

Rekomendacja nr 74/2017

z dnia 15 listopada 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib), 125 mg, 21 kaps. twardych w blistrze, Ibrance (palbocyklib), 100 mg, 21 kaps. twardych w blistrze, Ibrance (palbocyklib), 75 mg, 21 kaps. twardych w blistrze w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z letrozolem

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- 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.

w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, jakość dostępnych dowodów naukowych oraz wiarygodność porównań i wyników przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za niezasadne.

Analiza kliniczna wykazała korzystny wpływ terapii skojarzonej palbocyklib+letrozol w porównaniu z letrozolem na przeżycie wolne od progresji choroby. Mediana przeżycia wolnego od progresji była wyższa o ok. 10 miesięcy. Jednakże w ramach większego badania PALOMA-2 (wzięto w nim udział 666 pacjentów natomiast w badaniu PALOMA-1 165), dane dla oceny przeżycia całkowitego były niewystarczające do przeprowadzenia analizy. Dlatego też nie jest wiadomo, czy zysk w przeżyciu wolnym od progresji przełoży się na wydłużenie przeżycia całkowitego.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 30% pacjentów, stosowanie wnioskowanej interwencji w porównaniu z monoterapią wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem stopnia 3 i 4, neutropenii, neutropenii stopnia 3 i 4, leukopenii, zmęczenia, niedokrwistości, nudności, łysienia. Należy mieć na uwadze, że ryzyko wystąpienia zdarzeń hematologicznych było kilkunasto- lub kilkudziesięciokrotnie wyższe.

Jednocześnie finansowanie wnioskowanej terapii wiąże się ze znaczącym obciążeniem budżetu, sięgającym rządu kilkudziesięciu-kilkuset milionów złotych rocznie, zaś zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej oceniana technologia medyczna nie jest użyteczna kosztowo przy aktualnym progu opłacalności, niezależnie od uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka. Warto w tym miejscu wskazać, że niewielki odsetek symulacji dokonanych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wskazuje na wyższe koszty przy gorszych wynikach zdrowotnych dla ocenianej terapii. W tej sytuacji zasadne wydaje się pogłębienie proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka poprzez uwzględnienie skuteczności terapii. Docelowo, z pomocą instrumentu powinna zostać również zapewniona użyteczność kosztowa.

Powyższe wnioskowanie potwierdzają odnalezione rekomendacje refundacyjne, gdzie większość z nich była negatywna wskazując na brak efektywności kosztowej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego o proponowanej cenie 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].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

Zgodnie z Krajowym Rejestrem Nowotworów w 2014 r. zarejestrowano w Polsce 17 506 nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 45,49/ 100 000; w tym 127 u mężczyzn) i 6024 zgony z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 15,65/ 100 000).

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Szacuje się, że 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą odpowiednio dla stopnia: I-95%, II-50%, III- 25%, IV-<5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w ramach I linii leczenia zaawansowanego raka piersi należy stosować: niesteroidowe inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol), tamoksyfen. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków jedynie tamoksyfen jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu.

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 rozmią 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

Palbocyklib (PAL) jest 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. Poprzez hamowanie aktywności CDK4/6, palbocyklib zmniejsza proliferację komórek, blokując przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ibrance jest wskazany w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami:

- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy;
- w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii.

U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

W porównaniu do wskazania rejestracyjnego populacja docelowa jest węższa ze względu na kryteria kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego, takie jak:

- Obecność zmian chorobowych możliwych do oceny wg. kryteriów RECIST 1.1;
- Brak wcześniejszego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi, w tym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia lub systemowego leczenia przeciwnowotworowego z powodu choroby zaawansowanej.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono następujące publikacje:

- 2 badania bezpośrednio porównujące PAL+LET vs LET:
 - PALOMA-1 (opisane w publikacjach Finn 2014 oraz Bell 2016) – do badania włączono 165 pacjentów. Wiarygodność metodologiczna została oceniona na 3 z 5 w skali Jadad (utrata punktów nastąpiła ze względu na brak zaślepienia). Ryzyko błędu

systematycznego zostało ocenione jako niskie dla domen: generowanie sekwencji losowej, utajenie reguły alokacji, niekompletne dane końcowe, selektywna prezentacja wyników. Natomiast wysokie ryzyko zostało wskazane dla: zaślepienie pacjentów i personelu, zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe. Mediana obserwacji wynosiła: PAL+LET – 29,6 miesiąca; LET – 27,9 miesiąca;

- PALOMA-2 (publikacja Finn 2016 oraz 2 doniesienia konferencyjne Rugo 2016, Ruiz 2017) – do badania włączono 666 pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione jako niskie dla domen: generowanie sekwencji losowej, utajenie reguły alokacji, selektywna prezentacja wyników. Natomiast ryzyko opisane jako niejasne wskazane dla: zaślepienie pacjentów i personelu, zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe, niekompletne dane końcowe. Mediana okresu obserwacji wynosiła 23 miesiące. Wiarygodność metodologiczna została oznaczona na 5 z 5 w skali Jadad;
- ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących PAL+LET z pozostałymi komparatorami do analizy włączono 7 badań celem przeprowadzenia porównania pośredniego:
 - LET vs tamoksyfen (TAM) 20 mg – Mouridsen 2001 (publikacje Mouridsen 2001, Mouridsen 2003 oraz Lipton 2003);
 - Anastrozol (ANA) vs TAM 20 mg – badania TARGET (Bonnetterre 2000), NAT (North American Trial, publikacje Nabholtz 2000 oraz Nabholtz 2003) oraz połączoną analizę badań TARGET/NAT (Bonnetterre 2001);
 - ANA vs TAM 40 mg (do analizy wrażliwości, dawka podstawowa tamoksyfenu zalecana przez ChPL, a także wskazana w wytycznych PUO wynosi 20 mg) – badanie Milla-Santos 2003;
 - Eksmestan (EKS) vs TAM 20 mg (do analizy wrażliwości) – badanie EORTC 10951 (publikacja Paridaens 2008);
 - EKS vs ANA (do analizy wrażliwości) – badania: Iwata 2013 oraz GEICAM (publikacja Llombart-Cussac 2012).

Przeprowadzone porównanie pośrednie cechuje jednak niepewność związana z różnicami pomiędzy metodologią tych badań (np: różne okresy obserwacji, niektóre z nich dopuszczały crossover, różne pierwszorzędowe punkty końcowe, różne definicje punktów końcowych) oraz charakterystyką populacji wejściowej (np.: niektóre badania nie odnosiły się do obecności HER2, różna ocena w skali ECOG, mediana wieku pacjentek włączonych do badań wynosiła od 60,2 do 72,6 lat).

Biorąc pod uwagę powyższe odstąpiono od opisywania tych badań.

W ramach oceny jakości życia posłużono się kwestionariuszami:

- 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 5-cyfrowej liczby: cyfra kolejno dla każdej z domen (np. 11223). Dla zbioru możliwych 5-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), 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). Najniższy wynik oznacza najlepszą jakość życia;

- Kwestionariusz BPI (mBPI-sf – Brief Pain Inventory) – 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.

Dodatkowo w celu oceny efektywności użyto następujących parametrów:

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

Skuteczność

Końcowe wyniki analizy przeżycia całkowitego były dostępne tylko dla badania PALOMA-1 – gdzie nie wykazano istotnych statystycznie różnic. W badaniu PALOMA-2 w momencie przeprowadzania analizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS – ang. *progression free survival*), dane dla oceny przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) były niewystarczające do przeprowadzenia analizy; ostateczna analiza przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona po wystąpieniu 390 zgonów (*per protocol* i w uzgodnieniu z organami regulacyjnymi).

Zgodnie z publikacjami przedstawionymi powyżej stosowanie PAL+LET vs LET wiązało się ze statystycznie istotnym:

- Niższym ryzykiem wystąpienia progresji choroby w badanym okresie obserwacji:
 - o PALOMA-1 (ocena wykonana przez badaczy):
 - HR=0,49 (95% CI: 0,32; 0,75) – mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS – ang. *progression free survival*) wynosiła odpowiednio: 20,2 miesiąca vs 10,2 miesiąca
 - o PALOMA-2:
 - Ocena wykonana przez badaczy: PFS wyniósł 24,8 miesiąca vs 14,5 miesiąca – HR=0,58 (95% CI: 0,46; 0,72);

- Ocena wykonana przez niezależną zaślepioną komisję: PFS wyniósł 30,5 miesiąca vs 19,3 miesiąca – HR= 0,65 (95% CI: 0,51; 0,84);
- Wyższym o 24% prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi obiektywnej (PALOMA-2, w populacji chorych z chorobą mierzalną) – RB=1,24 (95% CI: 1,03; 1,51), a NNT=10 (95% CI: 5; 58);
- Wyższym prawdopodobieństwem uzyskania korzyści klinicznej:
 - PALOMA-1 – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT – ang. intention to treat): RB=1,40 (95% CI: 1,13; 1,73), a NNT=7 (95% CI: 5; 10);
 - PALOMA-2:
 - Populacja ITT: RB=1,21 (95% CI: 1,10; 1,33), a NNT=7 (95% CI: 5; 13);
 - Populacja chorych z chorobą mierzalną: RB=1,19 (95% CI: 1,07; 1,33), a NNT=8 (95% CI: 5; 18);
- Niższym ryzykiem progresji choroby (PALOMA-1):
 - Populacja ITT: RB=0,16 (95% CI: 0,05; 0,52), a NNT=6 (95% CI: 4; 12);
 - Populacja chorych z chorobą mierzalną: RB=0,14 (95% CI: 0,03; 0,57) a NNT=6 (95% CI: 4; 12).

W odniesieniu do PFS w badaniu PALOMA-1 niezależna, zaślepiona komisja wykonała analizę retrospektywnie. Na podstawie ich oceny, wyliczony 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 wynik jest istotny statystycznie). Wyniki oceny niezależnej komisji dla badania PALOMA-1 pochodzą z analizy National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017 Appraisal Consultation Document (ACD).

Dla porównania PAL+LET vs LET nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla następujących punktów końcowych:

- Jakość życia:
 - różnice 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);
- Odpowiedź na leczenie:
 - PALOMA-1:
 - Populacja ITT: odpowiedź obiektywna, odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, choroba stabilna, choroba stabilna \geq 24 tyg., choroba stabilna < 24 tyg.
 - Populacja chorych z chorobą mierzalną: odpowiedź obiektywna, odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, choroba stabilna, choroba stabilna \geq 24 tyg., choroba stabilna < 24 tyg.
- Ocena bólu wg Brief Pain Inventory (BPI).

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).

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.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 30% pacjentów, stosowanie PAL+LET vs LET wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych:
 - o o 55% w badaniu PALOMA-2 – RR=1,55 (95% CI: 1,05; 2,30), NNH=15 (95% CI: 8; 80);
- zdarzeń niepożądanych ogółem:
 - o o 18% w badaniu PALOMA-1 – RR=1,18 (95% CI: 1,07; 1,31), NNH = 7 (95% CI:5; 14)
 - o o 4% w badaniu PALOMA-2 – RR=1,04 (95% CI: 1,00; 1,07), NNH = 30 (95% CI: 16; 209);
- zdarzeń niepożądanych ogółem stopnia 3 i 4:
 - o blisko 4 krotnie w badaniu PALOMA-1 – RR=3,65 (95% CI: 2,32; 5,74), NNH = 2 (95% CI: 2; 3),
 - o ponad 3 krotnie w badaniu PALOMA-2 – RR=3,11 (95% CI: 2,45; 3,95), NNH = 2 (95% CI: 2; 3);
- neutropenii:
 - o ponad 14 krotnie w badaniu PALOMA-1 – RR=14,38 (95% CI: 5,49; 37,64), NNH = 2 (95% CI: 2; 2),
 - o blisko 13 krotnie w badaniu PALOMA-2 - RR=12,61 (95% CI: 7,58; 20,98), NNH = 2 (95% CI: 2; 2);
- neutropenii stopnia 3 i 4:
 - o ponad 10 krotnie w badaniu PALOMA-1 - RR=10,44 (95% CI: 3,94; 27,65), NNH = 3 (95% CI: 2; 3),
 - o ponad 49 krotnie w badaniu PALOMA-2 - RR=49,17 (95% CI: 15,95; 151,57), NNH = 2 (95% CI: 2; 2);
- leukopenii:
 - o blisko 17 krotnie w badaniu PALOMA-1 - RR=16,70 (95% CI: 4,16; 67,02), NNH = 3 (95% CI: 2; 4),
 - o ponad 17 krotnie w badaniu PALOMA-2 - RR=17,30 (95% CI: 7,22; 41,47), NNH = 3 (95% CI: 3; 4);
- zmęczenia:
 - o o 75% w badaniu PALOMA-1 – RR=1,75 (95% CI: 1,08; 2,83), NNH = 6 (95% CI: 4; 30),

- o 36% w badaniu PALOMA-2 – RR=1,36 (95% CI: 1,06; 1,74), NNH = 11 (95% CI: 6; 40);
- niedokrwistości:
 - ponad 5 krotnie w badaniu PALOMA-1 – RR=5,38 (95% CI: 2,19; 13,19), NNH = 4 (95% CI: 3; 6),
 - blisko 3 krotnie w badaniu PALOMA-2 – RR=2,68 (95% CI: 1,71; 4,19), NNH = 7 (95% CI: 5; 11);
- nudności:
 - o 34% w badaniu PALOMA-2 – RR=1,34 (95% CI: 1,04; 1,74), NNH = 12 (95% CI: 7; 59);
- łysienia:
 - ponad 8 krotnie w badaniu PALOMA-1 – RR=8,35 (95% CI: 2,00; 34,81), NNH = 6 (95% CI: 4; 11),
 - ponad 2 krotnie w badaniu PALOMA-2 – RR=2,09 (95% CI: 1,50; 2,91), NNH = 6 (95% CI: 5; 10).

Ciężką gorączkę neutropeniczną odnotowano u 7 (1,6%) chorych z grupy PAL+LET w badaniu PALOMA-2, wobec braku takiego zdarzenia w grupie kontrolnej – różnica między grupami nieistotna statystycznie. RR nie osiągnęło istotności statystycznej w odróżnieniu od różnicy ryzyk, która wynosiła RD=0,02 (95% CI: 0,00; 0,03). Zaznaczono, że to zdarzenie niepożądane ustępowało w czasie.

Podobnie w przypadku nudności w badaniu PALOMA-1, kiedy to RR nie było istotne statystycznie, natomiast RD 0,12 (95% CI: 0,00; 0,24).

W przypadku uderzeń gorąca, w badaniu PALOMA-2 odnotowano, że występowało ono istotnie statystycznie rzadziej w grupie PAL+LET niż w grupie LET: RR = 0,68 (95% CI: 0,52; 0,89), a NNT = 11 (95% CI: 6; 40).

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

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa brak jest różnic istotnych statystycznie dla porównania PAL+LET vs LET w zakresie następujących punktów końcowych:

- PALOMA-1: ciężka zatorowość płucna; ciężki ból pleców; ciężka biegunka; ból stawów; uderzenia gorąca;
- PALOMA-2: ból stawów;

Zgodnie z ChPL Ibrance, profil bezpieczeństwa stosowania palbocyklibu oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 872 pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymywali palbocyklib w skojarzeniu z hormonoterapią (N = 527 w połączeniu z letrozolem i N = 345 w połączeniu z fulwestrantem) w randomizowanych badaniach klinicznych. Do najczęściej występujących działań niepożądanych (> 20%) podczas stosowania palbocyklibu w tej populacji pacjentów należały: neutropenia (80,9%), leukopenia (49,6%), zmęczenie (39,1%), nudności (32,5), ból głowy (23,6%). Najczęściej występującymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi palbocyklibu w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmęczenie i zakażenia.

Działania niepożądane najczęściej zgłaszane u chorych leczonych palbocyklibem do bazy EudraVigilance (dane do końca września 2017: 3885 indywidualnych przypadków) należały do kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1538; 39,6% zgłoszonych chorych, u których wystąpiło działanie niepożądane), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 1480; 38,1%) oraz badania diagnostyczne (n = 1058; 27,2%).

Ograniczenia analizy

Największym ograniczeniem powyższych wyników jest fakt, iż w ramach większego badania PALOMA-2 (wzięło w nim udział 666 pacjentów natomiast w badaniu PALOMA-1 było 165), dane dla oceny przeżycia całkowitego (OS-ang. *overall survival*) były niewystarczające do przeprowadzenia analizy; ostateczna analiza przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona po wystąpieniu 390 zgonów (per protocol i w uzgodnieniu z organami regulacyjnymi). Dlatego też nie jest w pełni znany wpływ wnioskowanej interwencji na przeżycie pacjentów.

Dodatkowo na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- brakuje badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z pozostałymi komparatorami;
- w przypadku wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego – zarówno w badaniu 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 (wyniki liczbowe, istotność statystyczna różnic).

Na niepewność wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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 zaślepione. Natomiast w podstawowym badaniu PALOMA-2, w związku z istotnym statystycznie zwiększeniem częstości występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych 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 progresji choroby;
- zgodnie z Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016 w badaniu PALOMA-1 stwierdzono występowanie znacznej ilości dużych odstępstw od protokołu (ang. *protocol deviations*);
- badanie PALOMA-1 zostało uznane przez międzynarodowe Agencje HTA (m.in. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), CADTH) za obarczone dużym ryzykiem błędu systematycznego (bias);
- 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*) wnioskodawca zobowiązuje się do

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.*

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. Progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną stosowania wnioskowanej technologii, z uwagi na wykazaną wyższą skuteczność PAL+LET nad LET, przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów, w dożywotnim horyzoncie czasowym (w praktyce 30-letnim) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- Koszty zakupu leków,
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania;
- koszty zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki paliatywnej.

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztu (ICUR) wynosi:

- bez uwzględnienia RSS:

- z perspektywy wspólnej – 528 010 PLN/QALY;
- z perspektywy NFZ – 528 054 PLN/QALY;
- z uwzględnieniem RSS:
 - z perspektywy wspólnej – ██████████ PLN/QALY;
 - z perspektywy NFZ – ██████████ PLN/QALY.

Biorąc pod uwagę aktualną wysokość progu opłacalności, w żadnym z wariantów obliczeń wnioskowana technologia nie jest kosztowo użyteczna.

Na podstawie powyższych wartości ICUR, oszacowana cena progowa wynosi:

- z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) – ██████████;
- z perspektywy NFZ – ██████████.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości w żadnym z rozpatrywanych scenariuszy analizy deterministycznej nie doszło do zmiany wnioskania, przy czym największy 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 wnioskania. Należy jednak zwrócić uwagę na dość wysoki odsetek scenariuszy wskazujących na zdominowanie PAL+LET vs. LET, tj. wyższe koszty przy gorszych wynikach zdrowotnych (ok. 9% symulacji; obszar objęty 95% elipsą ufności). Taki 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.

Ograniczenia analizy

Ze względu na fakt, iż podstawą analizy ekonomicznej jest analiza kliniczna, wszystkie ograniczenia odnoszące się do efektywności klinicznej mają również zastosowanie do oceny opłacalności. Dodatkowo należy wskazać, że zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej dość wysoki jest odsetek scenariuszy wskazujących na zdominowanie PAL+LET vs. LET, tj. wyższe koszty przy gorszych wynikach zdrowotnych (ok. 9% symulacji; obszar objęty 95% elipsą ufności).

Obliczenia własne Agencji

Na podstawie oszacowanej przez wnioskodawcę wartości ICUR, cena progowa (zgodnie aktualnym progiem opłacalności) wynosi:

- z perspektywy wspólnej: ██████████
- z perspektywy NFZ: ██████████

Wskazanie, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem refundacji LET w ocenianej populacji pacjentek, a w konsekwencji brakiem randomizowanego badania porównującego PAL+LET z refundowanym komparatorem, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków.

Urzędowa ceny zbytu, przy której koszt stosowania interwencji ocenianej nie jest wyższy od kosztu stosowania komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi ok. 113,4 zł.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.





Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 4-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Wnioskodawca oszczoła, że omawiana technologia będzie stosowana u:

-  osób w 1 roku;
-  osób w 2 roku;
-  osób w 3 roku;
-  osób w 4 roku.

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

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

Wprowadzenie finansowania palbocyklibu w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie wiązało się ze zwiększeniem wydatków z perspektywy płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - 53,11 mln PLN w 1. roku;
 - 149,04 mln PLN w 2. roku;
 - 208,23 mln PLN w 3. roku;
 - 225,42 mln PLN w 4. roku;
- przy uwzględnieniu RSS:

- o [redacted] mln PLN w 1. roku;
- o [redacted] mln PLN w 2. roku;
- o [redacted] mln PLN w 3. roku;
- o [redacted] mln PLN w 4. roku.

Ograniczenia analizy

Niepewność przedstawionych wyników związana jest z następującymi ograniczeniami:

- 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 palbocyklik odpowiednio: [redacted]) znacznie odbiegają od danych podanych przez eksperta konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (5 tys. pacjentów stosujących palbocyklik 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;
- 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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Analiza probabilistyczna wykazała na dość wysoki odsetek scenariuszy wskazujących na zdominowanie PAL+LET vs. LET, tj. wyższe koszty przy gorszych wynikach zdrowotnych (ok. 9% symulacji; obszar objęty 95% elipsą ufności). W tej sytuacji zasadne wydaje się zaproponowanie przez wnioskodawcę instrumentu, który podzieliłby ryzyko pomiędzy płatnika publicznego i wnioskodawcę. Dodatkowo należy wskazać, że proponowany RSS nie zapewnia użyteczności kosztowej.

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 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 ECOG/WHO 0-1, natomiast zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowym 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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wnioskodawca w ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawił rozwiązanie polegające na podjęciu działań prowadzących do wzrostu sprzedaży najtańszych refundowanych preparatów, zwłaszcza tych o cenie detalicznej za dobową dawkę leku niższej niż preparatu stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej.

Według obliczeń autorów analizy wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2014 – wytyczne nie wymieniają palbocyklibu, jednak najaktualniejsze wytyczne PTOK pochodzą z 2014 r., a Ibrance został zarejestrowany przez EMA dopiero w 2016 r.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017 – u kobiet po menopauzie ze wznową lub w stadium IV hormonozależnego raka piersi jako terapię hormonalną można zastosować m. in.:
 - o palbocyklib i letrozol (jako pierwsza linia leczenia u pacjentek po menopauzie);
 - o palbocyklib i fulwestrant (po progresji podczas lub po wcześniejszej adjuwantowanej hormonoterapii lub hormonoterapii stosowanej w uogólnieniu choroby nowotworowej).
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016 – ASCO wskazuje na możliwość zastosowania m. in. następujących terapii celowanych:

- 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);
- palbocyklibu podawanego z fulwestrantem (u kobiet, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorami 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).

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;

- European School Of Oncology - European Society for Medical Oncology (ESO-ESMO) 2016; – 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 (visceral crisis) 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 PALOMA-1 i PALOMA 3, gdzie skojarzenie palbocyklibu z odpowiednio inhibitorem aromatazy i fulwestrantem przyniosło korzyść w postaci wydłużenia przeżycia bez progresji. Eksperci tworzący wytyczne wskazali między innymi, że:
 - 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 inhibitorami 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 + palbocyklib, inhibitory aromatazy + ewerolimus, tamoksyfen + ewerolimus, fulwestrant, octan megestrolu i estradiol (poziom dowodu 1A).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2009 – NICE nie wymienia palbocyklibu w swoich rekomendacjach, jednak najaktualniejsze wytyczne NICE pochodzą z 2009 r., a Ibrance został zarejestrowany przez EMA dopiero w 2016 r.
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V (AGO) 2016 – eksperci 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

palbocyklibem (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 +).

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne:

- CADTH 2016 – rekomendacja pozytywna pod warunkiem obniżenia ceny;
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2017:
 - pozytywna u kobiet menopauzalnych, niedotkniętych zagrażającymi życiu zaburzeniami funkcjonowania narządów trzewnych;
 - negatywna u kobiet nie-menopauzalnych i/lub dotkniętych zagrażającymi życiu zaburzeniami funkcjonowania narządów trzewnych;
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2017 – rekomendacja była negatywna ze względu na brak efektywności kosztowej;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2017 – rekomendacja była negatywna ze względu na wzrost toksyczności względem 1-składnikowej terapii przy niepewnym wpływie na OS oraz brak efektywności kosztowej.

Dodatkowo odnaleziono informacje:

- Scottish Medicines Consortium (SMC) przeprowadza właśnie ocenę, a planowana data wydania decyzji to 11.12.2017 r.;
- w dokumencie Appraisal Consultation Document (ACD) opublikowanym 3 lutego 2017 r. agencja NICE wydała wstępnie negatywną opinię, jednak może ona ulec zmianie;
- produkt spełnia kryteria wykluczenia All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) z powodu aktualnie trwającej oceny NICE.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ibrance jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Dania, Luksemburg, Niemcy, Norwegia. 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. We wszystkich rozpatrywanych krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Ibrance (we wnioskowanym wskazaniu) nie jest finansowana w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.08.2017 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.528.10.2017/MB; PLR.4600.529.10.2017/MB; PLR.4600.533.10.2017/MB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib), 125 mg, 21 kaps. twarde w blisterze, EAN 5907636977094, Ibrance (palbocyklib), 100 mg, 21 kaps. twarde w blisterze, EAN 5907636977087, Ibrance (palbocyklib), 75 mg, 21 kaps. twarde w blisterze, EAN 5907636977070 w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 135/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) kod EAN: 5907636977070, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z letrozolem; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 136/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) kod EAN: 5907636977087, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z letrozolem; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 137/2017 z dnia 13 listopada

2017 roku w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) kod EAN: 5907636977094, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z letrozolem.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 135/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) kod EAN: 5907636977070, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z letrozolem
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 136/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) kod EAN: 5907636977087, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z letrozolem
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) kod EAN: 5907636977094, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z letrozolem
4. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.34.2017. 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)”.