

Odowiedź na pismo znak: OT.4351.33.2017.KD.3,

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

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

stosowanych w skojarzeniu z fulwestranem w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r. poz. 388):

- I. Przegląd systematyczny badań pierwotnych w ramach analizy klinicznej 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-3 zaplanowano ocenę jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D – natomiast w ramach analizy klinicznej nie zostały one przedstawione, pomimo tego, że są wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej.

W ramach kryteriów przeglądu systematycznego do analizy klinicznej włączono badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oceniające opisywaną interwencję oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT dotyczących analizowanej interwencji. W odnalezionych materiałach zdefiniowanych kryteriami przeglądu systematycznego odnaleziono wyniki oceny jakości życia przeprowadzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (wersja 3.0) oraz jego modułu specyficznego dla raka piersi – EORTC QLQ-BR23, a także czasu do wystąpienia pogorszenia jakości życia (ogólna jakość życia według QLQ-C30) oraz czasu do pogorszenia odczuwanego bólu (podskala QLQ-C30). W ocenie ogólnej jakości życia EORTC QLQ-C30 odnotowano istotne różnice na korzyść palbocyklibu, podobnie czas do pogorszenia jakości życia lub odczuwanego bólu był znamienne dłuższy w grupie palbocyklibu. Analizując wyniki w poszczególnych podskalach różnice na korzyść palbocyklibu obserwowano w zakresie funkcjonowania fizycznego, w danej roli, emocjonalnego i poznawczego, przy czym w przypadku funkcjonowania emocjonalnego różnice osiągnęły istotność statystyczną, a całość

ściowo przeżyły się na znamienne różnice w ogólnej ocenie jakości życia. W ocenie objawów choroby wykazano, że w grupie palbocyklibu z fulwestrantem obserwowano znamienne zmniejszenie nasilenia nudności i wymiotów oraz dolegliwości bólowych.

Tabela 1. Ocena jakości życia, kwestionariusz QLQ-C30; PAL 125 + FUL 500 vs FUL 500; badanie PALOMA-3.

Element oceny	PAL 125 + FUL 500		FUL 500		MD (95% CI)*
	N	średnia (SD*)	N	średnia (SD*)	
Ogólna jakość życia	334	-0,90 (14,92)	166	-4,00 (15,12)	3,10 (0,31; 5,89) p = 0,0294
Podskale oceniające funkcjonowanie					
Funkcjonowanie fizyczne [^]	334	-0,69 (12,95)	166	-1,76 (12,78)	1,06 (-1,34; 3,46) p = 0,3845
Funkcjonowanie w danej roli [^]	334	-1,85 (17,70)	166	-3,75 (18,56)	1,90 (-1,45; 5,25) p = 0,2666
Funkcjonowanie emocjonalne	334	2,69 (14,92)	166	-1,94 (15,45)	4,63 (1,82; 7,44) p = 0,0012‡
Funkcjonowanie poznawcze [^]	334	-1,76 (14,68)	166	-2,96 (14,61)	1,20 (-1,52; 3,93) p = 0,3871
Funkcjonowanie społeczne [^]	334	-0,56 (19,43)	166	-0,56 (18,56)	0,00 (-3,56; 3,56) p = 1,0000
Podskale oceniające objawy[†]					
		Zmęczenie			-1,5 (-4,5; 1,5)
		Nudności i wymioty			-2,5 (-4,8; -0,2); p = 0,0369
		Ból			-5,3 (-8,5; -2,1) p = 0,0011
		Duszność			-0,5 (-3,7; 2,8)
		Bezsenna			-2,0 (-5,5; 1,6)
		Utrata apetytu			-0,6 (-4,1; 2,9)
		Zaparcia			0,7 (-2,5; 3,9)
		Biegunka			-0,6 (-2,8; 1,7)
		Trudności finansowe			0,3 (-3,1; 3,6)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji *Harbeck 2016*;

[‡] w publikacji *Harbeck 2016* podano, że dla różnicy między grupami p = 0,0016;

[†] sposób prezentacji danych dla podskal oceniających objawy nie pozwolił na przeprowadzenie obliczeń własnych, wszystkie prezentowane różnice między grupami zostały podane w publikacji *Harbeck 2016*.

Wyniki te są spójne z oceną jakości życia kwestionariuszem EQ-5D przedstawioną w materiałach dodatkowych (por. poniżej).

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

W związku z uwagą dotyczącą niezgodności, poniżej przedstawiono wyniki badania *PALOMA-3* w zakresie oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D, w formie tabelarycznej wraz z podaniem źródeł danych. Należy zaznaczyć, że dane pochodzą z dodatkowych źródeł – baza *clinicaltrials.gov* oraz materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę (wyniki nieopublikowane oraz niepubliczne).

Poniższą prezentację wyników badania *PALOMA-3* w zakresie oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D należy traktować jako uzupełnienie analizy klinicznej w związku przytoczoną powyżej niezgodnością.

Tabela 2. Wyniki badania PALOMA-3 w zakresie oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D.

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego, metodyka oceny punktu końcowego	Wyniki z badania klinicznego PALOMA-3	Źródło danych
<p>Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku pomiaru jakości życia według kwestionariusza <i>EuroQoL 5D (EQ-5D)-Health Index Scores</i>. Drugorzędowy punkt końcowy.</p>	<p>Kwestionariusz EQ-5D (wersja 3L) zawiera 5 domen: mobilność, samoobserwacja, 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 użyteczności/wagi służące wyznaczeniu wyniku średniego w populacji <i>EQ-5D - Health Index Scores</i>. Nie podano szczegółowych informacji o wykorzystanych opublikowanych wagach.</p> <p>Wynik średni przyjmuje wartości z przedziału 0 -1, gdzie 1 oznacza idealne zdrowie, natomiast mniejsze wartości oznaczają większy stopień dysfunkcji.</p> <p>Ocenę jakości życia przeprowadzono oddzielnie dla grupy leczonej Palboccyklib + fulwestrant i grupy Placebo + fulwestrant.</p> <p>Pomiary dokonano w 1. dniach cykli 1, 2, 3, 4 a następnie w 1. dniach cykli 6, 8, 10 itd. Pomiaru dokonano również w przypadku zakończenia leczenia lub wycofania z badania.</p>	<p>Zmiana <i>EuroQoL 5D (EQ-5D)- Health Index Scores</i> w stosunku do wartości wyjściowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palboccyklib + fulwestrant (n = 335) 0,006 (95% CI: -0,01; 0,03) • Placebo + fulwestrant (n = 166) -0,031 (95% CI: -0,06; 0,00) <p>Różnica zmian dla porównania Palboccyklib + fulwestrant vs Placebo + fulwestrant: 0,037 (95% CI: 0,00; 0,07); p = 0,0308.</p> <p>Różnica między grupami była znamienna statystycznie, na korzyść palboccyklibu.</p> <p>Nie podano wartości wyjściowych (początkowych).</p>	<p>Przytoczone wyniki zostały opublikowane na stronie internetowej clinicaltrials.gov: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01942135?sect=Xkl0156&view=record#outcome14; data dostępu 11.09.2017</p> <p>Częstotliwość przeprowadzania pomiarów na podstawie opracowania: <i>Turner 2015 (PALOMA-3) protokół</i>. Opracowanie zostało załączone do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ibrance (wchodziło w skład wykazu publikacji wykorzystanych w analizie klinicznej).</p>
<p>Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku pomiaru jakości życia według kwestionariusza <i>EQ-5D Visual Analog Scale (VAS)</i>. Drugorzędowy punkt końcowy.</p>	<p>Skala VAS (<i>visual analog scale</i>; EQ-5D VAS). Respondentka zaznacza/ocenia swój stan na skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan).</p> <p>Ocenę jakości życia przeprowadzono oddzielnie dla grupy leczonej Palboccyklib + fulwestrant i grupy Placebo + fulwestrant.</p> <p>Pomiary dokonano w 1. dniach cykli 1, 2, 3, 4 a następnie w 1. dniach cykli 6, 8, 10 itd. Pomiaru dokonano również w przypadku zakończenia leczenia lub wycofania z badania.</p>	<p>Zmiana <i>EuroQoL 5D (EQ-5D)- Health Index Scores</i> w stosunku do wartości wyjściowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palboccyklib + fulwestrant (n = 335) -1,8 (95% CI: -3,3; -0,3) • Placebo + fulwestrant (n = 166) -2,6 (95% CI: -4,8; -0,4) <p>Różnica zmian dla porównania Palboccyklib + fulwestrant vs Placebo + fulwestrant: 0,8 (95% CI: -1,9; 3,5); p = 0,5523</p> <p>Nie podano wartości wyjściowych (początkowych).</p>	<p>Przytoczone wyniki zostały opublikowane na stronie internetowej clinicaltrials.gov: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01942135?sect=Xkl0156&view=record#outcome15; data dostępu 11.09.2017</p> <p>Częstotliwość przeprowadzania pomiarów na podstawie opracowania: <i>Turner 2015 (PALOMA-3) protokół</i>. Opracowanie zostało załączone do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ibrance (wchodziło w skład wykazu publikacji wykorzystanych w analizie klinicznej).</p>

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego, metodyka oceny punktu końcowego	Wyniki z badania klinicznego PALOMA-3	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Lp.	Tytuł naukowy	Imię i nazwisko	Specjalizacja
1.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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