

Odowiedź na pismo znak: OT.4351.34.2017.KLa.3, z dnia 08.09.2017

zawierające uwagi o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- 1) Ibrance (palbocyklib), 125 mg, 21 kaps. twarde, w blistrze, kod EAN: 5907636977094;
- 2) Ibrance (palbocyklib), 100 mg, 21 kaps. twarde, w blistrze, kod EAN: 5907636977087;
- 3) Ibrance (palbocyklib), 75 mg, 21 kaps. twarde, w blistrze, kod EAN: 5907636977070;

stosowanych w skojarzeniu z letrozolem w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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 o 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):

I. W ramach analizy klinicznej:

- 1) przegląd badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (**§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia**). Populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana (badania nie zawierają danych odnośnie pacjentek w okresie przed- lub okołomenopauzalnym oraz tylko około 2% pacjentek uczestniczących w badaniu PALOMA-2 miało stan sprawności WHO 2);

Palbocyklib został zarejestrowany w populacji kobiet bez względu na status menopauzalny, w oparciu o dostępne dowody kliniczne, przedstawione również w raporcie HTA, z zaznaczeniem, że w okresie przed- i okołomenopauzalnym leczenie należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ChPL Ibrance). W analizie klinicznej, w ramach wykonanego przeglądu systematycznego zastosowano kryteria selekcji dotyczące włączanej populacji, obejmujące pacjentki bez względu na stan menopauzalny. W przypadku skojarzenia palbocyklibu z letrozolem odnaleziono badania *PALOMA-1* i *PALOMA-2*, oraz jedno badanie bez randomizacji – *Tamura 2016*, w których rzeczywiście wprowadzono kryterium selekcji umożliwiające udział tylko pacjentkom po menopauzie. Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi u kobiet z rakiem HR-dodatnim w okresie przed- i okołomenopauzalnym należy wygasić czynność jajników chirurgicznie lub farmakologicznie i należy je leczyć jak w okresie pomenopauzalnym. Dlatego zgodnie w przypadku stosowania niesteroidowych inhibitorów aromatazy (m.in. letrozol), wymagany jest naturalny status pomenopauzalny, ale w przypadku chorych premenopauzalnych standardowo można wykonać zahamowanie hormonalnej czyn-

ności jajników poprzez kastrację (rzadziej) lub farmakologiczną supresję jajników przy użyciu leków z grupy analogów GnRH (najczęściej), i następnie leczyć je dokładnie tak samo, jak chore postmenopauzalne. We wnioskowanym programie również zastosowano takie podejście – uwzględnia się pacjentki przed menopauzą, jednak czynność jajników u takich chorych musi zostać wyciszona farmakologicznie, czyli stan menopauzalny nie stanowi kryterium różnicującego.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że w badaniu PALOMA-3 (badanie oceniające terapię skojarzoną palbocyklibem z fulwestrantem po uprzedniej hormonoterapii choroby zaawansowanej – przedstawione w AKL Ibrance + fulvestrant 2017), w którym uczestniczyły kobiety zarówno przed- jak i po menopauzie (pacjentki przed menopauzą otrzymywały goserelinę, celem wyciszenia jajników), wykazano podobną skuteczność terapii w podgrupach wyróżnionych na podstawie statusu menopauzalnego. Można więc przyjąć, że terapia w ramach programu lekowego leczenia raka piersi będzie równie skuteczna u pacjentek bez względu na status menopauzalny.

Ponadto EMA pozytywnie zaopiniowała ekstrapolację danych co zostało omówione w raporcie EPAR oraz jest zgodne z zaakceptowaną przez Komisję Europejską Charakterystykę Produktu Leczniczego. Włączenie pacjentek z okresu przed i około menopauzalnego nastąpiło na podstawie ekstrapolacji danych z badania klinicznego i wyjaśnienie jest omówione w raporcie oceniającym EPAR

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf

p.107 “The extrapolation to AI + LHRH in premenopausal women can be accepted. Efficacy has been shown for palbociclib in combination with AI in postmenopausal patients, and in combination with fulvestrant + LHRH in pre/perimenopausal patients, supporting the extrapolation. Furthermore, AI + LHRH constitute an accepted alternative (to antioestrogens/SERMs) in premenopausal patients, including as first line therapy, according to current clinical practice and European and international therapy guidelines. From a mechanistic perspective, palbociclib acts downstream of the oestrogen receptor (ER), and effective inhibition of ER signalling is achieved with AI or fulvestrant (+LHRH) alike, as this is the basis for anti-tumour activity of these compounds. This further supports that palbociclib can be used as add-on, not only to fulvestrant +LHRH, but also to AI +LHRH.”

p.136 “The proposed extrapolation to combination of palbociclib with AI + LHRH in pre/perimenopausal women, from combination with fulvestrant + LHRH in pre/perimenopausal women and from combination with AI in postmenopausal women, is considered acceptable based on the benefit observed in the pivotal studies, and on AI+LHRH being an established first line treatment option in premenopausal patients according to international guidelines. Also from a mechanistic per-

spective, the extrapolation is supported, since effective inhibition of oestrogen receptor (ER) signalling is achieved by both endocrine regimens and palbociclib acts downstream of the ER.”

Pacjentki w okresie przed i około menopauzalnym są młodsze od pozostałej grupy pacjentek i mogą one odnosić korzyść z leczenia palbocyklibem, dlatego też włączenie tych pacjentek ma uzasadnienie ekonomiczne (powrót do pracy i innych aktywności życiowych) jak również ma swoje uzasadnienie etyczne.

Odsetek chorych ze stanem sprawności WHO 2 w badaniu PALOMA-2 był stosunkowo nieduży – około 2%. Należy jednak zaznaczyć, że na tak wczesnym etapie leczenia większość chorych znajduje się w dobrym ogólnym stanie zdrowia. W badaniach epidemiologicznych dotyczących hormonozależnego raka piersi odsetek chorych, leczonych w ramach pierwszej linii zaawansowanego raka piersi, ze stanem sprawności WHO 0-1 wynosi około 90% (Tabela 1), można więc przyjąć, że populacja włączona do badań RCT odpowiada populacji rzeczywistej, a więc również tej, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.

Tabela 1. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących hormonozależnego raka piersi.

Wskaźnik epidemiologiczny	Wartość wskaźnika	Komentarz	Referencja
Odsetek chorych w ogólnym stanie sprawności ocenionym w skali ECOG na ≤1	92%	Dotyczy pacjentek leczonych w ramach 1. linii zaawansowanego raka piersi. Badanie praktyki klinicznej w USA (US Oncology Network) (N=347 pacjentek)	Sharma 2013
Odsetek chorych w ogólnym stanie sprawności ocenionym w skali ECOG na ≤1	89,3% (n=159)	Dotyczy pacjentek w momencie diagnozy zaawansowanego raka piersi. Badanie praktyki klinicznej w USA (N=178)	Zanotti 2017
Odsetek chorych w ogólnym stanie sprawności ocenionym w skali ECOG na 2	10,1% (n=18)		

Podsumowując, populacja pacjentów w uwzględnionych badaniach klinicznych jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. Jednak na podstawie dodatkowych danych (zaprezentowanych powyżej) można założyć, że odpowiada rzeczywistej populacji, dla której złożono wnioski o refundację terapii palbocyklibem. Wspomniane różnice zostały opisane w złożonych raportach, przy czym nie stanowią istotnych ograniczeń dotyczących wnioskowania odnośnie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii.

Tamura 2016 Tamura K, Mukai H, Naito Y, Yonemori K, Kodaira M, Tanabe Y, Yamamoto N, Osera S, Sasaki M, Mori Y, Hashigaki S, Nagasawa T, Umeyama Y, Yoshino T. Phase I study of palbociclib, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in Japanese patients. *Cancer Sci* 2016; 107(6):755-763

Sharma 2013 Sharma P, Sail K., Delea T. i in. Treatment patterns in HER2+/HR+ postmenopausal women with metastatic breast cancer initiating first-line treatment in a community oncology setting in the US, *Commun Oncol* 2013; 10:74-81.

Zanotti 2017

Zanotti G, Hunger M, Perkins JJ, Horblyuk R, Martin M. Treatment patterns and real world clinical outcomes in ER+/HER2- post-menopausal metastatic breast cancer patients in the United States. *BMC Cancer*. 2017;17. doi:10.1186/s12885-017-3379-1.

- 2) przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (**§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia**). W badaniu PALOMA-2 zaplanowano ocenę jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D – natomiast w ramach analizy klinicznej wyniki nie zostały przedstawione, pomimo, że są wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej;

W analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki dotyczące oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D udostępnione przez wnioskodawcę wraz z modelem globalnym oraz wzmiankowano o dostępności częściowych wyników oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D dostępnych na stronie clinicaltrials.gov.

W ramach kryteriów przeglądu systematycznego do analizy klinicznej włączono badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oceniające opisywaną interwencję oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji. W odnalezionych materiałach zdefiniowanych kryteriami przeglądu systematycznego odnaleziono wyniki oceny jakości życia przeprowadzonej za pomocą skali FACT-B (*Functional Assessment of Cancer Therapy Scale-Breast*), która zawiera skalę ogólną FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy Scale-General*) oraz podskalę związaną z objawami i leczeniem raka piersi – BCS (*Breast Cancer Subcale*) oraz ocenę nasilenia bólu i jego wpływu na codzienne życie chorych przy użyciu *Brief Pain Inventory* (BPI).

W związku z uwagą dotyczącą niezgodności, poniżej przedstawiono wyniki badania PALOMA-2 w zakresie oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D, w formie tabelarycznej wraz z podaniem źródeł danych. Należy zaznaczyć, że dane pochodzą z dodatkowych źródeł – baza *clinicaltrials.gov* oraz materiały dostarczone przez wnioskodawcę (wyniki nieopublikowane).

Poniższą prezentację wyników badania PALOMA-2 w zakresie oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D należy traktować jako uzupełnienie analizy klinicznej w związku przytoczoną powyżej niezgodnością.

Tabela 2. Wyniki badania PALOMA-2 w zakresie oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D.

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego, metodyka oceny punktu końcowego	Wyniki z badania klinicznego PALOMA-3	Źródło danych
<p>Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku pomiaru jakości życia według kwestionariusza <i>EuroQoL 5D (EQ-5D)-Health Index Scores</i>. Drugorzędowy punkt końcowy.</p>	<p>Kwestionariusz EQ-5D (wersja 3L) zawiera 5 domen: mobilność, samoobstuga, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Każdą z tych domen respondentka może ocenić na jednym z trzech poziomów: 1 = brak problemów; 2 = umiarkowane problemy; 3 = znaczne problemy. W ten sposób stan zdrowia opisywany jest przy pomocy 3-cyfrowej liczby: cyfra kolejno dla każdej z domen (np. 11223). Dla zbioru możliwych 3-cyfrowych domen dostępne są opublikowane wagi (opracowane dla Wielkiej Brytanii; nie podano szczegółów) służące wyznaczeniu wyniku średniego w populacji EQ-5D - <i>Health Index Scores</i>.</p> <p>Wynik średni przyjmuje wartości z przedziału -0,594 do 1, gdzie 1 oznacza idealne zdrowie, natomiast mniejsze wartości oznaczają większy stopień dysfunkcji.</p> <p>Ocenę jakości życia przeprowadzono oddzielnie dla grupy leczonej Palbocyklib + letrozol i grupy Placebo + letrozol.</p> <p>Pomiary dokonano w 1. dniach cykli 1, 2, 3, a następnie w 1. dniach cykli 5, 7, 9 itd. Pomiaru dokonano również w trakcie wizyty związanej z zakończeniem leczenia.</p>	<p>Zmiana <i>EuroQoL 5D (EQ-5D)- Health Index Scores</i> w stosunku do wartości wyjściowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbocyklib + letrozol (n = 437) 0,014 (95% CI: 0,00; 0,03) • Placebo + letrozol (n = 218) -0,010 (95% CI: -0,03; 0,01) <p>Różnica zmian dla porównania Palbocyklib + letrozol vs Placebo + letrozol: 0,023 (95% CI: -0,004; 0,051); p = 0,0925.</p> <p>Nie podano wartości wyjściowych (początkowych).</p>	<p>Metodologia przeprowadzania pomiarów na podstawie opracowania: <i>Finn 2016 (PALOMA-2) protocol</i>. Opracowanie zostało załączone do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ibrance (wchodziło w skład wykazu publikacji wykorzystanych w analizie klinicznej).</p> <p>Przytoczone wyniki zostały opublikowane na stronie internetowej clinicaltrials.gov: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01740427?sect=Xg0156#outcome10; data dostępu 11.09.2017</p>

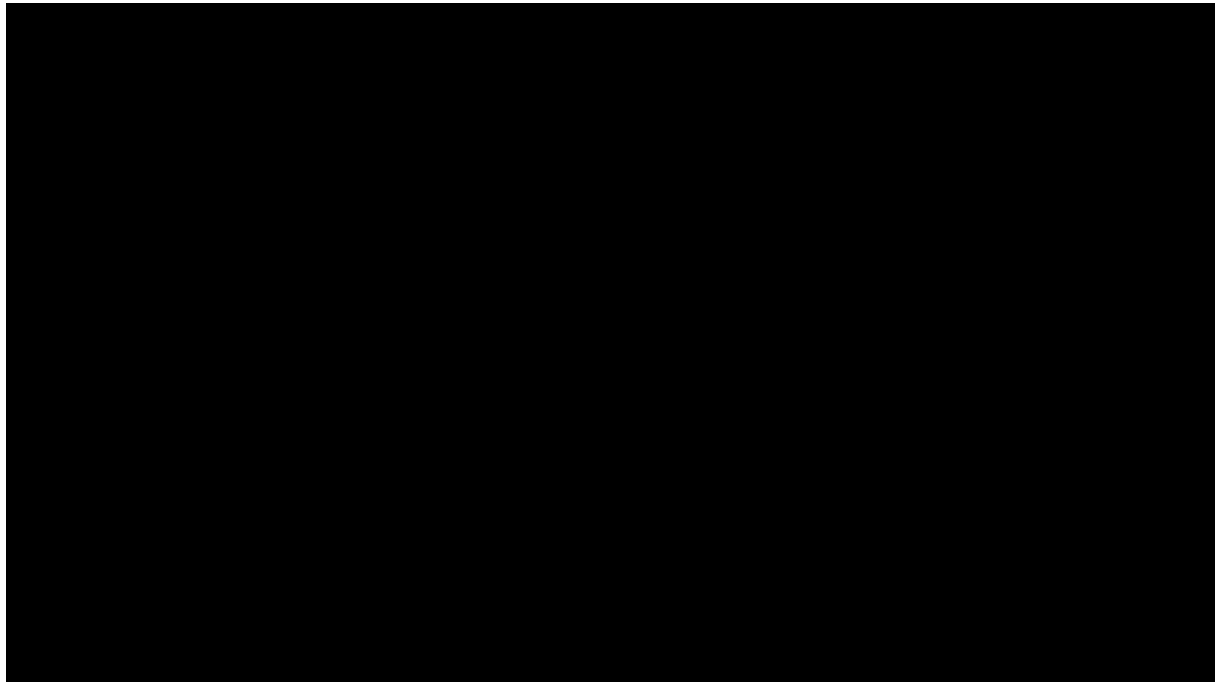
Warto podkreślić, że w kontekście oceny jakości życia wartości wyjściowe wszystkich analizowanych skal i podskal były zbliżone między analizowanymi grupami. Różnice między palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem w odniesieniu do monoterapii letrozolem pod względem zmian od wartości wyjściowych nie były istotne w żadnej z analizowanych skal i podskal.

Tabela 3. Ocena jakości życia; PAL 125 + LET 2,5 vs LET 2,5; badanie PALOMA-2 (Rugo 2016).

Skala/podskala	PAL 125 + LET 2,5		LET 2,5		p odnośnie zmian
	Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	
PWB	21,9 (5,5)	-0,5	21,8 (5,4)	-0,3	0,414
SWB	21,8 (5,9)	-0,6	22,2 (5,6)	-0,7	0,762
EWB	16,3 (4,7)	0,7	16,6 (4,7)	0,5	0,538
FWB	17,5 (6,0)	0,2	18,3 (6,0)	0,3	0,707
BCS	24 (5,6)	0,19	24,2 (5,5)	0,83	0,055
TOI	63,4 (13,6)	-0,1	64,3 (13,3)	0,71	0,325
FACT-G	77,7 (15,5)	-0,39	79,1 (15,4)	-0,53	0,883
FACT-B	101,5 (19,1)	-0,11	103,2 (18,7)	0,22	0,782

Oznacza to, że intensyfikacja leczenia poprzez dołączenie do letrozolu palbocyklibu mającego wykazywać efekt synergistyczny z hormonoterapią, nie prowadzi jednak do wystąpienia zwiększonej toksyczności terapii o znaczeniu klinicznym. Zatem obserwowane zwiększenie częstości występowania niektórych działań niepożądanych, okazuje się nie mieć istotnego znaczenia dla jakości życia tych pacjentek. A przecież w badaniu PALOMA-2 można m.in. zauważyć wysoką częstość neutropenii w ramieniu z palbocyklibem (ok 80% chorych). Okazuje się jednak, że mimo tak wysokiej częstości i wcześniejszego występowania neutropenii w ramieniu PALBO+LET, to zdarzenie niepożądane było łatwo kontrolowane poprzez modyfikacje dawki rzadko prowadziło do trwałego przerwania terapii. Jednocześnie częstość występowania gorączki neutropenicznej w tej populacji była niska (1,8%) i nie prowadziła do zakończenia leczenia. Ogólnie ok. 2/3 przypadków redukcji dawki palbocyklibu było spowodowane wystąpieniem neutropenii, nie wykazano wpływu tego postępowania na wynik w postaci PFS (Diéras 2017). Stwierdzono, że neutropenia wywołana przez palbocyklib powstaje na drodze innego mechanizmu, niż w przypadku neutropenii wywołanej przez chemioterapię. W przypadku palbocyklibu obserwuje się zatrzymanie cyklu komórkowego, jednak bez obumarcia proliferujących prekursorów granulocytów obojętnochłonnych (Johnson 2010, Hu 2016), dzięki czemu po zmniejszeniu dawki PALBO obserwuje się szybki powrót do stanu wyjściowego, bez potrzeby stosowania czyn-

ników wzrostu i bez niekorzystnego wpływu na skuteczność (obserwacja na podstawie podobnej populacji z badania PALOMA-3, Verma 2016).



Tymczasem w przypadku typowego działania chemioterapii, dochodzi do uszkodzenia DNA i apoptozy proliferujących prekursorów granulocytów obojętnochłonnych, co powoduje że powrót do stanu wyjściowego jest opóźniony (Hu 2016, Helleday 2008, Curtin 2012). Przekłada się to oczywiście na jakość życia chorych otrzymujących chemioterapię. W obszernym badaniu jakości życia chorych z rakiem piersi w Stanach Zjednoczonych (Wood 2017), w którym 739 pacjentek wypełniło kwestionariusz FACT-B, wykazano istotnie statystycznie lepsze wyniki we wszystkich jego domenach (podskalach), w grupie otrzymujących hormonoterapię, w porównaniu do leczonych CTH. Ponieważ w badaniu PALOMA-2 nie wykazano różnego wpływu stosowania schematu PALBO+LET na jakość życia chorych z rakiem piersi w porównaniu do samego letrozolu (hormonoterapia standardowa), wydaje się prawdopodobne, że zastosowanie palbocyklibu zamiast wciąż stosowanej w polskiej praktyce klinicznej chemioterapii (mimo niezgodności z wytycznymi), powinno skutkować analogiczną poprawą tego aspektu procesu leczenia.

Diéras 2017

Véronique Diéras, Nadia Harbeck, Anil Abraham Joy, Karen Gelmon, Johannes Ettl, Sunil Verma, Dongrui Lu, Eric Gauthier, Patrick Schnell, Ave Mori, Hope S. Rugo, and Richard S. Finn. PALOMA-2: Neutropenia Patterns in Patients With Estrogen Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative First-Line Advanced Breast Cancer Receiving Palbociclib Plus Letrozole. Presented at the 42nd Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO); September 8–12, 2017; Madrid, Spain

Johnson 2010

Johnson SM, Torrice CD, Bell JF, Monahan KB, Jiang Q, Wang Y, Ramsey MR, Jin J, Wong KK, Su L, Zhou D, Sharpless NE. Mitigation of hematologic radiation toxicity in mice through pharmacological quiescence induced by CDK4/6 inhibition. *J Clin Invest.* 2010 Jul;120(7):2528-36

<i>Hu 2016</i>	Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, Sacaan AI. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. <i>Clin Cancer Res.</i> 2016 Apr 15;22(8):2000-8.
<i>Helleday 2008</i>	Helleday T, Petermann E, Lundin C, Hodgson B, Sharma RA. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. <i>Nat Rev Cancer.</i> 2008 Mar;8(3):193-204.
<i>Curtin 2012</i>	Curtin NJ. DNA repair dysregulation from cancer driver to therapeutic target. <i>Nat Rev Cancer.</i> 2012 Dec;12(12):801-17.
<i>Verma 2016</i>	Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, Colleoni M, Iwata H, Harbeck N, Cristofanilli M, Zhang K, Thiele A, Turner NC, Rugo HS. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). <i>Oncologist.</i> 2016 Oct;21(10):1165-1175.

II. (część pierwsza uwagi)

w odniesieniu do analizy ekonomicznej, analiza wnioskodawcy nie spełnia **§ 5 Rozporządzenia w całości**, ponieważ właściwej analizy ekonomicznej nie przedstawiono – badania PALOMA-1 i PALOMA-2, na wynikach których opiera się AE, odnoszą się do populacji węższej niż wnioskowana. (...)

W analizie klinicznej przeprowadzono przegląd systematyczny badań spełniających predefiniowane kryteria dotyczące charakterystyki populacji docelowej. W ramach tego przeglądu systematycznego do analizy klinicznej włączono badania kliniczne w największym, akceptowalnym stopniu odpowiadające charakterystyce populacji docelowej. Wnioskowany program lekowy dla palbocyklibu w terapii skojarzonej z letrozolem dopuszcza możliwość zastosowania tej terapii skojarzonej w populacji nieznacznie szerszej niż populacja włączona do randomizowanych badań klinicznych PALOMA-1 i PALOMA-2.

W związku z faktem, że nie odnaleziono badań klinicznych uwzględniających całą populację spełniającą kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla palbocyklibu w terapii skojarzonej z letrozolem w analizie ekonomicznej przyjęto, że skuteczność oraz bezpieczeństwo w całej populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do rzeczonego programu lekowego jest takie jak w badaniach klinicznych PALOMA-1 i PALOMA-2. Jak już opisano to powyżej w części poświęconej uwagom do analizy klinicznej, w badaniu *PALOMA-3* (badanie oceniające terapię skojarzoną palbocyklibem z fulwestrantem po uprzedniej hormonoterapii choroby zaawansowanej – przedstawione w *AKL Ibrance + fulvestrant 2017*), w którym uczestniczyły kobiety zarówno przed- jak i po menopauzie (pacjentki przed menopauzą otrzymywały goserelinę, celem wyciszenia jajników), wykazano podobną skuteczność terapii w podgrupach wyróżnionych na podstawie statusu menopauzalnego. Akceptowalnie wiarygodne zatem jest założenie, że terapia w ramach programu lekowego leczenia raka piersi, będzie równie skuteczna u pacjentek bez względu na status menopauzalny. Podobnie definiują także sytuację wy-

tyczne kliniczne, które zaznaczają, że kobiety w okresie przed- i okołomenopauzalnym z rakiem HR-dodatnim powinny być leczone hormonoterapią jak pacjentki pomenopauzalne, po zastosowaniu supresji jajników – chirurgicznej lub farmakologicznej, za pomocą analogów GnRH. We wnioskowanym programie również zastosowano takie podejście – uwzględnia się pacjentki przed menopauzą, jednak czynność jajników u takich chorych musi zostać wyciszona farmakologicznie. Wspomniane różnice zostały opisane w złożonych raportach, przy czym nie stanowią istotnych ograniczeń dotyczących wnioskowania odnośnie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii.

II. (część druga uwagi)

Ponadto, szczególnie wątpliwości budzi czy analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości leku wnioskowanego nad technologią medyczną, dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, a w związku z tym czy zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji i niespełnione są wymogi **§ 5 ust. 6 pkt 1, 2 i 3 Rozporządzenia**. Model ekonomiczny niekonsekwentnie posługuje się źródłem danych o efektach zdrowotnych na których się opiera (badanie PALOMA-1 odnośnie OS, ale PALOMA-2 odnośnie PFS). Tylko w badaniu PALOMA-2 wykazano wyższość interwencji wnioskowanej nad letrozolem w pierwszorzędowym punkcie końcowym.

Dodatkowo, wątpliwości budzi czy komparator podstawowy analizy, tj. letrozol jest refundowany w danym wskazaniu, ponieważ wskazanie refundacyjne dla większości produktów zawierających substancję czynną letrozolum brzmi: Rak piersi w II rzucie hormonoterapii / Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii.

Porównania z innymi komparatorami opierają się na porównaniu pośrednim, które nie jest wystarczające dla niezachodzenia okoliczności art. 13 ust. ustawy o refundacji.

Do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne PALOMA-2, w ramach którego wykazano wyższość interwencji wnioskowanej nad opcjonalną technologią medyczną w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było przeżycie bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*).

W analizie ekonomicznej wyniki zdrowotne dla terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol modelowano w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera z badania PALOMA-1 odnośnie OS oraz z badania PALOMA-2 odnośnie PFS. Wyniki zdrowotne dla komparatorów (w tym dla letrozolu) modelowano w oparciu o przeskalowanie krzywych przeżycia dla terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol o hazard względny (HR, ang. *hazard ratio*); hazard względny został obliczony w analizie klinicznej w ramach metaanalizy randomizowanych badań klinicznych (dla porównania z letrozolem były to badania: PALOMA-1 i PALOMA-2, zatem modelowanie wyników zdrowotnych dla komparatora oparto na obu badaniach kli-

nicznych). W analizie ekonomicznej uwzględniono krzywe przeżycia bez progresji z badania PALOMA-2, jako randomizowanego badania III fazy z dużą liczbą włączonych pacjentek: 444 pacjentek leczonych terapią skojarzoną palbocyklib+letrozol; 222 pacjentek leczonych letrozolem. Dla porównania: badanie PALOMA-1 było randomizowanym badaniem II fazy, do którego włączono 84 pacjentki w grupie palbocyklib+letrozol oraz 81 pacjentek w grupie leczonej letrozolem. Liczba pacjentek włączonych do poszczególnych badań klinicznych wskazała, że preferowanym źródłem danych powinno być badanie PALOMA-2. W badaniu PALOMA-2 horyzont obserwacji był zbyt krótki aby wyznaczyć krzywe przeżycia całkowitego (OS) (ostateczna analiza przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona, gdy zgon z dowolnej przyczyny wystąpi u co najmniej 390 pacjentek, a dotychczas w próbie PALOMA-2 w trakcie leczenia odnotowano 14 zgonów, Finn 2016), w związku z czym w modelu przyjęto krzywą przeżycia całkowitego z badania PALOMA-1. Uwzględnienie krzywych przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego z różnych badań może stanowić pewne ograniczenie, jednak charakterystyki populacji włączonych do badań PALOMA-1 i PALOMA-2 były na tyle zbliżone do siebie (opis charakterystyk populacji przedstawiono szczegółowo w analizie klinicznej), że modelowanie z wykorzystaniem krzywych Kaplana-Meiera z dwóch różnych badań klinicznych nie jest obarczone istotną dozą niepewności. Wobec powyższego należy uznać, że wykorzystanie różnych źródeł danych nie jest brakiem konsekwencji wynikającym np. z arbitralnych założeń autorów analizy. Wybór różnych źródeł danych jest w pełni uzasadniony merytorycznie w oparciu o liczebności badanych grup oraz długości horyzontów obserwacji; są to kluczowe parametry wpływające na jakość dowodów naukowych w ocenie przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego.

W niedawno opublikowanej pracy Chirila et al. (2017) Journal Current Medical Research and Opinion, Volume 33, 2017 - Issue 8, badacze dokonali analizy i przeglądu przeanalizowali badania przeprowadzone w 103 sprawdzonych źródłach, potwierdzając korzyści PFS w populacjach leczonych schematem, w tym palbocyklibem (patrz załącznik i tabelę wykresów poniżej). Nie ma wątpliwości, że palbocyklib w kombinacji z ET wykazuje wyższość w porównaniu do innych terapii.

Należy podkreślić iż brak danych OS wynika też z faktu iż pacjenci żyją dłużej, i w tym kontekście jest to dobry wynik.

Po drugie, jakkolwiek hipotetycznie, w szybko zmieniającym się środowisku terapeutycznym mediana 24-miesięcznego PFS może przełożyć się na wyniki OS dla innego schematu terapii. Dlatego też w przypadku niektórych schematów terapii, które mogą ulegać zmianie w trakcie życia pacjenta, wydaje się w przypadku oceny konkretnej interwencji właściwym punktem końcowym winien być PFS.

Ocena skuteczności leku została też pozytywnie zaopiniowana przez FDA, gdzie palbocyklib uzyskał rejestrację przyspieszoną w oparciu o analizę wyników badania fazy II (PALOMA-1).

W świetle zapisów wymagań minimalnych oraz wytycznych AOTMiT, nie jest zrozumiała uwaga o wpływie, jaki miałyby wykorzystanie wyników z więcej niż jednego badania klinicznego na okoliczności, o których mowa w art. 13. ust. 3 ustawy o refundacji. Ani wymagania minimalne, ani wytyczne AOTMiT nie obligują do wykorzystywania tylko jednego źródła danych w zakresie efektów zdrowotnych, bezpieczeństwa czy kosztów. Wymagania minimalne ani wytyczne AOTMiT nie wskazują również, że w każdym badaniu klinicznym, którego wyniki wykorzystane zostałyby w analizie ekonomicznej, konieczne jest wykazanie wyższości interwencji wnioskowanej nad komparatorem. Dodatkowo, wymagania minimalne ani wytyczne AOTMiT nie definiują, że wyższość musi być wykazana jedynie w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego. Wobec powyższego wykazana w badaniu PALOMA-2 wyższość interwencji wnioskowanej nad letrozolem w pierwszorzędowym punkcie końcowym, jakim było przeżycie bez progresji, stanowi spełnienie okoliczności o których mówi art. 13. ust. 3. ustawy o refundacji: mianowicie, analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne (PALOMA-2) zawierające wykazanie wyższości interwencji (palbocyklib+letrozol) nad technologią opcjonalną (letrozol), w ocenie przeżycia bez progresji (PFS).

W badaniach klinicznych, szczególnie w onkologii, zakłada się zwykle, że w przypadku każdego nowo zarejestrowanego leku należy wykazać jego korzystny wpływ na całkowity czas przeżycia. Nie jest to jednak łatwe, ponieważ pojawiające się trudności wiążą się z dłuższym okresem obserwacji chorych, w trakcie którego mogą oni otrzymywać kolejne linie leczenia. Utrudnia to analizę i precyzyjne wskazanie, która z zastosowanych terapii w największym stopniu wpływa na całkowity czas przeżycia. OS jest jedynie miarą czasu, który upłynął od momentu randomizacji w badaniu do zgonu, ale zupełnie nie odnosi się do przebiegu leczenia w międzyczasie, tj. pomija fakt, iż po zakończeniu leczenia oceniana interwencją, pacjent może otrzymywać kolejne terapie jeszcze przez kilka lat. Ponadto, zastosowane leczenie może być inne u pacjenta w ramieniu interwencji, a inne w grupie komparatora, a dodatkowo, różnić się istotnie w obrębie poszczególnych chorych. W przypadku przełomowych terapii, gdy oczekiwany czas przeżycia będzie bardzo długi, wykazanie istotności różnic OS wymagałoby czekania wiele lat na wyniki badania klinicznego. Tymczasem, wyniki PFS można uzyskać znacznie wcześniej i jeżeli będą korzystne, na tej podstawie nowa terapia może zostać udostępniona chorym od razu, bez oczekiwania na odległe wyniki OS (Oronsky 2015, Mayor 2015, FDA 2007, EMA 2016).

<i>Mayor 2015</i>	Mayor S. Are progression-free and disease-free survival the new gold standard for cancer trials? <i>Cancer World</i> , September-October 2015:39-43.
<i>Oronsky 2015</i>	Oronsky B, Carter CA, Reid TR, Scicinski J, Oronsky A, Lybeck M, Caroen S, Stirn M, Oronsky N, Langecker P. Confirmatory Trials in the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man--PFS2: A Measure of Therapeutic Action-At-A-Distance. <i>Neoplasia</i> . 2015 Sep;17(9):716-22.
<i>FDA 2007</i>	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Clinical Trial End-points for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007 Clinical/Medical

EMA 2016	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 25 February 2016. EMA/CHMP/205/95 Rev.5.
Finn 2016	Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2016;375(20):1925-1936. doi:10.1056/NEJMoa1607303.

Letrozol jest refundowany obecnie we wskazaniu: „**Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii**” oraz „**Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii**”. W ocenie AOTMiT pojawiają się różnice w interpretacji zapisów refundacyjnych i wątpliwość czy „II rzut hormonoterapii” nie należy rozumieć jako „II rzut hormonoterapii raka zaawansowanego”. Należy jednak podkreślić, że stopień zaawansowania raka został wyróżniony tylko we wskazaniu dotyczącym I rzutu, natomiast zapis „II rzut” jest ogólny i warunkiem jego spełnienia jest otrzymanie hormonoterapii we wcześniejszej linii. Nadinterpretacja tego zapisu, tzn. że „II rzut hormonoterapii” dotyczy tylko „II rzutu hormonoterapii raka zaawansowanego” powoduje, że w polskich warunkach pacjentki mogą otrzymać niesteroidowe inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol) tylko jako I linię hormonoterapii lub dopiero na etapie rozwinięcia przerzutów, w II linii hormonoterapii choroby zaawansowanej, podobnie steroidowe inhibitory aromatazy (eksemestan) mogłyby być stosowane dopiero w tak późnej linii hormonoterapii. Biorąc pod uwagę, że przeważająca większość chorych rozpoznawana jest na etapie raka wczesnego i otrzymuje kilka linii hormonoterapii, pacjentka która w pierwszej linii otrzymała tamoksifen w leczeniu raka wczesnego, musi oczekiwać na podanie refundowanego inhibitora aromatazy przez kolejne linie hormonoterapii raka wczesnego, potem progresję do choroby zaawansowanej, I linię choroby zaawansowanej i dopiero wtedy może otrzymać letrozol/anastrozol lub eksemestan. W międzyczasie jej jedyną opcją refundacyjną są leki hormonalne które powinny być stosowane zgodnie z wytycznymi w dalszych liniach hormonoterapii – fulwestrant lub octan megestrolu. Byłoby to postępowanie znacząco ograniczające zgodne z wytycznymi postępowanie terapeutyczne, zwłaszcza na etapie leczenia raka wczesnego.

W momencie, gdy rozważane jest zastosowanie leku Ibrance, część chorych będzie kwalifikować się do zastosowania letrozolu zgodnie ze wskazaniem refundowanym (II linia hormonoterapii), gdyż wcześniej otrzymały one hormonoterapię adjuwantową we wczesnym raku piersi. Jednakże będą także chore, które zostały *de novo* zdiagnozowane już na etapie choroby zaawansowanej, i które zgodnie z wytycznymi PTOK, mogą być leczone niesteroidowymi inhibitorami aromatazy. Z tego względu obecne wskazania refundacyjne dla letrozolu, w sposób nieuzasadniony, pomijają tę subpopulację chorych. Być może wynika to z faktu, że w momencie wprowadzenia refundacji letrozolu, jego cena była znacznie wyższa, niż obecnie, dlatego pierwotne wskazania ograniczono do II linii hormonoterapii, by zmniejszyć wpływ na budżet płatnika publicznego. Np., jeszcze w 2008 roku, limit na

opakowanie produktu Aromek 2,5 mg 30 tabl. wynosił 373,07 zł, natomiast zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 28 sierpnia 2017 r, limit refundacyjny wynosi już tylko 59,39 zł.

ZAŁĄCZNIK

do rozporządzenia Ministra Zdrowia

z dnia 9 lipca 2008 r.

LIMITY CEN LEKÓW I WYROBÓW MEDYCZNYCH WYDAWANYCH ŚWIADCZENIOBIORCOM BEZPŁATNIE, ZA OPŁATĄ RYCZAŁTOWĄ LUB CZĘŚCIOWĄ ODPLATNOŚCIĄ

Lp.	SUBSTANCJA CZYNNNA/NAZWA WYROBU MEDYCZNEGO	Nazwa, postać i dawka leku albo wyrobu medycznego	Opakowanie produktu leczniczego zgodne z Rejestrem Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej	Kod EAN 13 opakowania	Limit na opakowanie [w złotych]
1781.	Letrozolum	Aromek; tabl. powł.; 2,5 mg	30 tabl.	5909991060718	373,07
1782.	Letrozolum	Femara; tabl. powł.; 2,5 mg	30 tabl.	5909990768516	373,07
1783.	Letrozolum	Lametta; tabl. powł.; 2,5 mg	30 tabl.(3 blist.po 10 szt.)	5909991061111	373,07

Potem wskazania rozszerzono na wczesnego raka piersi, ale zapomniano o pacjentkach, które mogłyby go otrzymywać na etapie I linii leczenia choroby zaawansowanej. Zatem, rzeczywiście, we wspomnianej subpopulacji letrozol jako komparator dla leku Ibrance prawdopodobnie byłby opcją nier refundowaną, ale zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej jest to opcja terapeutyczna na równi z tamoksyfenem, przy czym, ze względu na stosunkowo niski koszt miesięczny terapii, wiele pacjentek byłoby w stanie pokrywać w całości koszt tej terapii.

Wskazaniem, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją leku Ibrance w terapii skojarzonej z letrozolem, jest „Rak piersi w II rzucie hormonoterapii”, co obejmuje populację leczoną uprzednio hormonoterapią (np. w ramach hormonoterapii adjuwantowej we wczesnym raku piersi). W badaniu PALOMA-2 ponad 56% pacjentek leczonych było hormonoterapią adjuwantową, zatem u większości pacjentek letrozol byłby opcją refundowaną w ramach wnioskowanego wskazania.

Ponadto należy wskazać iż, analogiczna sytuacja ma miejsce w zapisach obowiązującego programu lekowego: „ LECZENIE RAKA PIERSI (ICD-10 C50)”. Program ten dopuszcza możliwość zastosowania inhibitorów aromatazy, w tym letrozolu, we wskazaniu nie objętym refundacją dla leku letrozol. W przypadku leczenia przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego lub podskórnego, który stosuje się w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej (histologiczne rozpo-

znanie raka piersi z przerzutami, IV stopień), wyraźnie dopuszczono możliwość skojarzenia go na tym etapie leczenia z inhibitorem aromatazy. Można zatem wnioskować, że np. letrozol skojarzony z trastuzumabem jest traktowany w tym przypadku jako hormonoterapia II linii, co jest zgodne z jego wskazaniem refundacyjnym.

Analiza progowa zgodna z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej nakazywałaby obliczenie ceny zbytu interwencji w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Zastosowanie zapisów art. 13. ustawy o refundacji w niniejszym przykładzie wskazywałoby, że analiza progowa zgodna z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej dotyczyłaby tej części populacji, w której letrozol nie jest obecnie refundowany. Natomiast nie byłoby zasadne zastosowanie zapisów art. 13. ustawy o refundacji w zakresie populacji, w której letrozol jest obecnie refundowany. Rozróżnienie populacji na subpopulację, dla której letrozol jest refundowany i subpopulację, dla której letrozol nie jest aktualnie refundowany, skutkowałoby koniecznością rozważania dwóch cen produktu leczniczego Ibrance w zależności od statusu refundacyjnego letrozolu w danej subpopulacji.

Poniższa tabela przedstawia dane osobowe ekspertów (którzy wyrazili zgodę na upublicznienie danych osobowych), z których opinii korzystano w ramach opracowywania analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Lp.	Tytuł naukowy	Imię i nazwisko	Specjalizacja
■	██████████	██████████	██████████ ██████████
■	██████████	██████████	██████████ ██████████
■	██████████	██████████	██████████
■		██████████	██████████

*Nie otrzymaliśmy potwierdzenia wyrażenia zgody na upublicznienie danych osobowych do dnia 3.10.2017 r.