniu innych populacji chorych mówią, że leczenie rybocyklibem jest dobrze tolerowane i nie niesie ze sobą większego ryzyka zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem neutropenii.

13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
MONALEESA-3 Slamon 2018	Dennis J. Slamon et. Al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. <i>J Clin Oncol</i> . 2018 Aug 20;36(24):2465-2472.
Slamon 2019	Dennis J. Slamon et. Al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2019 Dec 11;1-11.
MONALEESA-2 Hortobagyi 2016	Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, i in. (2016) R bociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> 375(18):1738–1748.
Hortobagyi 2018	Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Petrakova K, Blackwell KL, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Mondal S, Su F, Miller M, Elmeliegy M, Germa C, O'Shaughnessy J. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. <i>Ann Oncol</i> . 2018 Jul 1;29(7):1541-1547.
Verma 2018	Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, Campone M, Alba E, Chandiwana D, Dalal AA, Sutradhar S, Monaco M, Janni W. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2018 Aug;170(3):535-545.
Wytyczne kliniczne	
ASCO 2016	Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, Fallowfield L, Fowble B, Ingle JN, Jahanzeb M, Johnston SR, Korde LA, Khatcheressian JL, Mehta RS, Muss HB, Burstein HJ. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. <i>J Clin Oncol</i> . 2016 Sep 1;34(25):3069-103. http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2016.67.1487 [dostęp: 21.01.2020 r.]
ESMO 2018	F Cardoso, E Senkus, A Costa, E Papadopoulos, M Aapro, F André, N Harbeck, B Aguilar Lopez, C H Barrios, J Bergh, L Biganzoli, C B Boers-Doets, M J Cardoso, L A Carey, J Cortés, G Curigliano, V Diéras, N S El Saghir, A Eniu, L Fallowfield, P A Francis, K Gelmon, S R D Johnston, B Kaufman, S Koppkar, I E Krop, M Mayer, G Nakigudde, B V Offersen, S Ohno, O Pagani, S Paluch-Shimon, F Penault-Llorca, A Prat, H S Rugo, G W Sledge, D Spence, C Thomssen, D A Vorobiof, B Xu, L Norton, E P Winer; 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) [†] , <i>Annals of Oncology</i> , Volume 29, Issue 8, 1 August 2018, Pages 1634–1657. https://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/4th-ESO-ESMO-International-Consensus-Guidelines-for-Advanced-Breast-Cancer-ABC-4 [dostęp: 20.01.2020 r.]
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 1.2020 — January 15, 2020.
PTOK 2018	Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al. Breast cancer. <i>Oncol Clin Pract</i> 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027. Aktualizacja na dzień 14.02.2019 r. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_P TOK_tom1_05_Rak%20piersi_20190214.pdf [dostęp: 20.01.2020 r.]
Pozostałe publikacje	
AWA Kisqali OT.4331.37.2018	Analiza weryfikacyjna Agencji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kisqali, ribociclibum, tabletki powlekane, 200 mg, 63 tabl., EAN 5909991336769, w ramach programu lekowego "Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocyklibem (ICD-10: C50)". OT.4331.37.2018. Data ukończenia: 08.11.2018. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/174/AWA/174_AWA_OT.4331.37.2018_Kisqali_ribociclib_2018.11.08.pdf [dostęp: 22.01.2020 r.]
AWA Kisqali OT.4331.67.2019	Analiza weryfikacyjna Agencji. Wniosek o objęcie refundacją leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. OT.4331.67.2019. Data ukończenia: 17.01.2020 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/288/AWA/288_awa_ot.4331.67.2019_kisqali_rybocyklib_c50.pdf [dostęp: 21.01.2020 r.]
AWA Nr: OT.4351.33.2017	Analiza weryfikacyjna Agencji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” Nr: OT.4351.33.2017. Data ukończenia: 2 listopada 2017 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/107/AWA/107_OT.4351.33.2017_IBRANCE_palbocyklib_fulvestrant_BIP.pdf [dostęp: 21.01.2020 r.]
AWA Verzenio Nr: OT.4331.48.2019.	Analiza weryfikacyjna Agencji. Wniosek o objęcie refundacją leku Verzenio (abemacyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem we wskazaniu: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. Nr: OT.4331.48.2019. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/192/AWA/OT.4331.48.2019_Verzenio_abemacyklib_BI_P.pdf [dostęp: 21.01.2020 r.]
ChPL Ibrance	Charakterystyka Produktu leczniczego Ibrance. Ostatnia aktualizacja: 19.12.2019 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 21.01.2020 r.]
ChPL Kisqali	Charakterystyka Produktu leczniczego Kisqali. Ostatnia aktualizacja 16.10.2019 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_en.pdf [dostęp: 21.01.2020 r.]

ChPL Verzenio	Charakterystyka Produktu leczniczego Verzenio. Ostatnia aktualizacja: 18.11.2019r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.01.2020 r.]
EPAR Kisqali	EPAR Kisqali (aktualizacja z 16.10.2019) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali [dostęp w dniu 22.01.2020].
FDA 2019	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA). Komunikat bezpieczeństwa o lekach Ibrance (palbocicil b), Kisqali (rybocicil b) i Verzenio (abemacicil b) skierowany do pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-severe-lung-inflammation-ibrance-kisqali-and-verzenio-breast-cancer [dostęp w dniu 22.01.2020].
Opinia AOTMiT nr 83/2019 z dnia 17 października 2019 r.	Opinia nr 83/2019 z dnia 17 października 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
Opinia RP nr 322/2019 z dnia 14 października 2019 roku	Opinia Rady Przejrzystości nr 322/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego
Opracowanie Kisqali. OT.422.83.2019	Kisqali (rybocyklib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50) w populacji pacjentek w wieku przedmenopauzalnym, po zastosowaniu leczenia systemowego. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.83.2019. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/222/RPT/222_ot_422.83.2019_opracowanie_rdtl_kisqali_c50.pdf [dostęp: 22.01.2020 r.]
Rekomendacja nr 118/2018 z dnia 21 listopada 2018 r.	Rekomendacja nr 118/2018 z dnia 21 listopada 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocykl bem (ICD-10 C50)”
Stanowisko RP nr 120/2018 z dnia 19 listopada 2018 r.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2018 z dnia 19 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Kisqali (rybocyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi rybocykl bem (ICD-10 C50)”

14. Załączniki

14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 20.01.2020)

Search	Query	Items found
#9	Search ((((((r bociclib[Title/Abstract] OR Kisqali[Title/Abstract] OR LEE011[Title/Abstract]))) OR "ribocicl b" [Supplementary Concept])) AND ((((((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]))) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))))))))))	73
#8	Search ((((((r bociclib[Title/Abstract] OR Kisqali[Title/Abstract] OR LEE011[Title/Abstract]))) OR "ribociclib" [Supplementary Concept])) AND ((((((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))))))))))	20
#7	Search ((((((r bociclib[Title/Abstract] OR Kisqali[Title/Abstract] OR LEE011[Title/Abstract]))) OR "ribociclib" [Supplementary Concept])) AND ((((((((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))))))))))	7
#6	Search ((((((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]))) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))))))))	3011546
#5	Search ((((((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))))))))))	167104
#4	Search ((((((((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))))))))))	122069
#3	Search ((((((ribocicl b[Title/Abstract] OR Kisqali[Title/Abstract] OR LEE011[Title/Abstract]))) OR "ribociclib" [Supplementary Concept]))	311
#2	Search ((ribociclib[Title/Abstract] OR Kisqali[Title/Abstract] OR LEE011[Title/Abstract]))	291
#1	Search "r bociclib" [Supplementary Concept]	123

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 20.01.2020)

# ▲	Searches	Results
1	exp ribocicl b/	1005
2	(ribociclib or LEE011 or Kisqali).ab,kw,ti.	643
3	1 or 2	1065
4	limit 3 to randomized controlled trial	90
5	limit 3 to meta analysis	57
6	limit 3 to "systematic review"	61
7	5 or 6	162

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 20.01.2020)

# ▲	Searches	Results
1	(ribociclib or LEE011 or Kisqali).ab,kw,ti.	167

14.2. Diagram selekcji badań

