



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wnioski o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków
Ibrance (palbocyklib)
w skojarzeniu z letrozolem
w ramach programu lekowego
„Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4351.34.2017

Data ukończenia: 2 listopada 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016 r., poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aBC	zaawansowany rak piersi (advanced breast cancer)
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ALT, AIAT	aminotransferaza alaninowa
ANA	anastrozol
AR	analiza racjonalizacyjna
AST, AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BC	rak piersi (breast cancer)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CBR	korzyść kliniczna (clinical benefit response)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	potwierdzona odpowiedź całkowita (complete response)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DFI	okres bez wznowy choroby (disease-free interval)
DoR	czas trwania odpowiedzi (duration of response)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ER	receptor estrogenowy
EXE	eksemestan
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)

HR	receptor hormonalny (hormone receptor)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
HTH	hormonoterapia
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LET	letrozol
LY	lata życia (life years)
mBC	przerzutowy rak piersi (metastatic breast cancer)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NSAIs	niesteroidowe inhibitory aromatazy (non-steroidal aromatase inhibitors)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	objektywna odpowiedź na leczenie (overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
PAL	palbocyklib
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	progresja choroby (progressive disease)
PFS	przeżycie wolne od progresji (progression-free survival)
PgR	receptor progesteronowy (progesterone receptor)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	potwierdzona odpowiedź częściowa (partial response)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

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 (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
StD	choroba stabilna (stable disease)
TAM	tamoksyfen
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
TNM	klasyfikacja służąca do oceny anatomicznego zasięgu nowotworu (tumor, nodes, metastases)
TRAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (treatment-related adverse events)
TTF	czas do niepowodzenia leczenia (time to treatment failure)
TTP	czas do progresji choroby (time to progression)
UCZ	urzędowa cena zbytu
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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	19
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	38

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	39
4.3.	Komentarz Agencji	40
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	43
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	43
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	44
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	44
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	46
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	46
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
5.4.	Komentarz Agencji	46
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	47
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	47
	Opis modelu wnioskodawcy.....	47
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	53
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	55
6.4.	Komentarz Agencji	55
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	56
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	57
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	58
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	60
11.	Kluczowe informacje i wnioski	61
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	64
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	66
14.	Źródła.....	67
15.	Załączniki.....	70

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 22.08.2017 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.528.10.2017/MB
PLR.4600.529.10.2017/MB
PLR.4600.533.10.2017/MB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Ibrance (palbocyklib), 125 mg, 21 kaps. twardych w blistrze, EAN 5907636977094,
 - Ibrance (palbocyklib), 100 mg, 21 kaps. twardych w blistrze, EAN 5907636977087,
 - Ibrance (palbocyklib), 75 mg, 21 kaps. twardych w blistrze, EAN 5907636977070,
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z letrozolem
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie dla pacjenta
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Ibrance (palbocyklib), 125 mg, 21 kaps. twardych w blistrze, EAN 5907636977094 - [REDACTED]
 - Ibrance (palbocyklib), 100 mg, 21 kaps. twardych w blistrze, EAN 5907636977087 - [REDACTED]
 - Ibrance (palbocyklib), 75 mg, 21 kaps. twardych w blistrze, EAN 5907636977070 - [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

Wnioskodawca

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
Polska

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Ibrance (pa bocyklib), 125 mg, 21 kaps. twarde w blisterze, EAN 5907636977094 Ibrance (pa bocyklib), 100 mg, 21 kaps. twarde w blisterze, EAN 5907636977087 Ibrance (pa bocyklib), 75 mg, 21 kaps. twarde w blisterze, EAN 5907636977070
Kod ATC	L01XE33, leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Substancja czynna	palbocykl b
Wnioskowane wskazanie	Produkt leczniczy Ibrance jest wskazany w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy.
Dawkowanie	Zalecana dawka pa bocyklibu 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. (...) Modyfikacja dawki produktu leczniczego Ibrance jest zalecana w oparciu o indywidualny profil bezpieczeństwa i tolerancji.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Palbocyklib jest wysoce selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6. Cyklina D1 i CDK4/6 są aktywowane poprzez różnorodne szlaki sygnałowe, co w konsekwencji prowadzi do proliferacji komórek.</p> <p>Poprzez hamowanie aktywności CDK4/6, palbocyklib zmniejsza proliferację komórek, blokując przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S. Wyniki testów palbocyklibu w panelu molekularnie profilowanych linii komórkowych raka piersi wykazały wysoką aktywność wobec luminalnych nowotworów piersi, a zwłaszcza nowotworów piersi ER-dodatnich. W badanych liniach komórkowych utrata funkcji białka retinoblastomy (Rb) była związana z mniejszą aktywnością palbocyklibu (...). Analizy mechanistyczne wykazały, że skojarzenie palbocykl bu z antyestrogenami, wspiera ponowną aktywację Rb poprzez hamowanie fosforylacji Rb, co z kolei powoduje ograniczenie aktywności czynników transkrypcyjnych E2F i zahamowanie wzrostu. Badania in vivo z wykorzystaniem ksenograftu ER-dodatniego nowotworu piersi (HBCx-34) pobranego od pacjentów wykazały, że skojarzenie pa bocyklibu i letrozolu dodatkowo wydłuża hamowanie fosforylacji Rb, przekazywanie sygnałów i wzrost nowotworu zależny od dawki. Trwają badania dotyczące wpływu ekspresji Rb na aktywność palbocykl bu w świeżych próbkach guza.</p>

Źródło: ChPL Ibrance, wnioski refundacyjne

Komentarz Agencji

Zgodnie z proponowanym programem lekowym, palbocyklib ma być stosowany w skojarzeniu z letrozolem. W ChPL produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib) wskazano, że „podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, zalecana dawka letrozolu to 2,5 mg podawane doustnie raz na dobę w sposób ciągły w trakcie 28-dniowego cyklu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego letrozol). Leczenie kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem należy zawsze skojarzyć z agonistą LHRH” [ChPL Ibrance]. Wskazane dawkowanie jest zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego.

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie****Tabela 4. Wnioskowane wskazanie – program lekowy „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z letrozolem**

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem
Wykaz badań przy kwalifikacji	a) ocena ekspresji receptora estrogenowego (badanie immunohistochemiczne) oraz ocena stanu receptora HER2 (badanie immunohistochemiczne lub metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); b) morfologia krwi z rozmazem; c) stężenie kreatyniny; d) stężenie bilirubiny; e) aktywność AlAT; f) aktywność AspAT; g) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym; h) USG lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny jamy brzusznej (w zależności od możliwości oceny zmian); i) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny zmian); j) scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od oceny klinicznej).
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. Wiek powyżej 18 roku życia; 2. Rozpoznanie zaawansowanego raka piersi potwierdzone histologicznie (wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub obecność przerzutów odległych); 3. Udokumentowana ekspresja receptora estrogenowego oraz brak nadekspresji receptora HER2 (wynik /0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 4. Obecność zmian chorobowych możliwych do oceny wg. kryteriów RECIST 1.1; 5. Brak wcześniejszego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi (wg definicji powyżej), w tym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia lub systemowego leczenia przeciwnowotworowego z powodu choroby zaawansowanej; 6. Stan: a) pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji): - stan po obustronnym usunięciu jajników; - brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn); - brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH (u pacjentek z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią konieczna jest ocena stężeń estradiolu, FSH i LH nie rzadziej niż co 3 m-ce trwania programu); b) przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie pacjentki nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego. W takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon lutemizujący (LHRH). 7. Stan sprawności 0-2 wg WHO; 8. Prawidłowe wskaźniki czynności szpiku; - granulocyty $>1,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9 /\text{L}$); - płytki $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9 /\text{L}$); - hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dL}$ (90 g/L); 9. Brak znaczącego upośledzenia czynności nerek i wątroby: - kreatynina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub $\text{GFR} \geq 30 \text{ mL/min}$; - bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ($\leq 3,0 \times \text{GGN}$ w przypadku potwierdzonego zespołu Gilberta); - AST i ALT $\leq 3 \times \text{GGN}$ ($\leq 5,0 \times \text{GGN}$ w przypadku przerzutów do wątroby).
Kryteria uniemożliwiające udział w programie	1. Obecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia lub nasilonych dolegliwości, które nie mogą być kontrolowane innymi metodami (np. paliatywną radioterapią) i z ponad 50% zajęciem wątroby; 2. Obecność objawowych przerzutów do centralnego układu nerwowego (w tym opon mózgowo-rdzeniowych) (dopuszczalne jest włączanie chorych po leczeniu miejscowym przerzutów do mózgu - leczenie chirurgiczne, radioterapia), bez klinicznych cech progresji i nie wymagających leczenia przeciwnowotworowego (dopuszczalne jest stosowanie stabilnych dawek leków przeciwpadaczkowych – o ile nie znajdują się one na liście leków, których nie należy stosować łącznie z pa bocyklibem); 3. Wznowa/progresja w trakcie przedoperacyjnego lub uzupełniającego leczenia hormonalnego z użyciem niesteroidowego inhibitora aromatazy (letrozol, anastrozol) lub w ciągu 12 m-cy od jego zakończenia; 4. Wcześniejsze leczenie inhibitorem CDK4/6; 5. Konieczność stosowania leków wymienionych w ChPL, których nie należy stosować łącznie z palbocyklibem; 6. Współwystępowanie innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;

	8. Nadwrażliwość na letrozol, pa bocyklib lub jakkolwiek inny składnik leku.
Monitorowanie leczenia	a) morfologia krwi z rozmazem na początku każdego cyklu oraz po 2 tygodniach stosowania palbocyklibu w cyklach 1 i 2; Badania do wykonania co trzy cykle leczenia: b) stężenie kreatyniny oraz wskaźnika GFR; c) stężenie bilirubiny; d) aktywność AIAT; e) aktywność AspAT; f) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym; g) USG u chorych wyjściowo bez przerzutów w jamie brzusznej lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny jamy brzusznej u chorych wyjściowo z przerzutami w jamie brzusznej (w zależności od możliwości oceny zmian); h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny zmian); i) scyntygrafia kośćca lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie).
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie skojarzone palbocyklibem i letrozolem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym, które nie ustępują po zastosowaniu przerwy w leczeniu oraz redukcji dawki leku.
Wyłączenie z programu	1. Udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku wg. kryteriów RECIST 1.1; 2. Wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek podawany w programie lub innych działań niepożądanych, które w ocenie lekarza uniemożliwiają kontynuację leczenia; 3. Długotrwałe pogorszenie stanu sprawności (3 - 4 stopień według WHO), lub przerwa w leczeniu powyżej 3 miesięcy; 4. Rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie.

GGN – górna granica normy (dla danej instytucji), **IHC** – badanie immunohistochemiczne, **ISH** – hybrydyzacja in situ (in situ hybridization), **GFR** – badanie przesiewowe w kierunku objawów uszkodzenia nerek (glomerular filtration rate), **AIAT/ALT** – aminotransferaza alaninowa, **AspAT/AST** – aminotransferaza asparaginianowa, **FSH** – hormon folikulotropowy (follicle-stimulating hormone), **LH** – hormon luteinizujący (luteinizing hormone)

Ocenę wnioskowanego programu lekowego zawarto w rozdziale poniżej oraz w Rozdziale 8. *Uwagi do zapisów programu lekowego.*

3.1.2.3. Ocena Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych Ibrance (palbocyklib) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Uwagi Agencji do proponowanego programu lekowego przedstawiono w Rozdziale 8.

Kategoria refundacyjna oraz Instrument dzielenia ryzyka (RSS)

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz struktury zaproponowanego RSS – należy jednak zauważyć, że zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest dalece niewystarczający do zapewnienia użyteczności kosztowej produktów leczniczych Ibrance we wnioskowanym wskazaniu.

Mając na uwadze znaczny odsetek symulacji wskazujących na **zdominowanie** PAL (ok. 9%, patrz Rozdział 5.2.3. *Wyniki analiz wrażliwości*) oraz bardzo wysokie koszty terapii, w opinii Agencji zasadne jest co najmniej wprowadzenie RSS przenoszącego ww. ryzyka z płatnika publicznego na wnioskodawcę.

3.2. 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.

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: PUO 2014, KRN 2017, Szczeklik 2016, Szewczyk 2011, Smaga 2014

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Poniżej przedstawiono liczebności populacji dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C50.0 (nowotwór złośliwy sutka) w latach 2008-2017 oszacowane na podstawie danych NFZ otrzymanych pismem z dnia 10.10.2017 r., znak: DGL.036.74.2017.

Tabela 5. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10 (główne lub współistniejące): C50 (z rozszerzeniami) w latach 2008 – 2017 (z podziałem na lata)

Rok	Liczba pacjentów
2008	132 732
2009	140 953
2010	146 170
2011	154 527
2012	161 756
2013	169 795
2014	178 401
2015	187 570
2016	194 678
2017*	171 891*

* dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń-lipiec

Źródło: NFZ. Dane wygenerowane przy użyciu BO XI w dn. 07.10.2017 r.

Eksperci kliniczni

Tabela 6. Liczba dorosłych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wg opinii ekspertów

Wskazanie	Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka piersi - Palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem
Ekspert	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Obecna liczba chorych w Polsce	Trudna do określenia liczba wszystkich pacjentek
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba wszystkich zachorowań z rakiem piersi ok. 17,5-18 tysięcy, z czego pacjentki z rakiem piersi ER+ i HER2 ujemne stanowią około 70%, w tym pacjentek pierwotnie rozszianych jest ok. 10-20%
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Ok. 5 tysięcy
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Dane z KRN oraz z praktyki klinicznej własnej

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (www.nice.org.uk/guidance);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), (www.asco.org);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), (www.nccn.org);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), (www.ptok.pl);
- European Society for Medical Oncology (ESMO), (www.esmo.org);
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V (AGO), (<https://www.ago-online.de/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono 24.10.2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2014) Polska	Wytyczne nie wymieniają pa bocyklibu, jednak najaktualniejsze wytyczne PTOK pochodzą z 2014 r., a Ibrance został zarejestrowany przez EMA dopiero w 2016 r.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2017) Stany Zjednoczone	U kobiet po menopauzie ze wznową lub w stadium IV hormonozależnego raka piersi jako terapię hormonalną można zastosować m. in.: <ul style="list-style-type: none"> • palbocyklib i letrozol (jako pierwsza linia leczenia u pacjentek po menopauzie); • pa bocyklib i fulwestrant (po progresji podczas lub po wcześniejszej adjuwantowanej hormonoterapii lub hormonoterapii stosowanej w uogólnieniu choroby nowotworowej).
European School of Oncology i European Society of Medical Oncology (ESO-ESMO 2017) Europa	U chorych z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- hormonoterapia powinna być leczeniem z wyboru u większości pacjentek (także u chorych z przerzutami w narządach trzewnych), z wyjątkiem tych z masywnym rozsiewem skutkującym niewydolnością narządów trzewnych (<i>visceral crisis</i>) lub podejrzeniem oporności hormonalnej (poziom dowodu 1A). W publikacji podkreślono, że najnowszym trendem leczenia w tej populacji chorych jest zastosowanie inhibitorów cyklinozależnych kinaz 4/6 (w tym palbocyklibu). Przytoczono przy tym wyniki badań <i>PALOMA-1</i> i <i>PALOMA-3</i> , gdzie skojarzenie palbocyklibu z odpowiednio inhibitorem aromatazy i fulwestrantem przyniosło korzyść w postaci wydłużenia przeżycia bez progresji. Eksperti tworzący wytyczne wskazali między innymi, że: <ul style="list-style-type: none"> • dodanie palbocyklibu do inhibitorów aromatazy w I linii leczenia u kobiet po menopauzie (z wyjątkiem pacjentek z nawrotem choroby w ciągu < 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowego leczenia inh bitorami aromatazy) powinno być preferowaną opcją leczenia, z uwagi na istotną poprawę przeżycia bez progresji (poziom dowodu 1A); • dodanie palbocyklibu do fulwestrantu, poza pierwszą I linią leczenia, u pacjentek przed, w okresie i po menopauzie, prowadzi do istotnej poprawy przeżycia bez progresji i polepszenia jakości życia (poziom dowodu 1A); • nie ma optymalnego schematu hormonoterapii po I linii leczenia onkologicznego – zależy on od stosowanych substancji czynnych wykorzystanych podczas wcześniejszego neo(adjuwantowego) leczenia i w I linii hormonoterapii; w ramach kolejnych linii hormonoterapii dopuszcza się: inhibitory aromatazy, tamoksyfen, fulwestrant + pa bocyklib, inhibitory aromatazy + ewerolimus, tamoksyfen + ewerolimus, fulwestrant, octan megestrolu i estradiol (poziom dowodu 1A).
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Wielka Brytania	NICE nie wymienia pa bocyklibu w swoich rekomendacjach.
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V (AGO 2016) Niemcy	Eksperti AGO zauważają, że w przerzutowym hormonozależnym raku piersi hormonoterapia stanowi leczenie pierwszego wyboru – wyjątek stanowi zaawansowanie choroby nowotworowej bezpośrednio zagrażające życiu chorych. U pacjentek przed menopauzą zaleca się m. in.: analog GnRH i fulwestrant z pa bocyklibem (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bB, rekomendacja w skali AGO +). Natomiast u chorych po menopauzie wskazane są m. in.: letrozol i palbocyklib (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bB, rekomendacja w skali AGO +) oraz fulwestrant 500 mg i palbocyklib (poziom dowodu według skali oksfordzkiej 1bB, rekomendacja w skali AGO +).
American Society of Clinical Oncology (ASCO 2016) Stany Zjednoczone	ASCO wskazuje na możliwość zastosowania m. in. następujących terapii celowanych: <ul style="list-style-type: none"> - palbocyklibu podawanego z niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (u kobiet po menopauzie bez wcześniejszej terapii; odnotowano poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do monoterapii letrozolem); - palbocyklib podawany z fulwestrantem (u kobiet, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inh bitorami aromatazy w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii; odnotowano poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do monoterapii fulwestrantem; ta terapia powinna być podawana jedynie pacjentkom bez wcześniejszej ekspozycji na inhibitory cyklinozależnych kinaz 4/6). <p>W rekomendacji zaznaczono również, że skojarzenie terapii hormonalnej z palbocyklibem charakteryzuje się większą toksycznością niż stosowanie pojedynczych preparatów hormonalnych. Dodano, że palbocyklib powinien być podawany raz dziennie przez 21 dni w cyklu co 28 dni. Wskazano, że palbocyklib może być podawany w skojarzeniu z fulwestrantem w II lub dalszej linii leczenia, włączając jedną linię chemioterapii. Na wykresach załączonych przez wnioskodawcę do APD (rozdział 1.2.9.5.2.) przedstawiono schemat hormonoterapii zalecany w zaawansowanym, hormonozależnym raku piersi z podziałem na kobiety przed i po menopauzie (ASCO 2016).</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 10 ekspertów klinicznych. Otrzymano opinie od 3 z nich, z których 2 nie zostały dopuszczone do dalszych prac decyzją Prezesa Agencji.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne		Odsetek pacjentów stosujących	
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
Ekspert		Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
Nowozdiagnozowane pacjentki z aBC (HR+ i HER2-), które są poddane leczeniu w pierwszej linii	Chemioterapia (oraz chemioterapia z uzupełniającą hormonoterapią)	50-60%	30%
	Hormonoterapia	30-40%	70%
Pacjentki wcześniej leczone na EBC, u których wystąpiła progresja w ciągu > 12 mies.	Chemioterapia (oraz chemioterapia z uzupełniającą hormonoterapią)	70%	30%
	Hormonoterapia	30%	70%

aBC – zaawansowany rak piersi (advanced breast cancer), EBC – wczesny rak piersi (early breast cancer)

Tabela 9. Leki obecnie najczęściej stosowane w ramach chemioterapii / hormonoterapii według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
leki najczęściej stosowane obecnie w ramach chemioterapii	„W zależności od tego co otrzymywała pacjentka w ramach chemioterapii uzupełniającej poddawanie w kolejnych liniach leczenia leków takich jak: vinorelbina, taksany, kapecytabina, gemcytabina, pochodne platyny”
leki najczęściej stosowane obecnie w ramach hormonoterapii	„letrozol, exemestan, faslodex**”

* fulwestrant

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25.10.2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 105), obecnie w Polsce w leczeniu raka piersi (ICD-10 C.50) finansowane ze środków publicznych są:

- w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)” 3 substancje dostępne bezpłatnie dla pacjentów: trastuzumab, pertuzumab oraz lapatynib (wszystkie do stosowania u pacjentek z HER2+);
- w ramach chemioterapii 19 substancji dostępnych dla pacjenta bezpłatnie: capecytabinum, carboplatinum, cisplatinum, cyclophosphamidum, cytarabinum, docetaxelum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fluorouracilum, fulvestrantum, gemcitabinum, ifosfamidum, methotrexatum, mitomycinum, paclitaxelum, tamoxifenum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbium;
- w ramach wykazu leków dostępnych na receptę (odpłatność dla pacjenta w zależności od leku) refundowane są: anastrozolum, exemestanum, goserelinum, letrozolum, leuprorelinum, medroxyprogesteronum, methotrexatum (z ograniczeniami wynikającymi ze wskazań refundacyjnych).

3.7. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
letrozol i anastrozol (przedstawiciele niesteroidowych inhibitorów aromatazy)	<ul style="list-style-type: none"> Terapie zalecane w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi PUO 2014 Terapie wymieniane w międzynarodowych wytycznych (m.in. ASCO 2016 czy ESO-ESMO 2016) Terapie często stosowane w Polsce (zgodnie z wynikami polskiego badania Cognosco 2016) „Rozważając możliwe postępowanie terapeutyczne w polskich warunkach, w przypadku nowo rozpoznanej choroby zaawansowanej zostanie wdrożona hormonoterapia obejmująca tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy (nieobjęte w takim przypadku refundacją, ale koszty takiego leczenia są możliwe do akceptacji przez pacjenta)” 	Wybór zasadny.
tamoksyfen		Wybór zasadny.
eksemestan (przedstawiciel steroidowych inhibitorów aromatazy) jako komparator dodatkowy	<ul style="list-style-type: none"> Terapia o niewielkich udziałach w liczbie leczonych pacjentek (zgodnie z wynikami polskiego badania Cognosco 2016) Terapia potencjalnie możliwa do zastosowania w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi u chorych po wcześniejszej terapii przeciwestrogenowej 	Wybór zasadny.
Odrzucone w analizie wnioskodawcy		
octan megestrolu	<ul style="list-style-type: none"> „Leczenie II linii zależy od leczenia I linii i obejmuje niesteroidowe (anastrozol, letrozol) lub steroidowe (eksemestan) inhibitory aromatazy, tamoksyfen a bo fulwestrant. Wybór leków w następnych liniach leczenia zależy od wcześniej podawanych leków – można zastosować <u>eksemestan</u>, <u>fulwestrant</u>, <u>octan megestrolu</u> albo <u>octan medroksyprogesteronu</u>.” „Zarówno octan megestrolu, jak i octan medroksyprogesteronu stanowi marginalny odsetek preparatów stosowanych w I linii hormonoterapii zaawansowanego hormonozależnego raka piersi, co ma swoje potwierdzenie w wyn kach polskiego badania Cognosco 2016 (...)” 	Wybór zasadny.
octan medroksyprogesteronu		
fulwestrant	„Fulwestrant nie jest odpowiednim komparatorem w związku z faktem, że zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zastosowanie fulwestrantu możliwe jest jedynie w ramach co najmniej 2. linii hormonoterapii (...)”	Wybór zasadny.
ewerolimus	„Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ 26/04/2017) w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, ani ewerolimus ani palbocyklib nie są obecnie lekami refundowanymi w rozważanym wskazaniu w Polsce”.	Wybór zasadny.

W tym miejscu należy podkreślić, że podstawowy komparator w analizie, tj. letrozol, odnośnie którego dostępne jest badanie RCT dowodzące wyższości terapii skojarzonej, tj. palbocyklibu z letrozolem nad monoterapią letrozolem, nie jest refundowany (jak wskazuje również wnioskodawca w swoim uzasadnieniu powyżej) w grupie pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą zaawansowaną. Ma to znaczenie dla zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (patrz rozdział 5.2.2. *Wyniki analizy progowej*).

Wskazanie refundacyjne dla większości produktów zawierających substancję czynną letrozolum brzmi: **Rak piersi w II rzucie hormonoterapii/Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii**. Oceniane wskazanie dotyczy zaś nowotworu **zaawansowanego** i - u chorych z rakiem zaawansowanym - **pierwszego rzutu hormonoterapii**. Na pewno więc wskazanie wnioskowane różni się ze wskazaniem refundacyjnym *Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii*. Jedyną opcją jest więc finansowanie letrozolu w ramach wskazania *Rak piersi w II rzucie hormonoterapii*. Program wnioskowany zakłada jednak stosowanie palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w przypadku braku wcześniejszego leczenia, chociaż precyzuje, że wymagany jest brak wcześniejszego leczenia choroby zaawansowanej. Jest więc możliwe, że letrozol jest refundowany dla chorych, które przyjmowały hormonoterapię we wcześniejszej linii w przypadku leczenia raka wczesnego. Istnieje jednak grupa pacjentek, które zostają de novo zdiagnozowane dopiero na etapie choroby zaawansowanej. Wskazanie refundacyjne pomija tę subpopulację chorych.

Letrozol nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu zdaniem eksperta, który udzielił Agencji opinii (Dr n. med. Joanna Streb, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	ER-dodatni, HER2-ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej*	–	Pomimo zapisu, że „oceniono zgodność (...) ze szczegółowymi zapisami programu”, nie wszystkie włączone badania spełniają kryteria wnioskowanego PL.
Interwencja	palbocyklib (125 mg) w skojarzeniu z letrozolem (2,5 mg)	–	Bez uwag.
Komparatory	tamoksyfen (20 lub 40 mg), anastrozol (1 mg), letrozol (2,5 mg), eksemestan (25 mg)	–	Bez uwag.
Punkty końcowe	przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź obiektywna, korzyść kliniczna, czas trwania odpowiedzi, jakość życia oraz ocena bezpieczeństwa	–	Bez uwag.
Typ badań	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	–	Bez uwag.
Inne kryteria	Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.	–	Bez uwag.

* „na etapie przeglądu systematycznego i wyszukiwania danych źródłowych nie wprowadzono dalszych ograniczeń, by nadmiernie nie ograniczać dostępnych danych, natomiast w dalszym etapie oceniono zgodność ocenianej populacji ze szczegółowymi zapisami programu lekowego”

Komentarz AOTMiT:

Wnioskodawca w analizie przedstawił oddzielne i nieco się różniące PICO dla interwencji oraz dla komparatorów, w związku z czym do przeglądu systematycznego dla komparatorów mogły (i zostały włączone) badania, które nie spełniają kryteriów programu lekowego dotyczących braku wcześniejszego leczenia systemowego oraz wymogu dotyczącego braku ekspresji HER2.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL);
- rejestrach badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu);

- doniesieniach konferencyjnych towarzystw naukowych (American Society of Clinical Oncology (ASCO) z lat 2016-2017; San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) z roku 2016; American Association for Cancer Research (AACR) z roku 2016; European Society for Medical Oncology (ESMO) z roku 2016; European Cancer Organization (ECCO) z lat 2016-2017; European Association for Cancer Research (EACR) z roku 2016; połączona konferencja EORTC – NCI – AACR z roku 2016; European Cancer Congress (ECC) z roku 2017; International Congress on Targeted Anticancer Therapies z lat 2016-2017; St. Gallen International Breast Cancer Conference z lat 2016-2017; Annual Asian Oncology Summit z roku 2016; European Breast Cancer Conference (EBCC) z roku 2016).

Jako datę wyszukiwania podano 13 kwietnia 2017 r. (dla doniesień konferencyjnych) i 8 maja 2017 r. (dla baz MEDLINE, EmBase i Cochrane).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne dnia 18 października 2017 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 9 pierwotnych badań z randomizacją, w tym:

- 2 badania bezpośrednio porównujące PAL+LET vs LET – badanie PALOMA-1 (opisane w publikacjach Finn 2014 oraz Bell 2016) oraz PALOMA-2 (publikacja Finn 2016 oraz 2 doniesienia konferencyjne Rugo 2016, Ruiz 2017);
- 7 badań włączonych do porównania pośredniego:
 - LET vs TAM 20 – Mouridsen 2001 (publikacje Mouridsen 2001, Mouridsen 2003 oraz Lipton 2003);
 - ANA vs TAM 20 – badania TARGET (Bonnetterre 2000), NAT (North American Trial, publikacje Nabholz 2000 oraz Nabholz 2003) oraz połączoną analizę badań TARGET/NAT (Bonnetterre 2001);
 - ANA vs TAM 40 (do analizy wrażliwości, dawka podstawowa tamoksyfenu zalecana przez ChPL, a także wskazana w wytycznych PUO wynosi 20 mg) – badanie Milla-Santos 2003;
 - EKS vs TAM 20 (do analizy wrażliwości) – badanie EORTC 10951 (publikacja Paridaens 2008);
 - EKS vs ANA (do analizy wrażliwości) – badania: Iwata 2013 oraz GEICAM (publikacja Llombart-Cussac 2012).

Do analizy podstawowej włączono dwa badania z randomizacją – PALOMA-1 i PALOMA-2 – oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo palbocyklibu (PAL) w skojarzeniu z letrozolem (LET) w pierwszej linii zaawansowanego raka piersi (aBC, advanced breast cancer), ER-dodatniego, HER2-ujemnego, u kobiet w wieku pomenopauzalnym, w porównaniu do monoterapii letrozolem.

Badanie PALOMA-1, o mniejszej liczebności próby (165 pacjentów), zostało przeprowadzone bez zaślepienia, natomiast próba PALOMA-2 (666 pacjentów), z podwójnym zaślepieniem, objęła większą liczebność pacjentów i została przeprowadzona celem potwierdzenia wyników badania PALOMA-1 oraz dalszej oceny efektywności klinicznej palbocyklibu.

Obydwa badania były wieloośrodkowymi, międzynarodowymi próbami prowadzonymi na terenie różnych kontynentów. W badaniu PALOMA-2 uczestniczyły ośrodki z Polski (4 ośrodki; z Otwocka, Gdańska, Warszawy i Żor). Charakterystykę metodyki badań przedstawiono w tabeli poniżej.

W obydwu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival), oceniana przez badaczy (investigator-assessed) w populacji ITT. Drugorzędowymi punktami końcowymi była ocena przeżycia całkowitego (OS, overall survival), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, objective response), korzyści klinicznej (CBR, clinical benefit), czasu trwania odpowiedzi (DoR, duration of response) w populacji ITT oraz ocena bezpieczeństwa terapii (w populacji safety). W próbie PALOMA-2 przedstawiono również wynik oceny PFS wykonanej przez niezależną komisję, natomiast w przypadku badania PALOMA-1 wykonano taką ocenę retrospektywnie, ale nie przedstawiono jej wyników w publikacjach (jedynie skomentowano w dyskusji w Finn 2015).

Dla obydwu badań opublikowano wyniki analiz końcowych dla pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS). W PALOMA-1 obserwacja była wystarczająco długa do uzyskania wyników analizy przeżycia umożliwiającą jego ocenę. Natomiast w PALOMA-2 w momencie odcięcia danych liczba zgonów nie była jeszcze wystarczająca

do wykonania analizy przeżycia całkowitego – jednak autorzy zaznaczyli, że obserwacja jest kontynuowana (z utrzymaniem zaślepienia) i ostateczna analiza przeżycia zostanie wykonana po wystąpieniu 390 zgonów.

W badaniu PALOMA-2 w ocenie jakości życia wykorzystano EQ-5D oraz skalę 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 Subscale). Natomiast w przypadku badania PALOMA-1 przeprowadzono ocenę bólu wykonywaną przez pacjentów, przy użyciu zmodyfikowanego kwestionariusza Brief Pain Inventory (Short Form), mającą na celu sprawdzenie czy palbocyklib wpływa na wystąpienie dodatkowych AEs, innych niż powszechnie obserwowane (tj. bóle mięśni i stawów). Jednak sami autorzy publikacji stwierdzają, że potrzebne są dalsze badania w celu określenia wpływu palbocyklibu na jakość życia pacjentów.

Okres obserwacji był dłuższy w badaniu PALOMA-1, jego mediana wyniosła 29,6 miesięcy w grupie PAL+LET i 27,9 miesięcy w grupie LET, natomiast w badaniu PALOMA-2 mediana okresu obserwacji ogółem dla obu grup wyniosła 23 miesiące. Należy jednak zaznaczyć, że w drugim badaniu obserwacja przeżycia nie została jeszcze zakończona (nastąpiło tylko odcięcie danych dla analizy pierwszorzędnego punktu końcowego).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę 2 głównych badań analizy zawierających bezpośrednie porównanie PAL+LET vs LET (PALOMA-1, PALOMA-2).

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (badania włączone do porównania pośredniego) zostały szczegółowo opisane w AKL wnioskodawcy – Rozdział 1.7. *Porównanie pośrednie* oraz Załącznik 3.9. *Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu*. Najważniejsze informacje dotyczące różnic między metodologią tych badań oraz charakterystyką populacji wejściowej przedstawiono w niniejszej AWA w tabeli 14.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

	PALOMA-1 (NCT00721409) <i>Źródło finansowania:</i> Pfizer	PALOMA-2 (NCT01740427) <i>Źródło finansowania:</i> Pfizer
Badanie	prospektywne RCT II fazy, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą	prospektywne RCT III fazy, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Liczba ośrodków	50 (12 krajów: Kanada, Francja, Niemcy, Węgry, Irlandia, Włochy, Rosja, Republika Południowej Afryki, Korea Południowa, Hiszpania, Ukraina, USA)	186 (17 krajów: Australia, Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Węgry, Irlandia, Włochy, Japonia, <u>Polska</u> , Korea Płd., Rosja, Hiszpania, Tajwan, Ukraina, Wielka Brytania, USA)
Hipoteza	superiority	superiority
Zaślepienie	brak	podwójne
Skala Jadad	3/5	5/5
Klasyfikacja AOTMiT	IIA	IIA
Kryteria włączenia:	<ul style="list-style-type: none"> • ABC lub MBC: miejscowy nawrót choroby nie kwalifikujący się do operacji lub obecność przerzutów choroby • ER-dodatni – ocena metodą immunohistochemiczną, ocena tkanki guza pierwotnego lub tkanki guza po nawrocie • HER2-ujemny – ocena za pomocą metody FISH lub immunohistochemiczną • brak wcześniejszego leczenia choroby zaawansowanej • kobiety po menopauzie • wiek \geq 18 lat • mierzalna choroba według kryteriów RECIST lub obecność zmian w kościach • status sprawności 0 lub 1 wg ECOG 	<ul style="list-style-type: none"> • ABC lub MBC: miejscowy nawrót choroby lub obecność przerzutów choroby, nie kwalifikujący się do operacji lub radioterapii z zamiarem wyleczenia, brak wskazań do zastosowania chemioterapii • ER-dodatni – ocena lokalna, ocena tkanki guza pierwotnego lub tkanki guza po nawrocie (najświeższa dostępna) • HER2-ujemny – ocena za pomocą metody zalecanej przez FDA • brak wcześniejszego systemowego leczenia choroby zaawansowanej • kobiety po menopauzie, stwierdzanej gdy: <ul style="list-style-type: none"> – wykonana obustronna ooforektomia – spontaniczne zaprzestanie miesiączki \geq 12 kolejnych miesięcy – stężenie FSH i estradiolu w zakresie wartości pomenopauzalnych (bez innych przyczyn) • wiek \geq 18 lat • mierzalna choroba według kryteriów RECIST lub obecność zmian w kościach • status sprawności 0-2 wg ECOG

		<ul style="list-style-type: none"> • prawidłowa czynność narządów wewnętrznych (ocena na podstawie badań laboratoryjnych) 	<ul style="list-style-type: none"> • prawidłowa czynność narządów wewnętrznych (ocena na podstawie badań laboratoryjnych) 		
Kryteria wykluczenia		<ul style="list-style-type: none"> • przerzuty do mózgu • stosowanie letrozolu w terapii neo- lub adjuwantowej w okresie < 12 mies. przed włączeniem do badania • wcześniejsze stosowanie inhibitora CDK • jakkolwiek wcześniejsza terapia choroby zaawansowanej 	<ul style="list-style-type: none"> • obecność zaawansowanych, objawowych przerzutów trzewnych (np. przerzuty do trzewi lub głównych narządów ciała), z obecnym ryzykiem wystąpienia komplikacji zagrażających życiu • stosowanie NSAIs w terapii neo- lub adjuwantowej, jeśli nawrót choroby wystąpił w czasie terapii lub w okresie < 12 mies. po zakończeniu leczenia 		
Ocena zbalansowania ramion		wyjściowe charakterystyki demograficzne były dobrze dopasowane pomiędzy grupami, z wyjątkiem niewielkich różnic w umiejscowieniu choroby, okresu bez wznowy choroby i wcześniejszego leczenia [Finn 2016a]	wyjściowe charakterystyki demograficzne były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami		
Liczba pacjentów*		PAL + LET	LET	PAL + LET	LET
	ITT	84	81	444	222
	mITT	83	77	444	222
	PRO	76	74	bd.	bd.
Mediana (95% CI)		29,6 mies. [27,9; 36,0]	27,9 mies. [25,5; 31,1]	23 miesiące	
Data odcięcia danych dla analizy końcowej		29.11.2013 r.		26.02.2016 r.	
Punkty końcowe	Pierwszorzędowy:	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji (PFS), ocena badaczy (<i>investigator-assessed</i>) – def. czas od randomizacji do radiologicznej progresji choroby lub zgonu; w populacji ITT 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji (PFS), ocena badaczy (<i>investigator-assessed</i>) – def. czas od randomizacji do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (wg kryteriów RECIST); w populacji ITT 		
	Pozostałe:	<ul style="list-style-type: none"> • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), wg kryteriów RECIST; w populacji ITT • Korzyść kliniczna (CBR) – def. suma odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR) i choroby stabilnej (StD) utrzymującej się przez ≥ 24 tygodnie; w populacji ITT • Czas trwania odpowiedzi (DoR); w populacji ITT; dla chorych uzyskujących CR lub PR • Przeżycie całkowite (OS); w populacji ITT • Bezpieczeństwo; w populacji safety • Ocena bólu – ocena wykonywana przez pacjentów, przy użyciu kwestionariusza zmodyfikowanego Brief Pain Inventory (Short Form) – wykonywana 1. dnia każdego cyklu leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – def. potwierdzona odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR); w populacji ITT • Przeżycie całkowite (OS); w populacji ITT • Korzyść kliniczna (CBR) – def. suma odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR) i choroby stabilnej (StD) utrzymującej się przez ≥ 24 tygodnie; w populacji ITT • Czas trwania odpowiedzi (DoR); w populacji ITT • Bezpieczeństwo; w populacji safety • Jakość życia (HRQoL, health-related quality-of-life) – ocena własna pacjentów (PRO, patient-reported outcomes), przy użyciu kwestionariuszy EQ-5D i FACT-B 		
Redukcja dawki		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Opóźnienie cyklu i zmniejszenie dawki nie dotyczą grupy LET ▪ Czasowe wstrzymanie terapii z powodu AEs: 27 (33%) w grupie PAL+LET vs 3 (4%) w grupie LET ▪ Opóźnienie podania leku z powodu AEs: 33 (40%) w grupie PAL+LET 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Redukcja dawki letrozolu – zabroniona ▪ W przypadku wystąpienia toksyczności terapii dozwolone czasowe wstrzymanie podawania palbocyklibu/placebo i redukcje dawki 		
Dodatkowe leczenie		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dodatkowe leczenie: bd. ▪ Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania z badania lub zgonu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dodatkowe leczenie: bd. ▪ Leczenie można było kontynuować pomimo stwierdzenia PD, jeśli wg decyzji badacza stanowiło to korzyść dla pacjenta ▪ W razie zakończenia palbocyklibu/placebo dozwolone było kontynuowanie letrozolu 		

* populacja **ITT** – wszyscy chorzy poddani randomizacji, populacja **safety/mITT** – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i populacja **PRO** (patient reported outcome) – chorzy poddani randomizacji, którzy wypełnili kwestionariusz BPI na początku badania i ≥ 1 raz później; **aBC** – zaawansowany rak piersi; **MBC** – przerzutowy rak piersi; **NSAIs** – niesteroidowe inhibitory aromatazy; **PD** – progresja choroby

Tabela 13. Definicje poszczególnych punktów końcowych i opisy wykorzystywanych kwestionariuszy

Punkt końcowy / kwestionariusz	Definicja / opis
Przeżycie wolne od progresji (PFS, progression-free survival)	Czas od randomizacji do radiologicznej progresji choroby lub zgonu, wg kryteriów RECIST.
Przeżycie całkowite (OS, overall survival)	Czas od randomizacji do zgonu.
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, objective response)	Potwierdzona odpowiedź całkowita (CR, complete response) lub częściowa (PR, partial response) wg kryteriów RECIST.
Korzyść kliniczna (CBR, clinical benefit)	Suma odpowiedzi całkowitej (CR, complete response) i częściowej (PR, partial response) i choroby stabilnej (StD, stable disease) utrzymującej się przez ≥ 24 tygodnie.
Czas trwania odpowiedzi (DoR, duration of response)	Ocena dla chorych uzyskujących CR lub PR.
EuroQoL 5D (EQ-5D)	Kwestionariusz EQ-5D (wersja 3L) zawiera 5 domen: mobilność, samoobsługa, 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 - Health Index Scores. Wynik średni przyjmuje wartości z przedziału -0,594 do 1, gdzie 1 oznacza idealne zdrowie, natomiast mniejsze wartości oznaczają większy stopień dysfunkcji.
Skala FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy Scale-Breast)	Skala FACT-B, 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 Subscale).
Kwestionariusz BPI (Brief Pain Inventory) [Short Form] - mBPI-sf	Kwestionariusz BPI jest zwalidowanym narzędziem do samodzielnej oceny pacjentów (patient-reported outcome, PRO), składającym się z 13 punktów. Cztery z nich reprezentują wynik oceny nasilenia bólu (PS, Pain Severity score) – najgorszy ból, najmniejszy ból, średni ból i ból w chwili aktualnej, a 7 reprezentuje wynik oceny wpływu bólu na życie codzienne (PI, Pain Interference score) – ogólna aktywność, nastrój, zdolność chodzenia/przemieszczania się, codzienna praca (normal work), relacje z innymi ludźmi, sen i zadowolenie z życia. Każda z ocen PS i PI składa się z 11-punktowej skali numerycznej, punktowanej od 0 („brak bólu” lub „nie ogranicza”) do 10 („boli tak bardzo, że nie można sobie tego wyobrazić” lub „całkowicie ogranicza”). Dwie dodatkowe składowe opisują procentową ocenę złagodzenia bólu za pomocą leków i codzienny ból odczuwany przez pacjenta. [Bell 2016]

PORÓWNANIE POŚREDNIE

Ze względu na brak badań porównujących palbocycylib z pozostałymi komparatorami poza letrozolem wykonano dodatkowo w analizie wnioskodawcy metaanalizę sieciową. Włączono do niej 8 badań RCT.

Przeprowadzone porównanie pośrednie cechuje jednak niepewność związana z różnicami pomiędzy metodologią tych badań oraz charakterystyką populacji wejściowej. Skrótowe zestawienie parametrów najbardziej się różniących przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Zestawienie różnic pomiędzy metodologią badań włączonych do porównania pośredniego oraz charakterystyką populacji wejściowej (na czerwono oznaczono parametry najbardziej odbiegające)

Badanie	Interwencja	n	Wiek, mediana (zakres)	Mediana okresu obserwacji	Podwójne zaślepienie	Cross-over	I-rz. PK	Hipoteza	Wcześniejsza terapia aBC	HER2-	Rozpoznanie	ECOG
PALOMA-1 [^]	PAL+LET	84	63 (54–71)	29,6 mies.	Nie	Nie	PFS	superiority	Nie	100%	aBC lub mBC#	0-1
	LET	81	64 (56–70)	27,9 mies.								
PALOMA-2	PAL+LET	444	62 (30–89)	23 mies.	Tak	Nie	PFS	superiority	Nie	100%	aBC lub mBC##	0-2 [^]
	LET	222	61 (28–88)									
Mouridsen 2001	LET	458	65 (31-96)	32 mies.	Tak	Tak	TTP ²	superiority	Tak**	283 (62%)	laBC lub mBC	0-2
	TAM 20	458	64 (31-93)							279 (61%)		
NAT	ANA	171	68 (30-88)	17,7 mies.	Tak	Nie	ORR, TTP ¹	equivalence	Nie	bd.	laBC lub mBC	bd.
	TAM 20	182	67 (40-92)							bd.		
Milla-Santos 2003	ANA	121	60,2 (56-77)	13,3 mies.	bd.	Nie ^{^^}	CBR, ORR, TTP ²	superiority	Nie	bd.	aBC	0-2
	TAM 40	117	60,6 (55-77)							bd.		
EORTC 10951	EXE	182	63 (37-86)	29 mies.	Nie	Nie	PFS	superiority	Tak****	bd.	laBC lub mBC	bd.
	TAM 20	189	62 (37-87)							bd.		
Iwata 2013	EXE	149	63,4 (44-95)	bd.	Tak	Nie	TTP ²	noninferiority	Nie	108 (93,9%)*	laBC nieoperacyjny lub mBC	0-1
	ANA	149	64,0 (45-94)							103 (93,6%)*		
GEICAM	EXE	51	67,9 (45-94)	9,1 mies.	Nie	Tak	ORR	brak (analiza eksploracyjna)	Tak***	bd.	laBC lub mBC	bd.
	ANA	52	72,6 (46-85)							bd.		

aBC lub mBC: miejscowy nawrót choroby nie kwalifikujący się do operacji lub obecność przerzutów choroby

aBC lub mBC: miejscowy nawrót choroby lub obecność przerzutów choroby nie kwalifikujący się do operacji lub radioterapii z zamiarem wyleczenia (with curative intent), brak wskazań do zastosowania chemioterapii

[^] do badania zostało zakwalifikowanych 1-2% pacjentów ze stanem sprawności 2 wg ECOG

^{^^} leczenie kontynuowano do wystąpienia PD lub nieakceptowalnej toksyczności; po wystąpieniu PD chore mogły otrzymać różne terapie – hormonalne (np. MGA) i cytotoksyczne w ramach praktyki klinicznej, ale większość chorych otrzymywała tylko terapię objawową

* lub graniczny

** dopuszczano 1 schemat CTH aBC, pod warunkiem udowodnionej progresji <3 mies. przed włączeniem

*** dozwolona jedna linia CTH w mBC z/bez trastuzumabu, jeśli ukończona ≥4 tyg. przed rozpoczęciem badania i potwierdzona radiologicznie progresja

**** dozwolone RTH i jedna linia CTH w mBC, pod warunkiem ustąpienia toksyczności związanej z terapią

n – liczba pacjentów w grupie, **bd.** – brak danych, **I-rz. PK** – pierwszorzędowy punkt końcowy, **CTH** – chemioterapia, **aBC** – zaawansowany rak piersi (advanced breast cancer), **laBC** – miejscowo zaawansowany rak piersi (locally advanced breast cancer), **mBC** – przerzutowy/rozsziany rak piersi (metastatic breast cancer), **TTP** – czas do progresji choroby (time to progression), **PFS** – przeżycie wolne od progresji (progression-free survival), **ORR** – obiektywna odpowiedź na leczenie (overall response rate), **RTH** – radioterapia.

TTP¹ – definiowane jako: czas od randomizacji do najwcześniejszej daty progresji choroby; **TTP²** – definiowane jako: czas od randomizacji do obiektywnej progresji choroby lub zgonu

W związku z poważnymi różnicami przedstawionymi powyżej wyniki porównania pośredniego należy interpretować z odpowiednią ostrożnością.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Badanie PALOMA-1 nie miało mocy statystycznej, by wykazać znamienne różnice w przeżyciu całkowitym (włączono tylko 165 pacjentek), natomiast aktualny okres obserwacji w większym badaniu PALOMA-2 (gdzie włączono 666 chorych) był niewystarczający do analizy przeżycia całkowitego – zaznaczono, że dalsza obserwacja tego punktu końcowego jest kontynuowana z utrzymaniem podwójnego zaślepienia i wyniki będą opublikowane”;

Komentarz Agencji: Aktualniejsze dane nie są dostępne i brak informacji kiedy można spodziewać się ostatecznej analizy.

- „Brak jest badań bezpośrednio porównujących terapię skojarzoną palbocyklibem i letrozolem z wybranymi komparatorami (z wyjątkiem letrozolu) – z tego względu konieczne było wykonanie porównania pośredniego, charakteryzującego się, mniejszą wiarygodnością”;
- „Porównanie pośrednie: w części badań włączonych do porównania pośredniego rekrutowano pacjentki z nieznanym statusem obu receptorów hormonalnych (ER i PgR), w badaniu Mouridsen 2001 stanowiły one 34%, NAT – 11%, EORTC 10951 – 7%”;
- „Porównanie pośrednie: **tylko w niektórych badaniach włączano pacjentki z HER2-ujemnym rakiem piersi** (PALOMA-1, PALOMA-2), w większości badań w trakcie selekcji chorych nie oceniano tego parametru – stanowi to istotne ograniczenie populacji w stosunku do kryteriów programu lekowego leczenia raka piersi, przy czym w badaniu Mouridsen 2001 (publikacja Lipton 2003) podano wyniki analiz post hoc w podgrupie HER2-ujemnej (stanowiącej ponad 60% włączonej populacji), również w badaniu Iwata 2013 status HER2 nie stanowił kryterium włączenia, ale autorzy podali, że ponad 90% pacjentek było HER2-ujemnych”;
- „Porównanie pośrednie: we wszystkich badaniach włączano pacjentki dotychczas nie otrzymujące hormonoterapii choroby zaawansowanej, **w kilku dopuszczono natomiast jedną linię chemioterapii choroby zaawansowanej**, co stanowi ograniczenie w stosunku do kryteriów programu lekowego, choć odsetek takiej populacji był niewielki: Mouridsen 2001 – 10%, GEICAM – 16%, EORTC 10951 – 6%”;
- „Porównanie pośrednie: kryterium stanu sprawności ogólnej nie zostało określone w badaniach NAT, EORTC 10951 oraz GEICAM, przy czym w dwóch ostatnich charakterystyki populacji wskazują, że próba objęła wyłącznie chorych w stanie 0-2, jedynie w badaniu NAT ogólny stan zdrowia włączonych pacjentek jest nieznaną”;
- „Porównanie pośrednie: nie wszystkie oceniane w badaniach chore miały mierzalną chorobę – w kryteriach doboru pacjentek do części badań wymagano aby choroba była mierzalna albo choroba przerzutowa ograniczona była do kości albo dopuszczano niemierzalne zmiany osteoblastyczne, niemniej w takich przypadkach odsetek pacjentek z chorobą mierzalną wynosił 70-90% – ograniczenie w stosunku do programu lekowego”;
- „Porównanie pośrednie: w badaniu Iwata 2013 włączano chorych rasy żółtej”;
- „Porównanie pośrednie: w badaniu Mouridsen 2001 **dopuszczano cross-over** po progresji (wystąpił u 43% w okresie 18 miesięcy obserwacji i u 50% w okresie 32 miesięcy), również w badaniu GEICAM (wykorzystanym w wariancie analizy wrażliwości) – u 32%, co może ograniczać wiarygodność oceny przeżycia całkowitego”;
- „Porównanie pośrednie: odnaleziono tylko 1 badanie (Mouridsen 2001) oceniające letrozol 2,5 mg, a więc kluczową interwencję (grupa kontrolna badań PALOMA) pozwalającą na przeprowadzenie porównania pośredniego – w związku z tym, oceniane punkty końcowe ograniczały się do tych przedstawionych zarówno w badaniach PALOMA, jak również w publikacji Mouridsen 2001, co stanowiło ograniczenie oceny, szczególnie w kontekście analizy bezpieczeństwa – np. niemożliwe było porównanie pośrednie hematologicznych zdarzeń niepożądanych, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz tych występujących w 3. lub 4. stopniu nasilenia”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Kryteria kwalifikacji do badań PALOMA-1 i PALOMA-2 zawężają populację do pacjentek po menopauzie – w związku z tym brak jest danych dotyczących pacjentek w okresie przed- lub okołomenopauzalnym, które obejmuje wnioskowany program lekowy (czyli **populacja uwzględniona w analizie**, choć zbliżona, **jest węższa niż docelowa**). Wnioskodawca powołuje się na fakt, iż „EMA pozytywnie zaopiniowała ekstrapolację















danych [z populacji pomenopauzalnej na populację przed- i okołomenopauzalną – dop. analityka] (...) oraz jest to 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 (...). Nie zmienia to jednak faktu, że odnalezione rekomendacje kliniczne oraz niektóre odnalezione rekomendacje refundacyjne ograniczają zalecenia stosowania i refundację do grupy pacjentek, dla których rzeczywiście dostępne są wyniki badań klinicznych, a więc pomenopauzalnych;

- Badanie PALOMA-1 oraz 2 badania (Milla-Santos 2003, GEICAM) włączone do porównania pośredniego nie były zaślepienie. Natomiast w podstawowym badaniu PALOMA-2, w związku z istotnym statystycznie zwiększeniem częstości występowania hematologicznych AEs u pacjentek przyjmujących PAL+LET w porównaniu z pacjentkami przyjmującymi tylko LET, mogło nastąpić odślepienie personelu, a także badacza/osoby oceniającej punkty końcowe. Sam protokół badania zezwalał na zniesienie zaślepienia w wyjątkowych wypadkach, tj. ze względów bezpieczeństwa pacjentek, po zakończeniu badania ze względu na wystąpienie PD;
- W badaniu PALOMA-1 stwierdzono występowanie znacznej ilości dużych odstępstw od protokołu (ang. protocol deviations) [CADTH 2016];
- Badanie PALOMA-1 zostało uznane przez międzynarodowe Agencje HTA (m.in. IQWiG, CADTH) za obciążone dużym ryzykiem błędu systematycznego (bias);
- W przypadku wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego – zarówno w przypadku badania PALOMA-1 [wyniki z raportu NICE 2017 ACD] jak i PALOMA-2 ocena PFS wykonana przez badaczy różni się od wyniku oceny wykonanej przez niezależną zaślepioną komisję (PALOMA-1: HR=0,488 [0,319; 0,748] vs HR=0,62 [0,378; 1,019], PALOMA-2: HR=0,58 [0,46; 0,72] vs HR=0,65 [0,51; 0,84]);
- W publikacjach do badania PALOMA-2 brak jest danych o jakości życia mierzonych kwestionariuszem EQ-5D;
- W badaniu PALOMA-2 leczenie można było kontynuować pomimo stwierdzenia progresji choroby, czyli inaczej niż w proponowanym programie lekowym;
- Kryteria kwalifikacji do większości badań włączonych do analizy zawężyły populację do pacjentów w stanie sprawności według EGOG/WHO 0-1, natomiast zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego pacjentami, którzy będą mogli przyjmować leczenie są pacjenci z ECOG/WHO 0-2;
- Brak badań długookresowych – mediana okresu obserwacji badania PALOMA-1 to 27/29 miesięcy (w zależności od ramienia), a PALOMA-2 to 23 miesiące;
- Badania włączone do porównania pośredniego różniły się znacznie medianą okresu obserwacji: od 9 do 32 miesięcy;
- Mediana wieku pacjentek włączonych do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim znacznie od siebie odbiega: od 60,2 do 72,6 lat. Wskaźniki umieralności u kobiet w wieku powyżej 65 roku życia w porównaniu z pacjentkami młodszymi są wyższe;

Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration

Poniżej zamieszczono ocenę jakości badań RCT PALOMA-1 i PALOMA-2 wg Cochrane'a.

Tabela 15. Ocena RCT: PALOMA-1 i PALOMA-2 wg Cochrane

	PALOMA-1	PALOMA-2
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Wysokie ryzyko* 	Niejasne ryzyko*** 
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Wysokie ryzyko* 	Niejasne ryzyko*** 
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko 	Niejasne ryzyko**** 
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Wysokie ryzyko** 	Niejasne ryzyko***** 

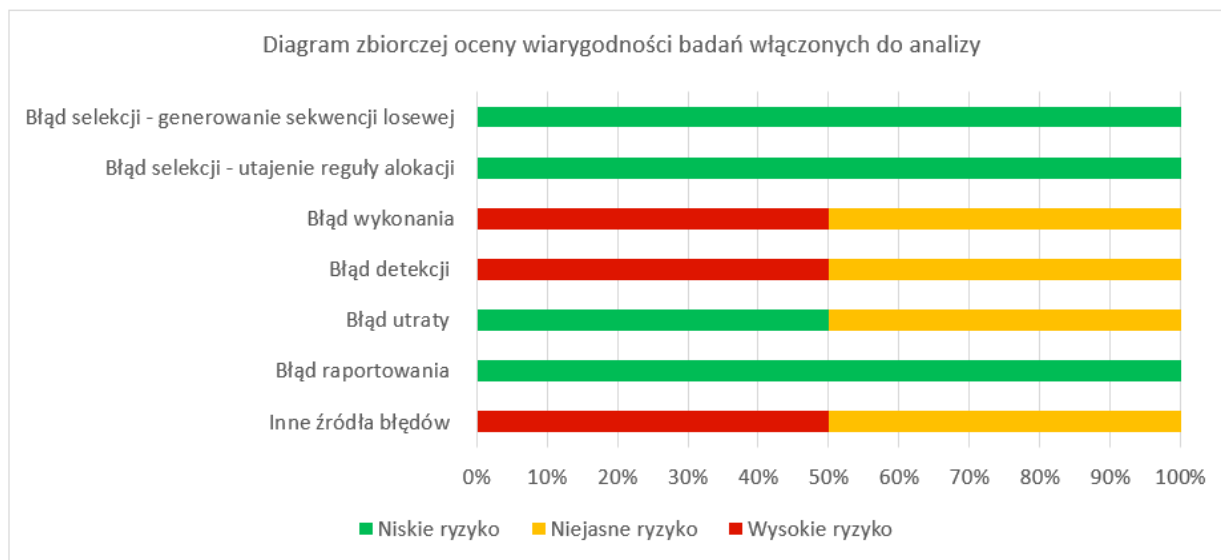
* badanie open-label; dodatkowo należy zauważyć, że wynik PFS w ocenie badaczy, różnił się od wyniku w ocenie niezależnej komisji

** stwierdzono wiele wad w metodologii badania, w związku z czym wątpliwości budzi możliwość wewnętrznej i zewnętrznej walidacji wyników i istnieje niepewność co do rzeczywistej wielkości korzyści w PFS możliwej do osiągnięcia przy stosowaniu PAL + LET [CADTH 2016]; stwierdzono także cenzurowanie dużej ilości potencjalnie informatywnych wyników odnośnie poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych [IQWiG 2017];

*** w związku z istotnym statystycznie zwiększeniem częstości występowania hematologicznych AEs u pacjentek przyjmujących PAL+LET w porównaniu z pacjentkami przyjmującymi tylko LET (występowania neutropenii - 78,7% vs 6,0%, leukopenii - 39,7% vs 2,3% i trombocytopenii 15,7% vs 1,3%) mogło nastąpić odślepianie personelu jak i także badacza/osoby oceniającej punkty końcowe. Sam protokół badania zezwalał na zniesione zaslepienie w wyjątkowych wypadkach, tj. ze względów bezpieczeństwa pacjentek, po zakończeniu badania ze względu na wystąpienie PD

**** brak danych dotyczących oceny jakości życia wg EQ-5D w publikacjach pełnotekstowych

***** występowanie znacznej ilości dużych odstępstw od protokołu (ang. protocol deviations) [CADTH 2016]



Rycina 1. Diagram zbiorczej oceny wiarygodności głównych badań (PALOMA-1 i PALOMA-2) włączonych do analizy

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia dotyczące porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale 4.1.3.2. *Ograniczenia jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.*

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE – PAL+LET vs LET

Poniżej przedstawiono wyniki dwóch badań z randomizacją: PALOMA-1 oraz PALOMA-2, które bezpośrednio porównywały efektywność skojarzenia palbocyklibu z letrozolem, z samym letrozolem.

Przeżycie całkowite (OS)

Końcowe wyniki analizy przeżycia całkowitego były dostępne tylko dla badania PALOMA-1 – przedstawiono je w tabeli poniżej. W badaniu PALOMA-2 w momencie przeprowadzania analizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS), dane dla oceny przeżycia całkowitego były **niewystarczające** do przeprowadzenia analizy; ostateczna analiza przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona po wystąpieniu 390 zgonów (per protocol i w uzgodnieniu z organami regulacyjnymi).

Tabela 16. Przeżycie całkowite (OS); PAL+LET vs LET; badanie PALOMA-1 [Finn 2015]

Badanie	Mediana (95% CI) [mies.]		HR (95% CI)	
	PAL + LET, n=84	LET, n=81		
ocena wykonana przez badaczy (investigator-assessed)				
PALOMA-1 (analiza końcowa, odcięcie danych: 29.11.2013)	37,5 (28,4; NR)	33,3 (26,4; NR)	0,813 (0,492; 1,345)	p (jednostronne) = 0,21**
				p (dwustronne) = 0,42*

* dane z publikacji Finn 2015; ** dane z raportu NICE 2017 ACD; NR – nie osiągnięto (not reached)

Mediana OS była dłuższa w grupie PAL+LET w porównaniu do grupy kontrolnej, 37,5 vs 33,3 miesiące (w obu grupach wartość górnego przedziału ufności nie została osiągnięta). Jednak wynik HR nie był istotny statystycznie.

Jakość życia

EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire (EQ-5D)

Dane dotyczące oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D nie są dostępne w formie publikacji. Poniżej przedstawione dane pochodzą z dodatkowych źródeł – baza clinicaltrials.gov oraz materiały dostarczone przez wnioskodawcę (wyniki nieopublikowane).

Tabela 17. Ocena jakości życia (EQ-5D): PAL+LET vs LET – badanie PALOMA-2

Punkt końcowy	PAL+LET		LET		Źródło danych
	N	wynik	N	wynik	
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku pomiaru jakości życia według kwestionariusza EuroQoL 5D	437	0,014 (95% CI: 0,00; 0,03)	218	-0,010 (95% CI: -0,03; 0,01)	clinicaltrials.gov*
Różnica zmian dla porównania PAL+LET vs LET: 0,023 (95% CI: -0,004; 0,051); p = 0,0925 Nie podano wartości wyjściowych (początkowych).					
Użyteczność stanu zdrowia EQ-5D w trakcie leczenia oraz w momencie zakończenia leczenia.					wyniki nieopublikowane

* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01740427?sect=Xq0156#outcome10>; data dostępu 11.09.2017 r.

Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B)

Jakość życia chorych oceniano na początku badania (baseline), w 1. dniu 2. i 3. cyklu oraz w 1. dniu każdego kolejnego cyklu, począwszy od 5. aż do zakończenia leczenia. W analizie wykorzystano skalę 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). Z kolei skala FACT-G mierzy funkcjonowanie w czterech podskalach: stanu fizycznego (PWB, ang. Physical Well-Being), stanu emocjonalnego (EWB, ang. Emotional Well-Being), życia rodzinnego i towarzyskiego (SWB, ang. Social Well-Being) oraz funkcjonowania w życiu codziennym (FWB, ang. Functional Well-Being). Dodatkowo użyto także wskaźnika TOI, który jest sumą wyników wybranych podskal kwestionariusza FACT (PWB, FWB, BCS). **Wyższe wyniki w tych skalach i podskalach odzwierciedlają lepsze funkcjonowanie pacjentek** [Stępień 2011, Rugo 2016].

Wyniki oceny zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Ocena jakości życia (FACT-B): PAL+LET vs LET – badanie PALOMA-2 [Rugo 2016 (abstrakt)]

Skala / podskala	Średnie wartości normatywne (SD)	PAL + LET		LET		p odnośnie zmian
		Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana	
PWB	22,7 (5,4)	21,9 (5,5)	-0,5	21,8 (5,4)	-0,3	0,414
SWB	19,1 (6,8)	21,8 (5,9)	-0,6	22,2 (5,6)	-0,7	0,762
EWB	19,9 (4,8)	16,3 (4,7)	0,7	16,6 (4,7)	0,5	0,538
FWB	18,5 (6,8)	17,5 (6,0)	0,2	18,3 (6,0)	0,3	0,707

BCS	brak	24 (5,6)	0,19	24,2 (5,5)	0,83	0,055
TOI	brak	63,4 (13,6)	-0,1	64,3 (13,3)	0,71	0,325
FACT-G	80,1 (18,1)	77,7 (15,5)	-0,39	79,1 (15,4)	-0,53	0,883
FACT-B	brak	101,5 (19,1)	-0,11	103,2 (18,7)	0,22	0,782

PWB – podskala stanu fizycznego, **SWB** – podskala życia rodzinnego i towarzyskiego, **EWB** – podskala stanu emocjonalnego, **FWB** – podskala funkcjonowania w życiu codziennym, **BCS** – podskala związana z objawami i leczeniem raka piersi, **TOI** – wskaźnik, który jest sumą wyników wybranych podskal kwestionariusza FACT (PWB, FWB, BCS), **FACT-G** – Functional Assessment of Cancer Therapy Scale-General, **FACT-B** – Functional Assessment of Cancer Therapy Scale-Breast

Różnice między palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do monoterapii letrozolem pod względem zmian od wartości wyjściowych nie były znamienne statystycznie w żadnej z analizowanych skal i podskal (a w większości podskal liczbowo na korzyść letrozolu).

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. W obydwu badaniach ocena wykonywana była w populacji ITT przez badaczy (investigator-assessed). Dla obu badań dane dotyczące tego punktu końcowego pochodzą z analizy końcowej. Dodatkowo w badaniu PALOMA-2 ocenę PFS wykonała niezależna zaślepią komisja. W PALOMA-1 podano, że wykonano również analizę wrażliwości PFS w sposób retrospektywny, przez zaślepią niezależną komisję. Wyniki (wraz z metaanalizą danych) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby: PAL+LET vs LET – PALOMA-1 [Finn 2015] i PALOMA-2 [Finn 2016]

Badanie	Populacja	PAL + LET		LET		HR (95% CI)	p
		Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]		
ocena wykonana w populacji ITT przez badaczy (investigator-assessed)							
PALOMA-1	ITT	41 (48,8%)	20,2 (13,8; 27,5)	59 (72,8%)	10,2 (5,7; 12,6)	0,488 (0,319; 0,748)	p¹ = 0,0004
PALOMA-2	ITT	194 (43,7%)	24,8 (22,1; NE)	137 (61,7%)	14,5 (12,9; 17,1)	0,58 (0,46; 0,72)	p² < 0,001
ocena wykonana przez niezależną zaślepią komisję (blinded independent central review, BICR)							
PALOMA-1	97% ITT*	bd.	25,7 (17,7; NE)	bd.	14,8 (9,3; 20,4)	0,62 (0,378; 1,019)	p¹ = 0,0286* p ² = 0,0572
PALOMA-2	ITT	bd.	30,5 (24,7; NE)	bd.	19,3 (16,4; 30,6)	0,65 (0,51; 0,84)	p² = 0,001

NE – niemożliwe do oszacowania (not estimable); **bd.** – brak danych; **p¹** – p jednostronne; **p²** – p dwustronne

* dane z raportu NICE 2017 ACD

W obydwu badaniach obserwowano wydłużenie PFS w grupie PAL+LET o 10 miesięcy wobec LET – PALOMA-1: mediana 20,2 vs 10,2 miesięcy, PALOMA-2: mediana 24,8 vs 14,5 miesięcy.

W ocenie PFS wykonanej przez badaczy w populacji ITT w obydwu badaniach stosowanie palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem istotnie statystycznie wydłuża czas bez progresji choroby lub zgonu w porównaniu do monoterapii letrozolem. Natomiast w ocenie niezależnej, zaślepią komisji, która w przypadku badania PALOMA-1 wykonała analizę retrospektywnie, HR w badaniu PALOMA-1 wynosił 0,62 (0,378; 1,019) i w przypadku dwustronnego przedziału ufności nie jest istotny statystycznie (natomiast w przypadku jednostronnego przedziału ufności [gdzie p=0,0286] wynik jest istotny statystycznie). Wyniki oceny niezależnej komisji dla badania PALOMA-1 pochodzą z analizy NICE 2017 ACD.

Analiza w podgrupach

W obydwu badaniach przedstawiono również analizę PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych. W badaniu PALOMA-1 analizy w podgrupach były spójne z wynikiem analizy w populacji ITT (w ocenie wykonanej przez badaczy) – wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS w grupie PAL+LET vs LET. Jedynym wyjątkiem była podgrupa pacjentów z nawrotem choroby w okresie ≤ 12 mies. od zakończenia leczenia adjuwantowego. W opinii wnioskodawcy może wynikać to ze zbyt małej liczby chorych (15 vs 14; liczbowy wynik na korzyść grupy PAL+LET, ale nieistotny statystycznie). W badaniu PALOMA-2 analizy w

podgrupach wyróżnionych na podstawie czynników stratyfikacyjnych były spójne z wynikiem w populacji ITT – wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS w grupie PAL+LET vs LET dla każdej z analizowanych podgrup.

Autorzy publikacji Finn 2016a zwracają uwagę na to, że zgodnie z wiedzą o możliwości rozwoju oporności na leczenie, największą korzyść z terapii palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem odnoszą pacjenci, którzy nie otrzymali wcześniej żadnej terapii adjuwantowej (HR = 0,341 [0,194-0,599]; p = 0,00004).

Odpowiedź na leczenie (ORR, CBR, CR, PR, StD, PD)

W obydwu badaniach przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi na leczenie – radiologiczna ocena odpowiedzi guza była wykonywana wg kryteriów RECIST, w populacji ITT. Przedstawiono również wyniki odpowiedzi w populacji z chorobą mierzalną. W badaniach wyróżniono obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) i korzyść kliniczną (CBR) – definicje przedstawiono w Rozdziale 4.1.3.1 niniejszej AWA, a w badaniu PALOMA-1 pokazano również dane o poszczególnych rodzajach odpowiedzi składających się na powyższe: uwzględniono odpowiedź całkowitą (CR), częściową (PR), chorobę stabilną (StD) – w tym utrzymującą się < 24 i ≥ 24 tygodni – oraz progresję choroby (PD). W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki chorych z poszczególnymi rodzajami odpowiedzi.

Populacja ITT

Ogółem w badaniach **obiektywną odpowiedź na leczenie** uzyskało ok. 42% chorych w grupie PAL+LET, w porównaniu do 33-34% w grupie LET. W żadnym z badań wynik ORR nie był istotny statystycznie. Dopiero wynik przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy był istotny statystycznie – prawdopodobieństwo uzyskania ORR było o 23% większe w grupie PAL+LET w porównaniu do LET, RB = 1,23 (95% CI: 1,02; 1,48). Metaanalizę wykonano modelem efektów stałych, ze względu na nieznamiennej heterogeniczność danych (p = 0,8023).

W przypadku **korzyści klinicznej** wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania CBR w obydwu badaniach. Korzyść kliniczną stwierdzono u 81-84% chorych w grupach PAL+LET, w porównaniu do 58-70% w grupach LET. Współczynnik NNT wyniósł 7, co oznacza, że podając 7 chorym na raka piersi (o charakterystyce zgodnej z wnioskowaną) palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem, zamiast samego letrozolu, można uzyskać jeden przypadek więcej CBR.

W badaniu PALOMA-1 **odpowiedź całkowitą** uzyskało po jednej chorej w obu grupach (1,2%), natomiast **odpowiedź częściową** 41,7% chorych w grupie PAL+LET i 32,1% chorych w grupie LET. Dla obydwu rodzajów odpowiedzi nie wykazano znamienych różnic między grupami. W badaniu PALOMA-2 nie przedstawiono takich danych.

Progresję choroby stwierdzono u istotnie mniejszego odsetka chorych w grupie PAL+LET niż w grupie LET (3,6% vs 22,2%), RR = 0,16 (95% CI: 0,05; 0,52), p = 0,0025. Aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku progresji choroby, należy leczyć palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem, zamiast samym letrozolem, 6 chorych na raka piersi (o charakterystyce opisanej powyżej), NNT = 6 (95% CI: 4; 12). Wyniki dla tego punktu końcowego były dostępne tylko w badaniu PALOMA-1.

Populacja z chorobą mierzalną

Ogółem w badaniach **obiektywną odpowiedź na leczenie** uzyskało ok. 45% chorych w grupie PAL+LET, w porównaniu do 39-44% w grupie LET. Tylko w badaniu PALOMA-2 wynik ORR był istotny statystycznie. Wynik przeprowadzonej przez wnioskodawcę przeprowadzonej modelem fixed metaanalizy (nieistotna heterogeniczność danych, p = 0,5679) był istotny statystycznie – prawdopodobieństwo uzyskania ORR było większe w grupie PAL+LET w porównaniu do LET, RB = 1,28 (95% CI: 1,08; 1,52), p = 0,0050, NNT = 9 (95% CI: 5; 26).

Korzyść kliniczna była obserwowana znamiennej częściej u chorych leczonych PAL+LET niż otrzymujących tylko LET (84,3% vs 70,8%), RB = 1,19 (95% CI: 1,07; 1,33), p = 0,0013, NNH = 8 (95% CI: 5; 18) – wynik na podstawie danych z badania PALOMA-2.

Zarówno częstość **CR** jak i **PR** oraz **StD** nie różniła się znamiennej między grupami, natomiast ryzyko wystąpienia **PD** było istotnie mniejsze w grupie PAL+LET niż LET (3,1% vs 22,7%): RB = 0,14 (95% CI: 0,03; 0,57), p = 0,0063, NNH = 6 (95% CI: 4; 12) – badanie PALOMA-1.

Tabela 20. Liczba i odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (ORR, CBR, CR, PR, StD, PD); PAL + LET vs LET: badania PALOMA-1 i PALOMA-2

Badanie	populacja ITT							populacja chorych z chorobą mierzalną								
	PAL + LET			LET			RB / RD (95% CI)	p	PAL + LET			LET			RB / RD (95% CI)	p
	n	N	%	n	N	%			n	N	%	n	N	%		
Odpowiedź obiektywna (ORR)																
PALOMA-1†	36	84	42,9%	27	81	33,3%	RB = 1,29 (0,87; 1,91) RD = 0,10 (-0,05; 0,24)	0,21 0,21	36	65	55,4%	26	66	39,4%	RB = 1,41 (0,97; 2,04) RD = 0,16 (-0,01; 0,33)	0,0714 0,0634
PALOMA-2†	187	444	42,1%	77	222	34,7%	RB = 1,21 (0,98; 1,50) RD = 0,07 (0,00; 0,15)	0,07 0,06	187	338	55,3%	76	171	44,4%	RB = 1,24 (1,03; 1,51) NNT = 10 (5; 58) RD = 0,11 (0,02; 0,20)	0,0262 0,0196
Korzyść kliniczna (CBR)																
PALOMA-1†	68	84	81,0%	47	81	58,0%	RB = 1,40 (1,13; 1,73) NNT = 7 (5; 10) RD = 0,23 (0,09; 0,37)	0,002 0,002	-	-	-	-	-	-	-	-
PALOMA-2†	377	444	84,9%	156	222	70,3%	RB = 1,21 (1,10; 1,33) NNT = 7 (5; 13) RD = 0,15 (0,08; 0,22)	< 0,0001 < 0,0001	285	338	84,3%	121	171	70,8%	RB = 1,19 (1,07; 1,33) NNH = 8 (5; 18) RD = 0,14 (0,06; 0,21)	0,0013 0,0007
Odpowiedź całkowita (CR)																
PALOMA-1†	1	84	1,2%	1	81	1,2%	RB = 0,96 (0,06; 15,16) RD = 0,00 (-0,03; 0,03)	0,98 0,98	1	65	1,5%	0	66	0,0%	RB = 3,05 (0,13; 73,4) RD = 0,02 (-0,03; 0,06)	0,4928 0,4669
Odpowiedź częściowa (PR)																
PALOMA-1†	35	84	41,7%	26	81	32,1%	RB = 1,30 (0,87; 1,95) RD = 0,10 (-0,05; 0,24)	0,207 0,2	35	65	53,8%	26	66	39,4%	RB = 1,37 (0,94; 1,99) RD = 0,14 (-0,02; 0,31)	0,10 0,0939
Choroba stabilna (StD)																
PALOMA-1†	37	84	44,0%	30	81	37,0%	RB = 1,19 (0,82; 1,73) RD = 0,07 (-0,08; 0,22)	0,36 0,36	20	65	30,8%	22	66	33,3%	RB = 0,92 (0,56; 1,52) RD = -0,03 (-0,19; 0,1)	0,753 0,753
Choroba stabilna (StD) ≥ 24 tyg.																
PALOMA-1†	32	84	38,1%	20	81	24,7%	RB = 1,54 (0,97; 2,46) RD = 0,13 (-0,01; 0,27)	0,069 0,061	-	-	-	-	-	-	-	-
Choroba stabilna (StD) < 24 tyg.																
PALOMA-1†	5	84	6,0%	10	81	12,3%	RB = 0,48 (0,17; 1,35) RD = -0,06 (-0,15; 0,02)	0,165 0,153	-	-	-	-	-	-	-	-
Progresa choroby (PD)																
PALOMA-1†	3	84	3,6%	18	81	22,2%	RB = 0,16 (0,05; 0,52) NNT = 6 (4; 12) RD = -0,19 (-0,29; -0,09)	0,0025 0,0002	2	65	3,1%	15	81	22,7%	RB = 0,14 (0,03; 0,57) NNH = 6 (4; 12) RD = -0,20 (-0,31; -0,09)	0,0063 0,0004

† analiza końcowa, odcięcie danych: 29.11.2013; Finn 2015;

‡ analiza końcowa, odcięcie danych: 26.02.2016; Finn 2016.

Czas trwania odpowiedzi (DoR)

W obu badaniach przedstawiono dane o czasie trwania odpowiedzi. Wyniki prezentowane są w populacji chorych uzyskujących CR lub PR. Dostępne dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Czas trwania odpowiedzi: PAL + LET vs LET – badania PALOMA-1 i PALOMA-2

Badanie	PAL + LET		LET		HR (95% CI)
	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
PALOMA-1 (analiza końcowa, odcięcie danych: 29.11.2013; Finn 2015)	84	20,3 (13,4; 25,8)	81	11,1 (9,3; 31,6)	bd.
PALOMA-2 (analiza końcowa, odcięcie danych: 26.02.2016; Finn 2016)	444	22,5 (19,8; 28,0)	222	16,8 (14,2; 28,5)	bd.

Czas trwania odpowiedzi był dłuższy u chorych leczonych palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem – mediana 20,3 i 22,5 miesięcy odpowiednio w badaniu PALOMA-1 i PALOMA-2, w porównaniu do monoterapii letrozolem, odpowiednio mediana 11,1 i 16,8 miesięcy. Autorzy badań nie przedstawili oszacowania istotności statystycznej różnic między grupami.

Ocena bólu wg Brief Pain Inventory (BPI)

W badaniu PALOMA-1, w publikacji Bell 2016, przedstawiono ocenę nasilenia bólu i jego wpływu na codzienne życie chorych. Ocena bólu wykonywana była przez pacjentki, przy użyciu Brief Pain Inventory (BPI) – opis znajduje się w Rozdziale 4.1.3.1 niniejszej AWA. Pacjentki wykonywały ocenę w momencie rozpoczęcia badania (dzień 1., cykl 1.) i każdego 1. dnia kolejnego cyklu, oraz na końcu leczenia lub wycofania z badania.

W analizie uwzględniono populację chorych poddanych randomizacji, które wypełniły kwestionariusz BPI na początku badania i przynajmniej jeden raz później. Chore, które nie wypełniły kwestionariusza po rozpoczęciu terapii albo przed jej rozpoczęciem były wykluczane z analizy PRO (patient-reported outcome). W analizie BPI uwzględniono 76 pacjentek z grupy PAL + LET i 74 pacjentki z grupy LET.

Tabela 22. Ocena bólu wg Brief Pain Inventory: PAL + LET vs LET – badanie PALOMA-1 [Bell 2016]

Ocena bólu wg Brief Pain Inventory	PAL + LET		LET	
	n	wynik	n	wynik
oceny nasilenia bólu (PS, Pain Severity score)	76	1,43*	74	1,5*
ocena wpływu bólu na życie codzienne (PI, Pain Interference score)	76	1,63*	74	1,58*

* wyższy wynik oznacza wyższą intensywność bólu

Porównanie wypadkowego wyniku oceny PS (nasilenie bólu) i PI (wpływ bólu na życie codzienne) pomiędzy grupami wykonane za pomocą modelu efektów mieszanych (repeated measures mixed effects model) nie wykazało istotnych statystycznie różnic, zarówno dla wyników oceny nasilenia bólu, jak i jego wpływu na życie codzienne. W analizie nie wprowadzono dopasowania na dodatkowo stosowane leki przeciwbólowe lub radioterapię paliatywną, co stanowi ograniczenie przeprowadzonej analizy.

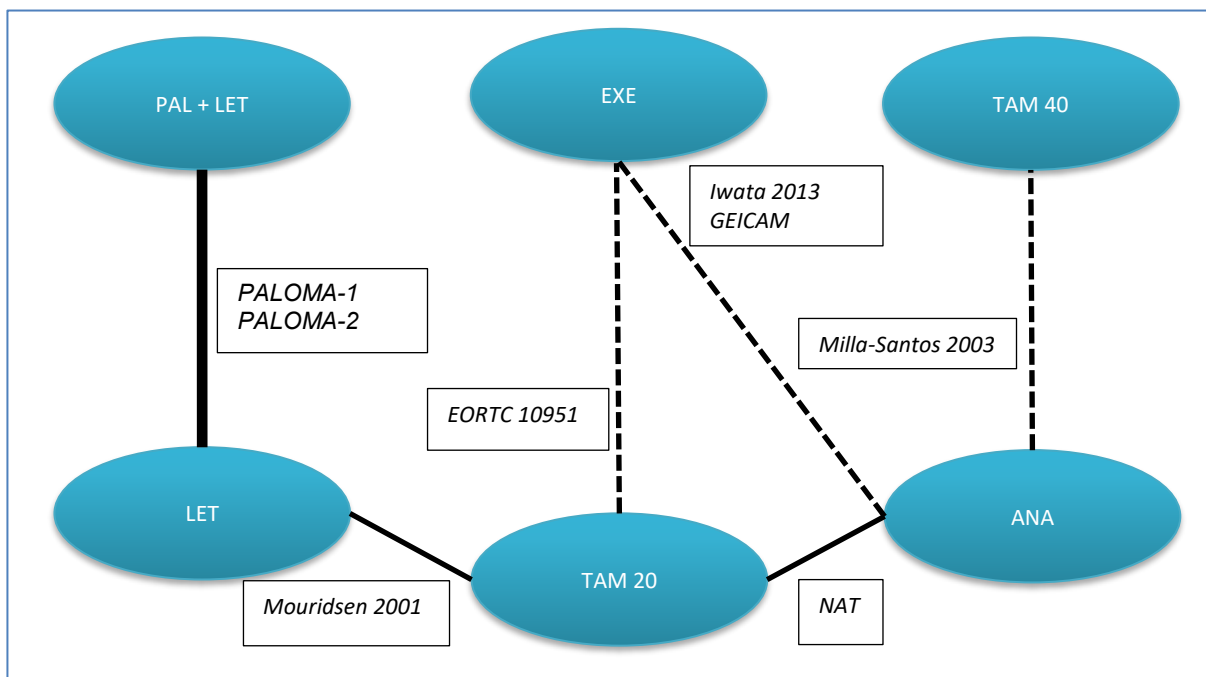
PORÓWNANIE POŚREDNIE

Do porównania pośredniego w AKL wnioskodawcy włączono 8 badań:

- PAL+LET vs LET – badania **PALOMA-1** i **PALOMA-2**;
- LET vs TAM 20 – badanie **Mouridsen 2001**;
- ANA vs TAM 20 – badanie **NAT** (odnalezione w trakcie przeglądu badanie TARGET nie zostało uwzględniono w podstawowej analizie, ponieważ odsetek chorych z obecnymi receptorami estrogenowymi był mniejszy niż 50%);
- ANA vs TAM 40 (do analizy wrażliwości, dawka podstawowa tamoksyfenu zalecana przez ChPL, a także wskazana w wytycznych PUO wynosi 20 mg) – badanie **Milla-Santos 2003**;
- EXE vs TAM 20 (do analizy wrażliwości – eksemestan został określony jako komparator dodatkowy) – badanie **EORTC 10951**;

- EXE vs ANA (do analizy wrażliwości) – badania **Iwata 2013** oraz **GEICAM**.

Na wykresie poniżej przedstawiono schemat zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w analizie porównania pośredniego. Przerywaną linią zaznaczono porównania przeprowadzone jedynie w ramach analizy wrażliwości.



Rycina 2. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnianymi w porównaniu pośrednim [źródło: AKL wnioskodawcy] (przerywana linia - porównania przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości)

Ograniczenia włączonych do porównania pośredniego badań wskazano w niniejszej AWA w Rozdziale 4.1.3.1. *Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy* oraz Rozdziale 4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*.

W porównaniu pośrednim zaplanowano ocenę punktów końcowych uwzględnionych w badaniach PALOMA-1 oraz PALOMA-2. Odnaleziono jednak tylko 1 badanie (Mouridsen 2001) oceniające letrozol (w porównaniu do tamoksyfenu 20 mg), który stanowił grupę kontrolną w badaniach PALOMA i był wspólnym komparatorem umożliwiającym porównanie pośrednie – w związku z tym, analiza musiała zostać ograniczona do punktów końcowych obecnych zarówno w badaniach PALOMA, jak i w próbie Mouridsen 2001, co zawężyło możliwości analizy.

Ostatecznie w ocenie skuteczności klinicznej wykonano porównanie pośrednie dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz korzyści klinicznej (CBR). Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Należy jednak mieć na względzie, że populacja włączona do badań nie zawsze odpowiada w pełni populacji docelowej – tj. nie spełnia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego dotyczących braku wcześniejszego leczenia i wymogu statusu ekspresji HER2- (pozostałe różnice pomiędzy badaniami niezwiązane z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego przedstawia tabela 14).

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – porównanie pośrednie

Badanie	Okres obserwacji (mediana)	PAL+LET vs ...	Model fixed		Model random	
			średnia HR (95% CI)	DIC	średnia HR (95% CI)	DIC
Przeżycie całkowite (OS)						
Mouridsen 2001	32 mies.	TAM	0,83 (0,49; 1,38)	3,048	1,14 (0,00; 891,58)	3,051
PALOMA-1	29,6 mies. [PAL+LET] 27,9 mies. [LET]	LET	0,81 (0,49; 1,34)		0,56 (0,00; 129,67)	

NAT (Nabholtz 2003)	17,7 mies.	ANA	0,84 (0,12; 5,78)		1,16 (0,00; 11789,92)	
Czas wolny od progresji choroby (PFS)						
Mouridsen 2001	32 mies.	TAM	0,39 (0,30; 0,50)	0,795	0,20 (0,00; 7,58)	2,105
PALOMA-1	29,6 mies. [PAL+LET] 27,9 mies. [LET]	LET	0,56 (0,46; 0,68)		0,52 (0,03; 7,65)	
NAT	17,7 mies.	ANA	0,56 (0,12; 2,59)		0,30 (0,00; 57,11)	
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)						
Mouridsen 2001 (Mouridsen 2003)	32 mies.	TAM	2,46 (1,63; 3,78)	58,831	2,51 (0,25; 26,76)	60,061
PALOMA-1	29,6 mies. [PAL+LET] 27,9 mies. [LET]	LET	1,40 (1,04; 1,89)		1,43 (0,37; 5,69)	
PALOMA-2	23 mies.					
NAT	17,7 mies.	ANA	1,89 (0,96; 3,73)		1,94 (0,09; 40,29)	
Korzyść kliniczna (CBR)						
Mouridsen 2001 (Mouridsen 2003)	32 mies.	TAM	4,14 (2,70; 6,39)	59,528	4,30 (0,37; 51,47)	60,631
PALOMA-1	29,6 mies. [PAL+LET] 27,9 mies. [LET]	LET	2,54 (1,81; 3,57)		2,66 (0,64; 11,58)	
PALOMA-2	23 mies.					
NAT	17,7 mies.	ANA	2,40 (1,31; 4,39)		2,48 (0,10; 59,98)	

Niższa wartość wskaźnika DIC wskazuje na lepsze dopasowanie modelu do analizowanych danych. Według parametru DIC, model efektów stałych (fixed) lepiej dopasowywał analizowane dane w przypadku każdego ocenianego punktu końcowego.

W żadnym z rozpatrywanych modeli nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy palbocyklibem a pozostałymi rozpatrywanymi interwencjami w **przeżyciu całkowitym**.

W modelu efektów stałych (fixed), hazard względny dla **przeżycia wolnego od progresji** wskazywał na istotnie korzystny efekt palbocyklibu zarówno w porównaniu z letrozolem (HR = 0,56 [0,46; 0,68]) i tamoksyfenem (HR = 0,39 [0,30; 0,50]). W modelu efektów losowych (random) uzyskano podobne wyniki, jednak nie osiągnęły one progu istotności statystycznej.

W modelu efektów stałych (fixed), szansa uzyskania **obiektywnej odpowiedzi na leczenie** była istotnie statystycznie wyższa przy stosowaniu PAL+LET w porównaniu do samego letrozolu (HR = 1,40 [1,04; 1,89]) oraz w przypadku podawania tamoksyfenu (HR = 2,46 [1,63; 3,78]). W modelu efektów losowych (random) uzyskano podobne wyniki, jednak nie osiągnęły one progu istotności statystycznej.

W modelu efektów stałych obserwowano zwiększenie szansy uzyskania **korzyści klinicznej** po zastosowaniu schematu z palbocyklibem, w każdym z przeprowadzonych porównań: z samym letrozolem (HR = 2,54 [1,81; 3,57]), z tamoksyfenem (HR = 4,14 [2,70; 6,39]) oraz z anastrozolem (HR = 2,40 [1,31; 4,39]). W modelu efektów losowych (random) uzyskano podobne wyniki, jednak nie osiągnęły one progu istotności statystycznej.

W celu przetestowania wpływu przyjętych założeń na wyniki porównania pośredniego wnioskodawca przeprowadził 5 analiz wrażliwości. W pierwszej z nich sprawdzono, jak zmieniają się wyniki dla porównania anastrozolu z tamoksyfenem przy wykorzystaniu połączonych danych z badań TARGET/NAT, zamiast danych tylko z badania NAT uwzględnianego w analizie podstawowej. W drugiej analizie wrażliwości dla oceny OS porównanie ANA vs TAM 20 wykonano na podstawie danych z podgrupy ER+ połączonych badań TARGET/NAT. W trzeciej uwzględniono dodatkowe komparatory: EXE oraz TAM 40. Czwarta analiza wrażliwości dotyczyła porównania LET vs TAM 20, gdzie uwzględniono tylko dane z podgrupy chorych HER2- (publikacja Lipton 2003). W piątej analizie wrażliwości w zakresie PFS, w przypadku badań oceniających ten punkt końcowy z nieco inną definicją (TTP), wykorzystano dane dla szerszej zdefiniowanego czasu do niepowodzenia leczenia (TTF).

Dokładne wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości przedstawiono w AKL wnioskodawcy w Rozdziale 1.7.5.6. *Analiza wrażliwości*.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji safety, czyli w obrębie chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. W obydwu badaniach przedstawiono dane odnośnie AEs bez względu na nasilenie raportowanych u $\geq 10\%$ chorych w którejkolwiek z grup oraz o wszystkich odnotowanych AEs 4. stopnia, a w badaniu PALOMA-1 również o wszystkich AEs 3. stopnia.

Zgony

W obydwu badaniach podano dane dotyczące zgonów – przedstawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 24. Zgony; PAL + LET vs LET – badania PALOMA-1 [Finn 2015] i PALOMA-2 [Finn 2016]

	Badanie	PAL + LET			LET			RR (95% CI) p =	RD (95% CI) p =
		n	N	%	n	N	%		
Zgony z powodu PD	PALOMA-1	1†	83	1,2%	0	77	0,0%	2,79 (0,12; 67,37) p = 0,5285	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4796
Zgony w trakcie leczenia	PALOMA-2	10	444	2,3%	4	222	1,8%	1,25 (0,40; 3,94) p = 0,7033	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6920
Zgony z powodu TRAEs	PALOMA-2	0	444	0,0%	1^	222	0,5%	0,17 (0,01; 4,08) p = 0,2725	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4293

PD – progresja choroby; TRAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

† nie stwierdzono zgonów związanych ze stosowanym leczeniem;

^ 1 zgon w wyniku uznanego za związany z leczeniem zakażenia dolnych dróg oddechowych i zatorowości płucnej w grupie LET

W badaniu PALOMA-1 w grupie PAL+LET wystąpił jeden zgon z powodu PD, przy braku takich zdarzeń w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono żadnych zgonów związanych ze stosowanym leczeniem. Ryzyko względne między grupami nie było istotne statystycznie.

Natomiast w badaniu PALOMA-2 w trakcie leczenia odnotowano 10 (2,3%) zgonów w grupie PAL+LET i 4 (1,8%) w grupie LET, jednak tylko jeden zgon (0,5%) w grupie LET był spowodowany TRAEs (w wyniku zakażenia dolnych dróg oddechowych i zatorowości płucnej). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

Poniższa tabela zawiera dane o częstości występowania ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych (SAEs), dla których przedstawiono informacje w badaniach PALOMA-1 i PALOMA-2.

Tabela 25. Liczba i odsetek chorych z ciężkimi AEs: PAL + LET vs LET – badania PALOMA-1 i PALOMA-2

Zdarzenie niepożądane	Badanie	PAL + LET			LET			RR (95% CI) NNH = p =	RD (95% CI) p =
		n	N	%	n	N	%		
Ciężkie AEs (SAEs)	PALOMA-2	87	444	19,6%	28	222	12,6%	1,55 (1,05; 2,30) NNH = 15 (8; 80) p = 0,0285	0,07 (0,01; 0,13) p = 0,0167
Ciężka gorączka neutropeniczna	PALOMA-2	7	444	1,6%	0	222	0,0%	7,52 (0,43; 131,02) p = 0,1666	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0218
Ciężka zatorowość płucna	PALOMA-1	3	83	3,6%	0	77	0,0%	6,50 (0,34; 123,83) p = 0,2132	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1257
Ciężki ból pleców	PALOMA-1	2	83	2,4%	0	77	0,0%	4,64 (0,23; 95,20) p = 0,3192	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2427
Ciężka biegunka	PALOMA-1	2	83	2,4%	0	77	0,0%	4,64 (0,23; 95,20) p = 0,3192	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2427

W badaniu PALOMA-2 w grupie PAL+LET odnotowano istotnie więcej **ciężkich zdarzeń niepożądanych** niż w grupie LET: 19,6% vs 12,6% (RR = 1,55 [1,05; 2,30], p = 0,0285). Lecząc palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem, zamiast samym letrozolem, 15 chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, HR-dodatniego, HER2-ujemnego, bez wcześniejszej terapii hormonalnej w chorobie zaawansowanej, należy spodziewać się jednego więcej przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego, NNH = 15 [8; 80].

Ciężką gorączkę neutropeniczną odnotowano u 7 (1,6%) chorych z grupy PAL+LET w badaniu PALOMA-2, wobec braku takiego SAE w grupie kontrolnej – różnica między grupami nieistotna statystycznie. Zaznaczono, że to zdarzenie niepożądane ustępowało w czasie. W badaniu PALOMA-1 nie odnotowano przypadków ciężkiej gorączki neutropenicznej.

Autorzy badania PALOMA-2 podali, że z wyjątkiem gorączki neutropenicznej, nie było innych ciężkich AEs, które wystąpiły z częstością większą niż 1% w grupie PAL+LET. Z kolei w badaniu PALOMA-1 SAEs odnotowanymi u więcej niż jednej pacjentki w grupie PAL+LET były: ciężka zatorowość płucna (u 3 chorych, 4%), ciężki ból pleców (2 chore, 2%) i ciężka biegunka (również u 2 chorych, 2%) – zdarzenia te nie wystąpiły w grupie kontrolnej, a różnica częstości między grupami nie była statystycznie znamienne. W grupie LET poszczególne ciężkie AEs nie wystąpiły u więcej niż jednej pacjentki.

W badaniu PALOMA-1 autorzy publikacji Finn 2015 wskazują także na fakt, iż w grupie PAL+LET wystąpiło 1 zdarzenie niepożądane 5 stopnia (związane z progresją choroby), natomiast w przypadku grupy przyjmującej LET takiego zdarzenia nie zaobserwowano.

Zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u przynajmniej 30% chorych w jednej z grup. Tabelę, w której przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u przynajmniej 10% chorych przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy (Rozdział 1.5.6.4. *Działania niepożądane bez względu na stopień nasilenia*).

Tabela 26. Liczba i odsetek chorych z zdarzeniami niepożądanymi (które wystąpiły u przynajmniej 30%): PAL+ LET vs LET – badania PALOMA-1 [Finn 2015] i PALOMA-2 [Finn 2016]

Zdarzenie niepożądane	Badanie	PAL + LET			LET			RR (95% CI) NNH = (;) p =	RD (95% CI) p =
		n	N	%	N	n	%		
AEs ogółem	PALOMA-1	83	83	100,0%	65	77	84,4%	1,18 (1,07; 1,31) NNH = 7 (5; 14) p = 0,0008	0,16 (0,07; 0,24) p = 0,0002
	PALOMA-2	439	444	98,9%	212	222	95,5%	1,04 (1,00; 1,07) NNH = 30 (16; 209) p = 0,0243	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0224
AEs ogółem (stopnia 3-4)	PALOMA-1	63	83	75,9%	16	77	20,8%	3,65 (2,32; 5,74) NNH = 2 (2; 3) p<0,001	0,55 (0,42; 0,68) p<0,001
	PALOMA-2	336	444	75,7%	54	222	24,3%	3,11 (2,45; 3,95) NNH = 2 (2; 3) p<0,001	0,51 (0,44; 0,58) p<0,001
Neutropenia	PALOMA-1	62	83	74,7%	4	77	5,2%	14,38 (5,49; 37,64) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001	0,70 (0,59; 0,80) p < 0,0001
	PALOMA-2	353	444	79,5%	14	222	6,3%	12,61 (7,58; 20,98) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001	0,73 (0,68; 0,78) p < 0,0001
Neutropenia (stopnia 3-4)	PALOMA-1	45	83	54,2%	4	77	5,2%	10,44 (3,94; 27,65) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001	0,49 (0,37; 0,61) p < 0,0001
	PALOMA-2	295	444	66,4%	3	222	1,4%	49,17 (15,95; 151,57) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001	0,65 (0,6; 0,7) p < 0,0001
Leukopenia	PALOMA-1	36	83	43,4%	2	77	2,6%	16,70 (4,16; 67,02) NNH = 3 (2; 4) p < 0,0001	0,41 (0,30; 0,52) p < 0,0001
	PALOMA-2	173	444	39,0%	5	222	2,3%	17,30 (7,22; 41,47) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001	0,37 (0,32; 0,42) p < 0,0001
Zmęczenie	PALOMA-1	34	83	41,0%	18	77	23,4%	1,75 (1,08; 2,83) NNH = 6 (4; 30) p = 0,0219	0,18 (0,03; 0,32) p = 0,0151

	PALOMA-2	166	444	37,4%	61	222	27,5%	1,36 (1,06; 1,74) NNH = 11 (6; 40) p = 0,0139	0,10 (0,03; 0,17) p = 0,0087
Niedokrwistość	PALOMA-1	29	83	34,9%	5	77	6,5%	5,38 (2,19; 13,19) NNH = 4 (3; 6) p = 0,0002	0,28 (0,17; 0,40) p < 0,0001
	PALOMA-2	107	444	24,1%	20	222	9,0%	2,68 (1,71; 4,19) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001	0,15 (0,10; 0,21) p < 0,0001
Nudności	PALOMA-1	21	83	25,3%	10	77	13,0%	1,95 (0,98; 3,87) p = 0,0568	0,12 (0,00; 0,24) p = 0,0442
	PALOMA-2	156	444	35,1%	58	222	26,1%	1,34 (1,04; 1,74) NNH = 12 (7; 59) p = 0,0226	0,09 (0,02; 0,16) p = 0,0154
Ból stawów	PALOMA-1	19	83	22,9%	12	77	15,6%	1,47 (0,76; 2,82) p = 0,2483	0,07 (-0,05; 0,19) p = 0,2380
	PALOMA-2	148	444	33,3%	75	222	33,8%	0,99 (0,79; 1,24) p = 0,9075	0,00 (-0,08; 0,07) p = 0,9077
Łysienie	PALOMA-1	18	83	21,7%	2	77	2,6%	8,35 (2,00; 34,81) NNH = 6 (4; 11) p = 0,0036	0,19 (0,10; 0,29) p < 0,0001
	PALOMA-2	146	444	32,9%	35	222	15,8%	2,09 (1,50; 2,91) NNH = 6 (5; 10) p < 0,0001	0,17 (0,11; 0,24) p < 0,0001
Uderzenia gorąca	PALOMA-1	17	83	20,5%	9	77	11,7%	1,75 (0,83; 3,70) p = 0,1406	0,09 (-0,02; 0,20) p = 0,1260
	PALOMA-2	93	444	20,9%	68	222	30,6%	0,68 (0,52; 0,89) NNT = 11 (6; 40) p = 0,0055	-0,10 (-0,17; -0,03) p = 0,0079

Zdarzenia niepożądane (raportowane u przynajmniej 30% pacjentów w grupie), które wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie PAL+LET niż w LET to:

- AEs ogółem
 - zarówno w badaniu PALOMA-1 (RR=1,18 [1,07; 1,31], NNH = 7 [5; 14])
 - jak i PALOMA-2 (RR=1,04 [1,00; 1,07], NNH = 30 [16; 209]);
- AEs ogółem (stopnia 3-4)
 - zarówno w badaniu PALOMA-1 (RR=3,65 [2,32; 5,74], NNH = 2 [2; 3]),
 - jak i PALOMA-2 (RR=3,11 [2,45; 3,95], NNH = 2 [2; 3]);
- Neutropenia
 - zarówno w badaniu PALOMA-1 (RR=14,38 [5,49; 37,64], NNH = 2 [2; 2]),
 - jak i PALOMA-2 (RR=12,61 [7,58; 20,98], NNH = 2 [2; 2]);
- Neutropenia (stopnia 3-4)
 - zarówno w badaniu PALOMA-1 (RR=10,44 [3,94; 27,65], NNH = 3 [2; 3]),
 - jak i PALOMA-2 (RR=49,17 [15,95; 151,57], NNH = 2 [2; 2]);
- Leukopenia
 - zarówno w badaniu PALOMA-1 (RR=16,70 [4,16; 67,02], NNH = 3 [2; 4]),
 - jak i PALOMA-2 (RR=17,30 [7,22; 41,47], NNH = 3 [3; 4]);
- Zmęczenie
 - zarówno w badaniu PALOMA-1 (RR=1,75 [1,08; 2,83], NNH = 6 [4; 30]),
 - jak i PALOMA-2 (RR=1,36 [1,06; 1,74], NNH = 11 [6; 40]);
- Niedokrwistość
 - zarówno w badaniu PALOMA-1 (RR=5,38 [2,19; 13,19], NNH = 4 [3; 6]),
 - jak i PALOMA-2 (RR=2,68 [1,71; 4,19], NNH = 7 [5; 11]);
- Nudności
 - zarówno w badaniu PALOMA-1 (RD=0,12 [0,00; 0,24]) [wynik RR nie był istotny statystycznie],
 - jak i PALOMA-2 (RR=1,34 [1,04; 1,74], NNH = 12 [7; 59]);
- Łysienie

- o zarówno w badaniu PALOMA-1 (RR=8,35 [2,00; 34,81], NNH = 6 [4; 11]),
- o jak i PALOMA-2 (RR=2,09 [1,50; 2,91], NNH = 6 [5; 10]).

Uderzenia gorąca w badaniu PALOMA-2 odnotowano z istotnie mniejszą częstością w grupie PAL+LET niż w grupie LET: 20,9% vs 30,6% (RR = 0,68 [0,52; 0,89], p = 0,0055, NNT = 11 [6; 40]), natomiast w badaniu PALOMA-1 wynik na korzyść monoterapii LET był nieistotny statystycznie. Wynik przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy dla danych z obydwu badań nie potwierdził istotności efektu.

Warto także zwrócić uwagę na fakt, iż w badaniu PALOMA-1 czasowe wstrzymanie terapii z powodu AEs wystąpiło u 27 pacjentów (33%) w grupie PAL+LET vs 3 (4%) w grupie LET.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność praktyczna

Do analizy klinicznej włączono także prospektywne badanie I/II fazy bez randomizacji i bez grupy kontrolnej, Tamura 2016 (badanie obejmowało 16 ośrodków w Japonii). Do badania włączano kobiety w wieku pomenopauzalnym, chore na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi, u których nastąpiła wznowa regionalna lub przerzuty (w tym choroba ograniczona tylko do kości). Stan sprawności pacjentek musiał mieścić się w zakresie 0-1 wg skali ECOG. Chore nie mogły zostać poddane zabiegowi resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia oraz nie mogły u nich występować kliniczne wskazania do zastosowania chemioterapii. Wymagano także, aby u pacjentek zachowana była prawidłowa funkcja szpiku, nerek i wątroby.

W badaniu oceniono farmakokinetykę, bezpieczeństwo i wstępną (preliminary) skuteczność palbocyklibu. Badanie było podzielone na dwa etapy. W pierwszym z nich pacjentkom z guzami litymi (solid tumors) podawano palbocyklib w monoterapii (100 lub 125 mg; n=6 dla każdej z grup) w celu ustalenia maksymalnej tolerowanej dawki – z tego względu tej części nie opisano. W drugim etapie sześciu pacjentkom podawano skojarzenie palbocyklibu w dawce 125 mg z letrozolem w dawce 2,5 mg (jako pierwsza linii leczenia).

Tabela 27. Ocena skuteczności w drugim etapie badania Tamura 2016

Punkt końcowy	n/N (%)
obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) definiowana jako: odpowiedź całkowita lub częściowa [^]	2/6 (33%)
choroba stabilna (StD)	2/6 (33%)
korzyść kliniczna (DCR)^{^^} definiowana jako: odpowiedź całkowita lub częściowa albo choroba stabilna przez \geq 24 tyg.	4/6 (67%)
przeżycie wolne od progresji (PFS)^{^^^}	zakres [dni]: 31 - \geq 592*

* u 4 pacjentek wynosiło \geq 592 dni i trwało nadal w momencie odcięcia danych, u pozostałych 2 chorych: 36 i 31 dni;

[^] u chorych odnotowano tylko częściową odpowiedź na leczenie (PR); odpowiedź u tych pacjentek trwała \geq 498 dni i \geq 421 dni i utrzymywała się w momencie odcięcia danych;

^{^^} tak zdefiniowany punkt końcowy odpowiada CBR (clinical benefit rate);

^{^^^} okres przeżycia wolnego od progresji był cenzorowany na datę ostatniej oceny nowotworu u chorych bez obiektywnej progresji nowotworu, które nie zmarły podczas trwania próby

Zarówno obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), jak i chorobę stabilną (StD) odnotowano u 33% pacjentek. U dwóch chorych ocena odpowiedzi nie została określona (indeterminate) z uwagi na brak oceny nowotworu po zakończeniu leczenia. Korzyść kliniczną (DCR) stwierdzono u 67% chorych. U czterech chorych przeżycie bez progresji (PFS) utrzymywało się \geq 592 dni i w momencie odcięcia danych trwało nadal, a u pozostałych 2 chorych trwało 36 i 31 dni.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Ibrance

Ogólny profil bezpieczeństwa palbocykliku (produkty lecznicze Ibrance) został ustalony na podstawie danych zebranych od 872 pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymywali palbocyklik w skojarzeniu z hormonoterapią (N=527 w połączeniu z letrozolem i N=345 w połączeniu z fulwestrantem) w randomizowanych badaniach klinicznych.

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu ciężkości zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących palbocyklik w randomizowanych badaniach klinicznych były: neutropenia, zakażenia, leukopenia, zmęczenie, nudności, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, łysienie i biegunka. Najczęściej występującymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi palbocykliku w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmęczenie i zakażenia.

Stosowanie produktu leczniczego trwale przerwano z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego u 4,1% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Ibrance w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane podano według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tabela 28. Działania niepożądane zebrane z 3 randomizowanych badań klinicznych (N=872) [ChPL Ibrance]

Klasyfikacja układów i narządów		Częstość	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia	Bardzo często	477 (54,7)	39 (4,5)	6 (0,7)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo często	703 (80,6)	482 (55,3)	88 (10,1)
	Leukopenia	Bardzo często	394 (45,2)	228 (26,1)	5 (0,6)
	Niedokrwistość	Bardzo często	241 (27,6)	38 (4,4)	2 (0,2)
	Małopłytkowość	Bardzo często	166 (19,0)	14 (1,6)	3 (0,3)
	Neutropenia z gorączką	Często	14 (1,6)	10 (1,1)	1 (0,1)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Bardzo często	138 (15,8)	7 (0,8)	0 (0,0)
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku	Często	74 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Często	38 (4,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
	Zwiększone łzawienie	Często	50 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zespół suchego oka	Często	31 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Często	73 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej	Bardzo często	252 (28,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
	Nudności	Bardzo często	298 (34,2)	3 (0,3)	0 (0,0)
	Biegunka	Bardzo często	214 (24,5)	9 (1,0)	0 (0,0)
	Wymioty	Bardzo często	149 (17,1)	4 (0,5)	0 (0,0)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często	144 (16,5)	6 (0,7)	0 (0,0)
	Łysienie	Bardzo często	226 (25,9)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	Suchość skóry	Często	82 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często	342 (39,2)	20 (2,3)	2 (0,2)
	Astenia	Często	112 (12,8)	12 (1,4)	0 (0,0)
	Gorączka	Często	108 (12,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności AIAT	Często	70 (8,0%)	15 (1,7)	1 (0,1%)
	Zwiększenie aktywności AspAT	Często	75 (8,6%)	22 (2,5)	0 (0%)

Opis wybranych działań niepożądanych

Ogółem, neutropenię dowolnego stopnia stwierdzono u 703 (80,6%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Ibrance, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych. Neutropenię stopnia 3. odnotowano u 482 (55,3%) pacjentów, natomiast neutropenię stopnia 4. odnotowano u 88 (10,1%) pacjentów.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu neutropenii dowolnego stopnia wynosiła 15 dni (13, 317), a mediana czasu trwania neutropenii stopnia ≥ 3 . wynosiła 7 dni we wszystkich 3 randomizowanych badaniach klinicznych.

Neutropenię z gorączką odnotowano u 0,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Ibrance w skojarzeniu z fulwestrantem oraz u 2,1% pacjentów otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym

Ze względu na mechanizm działania inhibitorów aromatazy, u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym, którym produkt leczniczy Ibrance podawany jest w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, obowiązkowa jest ablacja lub zahamowanie czynności jajników z zastosowaniem agonisty LHRH.

Zaburzenia hematologiczne

U pacjentów, u których wystąpiły objawy neutropenii w stopniu 3 lub 4, zalecane jest przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki, bądź też opóźnienie rozpoczęcia cykli leczenia. Pacjentów należy odpowiednio monitorować.

Komunikaty URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejskiej Agencji Leków) i FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków)

Nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie bezpieczeństwa stosowania palbocyklibu na stronie FDA, URPL oraz EMA.

4.3. Komentarz Agencji

Do analizy podstawowej włączono dwa badania z randomizacją – PALOMA-1 i PALOMA-2 – oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo palbocyklibu (PAL) w skojarzeniu z letrozolem (LET) w pierwszej linii zaawansowanego raka piersi (aBC, advanced breast cancer), ER-dodatniego, HER2-ujemnego, u kobiet w wieku pomenopauzalnym, w porównaniu do monoterapii letrozolem.

Ze względu na brak badań porównujących palbocyklib z pozostałymi komparatorami poza letrozolem wykonano dodatkowo w analizie wnioskodawcy metaanalizę sieciową. Włączono do niej 8 badań RCT. Przeprowadzone porównanie pośrednie cechuje jednak niepewność związana z różnicami pomiędzy metodologią tych badań oraz charakterystyką populacji wejściowej.

Skuteczność

Końcowe wyniki analizy **przeżycia całkowitego** (OS) były dostępne tylko dla badania PALOMA-1 – mediana OS była dłuższa w grupie PAL+LET w porównaniu do grupy kontrolnej, 37,5 vs 33,3 miesiące (w obu grupach wartość górnego przedziału ufności nie została osiągnięta). Jednak wynik HR nie był istotny statystycznie. W badaniu PALOMA-2 w momencie przeprowadzania analizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS), dane dla oceny przeżycia całkowitego były **niewystarczające** do przeprowadzenia analizy; ostateczna analiza przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona po wystąpieniu 390 zgonów (per protocol i w uzgodnieniu z organami regulacyjnymi).

Ocena przeżycia **wolnego od progresji choroby** (PFS) stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. W obydwu badaniach ocena wykonywana była w populacji ITT przez badaczy. W obydwu badaniach obserwowano wydłużenie PFS w grupie PAL+LET o 10 miesięcy wobec LET – PALOMA-1: mediana 20,2 vs 10,2 miesiące, PALOMA-2: mediana 24,8 vs 14,5 miesiące.

W ocenie PFS wykonanej przez badaczy w populacji ITT w obydwu badaniach stosowanie palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem istotnie statystycznie wydłuża czas bez progresji choroby lub zgonu w porównaniu do monoterapii letrozolem. Natomiast w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji, która w przypadku badania PALOMA-1 wykonała analizę retrospektywnie, HR w badaniu PALOMA-1 wynosił 0,62 (0,378; 1,019) i w przypadku dwustronnego przedziału ufności nie jest istotny statystycznie (natomiast w przypadku jednostronnego przedziału ufności [gdzie $p=0,0286$] wynik jest istotny statystycznie).

Ogółem w badaniach PALOMA-1 i PALOMA-2 **obiektywną odpowiedź na leczenie** uzyskało ok. 42% chorych w grupie PAL+LET, w porównaniu do 33-34% w grupie LET. W żadnym z badań wynik ORR nie był istotny statystycznie. Dopiero wynik przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy był istotny statystycznie – prawdopodobieństwo uzyskania ORR było o 23% większe w grupie PAL+LET w porównaniu do LET, RB = 1,23 (95% CI: 1,02; 1,48).

W przypadku **korzyści klinicznej** wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania CBR w obydwu badaniach. Korzyść kliniczną stwierdzono u 81-84% chorych w grupach PAL+LET, w porównaniu do 58-70% w grupach LET. Współczynnik NNT wyniósł 7, co oznacza, że podając 7 chorym na raka piersi (o charakterystyce zgodnej z wnioskowaną) palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem, zamiast samego letrozolu, można uzyskać jeden przypadek więcej CBR.

W badaniu PALOMA-1 **odpowiedź całkowitą** uzyskało po jednej chorej w obu grupach (1,2%), natomiast **odpowiedź częściową** 41,7% chorych w grupie PAL+LET i 32,1% chorych w grupie LET. Dla obydwu rodzajów odpowiedzi nie wykazano znamienych różnic między grupami. W badaniu PALOMA-2 nie przedstawiono takich danych.

Progresję choroby stwierdzono u istotnie mniejszego odsetka chorych w grupie PAL+LET niż w grupie LET (3,6% vs 22,2%), RR = 0,16 (95% CI: 0,05; 0,52), $p = 0,0025$. Wyniki dla tego punktu końcowego były dostępne tylko w badaniu PALOMA-1.

Ocena jakości życia wg EQ-5D oraz FACT-B

W badaniu PALOMA-2 w ocenie jakości życia wykorzystano EQ-5D oraz skalę FACT-B. Natomiast w przypadku badania PALOMA-1 przeprowadzono jedynie ocenę bólu wykonywaną przez pacjentów, przy użyciu zmodyfikowanego kwestionariusza Brief Pain Inventory (Short Form).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic wg EQ-5D dla zmian dla porównania PAL+LET vs LET. Także różnice między PAL+LET a monoterapią LET pod względem zmian od wartości wyjściowych kwestionariusza FACT-B nie były znamienne statystycznie w żadnej z analizowanych skal i podskal (a w większości podskal liczbowo na korzyść letrozolu).

Bezpieczeństwo

W badaniu PALOMA-1 w grupie PAL+LET wystąpił jeden zgon z powodu progresji choroby, przy braku takich zdarzeń w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono żadnych zgonów związanych ze stosowanym leczeniem. Ryzyko względne między grupami nie było istotne statystycznie. Natomiast w badaniu PALOMA-2 w trakcie leczenia odnotowano 10 (2,3%) zgonów w grupie PAL+LET i 4 (1,8%) w grupie LET, jednak tylko jeden zgon (0,5%) w grupie LET był spowodowany TRAEs (w wyniku zakażenia dolnych dróg oddechowych i zatorowości płucnej). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

W badaniu PALOMA-2 w grupie PAL+LET odnotowano istotnie więcej **ciężkich zdarzeń niepożądanych** (SAE) niż w grupie LET: 19,6% vs 12,6%. Ciężką gorączkę neutropeniczną odnotowano u 7 (1,6%) chorych z grupy PAL+LET w badaniu PALOMA-2, wobec braku takiego SAE w grupie kontrolnej – różnica między grupami nieistotna statystycznie. Autorzy badania PALOMA-2 podali, że z wyjątkiem gorączki neutropenicznej, nie było

innych ciężkich AEs, które wystąpiły z częstością większą niż 1% w grupie PAL+LET. Z kolei w badaniu PALOMA-1 SAEs odnotowanymi u więcej niż jednej pacjentki w grupie PAL+LET były: ciężka zatorowość płucna (u 3 chorych, 4%), ciężki ból pleców (2 chore, 2%) i ciężka biegunka (również u 2 chorych, 2%) – zdarzenia te nie wystąpiły w grupie kontrolnej, a różnica częstości między grupami nie była statystycznie znamienne. W grupie LET poszczególne ciężkie AEs nie wystąpiły u więcej niż jednej pacjentki.

Zdarzenia niepożądane (raportowane u przynajmniej 30% pacjentów w grupie), które wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie PAL+LET niż w LET to: AEs ogółem, AEs ogółem (stopnia 3-4), neutropenia, neutropenia (stopnia 3-4), leukopenia, zmęczenie, niedokrwistość, nudności i łysienie.

Uderzenia gorąca w badaniu PALOMA-2 odnotowano z istotnie mniejszą częstością w grupie PAL+LET niż w grupie LET: 20,9% vs 30,6%, natomiast w badaniu PALOMA-1 wynik na korzyść monoterapii LET był nieistotny statystycznie. Wynik przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy dla danych z obydwu badań nie potwierdził istotności efektu.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy była ocena użyteczności kosztów stosowania palbocyklibu (PAL) w skojarzeniu z letrozolem (LET) w porównaniu z letrozolem w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi (wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub przerzuty odległe), wcześniej nieleczonych z powodu zaawansowanego raka piersi, z ekspresją receptora estrogenowego oraz brakiem nadekspresji receptora HER2 lub brakiem amplifikacji genu HER2.

W głównej analizie użyteczności kosztów, przeprowadzonej z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ + pacjenta), porównano PAL+LET z LET. W ramach dodatkowej analizy przedstawiono porównania PAL+LET vs. TAM, ANA i EXE.

Horizont dożywności (30-letni), stany w modelu Markowa „przeżycie bez progresji”, „przeżycie po progresji” oraz zgon. W stanie „przeżycie po progresji” pacjentki otrzymują kolejne linie leczenia (od 2. do 4., następnie BSC).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

PALOMA-1 i PALOMA-2 dla porównania PAL+LET vs. LET. Porównania z pozostałymi komparatorami na podstawie porównań pośrednich.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty PAL, LET oraz pozostałych komparatorów, a także koszty podania leków, monitorowania, zdarzeń niepożądanych oraz opieki paliatywnej.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności z badania PALOMA-2 oraz za przeglądem Paracha 2016.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej 3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy głównej wnioskodawcy, tj. porównania PAL+LET vs. LET. Wyniki analiz dodatkowych dotyczących porównań z TAM, ANA i EXE w oparciu o porównania pośrednie znajdują się na ss. 108-115 AE wnioskodawcy. Oszacowane ICUR wynoszą od 396 do 586 tys. zł bez RSS oraz od [] do [] zł z RSS, przy czym zmiana perspektywy ma pomijalnie mały wpływ na wynik.

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	PAL+LET	LET
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 363 999 z RSS: ██████████	41 733
Koszt inkrementalny [zł]	bez RSS: 322 266 z RSS: ██████████	
Efekt [QALY]	2,934	2,323
Efekt inkrementalny [QALY]	0,610	
ICUR [zł/QALY]	bez RSS: 528 010 z RSS: ██████████	
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 362 790 z RSS: ██████████	40 497
Koszt inkrementalny [zł]	bez RSS: 322 292 z RSS: ██████████	
Efekt [QALY]	2,934	2,323
Efekt inkrementalny [QALY]	0,610	
ICUR [zł/QALY]	bez RSS: 528 054 z RSS: ██████████	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PAL+LET w miejsce LET jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł **528 tys.** zł bez RSS oraz ██████████ zł z RSS, niezależnie od przyjętej perspektywy. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, obliczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi ██████████ z perspektywy NFZ i ██████████ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta). Oszacowana cena progowa jest znacznie niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto (█████████ zł za opakowanie bez RSS i ██████████ zł z RSS). Aby osiągnąć cenę progową konieczne jest ██████████ o ok. ██████████).

Jednakże w związku z brakiem refundacji LET w ocenianej populacji pacjentek (patrz Roz. 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*), a w konsekwencji brakiem badania RCT porównującego PAL+LET z refundowanym komparatorem, w opinii Agencji **zachodzi art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Cena zbytu netto oszacowana poprzez zrównanie współczynnika CUR interwencji z współczynnikiem CUR komparatora o najkorzystniejszym współczynnikiem uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (tamoksyfen, spośród komparatorów refundowanych w danym wskazaniu) wynosi **ok. 726,20 zł** z perspektywy NFZ.

Z kolei wartość ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania interwencji ocenianej nie jest wyższy od kosztu stosowania komparatora o najkorzystniejszym współczynnikiem uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi ok. **105 zł (113,4 zł z VAT – cena urzędowa)**.

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy (s. 26 AE), RSS należy traktować jako propozycję ██████████. W opinii wnioskodawcy oszacowanie cen progowych z RSS jest niezasadne.

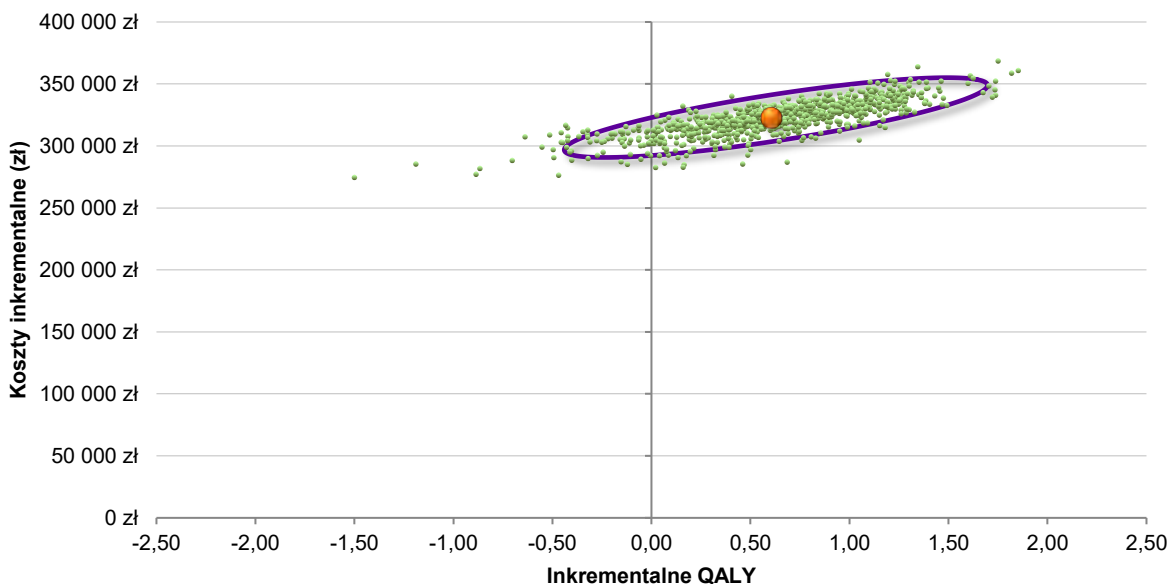
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną (łącznie 35 scenariuszy) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W opinii Agencji wnioskodawca sprawdził wpływ wszystkich kluczowych parametrów modelu. W żadnym z rozpatrywanych scenariuszy analizy deterministycznej nie doszło do zmiany wnioskowania, przy czym największy

¹ 130 002 zł

wpływ na wyniki miała zmiana HR dla OS, zrównanie HR dla OS i PFS oraz zmiana rodzaju krzywej wykorzystanej do modelowania OS.

Analiza probabilistyczna częściowo potwierdza stabilność wyników i wnioskowania. Należy jednak zwrócić uwagę na znaczny odsetek scenariuszy wskazujących na **zdominowanie** PAL+LET vs. LET, tj. wyższe koszty przy gorszych wynikach zdrowotnych (ok. 9% symulacji; obszar objęty 95% elipsą ufności). Tak wysoki odsetek symulacji wskazujących na pogorszenie efektów zdrowotnych wydaje się niepokojący, zwłaszcza w kontekście kosztów terapii. Sugeruje to co najmniej konieczność podziału ryzyka pomiędzy płatnika publicznego i wnioskodawcę za pomocą RSS uwzględniającego skuteczność terapii.



Rysunek 1. Wyniki analizy probabilistycznej (perspektywa NFZ, bez RSS) [źródło: AE wnioskodawcy]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni (30-letni).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono analizę deterministyczną i probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, komparatory, długości horyzontu czasowego, typ, struktura i konstrukcja modelu – prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Rodzaj oraz zakres uwzględnionych w modelu danych – prawidłowe. Nie zidentyfikowano błędów ekstrakcji danych. Pewne wątpliwości budzi wykorzystanie danych klinicznych z badania PALOMA-1. Mając jednak na uwadze przedstawioną analizę wrażliwości, wątpliwości te nie wydają się wpływać na wnioskowanie – PAL + LET jest terapią droższą, a w zdecydowanej większości symulacji skuteczniejszą. Prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi 0%, natomiast prawdopodobieństwo zdominowania (gorszych efektów przy wyższych kosztach) ok. 9%.

Analiza aktualna na dzień złożenia wniosku. Późniejsze zmiany cen leków refundowanych bez znaczącego wpływu na wyniki analizy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną poprzez manipulację parametrami modelu oraz zewnętrzną w oparciu o publikacje Finn 2015 dot. badania PALOMA-1, Mouridsen 2003, Paridaens 2008, Bergh 2012, Ellis 2015. Walidacja prawidłowa, poparta wyczerpującym opisem. Walidacja potwierdza poprawność przedstawionego modelu.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Analitycy przeprowadzili obliczenia własne dot. oszacowania ceny zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (patrz roz. 5.2.2 *Wyniki analizy progowej*).

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł cztery opublikowane analizy ekonomiczne dot. stosowanie PAL+LET w porównaniu z LET w omawianym wskazaniu (NICE 2017, Bhattacharya 2016, Matter-Walstra 2016, pCODR 2016). Wyniki oszacowań wydają się być w wystarczającym stopniu zbieżne, przy czym należy odnotować znaczące różnice w metodyce i jakości odnalezionych analiz. Najistotniejsza w tym kontekście jest analiza NICE 2017. Wyczerpujące omówienie różnic pomiędzy założeniami analizy NICE 2017 oraz analizy wnioskodawcy znajduje się na ss. 132-134 AE wnioskodawcy. Mimo znaczących różnic w oszacowaniach efektów zdrowotnych dla poszczególnych terapii pomiędzy ocenianą analizą i analizą NICE 2017, wyniki inkrementalne wydają się być zbieżne (oszacowany efekt dla PAL+LET vs. LET to 0,63 QALY w NICE 2017 i 0,61 QALY w ocenianym modelu).

Średni czas trwania leczenia PAL+LET (17,8 cykli 28-dniowych) oraz LET (15,3 cykli 28-dniowych) przyjęto w oparciu o dane z badania PALOMA-2, zgodnie z równolegle przeprowadzoną analizą ekonomiczną leków Ibrance. Średni czas leczenia LET przyjęto – analogicznie jak w analizie ekonomicznej – jako wspólny dla wszystkich leków stosowanych w hormonoterapii, w tym HTH stosowanej po uprzedniej chemioterapii. Średni czas chemioterapii (6,1 miesiący) przyjęto na podstawie analizy NICE 2017, zakładając że średnia liczba cykli CTH jest jednakowa niezależnie od linii leczenia aBC.

Wszystkie kalkulacje przeprowadzono w wariancie bez i z RSS.

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych, ponoszonych przez płatnika w okresie stosowania uwzględnionych interwencji:

- koszty leków (palbocyklib / hormonoterapia / chemioterapia),
- koszty podania / przepisania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

Koszt jednostkowy preparatów Ibrance ustalono w oparciu o dane wnioskodawcy ([redacted]). Koszty produktów aktualnie refundowanych w ramach hormonoterapii ustalono w oparciu o wykaz leków refundowanych zawarty w Obwieszczeniu MZ na maj-czerwiec 2017 r., skorygowany o dane DGL (dla letrozolu, anastrozolu, oraz tamoksyfenu dane z Obwieszczenia i DGL były zgodne, jedynie dla fulwestrantu rzeczywisty koszt refundacji był niższy od wysokości limitu finansowania określonej w wykazie – koszty fulwestrantu przyjęto więc według danych DGL). Koszty chemioterapii ustalono w oparciu o analizę MAHTA 2016 dla leku Afinitor w zaawansowanym raku piersi, w której zużycie zasobów oparto o badanie ankietowe przeprowadzone wśród 3 ekspertów klinicznych, a koszty jednostkowe oparto o Obwieszczenie Ministra Zdrowia. Pozostałe koszty zaczerpnięto z katalogów Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie programów lekowych i chemioterapii.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Ibrance ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowane jest utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu obliczenia sumarycznej liczby pacjentów włączonych do modelu zsumowano dwie grupy pacjentów: pacjentki z rozpoznaniem de novo raka piersi w stadium zaawansowanym oraz pacjentki ze wznową >12 mies. od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej lub przy braku hormonoterapii adjuwantowej. Określenie czasu od zakończenia hormonoterapii do wznowy wynika z punktu 2.3. programu lekowego załączonego przez wnioskodawcę, uwzględniającego jako kryterium uniemożliwiające udział w programie: wznowę/progresję w trakcie przedoperacyjnego lub uzupełniającego leczenia hormonalnego z użyciem niesteroidowego inhibitora aromatazy (letrozol, anastrozol) lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia.

Zgodnie z wytycznymi PTOK 2015, pierwsza linia leczenia zaawansowanego raka piersi może dotyczyć dwóch grup pacjentek ER(+)/HER2(-):

- 1) pacjentek z nowozdiagnozowanym rakiem piersi w stadium zaawansowanym (nie kwalifikujących się do radykalnego leczenia miejscowego lub z przerzutami odległymi);
- 2) pacjentek, u których w momencie zdiagnozowania raka piersi nie stwierdzono stadium zaawansowanego, lecz u których wystąpiła wznowa lub wystąpiły przerzuty odległe w trakcie dożywnego przebiegu choroby.

Biorąc pod uwagę wszystkie uwzględnione dane epidemiologiczne i opinie ekspertów szacuje się, że w pierwszym roku realizacji programu lekowego (2018 r.) do wnioskowanego programu lekowego kwalifikowałyby się [redacted] pacjentek z nowozdiagnozowanym rakiem piersi w stadium zaawansowanym (chore nie kwalifikujące się do radykalnego leczenia miejscowego lub z przerzutami odległymi) oraz [redacted] pacjentek, u których w momencie zdiagnozowania raka piersi nie stwierdzono stadium zaawansowanego, jednak w przebiegu choroby miały miejsce histologiczne rozpoznanie zaawansowanego raka piersi (wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub przerzuty odległe).

Liczebność populacji docelowej w pierwszych 4 latach refundacji wynosi więc odpowiednio: [] (I rok), a następnie [] (II rok), [] (III rok), [] (IV rok) – rachunki uwzględniają przewidywany wzrost zachorowań, tj. o 0,932% rocznie na podstawie „Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski 2015” (MPZ 2015).

Tabela 31. Roczna liczebność populacji docelowej do programu PAL+LET w horyzoncie analizy (2018-2021 r.) – wariant podstawowy

	Rok 1 (2018 r.)	Rok 2 (2019 r.)	Rok 3 (2020 r.)	Rok 4 (2021 r.)
Liczebność populacji docelowej do programu PAL+LET, w tym:	[]	[]	[]	[]
Pacjentki z rozpoznaniem de novo raka piersi w stadium zaawansowanym	[]	[]	[]	[]
Pacjentki z uogólnieniem wtórnym powyżej 12 mies. od zakończenia adjuwantowej HTH (lub brakiem adjuwantowej HTH)	[]	[]	[]	[]

Udziały w rynku

Przyszłe udziały rynkowe palbocyklibu w scenariuszu nowym (w wariantcie podstawowym: []) kolejno w pierwszych czterech latach realizacji programu lekowego) określono na podstawie prognoz globalnych otrzymanych od podmiotu odpowiedzialnego.

Podsumowanie parametrów modelu

Tabelaryczne zestawienie parametrów modelu, na podstawie których dokonano oszacowań liczebności populacji oraz prognoz wydatków płatnika publicznego w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet, zamieszczono poniżej.

Tabela 32. Zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy)

Parametr	Wartość	Źródło
Liczebność populacji docelowej, struktura leczenia i przepływ chorych w programie		
Roczna liczebność populacji docelowej, kwalifikującej się do zastosowania palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem	[] (Rok 1) [] (Rok 2) [] (Rok 3) [] (Rok 4)	Z analizy wpływu na budżet wnioskodawcy
Prognozowany udział PAL+LET w populacji docelowej	[] (Rok 1) [] (Rok 2) [] (Rok 3) [] (Rok 4)	Prognoza wnioskodawcy
Średni czas leczenia	PAL+LET: 16,4 mies. HTH: 14,1 mies. CTH+HTH: 14,1 mies. (w tym 6 cykli CTH) CTH: 6,1 mies.	Na podst. PALOMA-2 i NICE 2017
Tempo włączenia chorych do leczenia	Równomiernie w każdym kwartale roku kalendarzowego	Założenie uzasadnione faktem, że populacja docelowa obejmuje chorych diagnozowanych na bieżąco ze wznową lub przerzutami, natomiast populacja zastana chorych oczekujących na terapię, występująca w przypadku braku skutecznych alternatyw terapeutycznych, w tym przypadku nie występuje
Koszty jednostkowe		
Koszt opakowania Ibrance dla płatnika – bez RSS	Ibrance 125 mg: [] Ibrance 100 mg: [] Ibrance 75 mg: []	Propozycja wnioskodawcy
Koszt efektywny opakowania Ibrance dla płatnika – z RSS	Ibrance 125 mg: [] Ibrance 100 mg: [] Ibrance 75 mg: []	Propozycja wnioskodawcy
Miesięczne koszty leczenia HTH	[]	[] Ceny leków na podst. MZ 26/04/2017, NFZ DGL

Miesięczne koszty leczenia HTH (w ramach schematu CTH+HTH)		Ceny leków na podst. MZ 26/04/2017, NFZ DGL
Miesięczny koszt CTH	1 531,15 zł	Na podst. MAHTA 2016

HTH – hormonoterapia, CTH – chemioterapia, aBC – zaawansowany rak piersi

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono poniżej.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0*	0*	0*	0*
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■	■

* aktualnie w Polsce leczenie z zastosowaniem palbocyklibu otrzymują 4 pacjentki; w każdym przypadku koszt leku pokrywany jest w całości przez pacjentki.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący								
PAL + LET	0	0	0	0	0	0	0	0
w tym LET	0	0	0	0	0	0	0	0
HTH	3 643 730	7 080 205	7 620 117	7 691 152				
CTH + HTH	3 270 269	6 617 280	7 140 902	7 207 469				
CTH	2 761 964	3 287 400	3 318 045	3 348 976				
Koszty sumaryczne	9 675 963	16 984 885	18 079 064	18 247 597				
Scenariusz nowy								
PAL + LET								
w tym LET								
HTH								
CTH + HTH								
CTH								
Koszty sumaryczne	62 786 073	166 020 982	226 304 684	243 668 391				
Koszty inkrementalne								
PAL + LET								
w tym LET								
HTH								
CTH + HTH								
CTH								
Koszty sumaryczne	53 110 110	149 036 097	208 225 620	225 420 794				

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktów Ibrance ze środków publicznych, prognozowane **dodatkowe wydatki** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno **53,1 mln zł/ [] mln zł, 149,0 mln zł/ [] mln zł, 208,2 mln zł/ [] mln zł i 225,4 mln zł/ [] mln zł** w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu programu lekowego, odpowiednio w wariantach bez i z RSS.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca wydzielił grupy pacjentek kwalifikujące się do programu w oparciu o opinie ekspertów, wytyczne PTOK 2015 i kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Zdefiniowane grupy odpowiadają populacji docelowej. Szacowanie wielkości populacji opiera się jednak o znaczną liczbę danych niepewnych – opinie ekspertów i nieopublikowane wyniki badania ankietowego Cognosco 2016. Ekspert, który udzielił Agencji opinii (Dr n. med. Joanna Streb, Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) nie potwierdziła oszacowań wnioskodawcy. Jej zdaniem liczba osób, u której technologia byłaby stosowana po jej objęciu refundacją wynosi 5 tys.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Czteroletni horyzont analizy spełnia wymagania minimalne i powinien być wystarczający do ustalenia równowagi na rynku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Udziału w rynku pa bocyklibu oszacowano na podstawie prognoz własnych podmiotu odpowiedzialnego. Strukturę rynku w scenariuszu istniejącym ustalono w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone na zlecenie wnioskodawcy (Cognosco 2016).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Nie są dostępne dane NFZ, które dotyczyłyby analizowanej grupy pacjentek lub umożliwiłyby jej wyodrębnienie.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analiza wrażliwości została przeprowadzona poprawnie.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Model działa prawidłowo. Niepewność wiąże się z brakiem danych pozwalających jednoznacznie oszacować liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku. Zmiany cen leków refundowanych są bez znaczącego wpływu na wyniki analizy.

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej jest związane z ograniczeniami wynikającymi z niepewności niektórych parametrów epidemiologicznych, takich jak odsetek chorych z ER-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi oraz odsetek chorych z wczesną wznową po wcześniejszym leczeniu adjuwantowym. Należy jednak podkreślić, że podstawowe oszacowanie populacji docelowej zostało przygotowane i uzgodnione przez panel ekspertów klinicznych, specjalistów z zakresu leczenia raka piersi;
- Prognozy przyszłych udziałów palbocyklibu w rynku oparto na założeniach dla regionu, z uwzględnieniem m.in. możliwości pojawienia się w przyszłości innych leków nowej generacji. W sytuacji, gdy założenia te nie będą pokrywać się z rzeczywistą przyszłą sytuacją refundacyjną w Polsce, wykorzystane prognozy mogą być obciążone niepewnością;
- Ze względu na brak dostępu do krzywych czasu przebywania na leczeniu w badaniach klinicznych, konieczne było poczynienie pewnych założeń dotyczących rozkładu czasu leczenia palbocyklibem. Analiza wrażliwości wykazała jednak umiarkowany wpływ ww. parametru na wydatki inkrementalne płatnika.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

- Szacowanie populacji opiera się o dane niepewne, tj. opinie ekspertów i badanie ankietowe Cognosco 2016. Odsetek pacjentek, u których w przebiegu choroby dochodzi do progresji/wznowy (30%), istotny dla szacowania populacji docelowej, pochodzi natomiast z publikacji O'Shaughnessy 2005 i również jest wysoce niepewny, biorąc pod uwagę, że publikacja dotyczy populacji amerykańskiej, dane pochodzą sprzed ponad 10 lat i dotyczą ogólnie przerzutowego raka piersi bez uwzględnienia szczególnych jego typów (np. statusu ER czy HER2);
- Dane wprowadzone do modelu dotyczące populacji (odpowiednio [redacted] pacjentów w kolejnych 4 latach refundacji, w tym stosujących palbocyklib odpowiednio: [redacted]) znacznie odbiegają od danych podanych przez eksperta Dr n. med. Joannę Streb, Konsultant Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej (5 tys. pacjentów stosujących palbocyklib w przypadku jego objęcia refundacją);
- Niepewne, oparte o prognozy podmiotu odpowiedzialnego, są założenia odnośnie udziału w rynku preparatów Ibrance, po ich ewentualnym objęciu refundacją. Przy prognozowaniu wzięto pod uwagę m.in. możliwości pojawienia się w przyszłości innych leków nowej generacji. Wobec braku dostępności dla pacjentek leków nowej generacji można zastanawiać się jednak czy w przypadku objęcia refundacją leków Ibrance nie dojdzie do wyższego i bardziej dynamicznego, zwłaszcza w początkowym okresie, przejęcia rynku;
- Program lekowy zakłada kwalifikację pacjentek przed, około i po menopauzie, jednak model nie pokazuje udziału poszczególnych grup kobiet w populacji.
- Szczególnie trudne do oszacowania są koszty alternatywnych chemioterapii, ze względu na mnogość dostępnych schematów – oparto się tu o wcześniejszą analizę MAHTA 2016 dla leku Afinitor, przedłożoną do Agencji w odniesieniu do populacji docelowej częściowo zbieżnej z populacją niniejszej analizy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 36. Zestawienie założeń analizy wrażliwości

Wariant analizy	Założenie analizy wrażliwości
Minimalna liczebność populacji docelowej	Przy założeniu niższego odsetka pacjentek z rakiem ER(+)/HER2(-) ([redacted] na podstawie Cognosco 2016)
Maksymalna liczebność populacji docelowej	Przy założeniu odsetka pacjentek ze wznową > 12 mies. po zakończeniu adjuwantowej HTH (lub brakiem adj. HTH) na poziomie [redacted] (Cognosco 2016)

Wariant analizy	Założenie analizy wrażliwości
Zachorowalność na raka piersi na podstawie MPZ 2015	Przy założeniu rocznej zachorowalności na raka piersi zgodnie z prognozą MPZ 2015, a nie KRN: [] (2018 r.); [] (2019 r.); [] (2020 r.); [] (2021 r.)
Minimalny udział palbocyklibu w leczeniu populacji docelowej	Założenie liniowego tempa osiągnięcia udziału docelowego ([] w roku 4) [] (Rok 1); [] (Rok 2); [] (Rok 3); [] (Rok 4)
Maksymalny udział palbocyklibu w leczeniu populacji docelowej	[] w każdym roku (maksymalny udział osiągnięty w pierwszym roku i utrzymany w latach kolejnych)
Zastępowanie przez PAL+LET wyłącznie HTH	Zastępowanie w pierwszej kolejności wyłącznie hormonoterapii (w dalszej kolejności CTH+HTH)
Wejście pacjentek do programu od II kwartału	Wejście pacjentek do programu od II kwartału (równomiernie co kwartał)
Rozkład czasu leczenia: jednakowa liczba cykli u wszystkich leczonych	Bez uwzględnienia zmienności czasu leczenia (każdej pacjentce naliczono, w odstępach miesięcznych, jednakową (średnią) liczbę cykli)
Rozkład czasu leczenia: krzywa Weibulla	Rozkład czasu leczenia zgodnie z teoretyczną krzywą czasu leczenia o rozkładzie Weibulla, skonstruowaną w ten sposób, by średnia liczba cykli (obliczona jako pole pod krzywą) odpowiadała założonej średniej długości leczenia z analizy podstawowej, a kształt krzywej był zgodny z krzywą PFS

Tabela 37. Wydatki inkrementalne – analiza wrażliwości, z RSS

Wariant	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Zmiana względem scenariusza podstawowego (%)
Wariant podstawowy	[]	[]	[]	[]	-
Minimalna liczebność populacji docelowej	[]	[]	[]	[]	-26,4%
Maksymalna liczebność populacji docelowej	[]	[]	[]	[]	33,2%
Liczebność populacji docelowej na podstawie prognoz zachorowalności MPZ 2015	[]	[]	[]	[]	14,9%
Minimalny udział palbocyklibu w leczeniu populacji docelowej	[]	[]	[]	[]	-34,9%
Maksymalny udział palbocyklibu w leczeniu populacji docelowej	[]	[]	[]	[]	19,5%
Zastępowanie przez PAL+LET wyłącznie HTH	[]	[]	[]	[]	0,6%
Wejście pacjentek do programu od II kwartału	[]	[]	[]	[]	0,0%
Rozkład czasu leczenia: jednakowa liczba cykli u wszystkich leczonych	[]	[]	[]	[]	3,3%
Rozkład czasu leczenia: krzywa Weibulla	[]	[]	[]	[]	-11,5%

W każdym wariantcie analizy wrażliwości, wprowadzenie refundacji Ibrance prowadzi do zwiększenia wydatków z perspektywy płatnika publicznego. Największy wpływ na wydatki inkrementalne mają parametry epidemiologiczne związane z oszacowaniem rocznej liczebności populacji docelowej oraz prognozowanym udziałem rynkowym palbocyklibu. W przypadku zmiany liczebności populacji roczne wydatki inkrementalne zmniejszały się o 26,4% lub rosły o 33,2%. Zmiany w udziałach na rynku zmniejszały wydatki inkrementalne o 34,9% lub zwiększały o 19,5%.

W oparciu o zakres inkrementalnej zmiany wydatków zidentyfikowano warianty skrajne - minimalny i maksymalny: Uwzględniając łączne wydatki inkrementalne ponoszone w horyzoncie pierwszych czterech lat po wprowadzeniu programu, najniższy wpływ na budżet uzyskano w wariantcie minimalnego udziału palbocyklibu ([] zł, łącznie w latach 1-4), przy czym:

- w latach 1-3 minimalny wpływ na budżet występował w wariantcie minimalnego udziału palbocyklibu w rynku (kolejno [], [] i [] zł);
- w roku 4 minimalny wpływ na budżet występował w wariantcie minimalnego oszacowania liczebności populacji docelowej ([] zł).

Uwzględniając łączne wydatki inkrementalne (z RSS) ponoszone w horyzoncie pierwszych czterech lat po wprowadzeniu programu, najwyższy wpływ na budżet uzyskano w wariantcie maksymalnego oszacowania liczebności populacji docelowej ([] zł, łącznie w latach 1-4), przy czym:

- w latach 1-2 maksymalny wpływ na budżet występował w wariantcie maksymalnego udziału palbocyklibu w rynku (kolejno [] i [] zł);

- w latach 3-4 maksymalny wpływ na budżet występował w wariancie maksymalnego oszacowania liczebności populacji docelowej (kolejno [redacted] zł).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych ze względu na brak danych umożliwiających bardziej wiarygodne oszacowanie populacji docelowej.

6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową, wskazaną w analizie wnioskodawcy stanowią chore na raka piersi ER(+), HER2(-) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej, w okresie przed-, około- i pomenopauzalnym. Wnioskowane jest stosowanie preparatu Ibrance (palbocyklib) do stosowania w skojarzeniu z letrozolem, bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktów Ibrance ze środków publicznych, prognozowane **dotatkowe wydatki** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno **53,1 mln zł/[redacted] mln zł, 149,0 mln zł/[redacted] mln zł, 208,2 mln zł/[redacted] mln zł i 225,4 mln zł/[redacted] mln zł** w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu programu lekowego, odpowiednio w wariancie bez i z RSS.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego (NFZ) towarzyszącemu objęciu refundacją produktów leczniczych Ibrance (palbocyklib) w ramach proponowanego programu lekowego.

Zaproponowane rozwiązanie ma polegać na podjęciu działań prowadzących do wzrostu sprzedaży najtańszych refundowanych preparatów, zwłaszcza tych o cenie detalicznej za DDD niższej niż preparatu stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej.

Symulację oszczędności dla płatnika publicznego przeprowadzono na przykładzie grupy limitowej „178.5, Leki przeciwpsychotyczne – rysperydon do stosowania doustnego”. Obliczenia oparto na danych sprzedażowych NFZ dla 2016 r. Założono 2-krotny wzrost sprzedaży 3 najtańszych preparatów kosztem pozostałych preparatów, tak aby łączna sprzedaż się nie zmieniła. W wyniku przeprowadzonej symulacji odnotowano zmianę podstawy limitu, przez co założono, że oszacowany poziom oszczędności (18,38%) dotyczyć będzie jedynie 25% wartości rocznej refundacji aptecznej.

Biorąc pod uwagę łączne wydatki NFZ na sprzedaż apteczną w 2016 r., wynoszącą ok. 7,75 mld zł oraz możliwe oszczędności na poziomie 18,38% dla zakresu 25% kwoty refundacji, uzyskano łączne **roczne oszczędności dla płatnika publicznego wynoszące 355,9 mln zł**.

Jest to kwota znacząco przekraczająca kwotę potrzebną na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z refundacją preparatów Ibrance oszacowanych przez płatnika publicznego. Należy jednak zwrócić uwagę, że aktualnie podstawa limitu w analizowanej przez wnioskodawcę grupie limitowej uległa już zmianie, zatem oszacowania wnioskodawcy mogą być nieadekwatne do dynamicznie zmieniającej się sytuacji.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

- Program lekowy uwzględnia większość ograniczeń stosowania leku wynikających z ChPL. Jednak jednym z kryteriów kwalifikacji do programu jest brak znaczącego upośledzenia czynności nerek i wątroby (kreatynina $\leq 1,5 \times$ GGN lub GFR ≥ 30 mL/min; bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN ($\leq 3,0 \times$ GGN) w przypadku potwierdzonego zespołu Gilberta). W ChPL natomiast zaznaczono, że pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT) oraz pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) produkt leczniczy Ibrance należy podawać po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i zagrożeń pod ścisłą obserwacją w kierunku objawów toksyczności.
- Zgodnie z ChPL zaleca się, aby produkt leczniczy Ibrance podawać pacjentom, u których bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) wynosi $\geq 1000/\text{mm}^3$, a liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$, natomiast we wnioskowanym programie lekowym jako prawidłowe wartości wskaźników czynności szpiku wskazano: granulocyty $> 1,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$) oraz liczbę płytek krwi na poziomie $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{L}$). Jednak zgodnie z opinią Konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej (prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego) ograniczenie to wydaje się zasadne i zapis należałoby pozostawić w dotychczasowej formie.
- W odniesieniu do kryteriów kwalifikacji do programu, brak jest zapisu, że wszystkie kryteria włączenia muszą być spełnione łącznie.
- Kryteria kwalifikacji do większości badań włączonych do analizy zawężyły populację do pacjentów w stanie sprawności według EGOG/WHO 0-1, natomiast zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego pacjentami, którzy będą mogli przyjmować leczenie są pacjenci z ECOG/WHO 0-2;
- W badaniu PALOMA-2 jednym z kryteriów włączenia jest ekspresja receptora estrogenowego, stwierdzona w ocenie lokalnej, ocenie tkanki guza pierwotnego lub tkanki guza po nawrocie (najświeższa dostępna), natomiast w kryteriach kwalifikacji do wnioskowanego programu wymagane jest badanie immunohistochemiczne;
- Występuje błąd w numeracji - brak jest punktu 7 w *Kryteriach uniemożliwiających udział w programie*.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu ER (+), HER2 (-) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.10.2017 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację francuskiej agencji (HAS), jednak była ona pozytywna jedynie dla populacji kobiet, u których wystąpiła menopauza. Ponadto, znaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkowo (CADTH), 3 rekomendacje negatywne (HAS, NCPE, PBAC), a 3 agencje są w trakcie oceny (SMC, NICE, AWMSG). Agencja NICE w najaktualniejszym dokumencie *Appraisal consultation document* (ACD) wydała wstępnie negatywną opinię, jednak nie jest ona ostateczną decyzją i może ulec zmianie. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla Ibrance (palbocyklib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2016	W skojarzeniu z letrozolem u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi HR(+), HER2(-), które nie otrzymały jeszcze systemowej terapii zaawansowanego stadium raka.	Pozytywna warunkowo Przy uwzględnieniu obniżki ceny.
HAS 2017	W skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestranem. U kobiet menopauzalnych, niedotkniętych zagrażającymi życiu zaburzeniami funkcjonowania narządów trzewnych z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym rakiem piersi ER(+), HER2(-), po przebytej hormonoterapii.	Pozytywna
	W skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestranem. U kobiet nie-menopauzalnych i/lub dotkniętych zagrażającymi życiu zaburzeniami funkcjonowania narządów trzewnych, z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym rakiem piersi ER(+), HER2(-), po przebytej hormonoterapii.	Negatywna
NCPE 2017	ER(+), HER2(-) rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestranem u kobiet po przebytej hormonoterapii	Negatywna Brak efektywności kosztowej.
PBAC 2017	W skojarzeniu z inhibitorami aromatazy jako początkowa hormonoterapia u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi HR(+), HER2(-).	Negatywna Wzrost toksyczności względem 1-składnikowej terapii przy niepewnym wpływie na OS. Brak efektywności kosztowej.
SMC 2017	ER(+), HER2(-) rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestranem u kobiet po przebytej hormonoterapii. U pacjentek w wieku przed- i okołomenopauzalnym, hormonoterapia powinna być skojarzona z agonistami LHRH.	Ocena w toku. Planowana data wydania decyzji: 11.12.2017 r.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2017	W skojarzeniu z inhibitorem aromatazy we wcześniej nieleczonym przerzutowym raku piersi HR(+), HER2(-).	Negatywna W dokumencie Appraisal Consultation Document (ACD) opublikowanym 3 lutego 2017 r. agencja NICE wydała wstępnie negatywną opinię, jednak może ona ulec zmianie.
AWMSG 2017	ER(+), HER2(-) rak piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem u kobiet po przebytej hormonoterapii. U pacjentek w wieku przed- i okołomenopauzalnym, hormonoterapia powinna być skojarzona z agonistami LHRH.	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG z powodu aktualnie trwającej oceny NICE.

HER2 – ludzki czynnik naskórkowy wzrostu typu 2 (human epidermal receptor 2), **HR** – receptor hormonalny (hormone receptor), **ER** – receptor estrogenowy (estrogen receptor), **LHRH** – gonadoliberyna (luteinizing-hormone-releasing hormone)

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Refundacja przyznawana dla indywidualnych pacjentów na podstawie zgody lekarza.	NIE
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	brak	NIE
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	Dostępny w aptekach szpitalnych	NIE
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak	NIE
Norwegia	100%	Refundacja przyznawana dla indywidualnych pacjentów na podstawie zgody lekarza.	NIE
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ibrance jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA, na 31 wskazanych, w tym żadnym z krajów o zbliżonym PKB per capita. We wszystkich przypadkach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Austrii i Norwegii finansowanie jest ograniczone do refundacji przyznawanej dla indywidualnych pacjentów na podstawie zgody lekarza, a w Luksemburgu lek refundowany jest w aptekach szpitalnych. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22.08.2017 r., znak PLR.4600.528.10.2017/MB, PLR.4600.529.10.2017/MB, PLR.4600.533.10.2017/MB, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **Ibrance (palbocyklib)** w ramach programu lekowego „**Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)**”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z **letrozolem**.

Problem zdrowotny

Rak piersi (sutka) (**ICD-10: C50**) 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 zgonu z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 15,3/ 100 000). Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce.

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).

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania są następujące: I- 95%, II- 50%, III- 25%, IV- <5%.

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 (w ocenianym wskazaniu rozważane są pacjentki z HER2-).

Alternatywne technologie medyczne

Letrozol, anastrozol oraz tamoksyfen zostały ocenione jako zasadne komparatory, a eksemestan jako komparator dodatkowy.

Skuteczność kliniczna

Końcowe wyniki analizy **przeżycia całkowitego** (OS) były dostępne tylko dla badania PALOMA-1 – mediana OS była dłuższa w grupie PAL+LET w porównaniu do grupy kontrolnej, 37,5 vs 33,3 miesiące (w obu grupach wartość górnego przedziału ufności nie została osiągnięta). Jednak **wynik HR nie był istotny statystycznie**. W badaniu PALOMA-2 w momencie przeprowadzania analizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS), dane dla oceny przeżycia całkowitego były **niewystarczające** do przeprowadzenia analizy; ostateczna analiza przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona po wystąpieniu 390 zgonów (per protocol i w uzgodnieniu z organami regulacyjnymi).

Ocena przeżycia **wolnego od progresji choroby** (PFS) stanowiła pierwszorzędną punkt końcowy. W obydwu badaniach ocena wykonywana była w populacji ITT przez badaczy. W obydwu badaniach obserwowano wydłużenie PFS w grupie PAL+LET o 10 miesięcy wobec LET – PALOMA-1: mediana 20,2 vs 10,2 miesiące, PALOMA-2: mediana 24,8 vs 14,5 miesiące.

W ocenie PFS wykonanej przez badaczy w populacji ITT w obydwu badaniach stosowanie palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem istotnie statystycznie wydłuża czas bez progresji choroby lub zgonu w porównaniu do monoterapii letrozolem. Natomiast w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji, która w przypadku badania PALOMA-1 wykonała analizę retrospektywnie, HR w badaniu PALOMA-1 wynosił 0,62 (0,378; 1,019) i w przypadku dwustronnego przedziału ufności nie jest istotny statystycznie (natomiast w przypadku jednostronnego przedziału ufności [gdzie $p=0,0286$] wynik jest istotny statystycznie).

Ogółem w badaniach PALOMA-1 i PALOMA-2 **obiektywną odpowiedź na leczenie** uzyskało ok. 42% chorych w grupie PAL+LET, w porównaniu do 33-34% w grupie LET. W żadnym z badań wynik ORR nie był istotny statystycznie. Dopiero wynik przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy był istotny statystycznie – prawdopodobieństwo uzyskania ORR było o 23% większe w grupie PAL+LET w porównaniu do LET, RB = 1,23 (95% CI: 1,02; 1,48).

W przypadku **korzyści klinicznej** wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania CBR w obydwu badaniach. Korzyść kliniczną stwierdzono u 81-84% chorych w grupach PAL+LET, w porównaniu do 58-70% w grupach LET. Współczynnik NNT wyniósł 7, co oznacza, że podając 7 chorym na raka piersi (o charakterystyce zgodnej z wnioskowaną) palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem, zamiast samego letrozolu, można uzyskać jeden przypadek więcej CBR.

W badaniu PALOMA-1 **odpowiedź całkowitą** uzyskało po jednej chorej w obu grupach (1,2%), natomiast **odpowiedź częściową** 41,7% chorych w grupie PAL+LET i 32,1% chorych w grupie LET. Dla obydwu rodzajów odpowiedzi nie wykazano znamienych różnic między grupami. W badaniu PALOMA-2 nie przedstawiono takich danych.

Progresję choroby stwierdzono u istotnie mniejszego odsetka chorych w grupie PAL+LET niż w grupie LET (3,6% vs 22,2%), RR = 0,16 (95% CI: 0,05; 0,52), p = 0,0025. Wyniki dla tego punktu końcowego były dostępne tylko w badaniu PALOMA-1.

Ocena jakości życia wg EQ-5D oraz FACT-B

W badaniu PALOMA-2 w ocenie jakości życia wykorzystano EQ-5D oraz skalę FACT-B. Natomiast w przypadku badania PALOMA-1 przeprowadzono jedynie ocenę bólu wykonywaną przez pacjentów, przy użyciu zmodyfikowanego kwestionariusza Brief Pain Inventory (Short Form).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic wg EQ-5D dla zmian dla porównania PAL+LET vs LET. Także różnice między PAL+LET a monoterapią LET pod względem zmian od wartości wyjściowych kwestionariusza FACT-B nie były znamienne statystycznie w żadnej z analizowanych skal i podskal (a w większości podskal liczbowo na korzyść letrozolu).

Bezpieczeństwo

W badaniu PALOMA-1 w grupie PAL+LET wystąpił jeden zgon z powodu progresji choroby, przy braku takich zdarzeń w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono żadnych zgonów związanych ze stosowanym leczeniem. Ryzyko względne między grupami nie było istotne statystycznie. Natomiast w badaniu PALOMA-2 w trakcie leczenia odnotowano 10 (2,3%) zgonów w grupie PAL+LET i 4 (1,8%) w grupie LET, jednak tylko jeden zgon (0,5%) w grupie LET był spowodowany TRAEs (w wyniku zakażenia dolnych dróg oddechowych i zatorowości płucnej). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

W badaniu PALOMA-2 w grupie PAL+LET odnotowano istotnie więcej **ciężkich zdarzeń niepożądanych** (SAE) niż w grupie LET: 19,6% vs 12,6%. Ciężką gorączkę neutropeniczną odnotowano u 7 (1,6%) chorych z grupy PAL+LET w badaniu PALOMA-2, wobec braku takiego SAE w grupie kontrolnej – różnica między grupami nieistotna statystycznie. Autorzy badania PALOMA-2 podali, że z wyjątkiem gorączki neutropenicznej, nie było innych ciężkich AEs, które wystąpiły z częstością większą niż 1% w grupie PAL+LET. Z kolei w badaniu PALOMA-1 SAEs odnotowanymi u więcej niż jednej pacjentki w grupie PAL+LET były: ciężka zatorowość płucna (u 3 chorych, 4%), ciężki ból pleców (2 chore, 2%) i ciężka biegunka (również u 2 chorych, 2%) – zdarzenia te nie wystąpiły w grupie kontrolnej, a różnica częstości między grupami nie była statystycznie znamienna. W grupie LET poszczególne ciężkie AEs nie wystąpiły u więcej niż jednej pacjentki.

Zdarzenia niepożądane (raportowane u przynajmniej 30% pacjentów w grupie), które wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie PAL+LET niż w LET to: AEs ogółem, AEs ogółem (stopnia 3-4), neutropenia, neutropenia (stopnia 3-4), leukopenia, zmęczenie, niedokrwistość, nudności i łysienie.

Uderzenia gorąca w badaniu PALOMA-2 odnotowano z istotnie mniejszą częstością w grupie PAL+LET niż w grupie LET: 20,9% vs 30,6%, natomiast w badaniu PALOMA-1 wynik na korzyść monoterapii LET był nieistotny statystycznie. Wynik przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizy dla danych z obydwu badań nie potwierdził istotności efektu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena pogowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PAL+LET w miejsce LET jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł **528 tys. zł** bez RSS oraz [redacted] zł z RSS, niezależnie od przyjętej perspektywy. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki analiz dodatkowych dotyczących porównań z TAM, ANA i EXE w oparciu o porównania pośrednie wskazują, że oszacowane ICUR wynoszą od 396 do 586 tys. zł bez RSS oraz od [] do [] zł z RSS.

W rozważanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Populację docelową, wskazaną w analizę wnioskodawcy stanowią chore na raka piersi ER(+), HER2(-) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej, w okresie przed-, około- i pomenopauzalnym.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktów Ibrance ze środków publicznych, prognozowane **dodatkowe wydatki** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno **53,1 mln zł/ [] mln zł, 149,0 mln zł/ [] mln zł, 208,2 mln zł/ [] mln zł i 225,4 mln zł/ [] mln zł** w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu programu lekowego, odpowiednio w wariancie bez i z RSS.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz Rozdział 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację francuskiej agencji (HAS), jednak była ona pozytywna jedynie dla populacji kobiet, u których wystąpiła menopauza. Ponadto, znaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkowo (CADTH), 3 rekomendacje negatywne (HAS, NCPE, PBAC), a 3 agencje są w trakcie oceny (SMC, NICE, AWMSG). Agencja NICE w najaktualniejszym dokumencie *Appraisal consultation document* (ACD) wydała wstępnie negatywną opinię, jednak nie jest ona ostateczną decyzją i może ulec zmianie.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, z zastrzeżeniem §5 ust. 6 pkt 1, 2 i 3 Rozporządzenia. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza kliniczna		
- 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);	?	Populacja uwzględniona w analizie jest węższa niż docelowa, ale jest zbliżona do docelowej. Wnioskodawca przytoczył ocenę EMA dotyczącą możliwości przenoszenia wyników z populacji pomenopauzalnej na populację przed- i okołomenopauzalną. Nie zmienia to jednak faktu, że zidentyfikowane rekomendacje kliniczne i niektóre odnalezione rekomendacje refundacyjne ograniczają zalecenie stosowania i refundację do grupy pacjentek, dla których rzeczywiście dostępne są wyniki badań klinicznych, a więc pomenopauzalnych. Odnosnie stanu sprawności 2 wg WHO zakłada się, że również w sytuacji rzeczywistej pacjentek z takim stanem sprawności będzie niewiele.
- 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 tego, że w są wykorzystywane w ramach analizy ekonomicznej	TAK	Wyniki dotyczące oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D w badaniu PALOMA-2 zostały uzupełnione.
Analiza ekonomiczna		
- 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 . Ponadto, szczególne 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 pierwszorzędownym punkcie końcowym. Dodatkowo,	NIE	Nie można zgodzić się z twierdzeniem, że letrozol jest refundowany w ocenianej populacji pacjentek, przez co miałby nie zachodzić art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wskazanie refundacyjne dla większości produktów zawierających substancję czynną letrozolem brzmi: Rak piersi w II rzucie hormonoterapii/Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii . Oceniane wskazanie dotyczy zaś nowotworu zaawansowanego i – u chorych z rakiem zaawansowanym - pierwszego rzutu hormonoterapii . Na pewno więc wskazanie wnioskowane różni się ze wskazaniem refundacyjnym Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii . Jedyną opcją jest więc finansowanie letrozolu w ramach wskazania Rak piersi w II rzucie

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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. 3 ustawy o refundacji;</p>		<p><i>hormonoterapii</i>. Program wnioskowany zakłada jednak stosowanie palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w przypadku braku wcześniejszego leczenia, chociaż precyzuje, że wymagany jest brak wcześniejszego leczenia choroby zaawansowanej. Jest więc możliwe, że letrozol jest refundowany dla chorych, które przyjmowały hormonoterapię we wcześniejszej linii w przypadku leczenia raka wczesnego. Istnieje jednak grupa pacjentek, które zostają <i>de novo</i> zdiagnozowane dopiero na etapie choroby zaawansowanej. Wskazanie refundacyjne pomija tę subpopulację chorych i dlatego wartość ceny maksymalnej została wyznaczona w niniejszej AWA zgodnie z art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji.</p> <p>Letrozol nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu zdaniem eksperta, który udzielił Agencji opinii (Dr n. med. Joanna Streb, Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej).</p>
Analiza wpływu na budżet		
<p>- analiza wpływu na budżet nie podaje danych osobowych (panelu) ekspertów, z których opinii korzystano w ramach jej opracowywania (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia).</p>	TAK	Informacja została uzupełniona.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza ekonomiczna:

Pkt. 4.5.: Wnioskodawca w analizie ekonomicznej nie przedstawił analizy wrażliwości dla obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej; pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu.

14. Źródła

Badania pierwotne		
PALOMA-1	Finn 2014	Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk Y, Thummala AR, Voytko NL, Fowst C, Huang X, Kim ST, Randolph S, Slamon DJ. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. <i>Lancet Oncol</i> . 2015;16(1):25-35. doi:10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
	Bell 2016	Bell T, Crown JP, Lang I, Bhattacharyya H, Zanotti G, Randolph S, Kim S, Huang X, Huang Bartlett C, Finn RS, Slamon D. Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer as first-line treatment. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2016;32(5):959-965. doi:10.1185/03007995.2016.1157060.
	NCT00721409	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01740427
PALOMA-2	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.
	Rugo 2016	H. Rugo H, Dieras V, Gelmon KA, Finn R, Slamon D, Miguel M, Neven P, Ettl J, Shparyk Y, Mori A, Lu DR, Bhattacharyya H, Bartlett CH, Iyer S, Johnston S, Harbeck N. Impact of palbociclib plus letrozole on health related quality of life (HRQOL) compared with letrozole alone in treatment naive postmenopausal patients with ER+ HER2-metastatic breast cancer (MBC): Results from PALOMA-2. <i>Ann Oncol</i> 2016; 27(suppl_6):225PD.
	Ruiz 2017	Ruiz A, Gauthier E, Durairaj C, Huang X, Hoffman J, Finn RS, Moulder S, Joy AA, Ettl J, Rugo HS, Wang D. Evaluation of the effects of palbociclib (PAL) + letrozole (LET) on QTc [abstract]. In: Proceedings of the 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2016 Dec 6-10; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2017;77(4 Suppl):Abstract nr P4-22-10.
	NCT01740427	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01740427?term=NCT01740427
Tamura 2016	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. <i>Cancer Sci</i> 2016; 107(6):755-763
	NCT01684215	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01684215
Mouridsen 2001	Mouridsen 2001	Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Janicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, Snyder R, Lassus M, Verbeek JA, Staffler B, Chaudri-Ross HA, Dugan M. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. <i>J Clin Oncol</i> 2001; 19(10):2596-2606
	Mouridsen 2003	Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Jaenicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, Snyder R, Chaudri-Ross H, Lang R, Wyld P, Bhatnagar A. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. <i>J Clin Oncol</i> 2003; 21(11):2101-2109
	Lipton 2003	Lipton A, Ali SM, Leitzel K, Demers L, Harvey HA, Chaudri-Ross HA, Brady C, Wyld P, Carney W. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. <i>J Clin Oncol</i> 2003; 21(10):1967-1972
TARGET	Bonneterre 2000	Bonneterre J, Thorlimann B, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, Vergote I, Webster A, Steinberg M, Euler M. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. <i>Journal of clinical oncology</i> 2012; 18(22):3748-3757
NAT	Nabholtz 2000	Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, Steinberg M, Webster A, Euler M. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. <i>Journal of clinical oncology</i> 2000; 18(22):3758-3767
	Nabholtz 2003	Nabholtz JM, Bonneterre J, Buzdar A, Robertson JF, Thurlimann B. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. <i>Eur J Cancer</i> 2003; 39(12):1684-1689

TARGET + NAT	Bonneterre 2001	Bonneterre J, Buzdar A, Nabholz JM, Robertson JF, Thorlimann B, Sahnoud T, Webster A, Steinberg M. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. <i>Cancer</i> 2001; 92(9):2247-2258
Milla-Santos 2003	Milla-Santos 2003	Milla-Santos A, Milla L, Portella J, Rallo L, Pons M, Rodes E, Casanovas J, Puig-Gali M. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. <i>Am J Clin Oncol</i> 2003; 26(3):317-322
EORTC 10951	Paridaens 2008	Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Noo j M, Cameron DA, Cufer T, Piccart MJ, Bogaerts J, Therasse P. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. <i>J Clin Oncol</i> 2008; 26(30):4883-4890
Iwata 2013	Iwata 2013	Iwata H, Masuda N, Ohno S, Rai Y, Sato Y, Ohsumi S, Hashigaki S, Nishizawa Y, Hiraoka M, Morimoto T, Sasano H, Saeki T, Noguchi S. A randomized, double-blind, controlled study of exemestane versus anastrozole for the first-line treatment of postmenopausal Japanese women with hormone-receptor-positive advanced breast cancer. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2013; 139(2):441-451
Llombart-Cussac 2012	Llombart-Cussac 2012	Llombart-Cussac A, Ruiz A, Anton A, Barnadas A, Antolin S, Ales-Martinez JE, Alvarez I, Andres R, Garcia Saenz JA, Lao J, Carrasco E, Camara C, Casas I, Martin M. Exemestane versus anastrozole as front-line endocrine therapy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: Final results from the Spanish Breast Cancer Group 2001-03 phase 2 randomized trial. <i>Cancer</i> 2012; 118(1):241-247
Rekomendacje kliniczne		
AGO 2016	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. 2016 v. 1 Dostępne on-line pod adresem: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/en/Updated%20Guidelines_2016.pdf , Data ostatniego dostępu: 25 października 2017 r.	
ASCO 2016	Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Klein Connolly H, Dickler MN, Fallowfield L, Fowble B, Ingle JN, Jahanzeb M, Johnston SRD, 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>Journal of Clinical Oncology</i> 34, no. 25 (September 2016) 3069-3103.	
ESO-ESMO 2017	Cardoso F, Costa A , Senkus E, Aapro M, Andre' F, Barrios CH , Bergh J, Bhattacharyya G , Biganzoli L , Cardoso MJ, Carey L, Corneliussen-James D, Curigliano G, Dieras V, El Saghir N, Eniu A, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Gennari A, Harbeck N, Hudis C, Kaufman B, Krop I, Mayer M, Meijer H, Mertz S, Ohno S, Pagani O, Papadopoulos E, Peccatori F, Pernaut-Llorca F, Piccart MJ, Pierga JY, Rugo H, Shockney L, Sledge G, Swain S, Thomssen C, Tutt A, Vorobiof D, Xu B, Norton L, Winer E. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). <i>Annals of Oncology</i> 28: 16-33, 2017.	
NCCN 2017	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 2.2017. Dostępne online pod adresem: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp Data ostatniego dostępu: 27 października 2017 r.	
PTOK 2014	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Jassem J, Krzakowski M. Rak piersi. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Pod redakcją: Krzakowski M, Warzocha K. Tom I, 211 – 263. Aktualizacja dostępna online pod adresem: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersii.pdf Data ostatniego dostępu: 25 października 2017 r.	
Rekomendacje refundacyjne		
CADTH 2016	Ibrance for Advanced Breast Cancer Resubmission. pCODR 10093. Dostępne on-line pod adresem: https://www.cadth.ca/ibrance-advanced-breast-cancer-resubmission-details . Data ostatniego dostępu: 4 października 2017 r.	
IQWiG 2017	[A16-74] Palbociclib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostępne on-line pod adresem: https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/a16-74-palbociclib-mammakarzinom-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.7749.html . Data ostatniego dostępu: 4 października 2017 r.	
AWMSG 2017	AWMSG. Palbociclib (Ibrance®). Dostępne on-line pod adresem: http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2392 . Data ostatniego dostępu: 4 października 2017 r.	
PBAC 2017	PBAC meeting agenda, march 2017. Dostępne on-line pod adresem: www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/pdf/pbac-meeting-agenda-march-2017.docx . Data ostatniego dostępu: 4 października 2017 r.	
HAS 2017	HAS, Commission De La Transparence, L'avis de la commission de la Transparence adopté le 19 avril 2017 a fait l'objet d'observations écrites examinées 3 mai 2017; maj 2017	

NICE 2017	NICE, Appraisal consultation document Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated metastatic, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer; styczeń 2017
NCPE 2017	NCPE, Palbociclib (Ibrance) for the treatment of hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2 negative locally advanced or metastatic breast cancer in combination with aromatase inhibitor or in combination with fulvestrant in women who have received prior endocrine therapy, lipiec 2017
SMC 2017	https://www.scottishmedicines.org.uk/General/Homepage_Search_Results?q=brance&Submit=Search , Data ostatniego dostępu: 24 października 2017 r.
Pozostałe publikacje	
Smaga 2014	Smaga A, Mikułowska M, Komorowska A, Fakiewicz B, Gryglewicz J. Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja. Warszawa, październik 2014. Dostępne online pod adresem: http://instytut.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Dokumenty/instytut/IZWOZ/Rak_piersi_raport.pdf
Stępień 2011	Stępień R, Wiraszka G. Znaczenie rodziny w adaptacji funkcjonalnej kobiet po radykalnym leczeniu chirurgicznym raka piersi. Problemy Pielęgniarstwa 2011;19(3):372-377.
Analiza ekonomiczna i wpływ na budżet	
Bergh 2012	Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattström D, Lindemann JP, Wklund F, Henriksson R. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. J Clin Oncol. 2012 Jun 1;30(16):1919-25.
Bhattacharya 2016	Bhattacharya K, Yang Y. A cost-effectiveness analysis of palbociclib and other aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 21st Annual Meeting, May 2016, Washington, DC(PCN90). Dostęp online: http://www.ispor.org/research_pdfs/52/pdf/files/PCN90.pdf , data dostępu 28.10.2017 r.
Cognosco 2016	COGNOSCO. Hormonozależny, HER2(-) rak piersi. Raport z badania przeprowadzonego dla firmy PFIZER, listopad 2016. Materiały niepublikowane, udostępnione przez wnioskodawcę.
Ellis 2015	Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, Dewar JA, Jasiówska M, Hewson N, Rukazenkova Y, Robertson JF. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. J Clin Oncol. 2015 Nov 10;33(32):3781-7.
MAHTA 2016	Afinitor (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 6 kwietnia 2016 r. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/069/AW/069_AW_OT_4351_8_Afinitor_AE_2016.05.06.pdf , data dostępu 28.10.2017 r.
Matter-Walstra 2016	Matter-Walstra K, Ruhstaller T, Klingbiel D, Schwenkglenks M, Dedes KJ. Palbociclib as a first-line treatment in oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer not cost-effective with current pricing: a health economic analysis of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Breast Cancer Res Treat. 2016 Jul;158(1):51-7.
MPZ 2015	Ministerstwo Zdrowia. Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Efektywne działanie przez mapowanie. Kardiologia i onkologia. Dostęp on-line: http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/12/MPZ_onkologia_Polska.pdf , data dostępu 20.10.2017 r.
MZ 26/04/2017	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp online: http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/ , data dostępu 27.10.2017 r.
O'Shaughnessy 2005	O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. Oncologist. 2005;10 Suppl 3:20-9.
Paracha 2016	Paracha N, Thuresson PO, Moreno SG, MacGilchrist KS. Health state utility values in locally advanced and metastatic breast cancer by treatment line: a systematic review. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2016 Oct;16(5):549-559.
pCODR 2016	The pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Initial Economic Guidance Report. Palbociclib (Ibrance) for Advanced Breast Cancer. Dostęp online: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_palbociclib_brance_abc_egr.pdf , data dostępu 28.10.2017 r.

W ramach chemioterapii							
1006.0, Capecitabinum							
Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5055565707531	81,00	85,05	79,27	bezpłatny	0
Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	5055565709153	162,00	170,10	158,53	bezpłatny	0
Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5055565707548	503,28	528,44	528,44	bezpłatny	0
Capecitabine Actavis, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991003456	81,00	85,05	79,27	bezpłatny	0
Capecitabine Actavis, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991003463	540,00	567,00	528,44	bezpłatny	0
Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991004736	113,40	119,07	79,27	bezpłatny	0
Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991004699	756,00	793,80	528,44	bezpłatny	0
Ecansya, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909991011079	129,60	136,08	79,27	bezpłatny	0
Ecansya, tabl. powl., 300 mg	60 tabl.	5909991011147	259,20	272,16	158,53	bezpłatny	0
Ecansya, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909991011239	864,00	907,20	528,44	bezpłatny	0
Symlođa, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991000448	81,00	85,05	79,27	bezpłatny	0
Xeloda, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909990893416	129,60	136,08	79,27	bezpłatny	0
Xeloda, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909990893515	864,00	907,20	528,44	bezpłatny	0
1005.0, Carboplatinum							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	260,28	273,29	273,29	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	40,50	42,53	42,53	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	18,36	19,28	19,28	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	174,96	183,71	183,71	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	5909990450015	24,62	25,85	25,85	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990662760	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990450022	46,44	48,76	48,76	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990450039	140,40	147,42	147,42	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990662753	187,92	197,32	197,32	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	43,20	45,36	45,36	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0

Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990776726	12,96	13,61	13,61	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990851058	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990477425	41,91	44,01	44,01	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990477432	102,29	107,40	107,40	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990477418	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
1008.0, Cisplatinum							
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990722600	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990722648	64,80	68,04	68,04	bezpłatny	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990722631	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990958481	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990958504	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	6,48	6,80	6,80	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	64,80	68,04	68,04	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	34,56	36,29	36,29	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990838752	17,28	18,14	18,14	bezpłatny	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	5909990241019	54,96	57,71	57,71	bezpłatny	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990240913	14,58	15,31	11,54	bezpłatny	0
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990240814	72,52	76,15	76,15	bezpłatny	0
1011.1, Cytarabinum; 1011.2, Cytarabinum depocyte							
DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990219278	6318,00	6633,90	6633,90	bezpłatny	0
1013.0, Docetaxelum							
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990810987	71,28	74,84	74,84	bezpłatny	0
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990810994	147,96	155,36	155,36	bezpłatny	0

Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 7 ml	5909990811007	1474,29	1548,00	1548,00	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	5909990850280	475,20	498,96	498,96	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990777006	59,40	62,37	62,37	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990777020	237,60	249,48	249,48	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990994557	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990994564	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990994601	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0
1014.1, Doxorubicinum; 1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum ; 1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum							
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990471027	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990471010	10,93	11,48	8,62	bezpłatny	0
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990983018	1836,00	1927,80	1927,80	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990429011	8,64	9,07	8,62	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990614837	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909990614844	164,16	172,37	172,36	bezpłatny	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990429028	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990859443	30,24	31,75	17,24	bezpłatny	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990859535	138,24	145,15	145,15	bezpłatny	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990859474	38,88	40,82	40,82	bezpłatny	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990859405	16,09	16,89	8,62	bezpłatny	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 75 ml	5909990859481	103,68	108,86	108,86	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991030599	16,20	17,01	17,01	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990851409	120,96	127,01	127,01	bezpłatny	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990851386	7,24	7,60	7,60	bezpłatny	0

Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991141882	66,96	70,31	70,31	bezpłatny	0
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest.po 1 fiol. dla każdego z 3 kompo- nentów)	5909990213559	4212,00	4422,60	4422,60	bezpłatny	0
1015.0, Epirubicinum							
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990661503	64,80	68,04	36,74	bezpłatny	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990661541	349,92	367,42	367,40	bezpłatny	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990661527	87,48	91,85	91,85	bezpłatny	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990661497	43,20	45,36	18,37	bezpłatny	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990661534	174,96	183,71	183,70	bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909991104313	33,48	35,15	18,37	bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909991104337	334,80	351,54	183,70	bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909991104344	669,60	703,08	367,40	bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991104320	167,40	175,77	91,85	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403	345,60	362,88	362,88	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397	86,40	90,72	90,72	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373	21,60	22,68	18,37	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990796380	43,20	45,36	36,74	bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991029869	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990645299	102,47	107,59	91,85	bezpłatny	0
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990645275	33,67	35,35	18,37	bezpłatny	0
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990645305	199,15	209,11	183,70	bezpłatny	0
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990752515	138,24	145,15	91,85	bezpłatny	0
1016.0, Etoposidum							
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990776115	20,52	21,55	17,01	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990776214	41,04	43,09	34,02	bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	5909990776313	82,08	86,18	68,04	bezpłatny	0

Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	5909990776016	12,31	12,93	8,51	bezpłatny	0
Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991070083	16,20	17,01	17,01	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991233297	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	5909991198138	28,08	29,48	29,48	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991233303	60,48	63,50	63,50	bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991198121	11,88	12,47	12,47	bezpłatny	0
1018.0, Fluorouracilum							
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	5909990450633	14,57	15,30	15,30	bezpłatny	0
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990336258	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990477913	14,57	15,30	15,30	bezpłatny	0
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990477814	7,56	7,94	7,94	bezpłatny	0
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990478019	72,85	76,49	76,49	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	6,91	7,26	7,26	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807	69,12	72,58	72,58	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	13,82	14,51	14,51	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777	3,46	3,63	3,63	bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990900961	29,16	30,62	30,62	bezpłatny	0
1019.0, Fulvestrant							
Faslodex, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.- strz.po 5 ml + 2 igły z syst.osł.	5909990768875	2700,00	2835,00	2835,00	bezpłatny	0
1020.0, Gemcitabinum							
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 10 ml (200 mg)	5909990775200	18,36	19,28	19,28	bezpłatny	0
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	5909990775224	67,50	70,88	70,88	bezpłatny	0
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.po 2000 mg	5909990818143	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990932597	97,20	102,06	102,06	bezpłatny	0

Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990932580	19,44	20,41	20,41	bezpłatny	0
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990932603	194,40	204,12	204,12	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990976089	84,24	88,45	88,45	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990976096	118,80	124,74	124,74	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990976072	17,82	18,71	18,71	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990976102	168,48	176,90	176,90	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871032	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990870998	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990871049	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
1023.0, Ifosfamidum							
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	217,62	228,50	228,50	bezpłatny	0
1028.2, Methotrexatum inj.; 1028.3, Methotrexatum p.o							
Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990453924	32,36	33,98	33,98	bezpłatny	0
Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990333936	378,00	396,90	396,90	bezpłatny	0
Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 szt.	5909990453726	8,09	8,49	8,49	bezpłatny	0
Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	5909990453825	16,18	16,99	16,99	bezpłatny	0
Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	5909990730346	64,80	68,04	67,96	bezpłatny	0
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 szt. (1 but.po 100 szt.)	5909990111619	16,19	17,00	16,99	bezpłatny	0
1029.0, Mitomycinum							
Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 10 mg	1 fiol.	5909991273996	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 20 mg	1 fiol.	5909991274016	73,44	77,11	77,11	bezpłatny	0
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.po 10 mg	5909990098118	54,00	56,70	38,56	bezpłatny	0
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.po 20 mg	5909990098217	108,00	113,40	77,11	bezpłatny	0

1032.0, Paclitaxelum							
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990874446	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	5909990874361	52,92	55,57	55,57	bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990874385	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990874347	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990874408	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	5909990018390	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990018406	162,00	170,10	170,10	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990018383	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990018420	324,00	340,20	340,20	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	52,92	55,57	55,57	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909991037093	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909991037086	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,67 ml	5909990976027	99,79	104,78	104,78	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 43,33 ml	5909990976034	843,48	885,65	885,65	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990976010	40,74	42,78	42,78	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990668878	294,84	309,58	309,58	bezpłatny	0
1036.0, Tamoxifenum							
Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990127412	15,24	16,00	16,00	bezpłatny	0
Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990775316	9,94	10,44	10,44	bezpłatny	0

1040.0, Vinblastinum							
Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp. po 10 ml	5909990117321	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
1041.0, Vincristinum							
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	5909990669493	25,38	26,65	26,65	bezpłatny	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990669523	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp. po 10 ml	5909990117413	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0
1042.1, Vinorelbinum inj; 1042.2, Vinorelbinum p.o.							
Nave bine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 1 ml	5909990173617	529,20	555,66	555,66	bezpłatny	0
Nave bine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 5 ml	5909990173624	2646,00	2778,30	2778,30	bezpłatny	0
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	174,59	183,32	183,32	bezpłatny	0
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	261,88	274,97	274,97	bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 1 ml	5909990573325	648,00	680,40	555,66	bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 5 ml	5909990573349	1296,00	1360,80	1360,80	bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990668045	54,00	56,70	55,57	bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990668052	270,00	283,50	277,83	bezpłatny	0
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	5909991314439	21,60	22,68	22,68	bezpłatny	0
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	5909991314446	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0
Dostępne na receptę							
132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy							
Exemestanum							
Etadron, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	5909990798094	64,58	67,81	59,39	bezpłatny do limitu	17,91
Glandex, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	5909990812202	75,60	79,38	59,39	bezpłatny do limitu	29,48
Symex, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	5909990853090	63,72	66,91	59,39	bezpłatny do limitu	17,01
Anastrozolum							
Anastrozol Bluefish, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909990802432	45,36	47,63	55,43	bezpłatny do limitu	1,36
Anastrozol medac, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909990786497	50,10	52,61	55,43	bezpłatny do limitu	6,34
Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909990082162	47,52	49,90	55,43	bezpłatny do limitu	3,63

Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909991251529	48,60	51,03	55,43	bezpłatny do limitu	4,76
Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909991324315	37,80	39,69	48,85	bezpłatny do limitu	0,00
Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909991291242	41,04	43,09	52,25	bezpłatny do limitu	0,00
Apo-Nastrol, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909990802050	58,86	61,80	55,43	bezpłatny do limitu	15,53
Arimidex, tabl. powl., 1 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	5909990756711	82,62	86,75	55,43	bezpłatny do limitu	40,48
Atrozol, tabl. powl., 1 mg	28 szt. (1 poj. po 28 szt.)	5909991090029	50,11	52,62	55,43	bezpłatny do limitu	6,35
Egistrozol, tabl. powl., 1 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990082148	52,54	55,17	55,43	bezpłatny do limitu	8,90
Letrozolum							
Aromek, tabl. powl., 2.5 mg	30 szt.	5909991060718	47,52	49,90	59,39	bezpłatny do limitu	0,00
Clarzole, tabl. powl., 2.5 mg	30 szt.	5909990799923	50,76	53,30	59,39	bezpłatny do limitu	3,40
Clarzole, tabl. powl., 2.5 mg	30 szt.	5909991231705	50,76	53,30	59,39	bezpłatny do limitu	3,40
Etruzil, tabl. powl., 2.5 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990710201	56,00	58,80	59,39	bezpłatny do limitu	8,90
Lametta, tabl. powl., 2.5 mg	30 szt.	5909991061111	54,00	56,70	59,39	bezpłatny do limitu	6,80
Letrozole Apotex, tabl. powl., 2.5 mg	30 szt.	5909990908608	52,49	55,11	59,39	bezpłatny do limitu	5,21
Letrozole Bluefish, tabl. powl., 2.5 mg	30 szt.	5909990794683	48,60	51,03	59,39	bezpłatny do limitu	1,13
Lortanda, tabl. powl., 2.5 mg	30 szt.	5909991039158	50,22	52,73	59,39	bezpłatny do limitu	2,83
Symletrol, tabl. powl., 2.5 mg	30 szt.	5909990956395	47,41	49,78	59,27	bezpłatny do limitu	0,00
129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę							
Goserelinum							
Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 szt.	5909991256197	156,00	163,80	180,40	ryczałt	3,20
Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	1 amp.-strz.	5909990082315	232,20	243,81	180,40	ryczałt	83,21
Leuprorelinum							
Lucrin Depo, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 11.25 mg	1 zest.	5909990418015	815,70	856,49	579,86	ryczałt	311,89
127.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - medroksyprogesteron do podawania pozajelitowego							
Medroksyprogesteronum							
Depo-Provera, zawiesina do wstrzykiwań, 150 mg/ml	1 fiol. po 3,3 ml	5909990236510	10,96	11,51	15,31	ryczałt	3,20

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wielkość dopłaty świadczeniobiorcy.