



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.4351.33.2017

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 poz. 1764) 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, 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, 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

ABC	Zaawansowany rak piersi (<i>Advanced Breast Cancer</i>)
ADRs	działania niepożądane (<i>adverse drug reactions</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (<i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ANA	anastrozol
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CD	cena detaliczna
CDK	kinazy zależne od cyklin (<i>cyclin-dependent kinases</i>)
CEA	analiza kosztów efektywności (<i>cost effectiveness analysis</i>)
CER	współczynnik kosztów efektywności (<i>cost effectiveness ratio</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (<i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (<i>cost minimization analysis</i>)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (<i>cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (<i>cost utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (<i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament gospodarki lekami
E2F	czynnik transkrypcyjny E2F (<i>transcription factor E2F</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz EQ-5D (<i>EuroQoL 5D - Health Index Scores</i>)
ER	receptor estrogenowy (<i>Estrogen receptor</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EXE	eksemestan
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FSH	Hormon folikulotropowy (<i>follicle-stimulating hormone</i>)
FUL	fulwestrant
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé

HER	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (human <u>epidermal growth factor receptor</u>)
HR	Receptor hormonalny (hormone receptor)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
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
ISH	hybrydyzacja in situ (in situ hybridization)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention to treat)
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
LH	Hormon luteinizujący (luteinizing hormone)
LHRH	gonadoliberyna (luteinizing-hormone-releasing hormone)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
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)
OR	iloraz szans (odds ratio)
OUN	Ośrodkowy system nerwowy (central nervous system)
PAL	Palbocyklib
PBO	placebo
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PgR	Receptor progesteronowy (progesterone receptor)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
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)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
UPRL	Urząd rejestracji produktów leczniczych
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 analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	38
4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	38

4.3.	Komentarz Agencji	39
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	40
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	40
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej.....	41
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	43
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	43
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	43
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	43
5.4.	Komentarz Agencji	43
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	44
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	44
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	51
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	52
6.4.	Komentarz Agencji	52
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	54
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	55
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	56
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	58
11.	Kluczowe informacje i wnioski.....	59
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	62
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	63
14.	Źródła.....	64
15.	Załączniki.....	66

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.4600.530.10.2017/MB
PLR.4600.531.10.2017/MB
PLR.4600.532.10.2017/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. twarde w blistrze, EAN 5907636977094,
 - Ibrance (palbocyklib), 100 mg, 21 kaps. twarde w blistrze, EAN 5907636977087,
 - Ibrance (palbocyklib), 75 mg, 21 kaps. twarde w blistrze, EAN 5907636977070,
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”
-

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. twarde w blistrze, EAN 5907636977094 - [redacted]
 - Ibrance (palbocyklib), 100 mg, 21 kaps. twarde w blistrze, EAN 5907636977087 - [redacted]
 - Ibrance (palbocyklib), 75 mg, 21 kaps. twarde 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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22.08.2017 r., znak PLR.4600.530.10.2017/MB, PLR.4600.531.10.2017/MB, PLR.4600.532.10.2017/MB (data wpływu do AOTMiT 22.08.2017 r.) 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 (palboccyklib), 125 mg, 21 kaps. twarde w blistrze, EAN 5907636977094,
- Ibrance (palboccyklib), 100 mg, 21 kaps. twarde w blistrze, EAN 5907636977087,
- Ibrance (palboccyklib), 75 mg, 21 kaps. twarde w blistrze, EAN 5907636977070,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 08.09.2017 r., znak OT.4351.33.2017.KD.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.10.2017 r. pismem znak 661/03/10/2017/H&V z dnia 03.10.2017 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████. Ibrance (palboccyklib) w skojarzeniu z fulwe-stranem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowane-go lub z przerzutami po przedniej hormonoterapii. Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, Kraków, 2017 r.
- ██████████ Ibrance (palboccyklib) w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po przedniej hormonoterapii. Analiza kliniczna, Wersja 1.0, Kraków, 2017 r.
- ██████████ Ibrance (palboccyklib) w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przedniej hormonoterapii. Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0, Kraków 2017
- ██████████ Ibrance (palboccyklib) w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przedniej hormonoterapii. Analiza wpływu na budżet, Wersja 1.0, Kraków 2017
- ██████████ Ibrance (palboccyklib) w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po przedniej hormonoterapii. Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0, Kraków 2017
- Uzupełnienie do raportu HTA - Odpowiedź na pismo znak: OT.4351.33.2017.KD.3, zawierające uwagi o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych Ibrance (palboccyklib).

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

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. twardych w blistrze, EAN 5907636977094, Ibrance (pa bocyklib), 100 mg, 21 kaps. twardych w blistrze, EAN 5907636977087, Ibrance (pa bocyklib), 75 mg, 21 kaps. twardych w blistrze, EAN 5907636977070
Kod ATC	L01XE33
Substancja czynna	palbocyklib
Wnioskowane wskazanie	Produkt leczniczy 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 fulwestrantem u kobiet po poprzedniej hormonoterapii.
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 pa bocyklibu 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 palbocyklibu 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 palbocyklibu w świeżych próbkach guza.</p>

Źródło: ChPL Ibrance, wniosek refundacyjny

Komentarz analityków Agencji

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, palbocyklib ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem. W ChPL produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib) wskazano, że „podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego fulwestrant). Pacjentki w okresie przed- i okołomenopauzalnym przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego palbocyklibem i fulwestrantem oraz w jego trakcie powinny być leczone agonistami LHRH zgodnie z miejscową praktyką kliniczną”. Wskazane dawkowanie jest zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	9 listopada 2016 r. Europejska Agencja ds. Produktów leczniczych
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy 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 fulwestranem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii. U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).
Status leku sierocego	nie
Symbol czarnego trójkąta	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Ibrance

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ibrance nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji. Należy jednak zaznaczyć, że na czas tworzenia niniejszej AWA ocenie podlegał wnioskowany lek we wskazaniu do stosowania w ramach programu lekowego "Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)" gdzie palbocyklib ma być stosowany w skojarzeniu z letrozolem (u chorych bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej).

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) wydała pozwolenie na dopuszczenie na terenie USA palbocyklibu (produkty lecznicze Ibrance) do obrotu we wnioskowanym wskazaniu 3 lutego 2015 r.

Źródło: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm432871.htm>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Ibrance (palbocyklib), 125 mg, 21 kaps. twardych w blisterze, EAN 5907636977094 - [redacted] Ibrance (palbocyklib), 100 mg, 21 kaps. twardych w blisterze, EAN 5907636977087 - [redacted] Ibrance (palbocyklib), 75 mg, 21 kaps. twardych w blisterze, EAN 5907636977070 - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatne
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Produkt leczniczy 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 fulwestranem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 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. Progresja raka piersi <ol style="list-style-type: none"> a) w trakcie uzupełniającej hormonoterapii lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia LUB b) w trakcie hormonoterapii I rzutu lub w ciągu 4 tygodni od zakończenia; <p>Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi;</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Stan <ol style="list-style-type: none"> a) pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji): <ul style="list-style-type: none"> – stan po obustronnym usunięciu jajników; – brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn); – brak miesiączki nie spełniający powyższych kryteriów 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 kojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon lutemizujący (LHRH). 7. Stan sprawności 0-2 wg WHO; 8. Prawidłowe wskaźniki czynności szpiku: <ul style="list-style-type: none"> – 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: <ul style="list-style-type: none"> – 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 Gi berta); – AST i ALT $\leq 3 \times \text{GGN}$ ($\leq 5,0 \times \text{GGN}$ w przypadku przerzutów do wątroby);
Kryteria uniemożliwiające udział w programie	<ol style="list-style-type: none"> 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 przeciwnadbręzkowego (dopuszczalne jest stosowanie stabilnych dawek leków przeciwnadbręzkowych – o ile nie znajdują się one na liście leków, których nie należy stosować łącznie z palbocyklibem) 3. Wcześniejsze leczenie inhibitorem CDK4/6 lub fulwestranem; 4. Konieczność stosowania leków wymienionych w ChPL, których nie należy stosować łącznie z palbocyklibem 5. Współwystępowanie innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym; 6. Nadwrażliwość na fulwestrant, palbocyklib lub jakiegokolwiek inny składnik leku
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie skojarzone palbocyklibem i fulwestranem 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	<ol style="list-style-type: none"> 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.
------------------------------	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Populacja docelowa jest węższa względem wskazania rejestracyjnego ze względu na kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL. Uwagi do zapisów wnioskowanego programu lekowego znajdują się w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

Analitycy Agencji nie mieli zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności. Należy zauważyć, że zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający do zapewnienia użyteczności kosztowej produktu leczniczego Ibrance we wnioskowanym wskazaniu.

Mając na uwadze dość wysoki odsetek symulacji wskazujących na zdominowanie PAL (ok. 4%, patrz rozdział 5.2.3 *Wyniki analiz wrażliwości*), możliwe błędy w oszacowaniu rzeczywistej populacji objętej programem lekowym (patrz rozdział 6.3 *Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy*) oraz wysokie koszty terapii, w opinii analityków Agencji zasadne jest 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 (współczynnik zachorowalności 44,9/ 100 000; w tym 144 u mężczyzn) i 5881 zgony z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 15,3/ 100 000).

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%.

Źródło: Szczeklik 2016

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Poniżej przedstawiono liczebności poszczególnych 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.

Eksperti kliniczni

W tabeli poniżej przedstawiono opinię Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Joanny Streb w odniesieniu do populacji pacjentek z II linii leczenia zaawansowanego raka piersi:

Tabela 6. Liczebność populacji na podstawie opinii eksperckiej

Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<i>Trudna do określenia liczba wszystkich pacjentek</i>	<i>Liczba wszystkich nowych zachorowań z rakiem piersi ok 17,5 – 18 tysięcy z czego pacjentek z rakiem piersi ER + i HER2+ ujemne stanowią ok 70% w tym pacjentek pierwotnie rozszianych ok 10-12%</i>	<i>Ok 1,5 tysięcy</i>	<i>Dane z KRN oraz praktyki klinicznej własnej</i>

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi:

- 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);

Wyszukiwanie przeprowadzono w 19.10.2017 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
PUO/PTOK 2014	<p>Należy zauważyć, że wytyczne nie wymieniają palbocyklibu, gdyż wytyczne PTOK pochodzą z 2014 roku, a produkt leczniczy Ibrance został zarejestrowany przez EMA dopiero w 2016 roku.</p> <p>Zaawansowana choroba obejmuje zarówno uogólnienie procesu nowotworowego (IV stadium zaawansowania klinicznego), jak i nieoperacyjne zaawansowanie miejscowe (stadium IIIB-IIIIC).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli w guzie stwierdza się ekspresję receptorów steroidowych, bez cechy HER2+, uzupełniającym leczeniem z wyboru jest HTH, a wskazania do dodatkowego zastosowania CTH określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych • Nie należy stosować jednocześnie CTH i HTH. • Badania biochemiczne krwi należy wykonywać co 4–8 tygodni. Odpowiedź należy oceniać co 2–3 miesiące w trakcie HTH i co 2–3 cykle CTH <p><u>Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień T3N0 i III)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli pod wpływem pierwszorazowej CTH nie uzyskano regresji nowotworu, można podjąć próbę zastosowania schematu II linii, ale szansa uzyskania całkowitej remisji patologicznej jest wówczas bardzo mała. • U chorych z ekspresją ER/PgR należy zastosować uzupełniającą HTH według ogólnie przyjętych zasad. <p><u>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czynniki, które decydują o wyborze leczenia chorych w stopniu IV, są m.in.: liczba, objętość i umiejscowienie zmian nowotworowych; obecność i nasilenie dolegliwości związanych z nowotworem; ekspresja ER/PgR i stan HER2 w ognisku pierwotnym i przerzutowym; czas wolny od nawrotu po pierwotnym leczeniu; dynamika rozwoju zmian nowotworowych; rodzaj pierwotnego leczenia raka piersi i odpowiedź na nie (o ile jest znana); oraz wiek i stan menopauzalny. Leczenie w stadium uogólnienia nowotworu ma charakter paliatywny, a jego głównymi celami są wydłużenie i poprawa jakości życia. • U chorych z cechą ER/PgR+ należy zawsze w pierwszej kolejności rozważyć zastosowanie HTH. Chemioterapię należy zastosować u chorych: <ul style="list-style-type: none"> – z szybką progresją nowotworu i z masywnym zajęciem narządów miękkich lub obecnością objawów wymagających uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego, zwłaszcza zajęciem OUN i lymphangitis carcinomatosa (Zapalenie naczyń chłonnych) – bez ekspresji ER lub/i PgR; – w przypadku nieuzyskania odpowiedzi na uprzednią HTH • Hormonoterapia: <ul style="list-style-type: none"> – Rodzaj HTH zależy przede wszystkim od stanu menopauzalnego chorej (według przedstawionych poniżej zasad). W wielu przypadkach chore odnoszą korzyści z sekwencyjnego leczenia. Zastosowanie HTH II i III linii jest jednak uzasadnione wyłącznie u chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź lub długotrwałą stabilizację pod wpływem I linii leczenia. Łączenie kilku metod HTH jest niecelowe, z wyjątkiem skojarzenia tamoksifenu i kastracji (chirurgicznej lub farmakologicznej), które u chorych przed menopauzą jest skuteczniejsze niż monoterapia. – W leczeniu II linii, w zależności od leczenia I linii, podaje się niesteroidowe (anastrozol lub letrozol) lub steroidowe (eksemestan) inhibitory aromatazy, tamoksyfen lub fulwestrant. W kolejnych liniach leczenia, w zależności od poprzednio zastosowanej HTH, można podać eksemestan, fulwestrant, octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu. – Nie ma jednoznacznych danych na temat optymalnego leczenia chorych z progresją po wcześniejszym leczeniu (uzupełniającym lub w okresie rozsiewu) niesteroidowym inhibitorem aromatazy. W takich

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>sytuacjach można jednak rozważyć podanie tamoksifenu lub eksemestanu. Połączenie eksemestanu z ewerolimusem (inhibitor kinazy serynowo-treoninowej mTOR) wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji nowotworu w porównaniu z wyłączną hormonoterapią (bez znamiennej wpływu na całkowity czas przeżycia). Leczenie to może być rozważane u chorych z nawrotem w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu uzupełniającego leczenia niesteroidowym inhibitorem aromatazy oraz u chorych z progresją podczas i po paliatywnej hormonoterapii tą grupą leków (należy upewnić się co do aktualnych zasad refundacji leku).</p>
NCCN 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjentki przed menopauzą powinny zostać poddane zabiegowi ablacji/supresji jajników, a następnie leczeniu według schematu terapii pacjentek po menopauzie. • U kobiet po menopauzie ze wznową lub w stadium IV hormonozależnego raka piersi jako terapię hormonalną można zastosować: <ul style="list-style-type: none"> – niesteroidowe inhibitory aromatazy: anastrozol, letrozol; – steroidowe inaktywatory aromatazy – eksemestan; – eksemestan i ewerolimus (skojarzenie może być rozważane u pacjentek spełniających kryteria włączenia do badania BOLERO-2); – palbocyklib i letrozol; – palbocyklib i fulwestrant (po progresji w trakcie lub po wcześniejszej adjuwantowanej hormonoterapii lub hormonoterapii stosowanej w uogólnieniu choroby nowotworowej); – ribocyklib i letrozol (po progresji podczas lub po wcześniejszej adjuwantowanej hormonoterapii lub hormonoterapii stosowanej w uogólnieniu choroby nowotworowej) – selektywny modulator receptora estrogenowego (fulwestrant) – tamoksyfen lub toremifen; – octan megestrolu; – fluoksymesteron; – etynyloestradiol. • U chorych z masywnym rozsiewem skutkującym niewydolnością narządów trzewnych (visceral crisis) należy rozważyć zastosowanie chemioterapii.
ASCO 2016	<p>Ogólne zalecenia dotyczące postępowania w zaawansowanym HER2-ujemnym i hormonozależnym raku piersi (lokalnie zaawansowanym/nieoperacyjnym lub przerzutowym poddanym terapii bez intencji radykalnej) wskazują, hormonoterapię jako podstawę leczenia w przypadku ekspresji receptorów steroidowych. W przypadku pacjentek z rakiem przerzutowym hormonoterapia nie jest wskazana jako terapia początkowa u chorych, u których podczas hormonoterapii adjuwantowej stwierdzono progresję w narządach trzewnych. W przypadku raka przerzutowego amerykańskie rekomendacje zalecają kontynuowanie terapii do momentu wystąpienia progresji i nie zalecają łączenia hormonoterapii z chemioterapią.</p> <p>W II linii leczenia rekomenduje się (rekomendacje dotyczą ER-dodatniego raka piersi):</p> <ul style="list-style-type: none"> • sekwencyjną terapię hormonalną u pacjentek z rakiem hormonozależnym (nie dotyczy to szybkiej progresji z uszkodzeniem narządowym); brak preferencji stosowania określonych leków • stosowanie fulwestrantu w dawce 500 mg (podawany w dniu 1., 15. i 28., a następnie co miesiąc). <p>Wytyczne ASCO wskazują także na możliwość zastosowania następujących terapii celowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eksemestanu i ewerolimusu (u kobiet, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszej terapii niesteroidowymi inhibitorami aromatazy w skojarzeniu z linią chemioterapii lub monoterapii, przed lub po leczeniu fulwestranem; odnotowano poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do monoterapii eksemestaniem); • palbocyklib podawany z fulwestranem (u kobiet, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorami aromatazy w skojarzeniu z chemioterapią lub w mono-terapii; odnotowano poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do monoterapii fulwestranem; ta terapia powinna być podawane jedynie pacjentkom bez wcześniejszej ekspozycji na inhibitory cyklozależnych kinaz 4/6). <p>Zaznaczono, że skojarzenie terapii hormonalnej z palbocyklibem charakteryzuje się większą toksycznością niż stosowanie pojedynczych preparatów hormonalnych.</p> <p>Palbocyklib powinien być podawany raz dziennie przez 21 dni w cyklu co 28 dni; wskazano na występowanie neutropenii (ang. primary toxicity). Wskazano, biorąc pod uwagę dane z badania PALOMA-3 że palbocyklib może być podawany w skojarzeniu z fulwestranem w II lub dalszej linii leczenia, włączając jedną linię chemioterapii.</p> <p>Poniżej przedstawiono schemat leczenia hormonalnego u kobiet po menopauzie z przerzutowym, hormonozależnym rakiem piersi (opracowanie wnioskodawcy na podstawie ASCO 2016).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>I linia</p> <ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszej hormonoterapii → wczesny nawrót* → NSAIs, AIs + fulwestrant, AIs + palbocyclob wczesniejsza adjuwantowa hormonoterapia → tamoksyfen <ul style="list-style-type: none"> wczesny nawrót* → NSAIs, fulwestrant, AIs + palbocyclob późny nawrót** → NSAIs, AIs + fulwestrant, AIs + palbocyclob, tamoksyfen wczesniejsza adjuwantowa hormonoterapia → inhibitory aromatazy <ul style="list-style-type: none"> wczesny nawrót* → fulwestrant ± palbocyclob, AIs + everolimus, SAls, tamoksyfen późny nawrót** → NSAIs, fulwestrant, AIs + palbocyclob, tamoksyfen <p>II linia</p> <ul style="list-style-type: none"> fulwestrant ± palbocyclob, AIs + everolimus, SAls, tamoksyfen fulwestrant ± palbocyclob, AIs + everolimus, SAls, tamoksyfen (późny nawrót) W zależności od poprzedniej terapii: fulwestrant ± palbocyclob, AIs + everolimus, SAls, tamoksyfen <p>III i dalsze linie</p> <p>terapia sekwencyjna w zależności od wcześniejszego schematu leczenia i odpowiedzi na nią: estradiol (2 mg 3 × dziennie), octan megestrolu, fluoksymesteron, ponowne wdrożenie wcześniejszej hormonoterapii</p> <p>* ≤ 12 miesięcy po terapii adjuwantowej; ** > 12 miesięcy po terapii adjuwantowej.</p>
ESMO 2016	<p>U chorych z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2-:</p> <ul style="list-style-type: none"> hormonoterapia powinna być leczeniem z wyboru u większości pacjentek (także u chorych z przerzutami w narządach trzewnych), z wyjątkiem tych z maszynym rozsiewem skutkującym niewydolnością narządów trzewnych (visceral crisis) lub podejrzeniem oporności hormonalnej (poziom dowodu 1A). dodanie everolimusu do inhibitorów aromatazy jest opcją dla pacjentek w wieku pomenopauzalnym, u których nastąpiła progresja choroby podczas terapii niesteroidowymi inhibitarami aromatazy (poziom dowodu 1B); ponadto, w skojarzeniu z everolimusem można stosować także tamoksyfen (poziom dowodu 2B); dodanie palbocyclobu do fulwestrantu, ponad I linię leczenia, u pacjentek przed, w okresie i po menopauzie, prowadzi do istotnej poprawy przeżycia bez progresji i polepszenia jakości życia (poziom dowodu 1A); brak jest pewnego, 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 + palbocyclob, inhibitory aromatazy + everolimus, tamoksyfen + everolimus, fulwestrant, octan megestrolu i estradiol (poziom dowodu 1A); u kobiet przed menopauzą przy wdrożeniu hormonoterapii konieczne jest zastosowanie supresji/ablacji jajników.
NICE 2009*	<p>Należy zauważyć, że wytyczne NICE pochodzą z 2009 r. i nie wymieniają palbocyclobu w swoich rekomendacjach.</p> <p>W rekomendacji NICE wskazano, że u pacjentów, którzy w I linii leczenia otrzymali chemioterapię, zalecane jest po jej zakończeniu podanie hormonoterapii.</p> <p>W dokumencie zarekomendowano, że u pacjentek w wieku przed- i okołomenopauzalnym, u których progresja choroby nastąpiła w trakcie wcześniejszego leczenia tamoksyfenem, należy zastosować supresję jajników.</p>

* rekomendacje zaktualizowano w 2017 r. o zalecenia w przypadku nawrotu - należy rozważyć ponowną ocenę stanu receptora estrogenowego (ER) i ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2), jeśli zmiana statusu receptora spowoduje zmianę postępowania terapeutycznego.

Zgodnie z wytycznymi (PUO/PTOK 2014, ASCO 2016, ESMO 2017, NCCN 2017) skojarzenie chemioterapii z hormonoterapią nie jest wskazane w analizowanej sytuacji klinicznej. Jako podstawową metodę leczenia zaawansowanego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych wytyczne wskazują na hormonoterapię – jest to opcja terapeutyczna obciążająca w mniejszym stopniu niż chemioterapia. Większość wytycznych zaznacza, że pacjentki przed menopauzą powinny zostać poddane zabiegowi ablacji/supresji jajników, a następnie leczeniu według schematu terapii pacjentek po menopauzie.

Polskie wytyczne wskazują, że rodzaj HTH zależy przede wszystkim od stanu menopauzalnego chorej, a w leczeniu II linii, w zależności od leczenia I linii, podaje się niesteroidowe (anastrozol lub letrozol) lub steroidowe (eksemestan) inhibitory aromatazy, tamoksyfen lub fulwestrant. Wytyczne te nie wymieniają palbocyklibu - wytyczne PTOK pochodzą z 2014 roku, a produkt leczniczy Ibrance został zarejestrowany przez EMA dopiero w 2016 roku (Podobnie wytyczne NICE z 2009 r. nie uwzględniają palbocyklibu). Wytyczne NCCN 2017 podobnie jak ASCO 2016 wskazują na możliwe zastosowanie skojarzenia palbocyklibu i fulwestrantu u kobiet po menopauzie, nieleczonych wcześniej inhibitorami cyklozależnych kinaz 4/6, IV hormonozależnego raka piersi po progresji w trakcie lub po wcześniejszej adjuwantowanej hormonoterapii lub hormonoterapii stosowanej w uogólnieniu choroby nowotworowej; wytyczne ESMO 2016 wskazują natomiast, że dodanie palbocyklibu do fulwestrantu, ponad I linię leczenia, u pacjentek przed, w okresie i po menopauzie, prowadzi do istotnej poprawy przeżycia bez progresji i polepszenia jakości życia.

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. W tabelach poniżej przedstawiono opinię dr n. med. Joanna Streb - Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej.

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
Stan przed- lub okołomenopauzalny		
Chemioterapia	40-50%	50-60%
Hormonoterapia	30-40%	40%
Stan pomenopauzalny		
Chemioterapia	50-60%	30-40%
Hormonoterapia	30-40%	100%

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

Ekspert	Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej
leki najczęściej stosowane obecnie w ramach chemioterapii	„Podobnie leki jak w I rzucie leczenia raka piersi w rozsiewie”*
leki najczęściej stosowane obecnie w ramach hormonoterapii	„letrozol, exemestan, faslodex**”

* w przypadku I linii leczenia ekspert wskazał: „W zależności od tego co otrzymała pacjentka w ramach chemioterapii uzupełniającej podawanie w kolejnych liniach leczenia leków takich jak: vinorelbina, taksany, kapecytabina, gemcytabina, pochodne platyny

** fulwestrant

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25.10.2017 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;
- 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, vinorelbinum;
- w ramach wykazu leków dostępnych na receptę (odpłatność dla pacjenta w zależności od leku) refundowane są: anastrozolum, exemestanum, goserelinum, letrozolum, leuprorelinum, medroxyprogesteronum, methotrexatum.

Wykaz refundowanych technologii znajduje się w załączniku 1.

3.6. 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, anastrozol, eksemestan i fulwestrant	<p>Wnioskodawca dokonał wyboru komparatora zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012), wytycznymi HTA (AOTMiT 2016, oraz na podstawie wytycznych praktyki klinicznej. W związku z tym, oraz „biorąc pod uwagę, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • polskie wytyczne nie zalecają łączenia różnych hormonoterapii (PUO 2014), co wyklucza jako komparator skojarzenie inhibitorów aromatazy i fulwestrantu; • polskie i zagraniczne wytyczne nie zalecają łączenie hormonoterapii z chemioterapią, ponadto pakłocybl b zaliczany jest do innej grupy leków niż cytostatyki, w związku z czym chemioterapia nie stanowi komparatora w analizowanym problemie decyzyjnym • 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 jest obecnie lekiem refundowanym w rozważanym wskazaniu w Polsce; <p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> • proponowany program lekowy (...) wyklucza pacjentów z masywnymi przerzutami do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia lub nasilonymi dolegliwościami, które nie mogą być kontrolowane innymi metodami, a więc wskazaniami do rozpoczęcia chemioterapii; <p>jako komparatory dla palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem wybrano: letrozol, anastrozol, eksemestan i fulwestrant.</p>	<p>W opinii analityków Agencji komparator wybrany poprawnie. Szczegóły pod tabelą.</p>

Komentarz analityków Agencji

Zgodnie z wytycznymi (PUO/PTOK 2014, ASCO 2016, ESMO 2017, NCCN 2017) skojarzenie chemioterapii z hormonoterapią nie jest wskazane w analizowanej sytuacji klinicznej. Jako podstawową metodę leczenia zaawansowanego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych wytyczne wskazują na hormonoterapię – jest to opcja terapeutyczna obciążająca w mniejszym stopniu niż chemioterapia.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W AKL wnioskodawcy przedstawiono przegląd, którego celem było odnalezienie badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa palbocyklibu skojarzonego z fulwestranem stosowanego u populacji wskazanej we wniosku. Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, po poprzedniej hormonoterapii	Niekontrolowane przerzuty do mózgu, objawowe przerzuty trzewne z ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu pow kłań	Uwagi przedstawiono w rozdziale 4.1.4
Interwencja	palbocyklib (125 mg) w skojarzeniu z fulwestranem (500 mg)	Palbocyklib stosowany w innej dawce niż dopuszczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.	Zgodna z wnioskiem.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> fulwestrant (500 mg), anastrozol (1 mg), letrozol (2,5 mg), eksemestan (25 mg) 	-	Nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących terapię skojarzoną palbocyklibem i fulwestranem z komparatorami dodatkowymi (tj. innymi niż fulwestrant) – z tego względu konieczne było wykonanie porównania pośredniego, charakteryzującego się niższą wiarygodnością od porównania <i>head-to-head</i> ;
Punkty końcowe	<p>Skuteczność leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite; przeżycie bez progresji choroby; obiektywna odpowiedź na leczenie; całkowita odpowiedź na leczenie; częściowa odpowiedź na leczenie; stabilizacja choroby jakość życia. <p>Bezpieczeństwo leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane. 	Publikacje, w których nie analizowano żadnego z wymienionych punktów końcowych (PFS, OS, odpowiedź na leczenie), bądź raportowano je w sposób niemożliwy do wykorzystania w ramach niniejszej analizy.	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania randomizowane, z grupą kontrolną; Analizy przeprowadzone w wybranych podgrupach pacjentów bądź analizy post hoc badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, w których oprócz wyników przedstawionych dla analizowanych subpopulacji, zawarto również wyniki (nieraportowane w głównych publikacjach) dla całkowitej populacji biorącej udział w badaniu, bądź dla subpopulacji pacjentów wyszczególnionej również w ramach niniejszej analizy. 	<ul style="list-style-type: none"> Badanie nierandomizowane, bez grupy kontrolnej*; Badania retrospektywne, analizy post hoc badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, w których przedstawiono je-dynie wyniki dla wybranych subpopulacji pacjentów, które nie zostały wyszczególnione w ramach niniejszej analizy, bądź przedstawiono wyniki stratyfikowane w zależności od określonego czynnika (np. wiek pacjentów); 	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		<ul style="list-style-type: none"> Opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania; Badania pogładowe; Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji. 	
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. 		Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy zgodnie z wytycznymi AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz w następujących bazach danych (w dniu 8 maja 2017 r.):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The CochraneLibrary,

Wnioskodawca przeszukiwał także bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych oraz nawiązał kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań.

Dodatkowo wnioskodawca dokonał przeglądu rejestrów badań klinicznych w bazach *National Institutes of Health – clinicaltrials.gov* i *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu* oraz przeszukiwał doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 13 kwietnia 2017 roku):

- 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.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne obserwacyjne, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych. Użyto prawidłowych słów kluczowych i operatorów Boole'a. Strategia objęła także inne leki hormonalne stosowane w leczeniu raka piersi, celem oceny możliwości stworzenia sieci porównania pośredniego (w tym przypadku jednak zastosowano ograniczenie na typ badania). Dopuszczano również inne dawkowanie fulwestrantu stosowane w starszych badaniach – 250 mg i 500/250 mg – celem umożliwienia domknięcia sieci porównania pośredniego, dawka 500 mg jest obecnie zalecana przez ChPL oraz wytyczne kliniczne. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

W dniu 17 października 2017 r. analitycy Agencji przeprowadzili przeszukanie weryfikacyjne głównych baz informacji medycznej (MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, The CochraneLibrary), w wyniku którego nie zidentyfikowano nowych badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Opracowania wtórne:

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono pięć odnalezionych przeglądów systematycznych, w których autorzy uwzględnili badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania palbocyklibu we wnioskowanej populacji pacjentów tj. przegląd *Chirilla 2017*, Clark 2016, Mangini 2015, Niraula 2016 oraz Rocca 2016. W ocenie wnioskodawcy najwięcej punktów (8) w skali AMSTAR uzyskała publikacja *Chirilla 2017*. W opinii analityków Agencji ocena dokonana przez wnioskodawcę jest prawidłowa. Najmniej punktów, bo jedynie 2/8 w skali AMSTAR uzyskał przegląd Clark 2016, w którym przeszukano jedynie jedną bazę danych (Pubmed) przy braku zastosowania ograniczeń czasowych, autorzy nie zgłosili konfliktu interesów oraz nie wykazali finansowania ze źródeł zewnętrznych. Przegląd Rocca 2016 oraz Mangini 2015 zostały ocenione na 3 punkty (utrata punktów w obu badaniach z powodu: wyszukiwania ograniczonego jedynie do bazy Pubmed, braku zgłoszonego konfliktu interesów przez autorów oraz braku wykazania finansowania zewnętrznego), natomiast przeglądowi Niraula 2016 analitycy w AKL wnioskodawcy przyznali 7 pkt w skali AMSTAR (utrata punktów z powodu braku zgłoszenia konfliktu interesów przez autorów przeglądu oraz braku informacji na temat finansowania). Analitycy Agencji uważają, że dokona ocena przeglądów systematycznych zaprezentowanych w AKL wnioskodawcy jest poprawna.

We wszystkich odnalezionych przeglądach uwzględniono wyniki z badania dotyczącego ocenianej technologii, tj. badania PALOMA-3, którego szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 4.2 niniejszej AWA. Autorzy wszystkich odnalezionych przeglądów wskazali, że zastosowanie palbocyklibu w połączeniu z fulwestranem skutkuje istotnym wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do monoterapii fulwestranem, odpowiednio 9,5 miesiąca vs 4,6 miesiąca, HR = 0,46 p < 0,0001 (wyniki badania PALOMA-3). Dodatkowo w przeglądzie Rocca 2016 wskazano, że pacjentki otrzymujące palbocyklib istotnie częściej uzyskiwały obiektywną odpowiedź na leczenie i korzyść kliniczną (odpowiednio p = 0,0012 i p < 0,0001), oraz w przeglądzie Niraula 2016 stwierdzono, że PFS był istotnie dłuższe zarówno w populacji chorych z przerzutami trzewnymi, jak i przerzutami innymi niż trzewne.

Opracowania pierwotne:

Porównanie bezpośrednie PAL+FUL vs FUL

Na podstawie zidentyfikowanych badań, możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego palbocyklibu skojarzonego z fulwestranem z samym fulwestranem (i placebo) u chorych na zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, które wcześniej otrzymywały terapię hormonalną – próba PALOMA-3, której wyniki zawarto w 4 publikacjach (*Turner 2015* stanowiła główną publikację badania, w której przedstawiono wyniki analizy wstępnej, w publikacji *Cristofanilli 2016* przedstawiono uaktualnione wyniki dla ostatecznej analizy, po uzyskaniu odpowiedniej liczby zdarzeń wymaganych to oceny przeżycia wolnego od progresji choroby. W publikacji *Harbeck 2016* przedstawiono punkty końcowe raportowane przez pacjentów, dotyczące oceny jakości życia, a w publikacji *Verma 2016* – szczegółową analizę bezpieczeństwa).

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa palbocyklibu skojarzonego z fulwestranem przedłożonej przez wnioskodawcę włączono:

- Badanie RCT III fazy PALOMA-3 (PAL + FUL vs PCB + FUL), do którego zidentyfikowano 4 publikacje:
 - Turner 2015 – wyniki analizy wstępnej
 - Cristofanilli 2016 – uaktualnione wyniki dla ostatecznej analizy, po uzyskaniu odpowiedniej liczby zdarzeń wymaganych do oceny przeżycia wolnego od progresji choroby
 - Verma 2016 – punkty końcowe raportowane przez pacjentów, dotyczące oceny jakości życia
 - Harbeck 2016 - szczegółowa analiza bezpieczeństwa

Przeglądy systematyczne włączone do raportu:

- Chirilla 2017 - porównanie palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem lub fulwestranem z terapią hormonalną u chorych na ABC – metaanaliza sieciowa
- Clark 2016 - ocena farmakodynamiki i zastosowania kliniczne palbocyklibu
- Mangini 2015 - ocena palbocyklibu w leczeniu hormonozależnego zaawansowanego raka piersi
- Niraula 2016 - metaanaliza wyników badań z randomizacją prowadzonych w populacji chorych z zaawansowanym rakiem piersi w perspektywie oporności na leczenie w zależności od miejsca występowania przerzutów (trzewne lub inne niż trzewne)

- Rocca 2016 - ocena miejsca osi D-CDK4/6-Rb-E2F w terapii raka piersi i hormonooporności, a także inhibitorów CDK4/6, z zwłaszcza palbocyklibu.

Porównanie pośrednie

Do porównania pośredniego w AKL wnioskodawcy włączono 12 prób klinicznych porównujących PAL+FUL z wybranymi komparatorami:

- fulwestrant w dawce 500 mg podawany raz na miesiąc [FUL 250]: PALOMA-3, CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, Zhang 2016;
- fulwestrant w dawce nasycającej (ang. loading dose) 500 mg, a następnie w dawce 250 mg, podawany raz na miesiąc [FUL 500/250]: FINDER 1, FINDER 2, EFECT, SoFEA;
- fulwestrant w dawce 250 mg, podawany raz na miesiąc [FUL 250]: CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, Zhang 2016, Trial 0020/0021, Xu 2011;
- anastrozol 1 mg, podawany codziennie [ANA 1]: Trial 0020/0021, Xu 2011, Rose 2003, Campos 2009;
- eksemestan 25 mg, podawany codziennie [EXE 25]: EFECT, SoFEA, Campos 2009;
- letrozol 2,5 mg, podawany codziennie [LET 2,5]: Rose 2003.

Szczegółowy opis badań (m.in. opis metodyki, charakterystyka populacji) znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 1.6.1. Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim.

Ograniczenia włączonych do porównania pośredniego badań wskazano w AWA w rozdziale 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy. Należy przede wszystkim zauważyć, że populacja włączona do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (nie dotyczy badania PALOMA-3) nie odpowiada w pełni populacji docelowej – nie spełnia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego. W szczególności dopuszczano włączenie do porównania pośredniego prób uwzględniających także pacjentki z nieznanym lub ujemnym statusem receptorów hormonalnych, jednak pod warunkiem, że dodatni stan receptora ER stwierdzono u większości (>50%) badanych chorych, a także chore z nieznanym lub dodatnim stanem receptora HER2 (we wszystkich badaniach poza PALOMA-3 populacja nie była selekcjonowana pod kątem tego czynnika rokowniczego). Jak zauważył wnioskodawca przyjęte założenia mogą prowadzić do pewnych ograniczeń przy wnioskowaniu z tej części analizy, jednak zaznaczyć należy, że w badaniach uwzględnianych ostatecznie w AKL znacząca większość pacjentek chorowała na raka ER+ oraz przeważnie (w badaniach, w których oceniano status HER2, tj. 4/12 badań) miała ujemny status HER2. Dodatkowo dane dotyczące okresu, w którym następowała progresja/wznowa po wcześniejszej hormonoterapii były raportowane w zróżnicowany sposób co utrudnia ocenę heterogeniczności badań względem wspomnianych charakterystyk a także wiąże się z niepewnością w zakresie spójności populacji włączonej do badań i kryteriami selekcji do programu lekowego.

Ze względu na fakt braku pełnej spójności (oraz zgodności z kryteriami wnioskowanego programu lekowego) między badaniami uwzględnionymi w ramach metaanalizy sieciowej (m.in. w zakresie populacji uwzględnionych w badaniach), porównanie pośrednie przeprowadzone z użyciem tej metody obarczone jest niepewnością, którą należy mieć na uwadze przy interpretacji uzyskanych wyników. W związku z powyższym, w niniejszej AWA skrótowo przedstawiono wyniki dotyczące analizy skuteczności PAL+FUL w porównaniu z wybranymi przez wnioskodawcę komparatorami. Pozostałe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 1.6.5. Wyniki porównania pośredniego.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PALOMA 3 (Turner 2015, Cristofanilli 2016, Harbeck 2016, Verma 2016 NCT01942135)</p> <p>Źródło finansowania: Pfizer.</p>	<p>Randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy III z podwójnym zaślepieniem w układzie grup równoległych z aktywną kontrolą.</p> <p>Randomizacja 2:1 ze stratyfikacją ze względu na brak lub obecność przerzutów trzewnych, status menopauzalny oraz ze względu na wrażliwość względem wcześniejszej terapii hormonalnej.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> nie założono z góry okresu obserwacji; w momencie analizy wstępnej mediana obserwacji wynosiła 5,6 miesięcy, natomiast w momencie analizy końcowej 8,9 miesięcy, odcięcie danych odpowiednio grudzień 2014 oraz marzec 2015.</p> <p>Typ analizy: skuteczność – populacja ITT, Bezpieczeństwo: analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, N=653.</p> <p><u>Interwencje:</u> PAL 125 + FUL 500: Pa bocyklib 125 mg qd (cykl 28 dniowy: 3 tygodnie leku, 1 tydzień przerwy) + Fulwestrant 500 mg IM co 14 dni dla pierwszych 3 iniekcji, potem co 28 dni (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki w kolejnych krokach do 100 mg, 75 mg oraz do 50 mg podawanych co 2 tygodnie z 2 tygodniową przerwą, modyfikacja dawki fulwestrantu nie była dozwolona).</p> <p>PBO + FUL 500: Placebo dopasowane do pa bocyklibu + Fulwestrant 500 mg IM co 14 dni dla pierwszych iniekcji, potem co 28 dni</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; zaawansowany rak piersi (przerzutowy lub miejscowo zaawansowany) potwierdzony histologicznie lub cytologicznie, nie podlegający resekcji lub terapii radiologicznej z intencją wyleczenia; status HER2-ujemny oceniony lokalnie w ostatnim dostępnym materiale guza (wynik testu immunohistochemicznego 0/1+, lub ujemny wynik testu hybrydyzacji <i>in situ</i> [FISH/CISH/SISH] zdefiniowany jako stosunek HER2/CEP17 < 2, lub, w przypadku bezpośredniej oceny genu, < 4 kopie HER2); ekspresja receptorów hormonalnych (ER, PgR lub obydwu) oceniona lokalnie w ostatnim dostępnym materiale (z wyjątkiem choroby ograniczonej tylko do kości) guza ($\geq 1\%$ pozytywnie wybarwionych komórek); uwzględniono kobiety zarówno przed, jak i po menopauzie; kobiety po menopauzie[^]: progresja po wcześniejszej terapii inhibitorami aromatazy: <ul style="list-style-type: none"> w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca po terapii w chorobie przerzutowej w ciągu 12 miesięcy od zakończenia lub przerwania terapii adjuwantowej; kobiety przed lub w trakcie menopauzy: progresja po wcześniejszej terapii hormonalnej: <ul style="list-style-type: none"> w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca po terapii hormonalnej w chorobie przerzutowej w ciągu 12 miesięcy od zakończenia lub przerwania terapii adjuwantowej tamoksyfenem; dozwolono 1 wcześniejszą linię chemioterapii stosowanej w chorobie zaawansowanej; nie wymagano, by kwalifikująca terapia hormonalna była ostatnim stosowanym schematem leczenia przed randomizacją, jednak wymagano by progresja nastąpiła w trakcie ostatniego leczenia stosowanego przed randomizacją; w przypadku kobiet w okresie około lub przedmenopauzalnym, wymagano terapii gosereliną (lub alternatywnym agonistą LHRH) na przynajmniej 4 tygodnie przed randomizacją (w przypadku alternatywnego agonisty, po randomizacji pacjentki musiały przejść na goserelinę); mierzalna choroba według kryteriów RECIST, lub obecność zmian w kościach (lityczne lub blastyczne), które mogły być ocenione przy użyciu obrazowania CT lub MRI; stan sprawności ECOG 0 lub 1; odpowiednia czynność narządów wewnętrznych i szpiku kostnego: <ul style="list-style-type: none"> ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) płytki krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{l}$) hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$ (90 g/l) kreatynina w osoczu $\leq 1,5 \times \text{GGN}$, lub klirens kreatyniny $\geq 60 \text{ ml/min}$ całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ($< 3 \times \text{GGN}$ w przypadku choroby Gilberta) 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite obiektywna odpowiedź na leczenie całkowita odpowiedź na leczenie częściowa odpowiedź na leczenie przeżycie 1,2 oraz 3-letnie stabilizacja choroby jakość życia profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- AST i/lub ALT $\leq 3 \times \text{GGN}$ ($\leq 5 \times \text{GGN}$ w przypadku przerzutów do wątroby) - fosfataza alkaliczna $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ ($\leq 5 \times \text{GGN}$ w przypadku przerzutów do kości lub wątroby) <u>Kryteria wyłączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> niekontrolowane przerzuty do mózgu objawowe przerzuty trzewne z ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu powłok wcześniejsza terapia schematami zawierającymi fulwestrant lub ewerolimus, inhibitory CDK lub inhibitory ścieżki PI3K/mTOR <u>Liczebność grup:</u> Pa bocyklib+Fulwestrant N=347 (analiza bezpieczeństwa N=345) Fulwestrant+Placebo N=174 (analiza bezpieczeństwa N=172) ^ kobietę uznawano za pacjentkę w wieku pomenopauzalnym jeśli miała ≥ 60 lat, obustronną ooforektoomię, lub gdy miała < 60 lat, ale nie miała miesiączki przez ≥ 12 kolejnych miesięcy, przy braku przyczyn patologicznych oraz przy stężeniach estradiolu oraz FSH w zakresach pomenopauzalnych	

Szczegółowy opis badania PALOMA-3 znajduje się w rozdziale 1.5 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 1.6 oraz 3.8 w AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Porównanie bezpośrednie

Ocenę wiarygodności badania RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (punktacja od 0 do 5). Badanie PALOMA-3 (Turner 2015, Cristofanilli 2016, Harbeck 2016, Verma 2016) oceniono na 5/5 pkt. Punkty przyznano za randomizację wraz z prawidłowym jej opisem (randomizacja centralna ze stratyfikacją), podanie informacji o utracie pacjentów z badania (analiza skuteczności – wszystkie randomizowane pacjentki; analiza bezpieczeństwa – 99,2%; żadna z chorych nie została utracona z obserwacji) oraz za podwójne zaślepienie. Analitycy Agencji uważają tę ocenę punktową za prawidłową. Ponadto wyżej wymienione badanie zostało ocenione jako typ IIA wg AOTMiT (tj. poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją).

W świetle aktualnie obowiązujących wytycznych HTA z 2016 r. wymaga się przeprowadzenia oceny badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego – Cochrane Handbook. Po przeanalizowaniu badania PALOMA-3 biorąc pod uwagę skalę Cochrane wnioskodawca stwierdził niejasne ryzyko błędu wykonania z powodu selektywnej prezentacji wyników. Większość punktów końcowych zadeklarowanych w protokole badania została oceniona i przedstawiona w głównej lub kolejnych publikacjach. Wyniki oceny jakości życia są obecnie publikowane, jak dotąd nie opublikowano jeszcze oceny jakości życia według kwestionariusza EQ-5D, która była deklarowana w protokole badania. (Wyniki kwestionariusza EQ-5D w AKL wnioskodawcy uzupełniono na podstawie danych pochodzących z bazy clinicaltrials.gov oraz z materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę, które nie były opublikowane oraz nieupublicznione).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Cochrane

Ocena w skali Cochrane	
ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niskie
ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niskie

ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu/badaczy)	Niskie
ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niskie
ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie
ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niejasne
ryzyko innych błędów	Niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących terapię skojarzoną palbocyklibem i fulwestranem z komparatorami dodatkowymi (tj. innymi niż fulwestrant) – z tego względu konieczne było wykonanie porównania pośredniego, charakteryzującego się niższą wiarygodnością od porównania head-to-head;

Ograniczenia badań włączonych do porównania pośredniego:

- trzy na 12 badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej zostały przeprowadzone w sposób niezaślepiony, a w jednym zaślepienie nie dotyczyło interwencji włączonych do metaanalizy sieciowej;
- opis metodyki części badań włączonych do porównania pośredniego był mało precyzyjny – w 6 z nich opis był niewystarczający do oceny prawidłowości przeprowadzonej randomizacji, a w 8 – niewystarczający do stwierdzenia, czy randomizacja była utajona;
- w publikacjach z 3 badań nie podano przyczyn utraty pacjentek z obserwacji (wykluczenia z analiz);
- do 7 na 12 badań włączonych do porównania pośredniego rekrutowano pacjentki z ujemnym bądź nieznanym stanem receptora estrogenowego; z dostępnych danych wynika jednak, że udział nowotworów ER-ujemnych w tych próbach był prawdopodobnie niski (z wyjątkiem badania Rose 2009 – którego ograniczenia opisano w kolejnym punkcie) – w 3 badaniach przeprowadzonych w populacji HR+ udział ten wynosił od 0,6% do 6,3%;
- w publikacjach z badań Trial 0020 i Trial 0021 nie podano dokładnych danych umożliwiających ocenę udziału chorych na raka ER+, wiadomo natomiast, że próby te w większości składały się z chorych na raka hormonowrażliwego (ER+ i/lub PgR+ lub wrażliwość na wcześniejszą HTH), stąd na podstawie charakterystyki pozostałych prób z chorymi HR+ uzasadnione jest założenie, że raki HR+ stanowiły większość;
- do analizy włączono jedno badanie, w którym udział chorych o potwierdzonej hormonowrażliwości był niższy niż 50% - do próby Rose 2003 włączano chore na raka hormonowrażliwego (ER+ i/lub PgR+) oraz chore na raka o nieznanym statusie receptorów ER i PgR (jednocześnie); nowotwory o potwierdzonym statusie HR+ stanowiły 47,7% próby, przy znacznym (> 50%) udziale pacjentek, u których stan żadnego z receptorów hormonalnych nie został oznaczony; włączenie tego badania do metaanalizy uznano jednak za niezbędne, ponieważ była to jedyna próba umożliwiająca pośrednie porównanie palbocyklibu z letrozolem;
- populacje badań porównujących hormonoterapie (tj. wszystkich badań w porównaniu sieciowym z wyjątkiem PALOMA-3) nie były selekcjonowane pod kątem nadekspresji receptora HER2 (lub jej braku), natomiast populacja badania PALOMA-3 obejmuje wyłącznie chore na raka HER2-ujemnego; charakterystyka czterech badań, w których podano informacje o rozkładzie stanu receptora HER2 wskazuje jednak na zdecydowaną przewagę chorych na raka HER2-ujemnego w analizowanej populacji (FINDER 1 - 88%, FINDER 2 - 74%, SoFEA - 59%);
- do jednego z badań (Campos 2009) rekrutowano wyłącznie chore na raka piersi z przerzutami do narządów trzewnych, przez co wyjściowe rokowanie w tym badaniu mogło odbiegać od rokowania chorych włączonych do pozostałych prób - w których uczestniczyły również pacjentki, u których nie doszło jeszcze do rozsiewu choroby (LABC - <20% prób) lub u których przerzuty nie obejmowały narządów trzewnych (ok. połowy prób);
- włączone badania charakteryzowały się zróżnicowanym udziałem pacjentek z chorobą mierzalną – w trzech badaniach obecność choroby mierzalnej stanowiła kryterium kwalifikacji, a w pozostałych – co najmniej 51% ramion;
- badania były heterogeniczne pod względem charakterystyki demograficznej – trzy z nich (FINDER 1, Zhang 2016 i Xu 2011) przeprowadzono w populacjach pojedynczych krajów azjatyckich (Japonia, Chiny);
- informacje dotyczące wcześniejszego leczenia oraz okresu, w którym następowała progresja lub wznowa po wcześniejszej hormonoterapii były raportowane w sposób zróżnicowany, co utrudnia ocenę heterogeniczności badań względem wspomnianych charakterystyk; z porównania kryteriów kwalifikacji wynika, że do wszystkich badań włączano chore w progresji lub wznowie raka piersi, po wcześniejszej hormonoterapii, która mogła być stosowana jako leczenie adjuwantowe (uzupełniające) lub jako pierwsza

linia hormonoterapii choroby zaawansowanej, natomiast wymogi dotyczące okresu, w którym następowała progresja lub wznowa były bardzo zróżnicowane;

- trzy badania odbiegały od pozostałych pod względem kryteriów kwalifikacji dotyczących wcześniejszego leczenia chemioterapią – w większości włączonych prób dozwolone było przebycie nie więcej niż jednej linii chemioterapii zaawansowanego raka piersi, natomiast do badań Trial 0020, Trial 0021 i Xu 2011 włączano również chore po dwóch wcześniejszych liniach CTH;
- w jednym z badań (CONFIRM) doszło do zmiany terapii na inną, niż przypisano w wyniku randomizacji (cross-over), dotyczyło to jednak nielicznych pacjentek (2,1% chorych z grupy, w której dozwolono zmianę leczenia), w związku z czym znaczący wpływ na wyniki jest mało prawdopodobny;
- możliwość pośredniego porównania prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych była ograniczona, z uwagi ograniczenie w publikacjach raportowania AEs o dowolnym stopniu nasilenia do zdarzeń najczęściej występujących – te zaś były odmienne dla dotychczas stosowanych hormonoterapii i ocenianego leku (palbocyklibu); stąd w badaniach porównujących hormonoterapie nie podawano np. szczegółowego profilu częstości zdarzeń hematologicznych; przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego dla wielu zdarzeń niepożądanych, w tym hematologicznych, nie było wobec tego możliwe;
- w większości włączonych badań nie podano precyzyjnej informacji na temat przeciętnego okresu obserwacji (mediany lub średniej);
- wartości HR dla PFS w badaniach FINDER-1 oraz FINDER-2 zostały obliczone na podstawie krzywych Kaplan-Meiera dostępnych w publikacjach dla tych badań, co może stanowić ograniczenie, niemniej jednak dzięki tym danym możliwe było uwzględnienie w sieci badań ocenianych eksemestan 25 mg;
- w badaniu PALOMA-3 nie przedstawiono HR dla oceny przeżycia całkowitego (zbyt mała liczba odnotowanych zdarzeń), dlatego w celu przeprowadzenia porównania pośredniego wykorzystano HR obliczony na podstawie krzywych Kaplan-Meiera odtworzonych z surowych danych dostarczonych przez Zleceniodawcę w ramach analizy ekonomicznej; w związku z tym należy mieć na uwadze że porównanie przeżycia całkowitego ma charakter orientacyjny.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu PALOMA-3 okres bez wznowy/progresji choroby definiowano jako czas od diagnozy raka piersi do pierwszego nawrotu choroby po leczeniu adjuwantowym. Nie wskazano jasno momentu wystąpienia progresji/wznowy choroby licząc od momentu rozpoczęcia bądź zakończenia hormonoterapii (brak informacji na temat hormonoterapii I rzutu).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- do próby PALOMA-3 włączano chore na raka hormonowrażliwego (ER+ i/lub PgR+), natomiast kryteria włączenia do programu dopuszczają kwalifikację wyłącznie chorych na raka ER+; niemniej udział chorych bez potwierdzonej ekspresji receptora estrogenowego w tej próbie był niski (6,3%);
- do próby PALOMA-3 włączano pacjentki w 0 i 1 stopniu sprawności, program natomiast zakłada uwzględnienie także chorych ze stopniem 2; z rozkładu stopni upośledzenia sprawności w innych próbach wynika jednak, że chore z oceną 2 mają bardzo niski udział w analizowanej populacji chorych;
- ocena efektywności klinicznej palbocyklibu względem komparatorów innych niż fulwestran opierała się na wynikach porównania pośredniego, w związku z czym wewnętrzna wiarygodność tych wyników jest niższa niż wyników porównania z fulwestranem;
- z uwagi na omówioną wyżej heterogeniczność prób klinicznych włączonych do metaanalizy sieciowej, łączna populacja pacjentek uwzględnionych w porównaniu pośrednim obejmuje pewien udział chorych, które nie spełniałyby kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego dla palbocyklibu z fulwestranem (np. omówiony wyżej, w ograniczeniach dostępnych danych, udział chorych na raka ER-, HER2+ lub u których zastosowano uprzednio >1 linię chemioterapii), co stanowi ograniczenie zewnętrznej wiarygodności wyników przeprowadzonego porównania pośredniego.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak - największe ograniczenia analizy w przypadku porównań z LET, ANA, EXE, które stanowi oparcie analizy na wynikach porównania pośredniego (w związku z czym wewnętrzna wiarygodność tych wyników jest niższa niż

wyników porównania z fulwestrantem), a także uwzględnienie w badaniach włączonych do porównania pośredniego pacjentek, które nie spełniałyby kryteriów włączenia do programu lekowego, zostały wskazane już przez wnioskodawcę.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie

Do badania *PALOMA-3* zakwalifikowane zostały pacjentki ze zdiagnozowanym ER dodatnim, HER-2 ujemnym zaawansowanym rakiem piersi (przerzutowym lub miejscowo zaawansowany) po uprzedniej hormonoterapii. W niniejszym rozdziale przedstawiono główne wyniki (OS, PFS, jakość życia, odpowiedź na leczenie) odnoszące się do populacji docelowej. Wyniki z badania *PALOMA-3* przedstawiono w ramach analizy wstępnej (data odcięcia danych 5 grudnia 2014) oraz w ramach analizy końcowej (data odcięcia danych 16 marca 2015 roku). Dodatkowo w charakterystyce produktu leczniczego dla palbocyklibu (*ChPL Ibrance 2017*) odnaleziono informacje z nowszego punktu odcięcia danych (23 października 2015 roku), które również przytoczono. W badaniu palbocyklib był podawany doustnie w dawce 125 mg codziennie w cyklu 28 dniowym (3 tygodnie leku, 1 tydzień przerwy) w skojarzeniu z 500 mg fulwestrantu poddawanym domięśniowo co 14 dni (pierwsze 3 iniekcje) a potem co 28 dni co odpowiada wnioskowanej dawce. U pacjentek przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym stosowano dodatkowo goserelinę – terapię tym lekiem rozpoczynano na przynajmniej 4 tygodnie przed randomizacją i kontynuowano w trakcie badania co 28 dni. W badaniu dozwolono modyfikowanie dawki palbocyklibu (lub odpowiadającego mu placebo) w przypadku stwierdzenia zdarzeń niepożądanych.

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Zgodnie z wynikami badania *PALOMA-3* w momencie przeprowadzania analizy wstępnej mediana okresu obserwacji wyniosła 5,6 miesięcy, a leczenie wciąż otrzymywało 35,7% osób przypisanych do grupy palbocyklibu z fulwestrantem, oraz 23,6% chorych otrzymujących fulwestrant z placebo. Stosowanie PAL+FUL w porównaniu z grupą kontrolną wskazuje na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby w ramieniu wnioskowanej technologii o 58%. Odnotowano 102 (29,4%) zdarzenia progresji lub zgonu wśród pacjentek otrzymujących palbocyklib wraz z fulwestrantem, w porównaniu do 93 (53,4%) w grupie kontrolnej. Palbocyklib istotnie wpływał na wydłużenie PFS w porównaniu do terapii samym fulwestrantem: mediana 9,2 miesięcy vs 3,8 miesięcy, HR = 0,42 przy wartości $p < 0,001$. W trakcie analizy wstępnej nie odnotowano wystarczającej liczby zgonów do przeprowadzenia analizy przeżycia. Ogółem odnotowano 28 przypadków zgonu: 19 (5,5%) w grupie otrzymującej terapię palbocyklibem wraz z fulwestrantem, oraz 9 (5,2%) w grupie otrzymującej fulwestrant i placebo. Szczegółowe wyniki dotyczące analizy wstępnej dostępne w AKL wnioskodawcy na str. 50 oraz 54.

W analizie końcowej po czasie obserwacji którego mediana wynosiła 8,9 miesiąca leczenie wciąż otrzymywało 191 (55%) pacjentek z grupy interwencji oraz 51 (29%) chorych z grupy kontrolnej. Zgodnie z wynikami badania *PALOMA-3* stosowanie palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem w porównaniu z grupą kontrolną wskazuje na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby w ramieniu wnioskowanej technologii o 54%. Mediana PFS była wyższa u pacjentek otrzymujących palbocyklib wraz z fulwestrantem niż u kobiet otrzymujących sam fulwestrant, 9,5 miesięcy vs 4,6 miesięcy.

W publikacji *Cristofanilli 2016*, prezentującej wyniki z dłuższego okresu obserwacji (odcięcie danych 16 marca 2015 roku) również nie osiągnięto wymaganej liczby zdarzeń, aby przeprowadzić analizę przeżycia odnotowując 57 zgonów (29% z wymaganych do analizy 197 zdarzeń): 36 (10,4%) w grupie otrzymującej palbocyklib z fulwestrantem oraz 21 (12,1%) w grupie otrzymującej fulwestrant wraz z placebo. Dodatkowa analiza wykonana centralnie przez zaślepioną komisję, mająca na celu weryfikację uzyskanych wyników dała podobne rezultaty: wśród 147 pacjentek z grupy interwencji mediana PFS nie została osiągnięta, natomiast wśród 64 pacjentek z grupy kontrolnej wyniosła 3,8 miesiąca, co potwierdziło wyniki analizy lokalnej: HR = 0,37 $p < 0,0001$.

Wnioskodawca w swojej analizie przedstawił także dane dotyczące przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby które uzyskał z Charakterystyki Produktu Leczniczego Ibrance (*ChPL Ibrance 2017*). Hazard względny PFS w grupie palbocyklibu w porównaniu do kontroli w zaktualizowanej ocenie przeprowadzonej 23 października 2015 roku wyniósł 0,497 (95% CI: [0,39; 0,62]) przy wartości $p < 0,000001$.

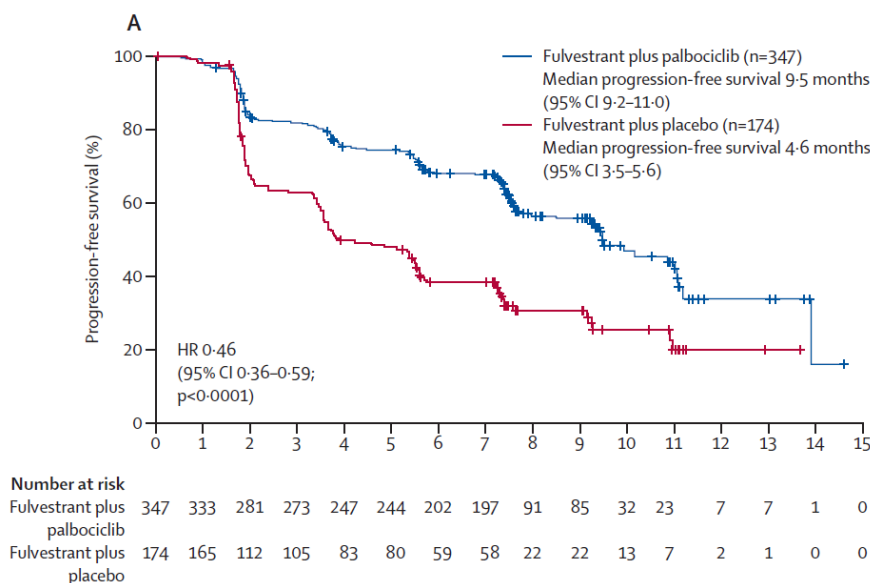
Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania PAL+FUL vs FUL

Okres analizy	Mediana [95% CI]		HR [95%CI]	wartość p
	PAL125 + FUL 500 (N = 347)	FUL 500 (N=174)		
Analiza końcowa* – ocena badacza	9,5 [9,2; 11,0]	4,6 [3,5; 5,6]	0,46 [0,36; 0,59]	< 0,0001
Analiza końcowa* - niezależna centralna ocena radiologiczna	NR	3,8 [3,4; 9,3]	0,37 [0,23; 0,59]	< 0,0001
Dane z ChPL Ibrance 2017**	11,2 [9,5; 12,9]	4,6 [3,5; 5,6]	0,49 [0,39; 0,62]	< 0,0001

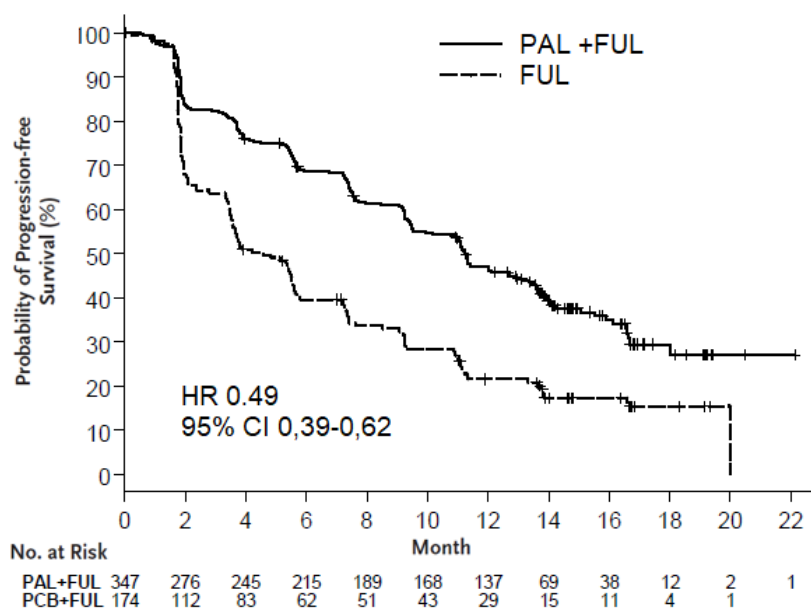
NR – not reached, nie osiągnięto;

* odcięcie danych: marzec 2015; ** odcięcie danych: 23 października 2015

Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla parametru PFS według danych z analizy końcowej – Cristofanilli 2016



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla parametru PFS na podstawie danych z ChPL Ibrance 2017



Autorzy badania przeprowadzili dodatkowo analizę hazardu względnego dla PFS w podgrupach. Wyniki analizy w podgrupach zarówno dla analizy wstępnej, jak również analizy końcowej, nie wykazały znamiennych interakcji pomiędzy ocenianymi czynnikami (status menopauzalny, umiejscowienie przerzutów, liczba ognisk nowotworu, okres wolny od choroby, liczba wcześniejszych linii terapii hormonalnej, rodzaj wcześniejszej hormonoterapii, wrażliwość na wcześniejszą hormonoterapię, charakter ostatniej terapii przed randomizacją [adjuwant/neoadjuwant, choroba przerzutowa], wcześniejsza chemioterapia, status ekspresji PIK3CA) a zastosowanym leczeniem. Wyniki były spójne we wszystkich ocenianych podgrupach, a brak istotności statystycznej w pojedynczych przypadkach wynikał z małej liczebności próby. Wyniki tej oceny dla analizy wstępnej oraz analizy końcowej znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 52-53.

Jakość życia

W AKL wnioskodawcy uwzględniono także informacje dotyczące jakości życia pacjentek, która oceniana była za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, jego modułu specyficznego dla raka piersi - EORTC QLQ-BR23 oraz kwestionariusza EQ5D. Dane zaczerpnięto z publikacji Harbek 2016, w której przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia w badaniu PALOMA-3 oraz z dodatkowych źródeł: baza *clinicaltrials.gov* oraz materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę (wyniki nieopublikowane oraz nieupublicznione). Pacjentki biorące udział w badaniu wypełniały kwestionariusze pierwszego dnia cyklu terapii, początkowo (pierwsze 4 cykle) w każdym kolejnym cyklu, a następnie co drugi (cykle 6, 8, 10 itd.) cykl oraz podczas wizyty na zakończenie leczenia. Ocenę punktów końcowych związanych z jakością życia ocenianych przez pacjentki wykonano w populacji chorych, które miały wyjściowo ocenioną jakość życia, oraz przynajmniej 1 wynik oceny w dalszej części badania, N = 335 oraz N = 166, interwencja vs kontrola (liczebność pacjentek mogła różnić się w zależności od ocenianego instrumentu, dlatego przy każdym wyniku podano dla jakiej liczebności pacjentek wykonywano obliczenia). Wyższy wynik dla skali oceniającej funkcjonowanie oraz ogólną jakość życia oznaczał poprawę, natomiast dla skali oceniających objawy choroby, wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawu.

Zgodnie z wynikami przytoczonymi w AKL wnioskodawcy na podstawie danych dostarczonych z kwestionariusza QLQ-C30 stosowanie palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem w porównaniu do samego fulwestrantu wykazało istotną statystycznie poprawę jakości życia w zakresie funkcjonowania ogólnego i emocjonalnego. Nie uzyskano istotnie statycznej poprawy w zakresie innych parametrów ocenianych w skali oceny funkcjonalnej. W przypadku parametrów ocenianych w skali dotyczącej objawów, IS różnice na korzyść wnioskowanej technologii odnotowano w zakresie: bólu, nudności i wymiotów. Dla pozostałych parametrów różnice między grupami były nieistotne statystycznie.

Tabela 15. Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30

Domena	Średnia zmiana wartości względem wartości początkowej (pkt)					
	n*	PAL + FUL (N=335)	n*	FUL (N=166)	Różnica	Wartość p
Skala oceny funkcjonalnej						
Ogólna jakość życia	334	-0,90 (14,92)	166	-4,00 (15,12)	3,10 (0,31; 5,89)	p = 0,0294
Funkcjonowanie fizyczne	334	-0,69 (12,95)	166	-1,76 (12,78)	1,06 (-1,34; 3,46)	p = 0,3845
Funkcjonowanie w rolach życiowych	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
Skala objawowa						
Zmęczenie	334	b.d.	166	b.d.	-1,5 (-4,5; 1,5)	b.d.
Nudności i wymioty	335	b.d.	166	b.d.	-2,5 (-4,8; -0,2)	p = 0,0369
Ból	335	b.d.	166	b.d.	-5,3 (-8,5; -2,1)	p = 0,0011
Duszności	334	b.d.	166	b.d.	-0,5 (-3,7; 2,8)	b.d.

Domena	Średnia zmiana wartości względem wartości początkowej (pkt)					
	n*	PAL + FUL (N=335)	n*	FUL (N=166)	Różnica	Wartość p
Bezsenna	335	b.d.	166	b.d.	-2,0 (-5,5; 1,6)	b.d.
Utrata apetytu	335	b.d.	166	b.d.	-0,6 (-4,1; 2,9)	b.d.
Zaparcia	33	b.d.	166	b.d.	0,7 (-2,5; 3,9)	b.d.
Biegunka	332	b.d.	166	b.d.	-0,6 (-2,8; 1,7)	b.d.
Trudności finansowe	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0,3 (-3,1; 3,6)	b.d.

b.d. – brak danych; n* - liczebność pacjentek mogła różnić się w zależności od ocenianego instrumentu, dlatego przy każdym wyn ku podano dla jakiej liczebności pacjentek wykonywano obliczenia

QLQ-BR23

Wnioskodawca w swojej analizie przedstawił także wyniki kwestionariusza QLQ-BR23, dostosowanego do oceny jakości życia u pacjentek z rakiem piersi. Zgodnie z wynikami przytoczonymi w AKL wnioskodawcy w większości ocenianych parametrów nie uzyskano różnic IS. Stosowanie skojarzenia PAL+FUL w porównaniu do FUL w monoterapii wykazało istotnie statystycznie pogorszenie jakości życia jedynie w zakresie dyskomfortu związanego z utratą włosów. Należy zaznaczyć, że oceny tego parametru dokonano wyłącznie u chorych, u których wystąpiła utrata włosów (104 vs 55, interwencja vs kontrola).

Tabela 16. Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-BR23

Domena	Średnia zmiana wartości względem wartości początkowej (pkt)					
	n*	PAL + FUL (N=335)	n*	FUL (N=166)	Różnica	Wartość p
Skala oceny funkcjonalnej						
postrzeganie własnego ciała	333	-0,90 (14,92)	166	-4,00 (15,12)	2,3 (-0,7; 5,2)	b.d.
funkcjonowanie seksualne	321	-0,69 (12,95)	166	-1,76 (12,78)	-0,8 (-3,1; 1,6)	b.d.
satysfakcja z życia seksualnego	141	-1,85 (17,70)	64	-3,75 (18,56)	1,4 (-4,4; 7,3)	b.d.
postrzeganie przyszłości	333	2,69 (14,92)	165	-1,94 (15,45)	3,6 (-0,5; 7,6)	b.d.
Skala objawowa						
zdarzenia niepożądane przy terapii ogólnoustrojowej	335	b.d.	166	b.d.	0,4 (-1,6; 2,3)	b.d.
objawy ze strony piersi	330	b.d.	166	b.d.	-0,9 (-2,6; 0,7)	b.d.
objawy ze strony ramion	334	b.d.	166	b.d.	-0,2 (-2,6; 2,2)	b.d.
dyskomfort związany z utratą włosów	104	2,9 (b.d.)	55	-6,0 (b.d.)	8,9 (1,1; 16,6);	p = 0,0255

b.d. – brak danych; n* - liczebność pacjentek mogła różnić się w zależności od ocenianego instrumentu, dlatego przy każdym wyniku podano dla jakiej liczebności pacjentek wykonywano obliczenia

EQ5D

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




Ocenę jakości życia przeprowadzono dla obu wersji kwestionariusza oddzielnie dla grupy leczonej palbocyklib + fulwestrant i grupy fulwestrant (+placebo). Pomiaru 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. W przypadku wyników wg kwestionariusza EuroQoL 5D różnica między grupami była znamieną statystycznie, na korzyść palbocyklibu. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki badania PALOMA-3 w zakresie oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D*

Punkt końcowy	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej		RR (95% CI)	Wartość p
	PAL+FUL	FUL		
jakości życia według kwestionariusza <i>EuroQoL 5D</i>	0,006 [-0,01; 0,03]	0,031 [-0,06; 0,00]	0,037 [0,00; 0,07]	p = 0,0308
jakości życia według kwestionariusza <i>EQ-5D Visual Analog Scale (VAS)</i> .	-1,8 [-3,3; -0,3]	-2,6 [-4,8; -0,4]	0,8 [-1,9; 3,5]	p = 0,5523

*dane ze strony <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01942135?sect=Xkl0156&-view=record>

Tabela 18. Wyniki badania PALOMA-3 w zakresie oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D*

Punkt końcowy	PAL+FUL	FUL	średnia z dwóch grup w momencie zakończenia leczenia (95% CI)
Użyteczność			

* Wyniki nieopublikowane oraz nieupublicznione, udostępnione przez wnioskodawcę.

Czas do pogorszenia jakości życia oraz odczuwanego bólu

Uzyskane wyniki świadczą o mniejszym ryzyku pogorszenia jakości życia w danym czasie po zastosowaniu palbocyklibu (HR=0,641 (95% CI:0,45; 0,91)). Ponadto, ryzyko pogorszenia odczuwanego bólu w danym czasie było znacząco niższe u chorych leczonych palbocyklibem i fulwestrantem, w porównaniu do samego fulwestrantu: HR = 0,642 (95% CI: 0,487; 0,846). Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Czas do pogorszenia jakości życia oraz odczuwanego bólu

Domena	Liczba zdarzeń						HR (95% CI)	Wartość p
	N	PAL + FUL (n%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	FUL (n%)	Mediana (95% CI) [mies.]		
Pogorszenie jakości życia	335	80 (23,9%)	NR	166	52 (31,3%)	NR [5,7;NR]	0,641 (0,45; 0,91)	0,0065
Pogorszenie odczuwanego bólu	335	131 (39,1%)	8,0 (5,6; NR)	166	83 (50,0%)	2,8 (2,3; 5,4)	0,642 (0,48; 0,84)	<0,001

Odpowiedź na leczenie

Zgodnie z wynikami analizy końcowej badania PALOMA-3, które zostały przedstawione w publikacji *Cristofanilli 2016* wśród pacjentek z populacji ITT odsetek osób w grupie PAL + FUL, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie był o 10,4 % wyższy niż w grupie FUL (19% vs 8,6%). Prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie było ponad dwukrotnie wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej. Wynik ten był istotny statystycznie. Progresja choroby występowała około dwukrotnie rzadziej u kobiet otrzymujących terapię z palbocyklibem (19,0% vs 37,7%), natomiast u niewielkiego odsetka pacjentek (3,0% w grupie interwencji oraz 4,3% w grupie kontroli) nie udało się określić odpowiedzi na leczenie.

Analiza w populacji pacjentek z chorobą mierzalną wykazała bardzo zbliżone wyniki do analizy w populacji ITT, z prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi obiektywnej ponad dwukrotnie wyższym w grupie chorych leczonych palbocyklibem i fulwestrantem: RB = 2,27 (95% CI: 1,34; 3,82). Stabilizację choroby odnotowano u 61,4 % pacjentek z grupy badanej w porównaniu do 54% w grupie kontrolnej. Progresja choroby nastąpiła w ocenianej interwencji u 58 pacjentek co stanowiło 16,7%, oraz u 57 pacjentek z grupy kontrolnej które stanowiły 32,8% tej grupy. Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Ocena odpowiedzi na leczenie - analiza końcowa PALOMA-3

Punkt końcowy	PAL + FUL n/N (%)	FUL n/N (%)	PAL + FUL vs. FUL	
			RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
populacja ITT				
Obiektywna odpowiedź	66/347(19)	15/174 (8,6)	2,21 (1,30; 3,75) p = 0,0034	RD = 0,10 (0,05; 0,16) NNT = 10 (7; 23) p = 0,0005
Odpowiedź całkowita	0/347 (0)	4/174 (2,3)	0,06 (0,00; 1,03) p = 0,0525	RD = -0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0582
Odpowiedź częściowa	66/347 (19)	11/174 (6,3)	3,01 (1,63; 5,55) p = 0,0004	RD = 0,13 (0,07; 0,18) NNT = 8 (6; 14) p < 0,0001
Choroba stabilna	213/347 (61,4)	94/174 (54)	-	-
Progresja choroby	58/347 (16,7)	57/174 (32,8)	0,51 (0,37; 0,70) p < 0,0001	RD = -0,16 (-0,24; -0,08) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001
Nieokreślona odpowiedź	10/347 (2,9)	8/174 (4,6)	-	-
populacja z mierzalną chorobą				
Obiektywna odpowiedź	66/238(24,6)	15/138 (10,9)	2,27 (1,34; 3,82) p = 0,0021	0,14 (0,06; 0,21) NNT = 8 (5; 16) p = 0,0002
Odpowiedź całkowita	0/238 (0)	4/138 (2,9)	0,06 (0,00; 1,06) p = 0,0547	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0572
Odpowiedź częściowa	66/238(24,6)	11/138 (8)	3,09 (1,69; 5,65) p = 0,0003	0,17 (0,10; 0,24) NNT = 7 (5; 11) p < 0,0001
Choroba stabilna	143/238 (53,4)	65/138(47,1)	-	-
Progresja choroby	51/238 (19)	52/138 (37,7)	0,51 (0,36; 0,70) p < 0,0001	-0,19 (-0,28; -0,09) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001
Nieokreślona odpowiedź	8/238 (3)	6/138 (4,3)	-	-

W analizie wnioskodawcy przedstawiono także zaktualizowane dane z ostatniego dostępnego okresu (odcięcie 23 października 2015 r., ChPL Ibrance 2017), które potwierdziły wyniki wcześniejszych analiz, zarówno w populacji ITT, jak i w podgrupie pacjentek z chorobą mierzalną. Wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 21. Ocena odpowiedzi na leczenie - dane na podstawie ChPL Ibrance 2017 (odcięcie danych 23.10.2015)

Punkt końcowy	PAL + FUL n/N (%)	FUL n/N (%)	PAL + FUL vs. FUL	
			RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Obiektywna odpowiedź, populacja ITT	73/347 (21%)	15/174 (8,6%)	2,44 (1,44; 4,13) p = 0,0009	RD = 0,12 (0,06; 0,18) NNH = 9 (6; 16) p < 0,0001
Obiektywna odpowiedź, populacja z mierzalną chorobą	73/268 (27,3%)	15/138(10,9%)	2,51 (1,50; 4,20) p = 0,0005	RD = 0,16 (0,09; 0,24) NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001

Utrata pacjentów z badania

Analiza końcowa wykazała, że w obu grupach najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia była progresja choroby (81,8% vs 88,4%), a w dalszej kolejności zdarzenia niepożądane (9,1% vs 2,5%), pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (5,2% vs 3,3%) oraz wycofanie zgody na udział w badaniu (2,6% vs 2,5%).

Tabela 22. Przerwanie terapii dla porównania PAL+FUL vs FUL u pacjentek z rakiem piersi

Przerwanie terapii	PAL+FUL n/N (%)	FUL n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Ogółem	154/345 (44,6%)	121/172 (70,3%)	0,63 [0,54; 0,74]	-0,26 [b.d.]
Z powodu progresji	126/345 (81,8%)	107/172 (88,4%)	0,59 [0,49; 0,70]	-0,06 [b.d.]
Z powodu AEs	14/345 (9,1%)	3/172 (2,5%)	2,33 [0,68; 7,99]	0,06 [b.d.]
Odmowa dalszego leczenia (z powodów innych niż AEs)	1/345 (0,6%)	2/172 (1,7%)	0,12 [0,01; 1,11]	-0,01 [b.d.]
Z powodu zgonu	0/345 (0,0%)	1/172 (0,8%)	b.d.	b.d.
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia	8/345 (5,2%)	4/172 (3,3%)	1,00 [0,30; 3,27]	0,02 [b.d.]
Wycofanie zgody na udział w badaniu	4/345 (2,6%)	3/172 (2,5%)	0,66 [0,15; 2,94]	0,001 [b.d.]
Inne przyczyny	1/345 (0,6%)	1 /172 (0,8%)	0,50 [0,03; 7,92]	-0,002 [b.d.]

Porównanie pośrednie

Oszacowane wartości HR wskazywały na brak IS różnic w przeżyciu całkowitym nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy palbocyklibem a komparatorami). Szczegółowe wyniki w tabeli poniżej.

W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) HR wskazywał na istotnie korzystny efekt palbocyklibu w porównaniu ze wszystkimi analizowanymi komparatorami. W porównaniu z FUL 500 mg, stosowanie PAL+FUL wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji choroby o 54%, HR=0,46 (95% CrI: 0,36; 0,59), w porównaniu z ANA1 mg o 64%, HR=0,36 (95% CrI: 0,27; 0,50) oraz EME 25 mg, o 70%, HR=0,30 (95% CrI: 0,17; 0,54).

Szansa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) była około 2,5 razy wyższa po zastosowaniu schematu PAL+ FUL500 mg, w porównaniu do samego FUL500 mg: OR 2,55 (95% CrI: 1,43; 4,72), oraz prawie 3 razy wyższa w porównaniu z ANA, OR=2,87 (95% CrI: 1,35; 6,32) i prawie 4 razy wyższa w porównaniu z EXE 25 mg, OR=3,86 (95% CrI: 1,48; 10,16). W porównaniu z LET 2,5 mg wynik wskazywał na brak IS różnic między porównywanymi grupami, OR=1,71 (95% CrI: 0,71; 4,13).

Szansa uzyskania korzyści klinicznej po zastosowaniu schematu PAL+FUL była większa, niż w przypadku pozostałych ocenianych technologii: OR=2,17 (95% CrI: 1,39; 3,42) dla porównania PAL+FUL z fulwestrantem 500 mg, OR=2,92 (95% CrI: 1,87; 4,60) w porównaniu z anastrozolem 1 mg, OR=2,26 (95% CrI: 1,25; 4,12) w porównaniu z eksemestanem 25 mg oraz OR=2,36 (95% CrI: 1,34; 4,12) w porównaniu z letrozolem 2,5 mg.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – porównanie pośrednie[^]

PAL+FUL versus	średnia HR (95% CrI)
Przeżycie całkowite (OS)&	
FUL 500	1,06 (0,48; 2,34)*
ANA 1	0,88 (0,39; 2,00)
LET 2,5	0,93 (0,40; 2,17)
Czas wolny od progresji choroby (PFS)**	
FUL 500	0,46 (0,36; 0,59)
ANA 1	0,36 (0,27; 0,50)
EXE 25	0,30 (0,17; 0,54)

PAL+FUL versus	średnia HR (95% CrI)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	
FUL 500	2,55 (1,43; 4,72)
ANA 1	2,87 (1,35; 6,32)
EXE 25	3,86 (1,48; 10,16)
LET 2,5	1,71 (0,71; 4,13)
Korzyść kliniczna (CBR)	
FUL 500	2,17 (1,39; 3,42)
ANA 1	2,92 (1,87; 4,60)
EXE 25	2,26 (1,25; 4,12)
LET 2,5	2,36 (1,34; 4,12)

^ W tabeli przedstawiono wyniki przy uwzględnieniu modelu efektów stałych (w większości przypadków model efektów stałych był lepiej dopasowany - wartość wskaźnika DIC była niższa niż w przypadku modelu efektów losowych).

& W przypadku wyników porównania pośredniego dla OS model efektów losowych był nieco lepiej dopasowany do analizowanych danych (niższa wartość parametru DIC) jednak, jak wskazano w AKL wnioskodawcy, z uwagi na duży rozrzut obserwowanych wyników w modelu efektów losowych wnioskowanie na podstawie tych wyników może być obciążone dużym błędem, dlatego za bardziej wiarygodny uznano model efektów stałych. Należy jednak zaznaczyć, że w żadnym z rozpatrywanych modeli.

* Wartość HR wskazana w AKL wnioskodawcy obliczona na podstawie krzywych Kaplana-Meiera, odtworzonych z danych dla indywidualnych pacjentek, pochodzących z modelu ekonomicznego (dane niepublikowane, dostarczone przez Zleceniodawcę analizy).

** W AKL wnioskodawcy zaznaczono, że w obliczeniach nie uwzględniono próby Rose 2003 (porównanie z LET), gdyż w publikacji ani nie przedstawiono w niej HR dla przeżycia wolnego od progresji, ani nie przedstawiono odpowiednich danych niezbędnych do oszacowania HR.

W celu przetestowania wpływu przyjętych założeń na wyniki porównania pośredniego wnioskodawca dodatkowo przeprowadził dwie analizy wrażliwości. W pierwszej z nich sprawdzono, jak zmieniają się wyniki analizy głównej dla PFS, ORR oraz CBR przy wykorzystaniu danych dla badania PALOMA-3 z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (odcięcie danych 23 października 2015 r), na podstawie danych z ChPL Ibrance 2017. W drugiej analizie wrażliwości przeprowadzonej dla oceny ORR oraz CBR, sprawdzono jak na wyniki porównania wpłynie przeliczenie wyników na populację pacjentek z chorobą mierzalną (w przypadku braku bezpośredniego wyniku w takiej populacji, założono taką samą liczbę pacjentek z daną odpowiedzią jak w populacji ITT, przeliczając odsetek na podgrupę z chorobą mierzalną).

W analizie wrażliwości uzyskane wyniki były bardzo zbliżone do analizy głównej i w każdym z przeprowadzonych porównań wykazano: znamienne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu po zastosowaniu palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem 500 mg oraz zwiększenie szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do większości komparatorów, z wyjątkiem porównania z letrozolem. W przypadku oceny korzyści klinicznej (CBR) wyniki analizy wrażliwości nr 1 były zgodne z wynikami głównej, natomiast w analizie wrażliwości nr 2 (przeliczono odsetki chorych uzyskujących CBR na populację z chorobą mierzalną), w odróżnieniu do analizy głównej, modelem lepiej dopasowanym był model random, gdzie w przypadku wszystkich porównań nie stwierdzono IS wyników (w modelu efektów stałych wynik dla porównania z fulwestrantem 500 mg nie był znamienne statystycznie).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki badania PALOMA-3 dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w dwóch analizach – wstępnej (Turner 2015, która zawierała dane zebrane do 5 grudnia 2014), oraz końcowej (przedstawione w dwóch publikacjach Verma 2016 i Cristofanilli 2016 z datą odcięcia danych do 16 marca 2015 r.).

W dłuższym okresie obserwacji (odcięcie danych 16 marca 2015) odsetek pacjentek z jakimikolwiek zdarzeniami niepożądanymi bez względu na stopień uległ zwiększeniu do 99% w grupie interwencji oraz 90% w grupie kontroli, a zdarzeń w 3. lub 4. stopniu ciężkości - do odpowiednio 73% i 22%. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem bez względu na stopień oraz tych w 3 lub 4 stopniu wyniosło odpowiednio 1,10 oraz 3,31.

W analizie końcowej nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych między grupą interwencji, a kontrolą. Najczęściej obserwowanym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia, która wystąpiła u 80,9% pacjentek z grupy interwencji w porównaniu do 3,5% w kontroli, co przekładało się na ponad 20-krotny wzrost ryzyka wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego w grupie interwencji. Stosowanie palbocyklibu wraz z fulwestrantem w porównaniu z samym fulwestrantem wiąże się z

istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpieniem pozostałych AE hematologicznych bez względu na stopień nasilenia.

Istotnie statystycznie hematologiczne AE o wyższym stopniu nasilenia, które występowały częściej w grupie badanej to neutropenia (62% vs 0,6%) oraz leukopenia (2,6% vs 0,6%).

Najczęściej stwierdzanymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia (41,7% vs 30,2%, interwencja vs kontrola) oraz zmęczenie (39,1% vs 28,5%). Ryzyko wystąpienia w przypadku obu tych zdarzeń było znamienne wyższe w grupie interwencji w porównaniu do kontroli. Z pozostałych zdarzeń niepożądanych łysienie, utrata apetytu, wysypka, zapalenie jamy ustnej oraz gorączka były stwierdzane istotnie częściej w grupie interwencji. Ból w klatce piersiowej oraz hiperkaliemia były z kolei obserwowane znacznie rzadziej u chorych otrzymujących palbocyklib z fulwestranem, w porównaniu do samego fulwestrantu odpowiednio 2,3% vs 6,4% oraz 0,3% vs 2,9%. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu ciężkości obserwowano rzadko - ich częstość nie przekroczyła 3% w żadnej z analizowanych grup. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi przedstawionymi w ramach analizy były zakażenia (2,0% vs 2,9%) oraz zmęczenie (2,3% vs 1,2%). W publikacji *Cristofanilli 2016*, prezentującej wyniki końcowej analizy, odsetek chorych przerywających leczenie w grupie interwencji wzrósł do 4,1%, natomiast w grupie kontrolnej pozostał bez zmian, jednak ryzyko przerwania leczenia wciąż nie różniło się znamienne między analizowanymi grupami. W okresie 28 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku, nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu wynikającego z toksyczności związanej z leczeniem. Odnotowano jednak 5 (1,4%) zdarzeń niepożądanych 5. stopnia (zgon) w grupie interwencji, nie związanych ze stosowanym leczeniem. Szczegółowe wyniki dotyczące występowania ZN ogółem, ciężkich ZN, prowadzących do przerwania terapii lub zgonu, a także poszczególne ZN występujące u $\geq 20\%$ chorych przedstawiono w tabelach poniżej:

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz w stopniach 3-5 - wyniki analizy końcowej

Punkt końcowy	Ogółem				Ciężkie AE			
	PAL+FUL n/N (%)	FUL n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PAL+FUL n/N (%)	FUL n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
AE ogółem	242/345 (99%)	155/172 (90%)	1,10 [1,05; 1,16]	0,09 [0,04; 0,14] NNH = 12 [8; 23]	44/345 (12,8%)	30/172 (17,4%)	0,73 [0,48; 1,12]	-0,05 [-0,11; 0,02]
AE 3;4 stopnia	x	x	x	x	252/345 (73%)	38/172 (22%)	3,31 [2,48; 4,41]	0,51 [0,43; 0,59] NNH = 2 [2; 3]
AE prowadzące do przerwania terapii	147/345 (4,1%)	3/172 (1,7%)	2,33 [0,68; 7,99]	0,02 [-0,01; 0,05]	x	x	x	x
AE prowadzące do zgonu	0/345 (0,0%)	1/172 (1,0%)	0,17 [0,01; 4,07]	-0,01 [-0,02; 0,01]	x	x	x	x

Tabela 25. Szczegółowe zdarzenia - wyniki analizy końcowej - występujące u $\geq 20\%$ pacjentów w grupie

Punkt końcowy	Ogółem				Ciężkie AE			
	PAL+FUL n/N (%)	FUL n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	PAL+FUL n/N (%)	FUL n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane								
Zakażenia	144/345 (41,7%)	52/172 (30,2%)	1,38 [1,07; 1,79]	0,12 [0,03; 0,20] NNH = 9 [5; 35]	7/345 (2%)	5/172 (2,9%)	0,70 [0,22; 2,17]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Zmęczenie	135/345 (39,1%)	49/172 (28,5%)	1,37 [1,05; 1,80]	0,11 [0,02; 0,19] NNH = 10 [6; 47]	8/345 (2,3%)	2/172 (1,2%)	1,99 [0,43; 9,29]	0,01 [-0,02; 0,01]

Punkt końcowy	Ogółem				Ciężkie AE			
	PAL+FUL n/N (%)	FUL n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNH [95% CI]	PAL+FUL n/N (%)	FUL n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Nudności	112/345 (32,5%)	47/172 (27,3%)	1,19 [0,89; 1,58]	0,05 [-0,03; 0,13]	0/345 (0%)	1/172 (0,6%)	0,17 [0,01; 4,07]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Ból głowy	80/345 (23,2%)	33/172 (19,2%)	1,21 [0,84; 1,74]	0,04 [-0,03; 0,11]	2/345 (0,6%)	0/172 (0%)	2,50 [0,12; 51,79]	0,01 [-0,01; 0,02]
Biegunka	74/345 (21,4%)	32/172 (18,6%)	1,15 [0,79; 1,67]	0,03 [-0,04; 0,10]	0/345 (0%)	1/172 (0,6%)	0,17 [0,01; 4,07]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Hematologiczne zdarzenia niepożądane								
Neutropenia	279/345 (80,9%)	6/172 (3,5%)	23,18 [10,55; 50,97]	0,77 [0,72; 0,82] NNH = 2 [2; 2]	223/345 (64,6%)	1/172 (0,6%)	111,18 [15,73; 785,99]	0,64 [0,59; 0,69] NNH = 2 [2; 2]
Niedokrwistość	96/345 (27,8%)	19/172 (11%)	2,52 [1,60; 3,98]	0,17 [0,10; 0,23] NNH = 6 [5; 10]	10/345 (2,9%)	3/172 (1,7%)	1,66 [0,46; 5,96]	0,01 [-0,01; 0,04]
Leukopenia	171/345 (49,6%)	7/172 (4,1%)	12,18 [5,85; 25,36]	0,45 [0,39; 0,52] NNH = 3 [2; 3]	95/345 (27,5%)	2/172 (1,2%)	23,68 [5,91; 94,93]	0,26 [0,21; 0,31] NNH = 4 [4; 5]
Trombocytopenia	73/345 (21,2%)	0/172 (0%)	73,50 [4,58; 1179,1]	0,21 [0,17; 0,26] NNH = 5 [4; 6]	8/345 (2,3%)	0/172 (0%)	8,50 [0,49; 146,41]	0,02 [0,01; 0,04]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Ibrance (data ostatniej aktualizacji: 03/05/2017)

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających palbocyklik zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); Bardzo rzadko ($< 1/10000$); Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Według karty charakterystyki produktu leczniczego profil bezpieczeństwa stosowania palbocykliku oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 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 fulwestranem) w randomizowanych badaniach klinicznych. Do najczęściej występujących działań niepożądanych ($> 20\%$) podczas stosowania palbocykliku 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 palbocykliku w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmęczenie i zakażenia. Dawkę leku zmniejszono lub zmodyfikowano z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego. U 34,4% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Ibrance w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych. Natomiast stosowanie produktu leczniczego trwale przerwano z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego u 4,1% pacjentów otrzymujących palbocyklik w randomizowanych badaniach klinicznych. Dodatkowo w charakterystyce produktu leczniczego wskazano na brak danych odnośnie stosowania palbocykliku przez kobiety w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Z tego względu produkt leczniczy Ibrance nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Dodatkowo w ChPL przedstawiono także informacje na temat

karmienia piersią w okresie przyjmowania produktu IBRANCE. Ani u ludzi, ani na zwierzętach nie przeprowadzono badań oceniających wpływ palbocyklibu na wytwarzanie mleka, obecność palbocyklibu w mleku ludzkim i wpływ palbocyklibu na dziecko karmione piersią. Nie wiadomo, czy palbocyklib przenika do mleka ludzkiego. Pacjentki otrzymujące palbocyklib nie powinny karmić piersią. W ChPL odnotowano także, że przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IBRANCE mężczyźni powinni rozważyć przechowywanie nasienia.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA, MHRA

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

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%).

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie PALOMA-3 porównujące skuteczność i bezpieczeństwo palbocyklibu skojarzonego z fulwestranem w dawce Palbocyklib 125 mg + Fulwestrant 500 mg ze samym fulwestranem u Pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, po uprzedniej hormonoterapii oraz 5 przeglądów systematycznych, w których autorzy uwzględnili badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania palbocyklibu we wnioskowanej populacji pacjentów tj. przegląd *Chirilla 2017*, Clark 2016, Mangini 2015, Niraula2016 oraz Rocca 2016.

Interpretując uzyskane w AKL wnioskodawcy wyniki należy mieć na uwadze, że do próby PALOMA-3 włączano chore na raka hormonowrażliwego (ER+ i/lub PgR+), natomiast kryteria włączenia do programu dopuszczają kwalifikację wyłącznie chorych na raka ER+; (niemniej udział chorych bez potwierdzonej ekspresji receptora estrogenowego w tej próbie był niski - 6,3%) oraz włączano pacjentki w 0 i 1 stopniu sprawności, program natomiast zakłada uwzględnienie także chorych ze stopniem 2; z rozkładu stopni upośledzenia sprawności w innych próbach wynika jednak, że chore z oceną 2 mają bardzo niski udział w analizowanej populacji chorych. Dodatkowo ocena efektywności klinicznej palbocyklibu względem komparatorów innych niż fulwestrant opierała się na wynikach porównania pośredniego, w związku z czym wewnętrzna wiarygodność tych wyników jest niższa niż wyników porównania z fulwestranem

Z uwagi na heterogeniczność prób klinicznych włączonych do metaanalizy sieciowej, np. pod względem populacji pacjentek uwzględnionych w porównaniu pośrednim, która obejmuje pewien udział chorych, które nie spełniałyby kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego dla palbocyklibu z fulwestranem (np. omówiony wyżej, w ograniczeniach dostępnych danych, udział chorych na raka ER-, HER2+ lub u których zastosowano uprzednio >1 linię chemioterapii), co stanowi ograniczenie zewnętrznej wiarygodności wyników przeprowadzonego porównania pośredniego.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. 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 efektywności kosztów stosowania palbocyklibu (PAL) w skojarzeniu z fulwestrantem (FUL) w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi (wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub przerzuty odległe), 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+FUL z FUL. W ramach dodatkowej analizy przedstawiono porównania PAL+FUL vs. LET, 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 trzecią linię leczenia lub BSC.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

PALOMA-3 dla porównania PAL+FUL vs. FUL. Porównania z pozostałymi komparatorami na podstawie porównań pośrednich.

Uwzględnione koszty

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

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności z badania PALOMA-3 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+FUL vs. FUL. Wyniki analiz dodatkowych dotyczących porównań z LET, ANA i EXE w oparciu o porównania pośrednie znajdują się na ss. 110-113 AE. Oszacowane ICUR wynoszą od [] do [] zł z RSS i od 323 do 428 tys. zł bez RSS, przy czym zmiana perspektywy ma pomijalnie mały wpływ na wynik.

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	PAL+FUL	FUL
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 150 151 z RSS: [REDACTED]	54 085
Koszt inkrementalny [zł]	bez RSS: 96 066 z RSS: [REDACTED]	
Efekt [QALY]	1,753	1,546
Efekt inkrementalny [QALY]	0,207	
ICUR [zł/QALY]	bez RSS: 463 644 z RSS: [REDACTED]	
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 148 987 z RSS: [REDACTED]	52 814
Koszt inkrementalny [zł]	bez RSS: 96 173 z RSS: [REDACTED]	
Efekt [QALY]	1,753	1,546
Efekt inkrementalny [QALY]	0,207	
ICUR [zł/QALY]	bez RSS: 464 163 z RSS: [REDACTED]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PAL+FUL w miejsce FUL jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł 464 tys. zł bez RSS oraz [REDACTED] zł z RSS z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta). ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 464 tys. zł bez RSS i [REDACTED] zł z RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Warto odnotować, że w analizie podstawowej wnioskodawcy założono brak różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy PAL+FUL i FUL.

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 [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta). Oszacowana cena progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy (s. 27 AE) RSS należy traktować jako propozycję [REDACTED]. W opinii wnioskodawcy oszacowanie cen progowych z RSS jest niezasadne.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

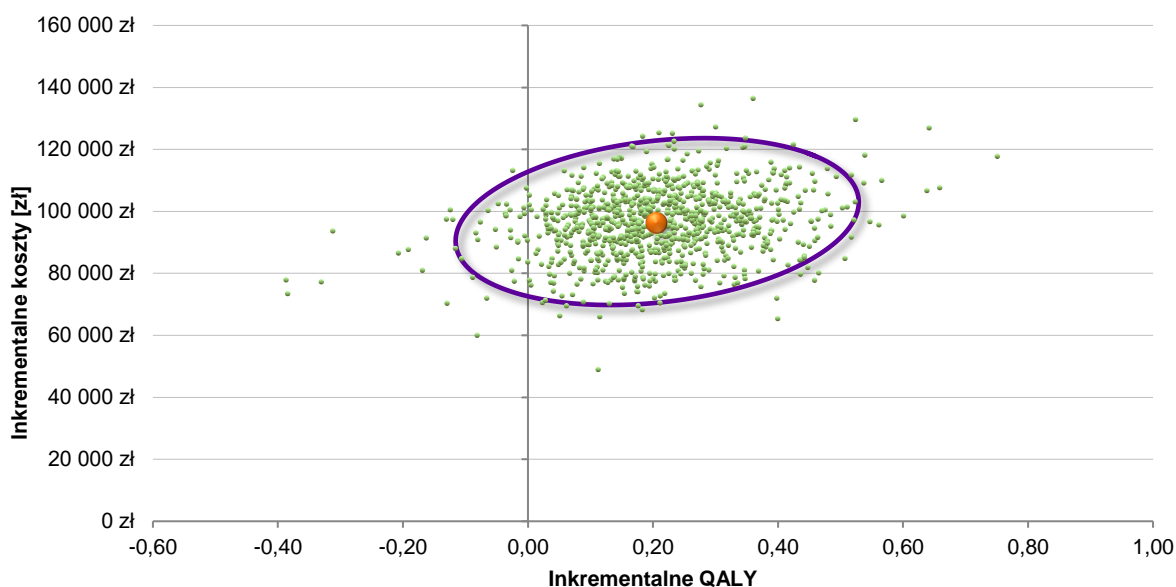
Wnioskodawca przedstawił deterministyczną (łącznie 31 scenariuszy) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W opinii analityków wnioskodawca sprawdził wpływ wszystkich kluczowych parametrów modelu. Do zmiany wnioskowania doszło w jednym scenariuszu zakładającym zrównanie HR dla OS i PFS w wariancie z RSS, niezależnie od przyjętej perspektywy.

Największy wpływ na wyniki miała zmiana HR dla OS, zrównanie HR dla OS i PFS, zmiana rodzaju lub parametrów krzywej wykorzystanej do modelowania OS lub PFS oraz zmiana użyteczności pacjentek otrzymujących BSC.

Analiza probabilistyczna częściowo potwierdza stabilność wyników i wnioskowania. Należy zwrócić uwagę na dość wysoki odsetek scenariuszy wskazujących na zdominowanie PAL+FUL vs. FUL, tj. wyższe koszty przy

¹ 130 002 zł

gorszych wynikach zdrowotnych (ok. 4% symulacji; obszar objęty 95% elipsą ufności). Taki odsetek symulacji wskazujących na pogorszenie efektów zdrowotnych wydaje się niepokojący, zwłaszcza w kontekście kosztów terapii. Sugeruje to konieczność podziału ryzyka pomiędzy płatnika publicznego i wnioskodawcę za pomocą RSS uwzględniającego skuteczność terapii.



Rysunek 3. Wyniki analizy probabilistycznej (perspektywa NFZ, bez RSS)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. 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 dożywotni (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	
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. Wnioskodawca starannie zaprogramował wszystkie wymagane metodologią HTA elementu modelu, pozwalając skupić się na ocenie strony merytorycznej.

Opis modelu oraz wnioskowania na jego podstawie rzetelny i wyczerpujący. Wydaje się jednak, że wnioskodawca mógłby poprawić czytelność analiz przez usunięcie obszernych fragmentów powtarzających wytyczne AOTMiT lub inne dokumenty opisujące podstawy metodologii HTA (np. definicję ICUR).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Rodzaj oraz zakres uwzględnionych w modelu danych – prawidłowe. Nie zidentyfikowano błędów ekstrakcji danych. Pewne wątpliwości budzi relacja PFS względem OS oraz pomiar jakości życia pacjentek. Mając jednak na uwadze przedstawioną analizę wrażliwości, wątpliwości te nie wydają się wpływać na wnioskowanie – PAL + FUL jest terapią droższą, a w zdecydowanej większości symulacji skuteczniejszą. Prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi 0%, natomiast prawdopodobieństwo zdominowania (gorszych efektów przy wyższych kosztach) ok. 4%.

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 Di Leo 2014 i Johnston 2013. Walidacja prawidłowa, poparta wyczerpującym opisem. Walidacja zewnętrzna nierozstrzygająca z uwagi na ograniczenia odnalezionych badań.

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.

5.4. Komentarz Agencji

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dot. stosowanie PAL+FUL w omawianym wskazaniu.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatów Ibrance (palbocyklib) stosowanych w skojarzeniu z fulwestranem w ramach proponowanego programu lekowego „**Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)**”.

Populacja docelowa

Produkt leczniczy Ibrance jest zarejestrowany w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, w przypadku skojarzenia z fulwestranem, u kobiet **po uprzedniej hormonoterapii**.

Program lekowy precyzuje dodatkowo, że do leczenia kwalifikują się chorzy z progresją raka piersi:

- a) w trakcie uzupełniającej hormonoterapii lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia
LUB
- b) w trakcie hormonoterapii I rzutu lub w ciągu 4 tygodni od jej zakończenia.

Dopuszczalne jest dodatkowo uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi.

Komplikację przy szacowaniu wielkości populacji docelowej stanowi fakt, że liczebność populacji potencjalnie kwalifikującej się do zastosowania PAL+FULW jest częściowo zależna od dostępności palbocyklibu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi (co jest konsekwencją tego, że pacjentki uprzednio leczone palbocyklibem nie kwalifikują się do leczenia PAL+FULW). Dostępność palbocyklibu w pierwszej linii leczenia zależy od rozstrzygnięcia równoległe toczącego się postępowania o objęcie refundacją palbocyklibu, który miałby być stosowany w skojarzeniu z letrozolem u pacjentek wcześniej nieleczonych systemowo z powodu choroby zaawansowanej (tego zagadnienia dotyczy analiza weryfikacyjna nr OT.4351.34.2017). W tej sytuacji w niniejszej analizie wyróżnia się dwa warianty wyników:

- **podstawowy**, wykonany przy założeniu objęcia refundacją palbocyklibu w drugim z rozważanych wskazań (do stosowania w skojarzeniu z letrozolem u pacjentek wcześniej nieleczonych z powodu choroby zaawansowanej);
- **dotatkowy**, zakładający brak jednoczesnej realizacji programu dla skojarzenia z letrozolem.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

Horizont czasowy

W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy (od 1 stycznia 2018 r. do 31 grudnia 2021 r.).

Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- **istniejący**, stanowiący przedłużenie stanu aktualnego na lata 2018-2021, w którym refundowane pozostają dotychczas dostępne technologie medyczne, natomiast palbocyklib nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Przyjęto stałe udziały (mierzone odsetkami pacjentek) poszczególnych technologii opcjonalnych: hormonoterapii (HTH), chemioterapii (CTH) i chemioterapii z hormonoterapią podtrzymującą (CTH + HTH);
- **nowy**, przedstawiający sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych palbocyklibu. W tym wypadku nastąpi częściowe zastąpienie technologii opcjonalnych przez palbocyklib.

Średni czas leczenia PAL+FULW oraz HTH przyjęto w oparciu o średnią liczbę cykli (odpowiednio palbocyklibu w ramieniu PAL+FULW i fulwestrantu w ramieniu placebo + FULW) w badaniu PALOMA-3, zgodnie z równoległą przeprowadzoną analizą ekonomiczną. Średni czas chemioterapii oraz chemioterapii z podtrzymującą hormonoterapią przyjęto na podstawie analizy NICE 2017.

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- koszty leków (palbocyklib/hormonoterapia/chemioterapia);
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania.

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, eksemestanu 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.

Dane kosztowe są takie same jak w analizie ekonomicznej. Wszystkie kalkulacje przeprowadzono w wariancie bez i z RSS.

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

Zgodnie z proponowanym programem lekowym do leczenia PAL+FULW mają się kwalifikować dorosłe pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi, o statusie ER(+)/HER2(-), u których nastąpiła wznowa po wcześniejszej hormonoterapii:

- w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej;
- w trakcie lub w ciągu 4 tygodni od hormonoterapii I rzutu.

Wnioskodawca zinterpretował kryteria kwalifikacji do programu w świetle wytycznych PTOK 2015, zgodnie z którymi leczenie zaawansowanego raka piersi może dotyczyć dwóch grup pacjentek:

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

W świetle tych wytycznych wyróżniono następujące podgrupy pacjentek składające się na populację docelową do zastosowania schematu PAL+FULW:

- 1) pacjentki ze wznową/progresją w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowej HTH, nieleczone wcześniej systemowo z powodu choroby zaawansowanej (1 linia leczenia zaawansowanego raka piersi);
- 2) pacjentki z rozpoznaniem *de novo* raka piersi w stadium zaawansowanym, leczone systemowo z powodu choroby zaawansowanej (2+ linia leczenia zaawansowanego raka piersi);
- 3) pacjentki ze wznową/progresją > 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej (lub brakiem uzupełniającej HTH), leczone systemowo z powodu choroby zaawansowanej (2+ linia leczenia zaawansowanego raka piersi);
- 4) pacjentki ze wznową/progresją w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowej HTH, leczone wcześniej systemowo z powodu choroby zaawansowanej (2+ linia leczenia zaawansowanego raka piersi).

Taki sposób zdefiniowania populacji odbiega nieco od literalnych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego.

Mianowicie, biorąc pod uwagę proponowany program lekowy, spośród grup zdefiniowanych przez wnioskodawcę:

- grupa 1: została poprawnie zdefiniowana (oczywiście przy rozumieniu, że pacjentki były leczone wcześniej z powodu choroby niezaawansowanej);
- grupa 2: należałoby doprecyzować, że chodzi o pacjentki u których wystąpiła progresja w trakcie lub w określonym terminie od leczenia z zastosowaniem hormonoterapii uzupełniającej lub hormonoterapii I rzutu oraz które nie otrzymały więcej niż jednej linii chemioterapii;
- grupa 3: wydaje się, że do programu kwalifikują się wyłącznie pacjentki, u których wznowa nastąpiła w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej bądź w trakcie lub w ciągu 4 tygodni od zakończenia hormonoterapii I rzutu. Uwzględnienie więc pacjentek ze wznową/progresją występującą > 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej wydaje się wątpliwe;
- grupa 4: należałoby doprecyzować, że pacjentki mogą być leczone wcześniej tylko jedną linią chemioterapii (analiza opisanych przez wnioskodawcę odsetków pacjentek kwalifikujących się do leczenia wskazuje, że zostało to uwzględnione).

Punktem wyjścia do oszacowań była roczna liczba zachorowań na raka piersi w Polsce wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów. Na podstawie „Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski 2015” (MPZ 2015) przyjęto, że wzrost zachorowań wyniesie 0,932% z roku na rok i na tej podstawie zaprognozowano roczną liczbę nowych rozpoznań w kolejnych latach analizy.

Odsetki pacjentek spełniających poszczególne kryteria kwalifikacji do programu lekowego ustalono w oparciu o opinie ekspertów, dane literaturowe oraz wyniki badania ankietowego Cognosco 2016. Ustalono, że liczebność populacji docelowej w pierwszym roku wyniesie [redacted] osoby, w tym w ramach poszczególnych grup:

- grupa 1: [redacted] osób;
- grupa 2: [redacted] osób;
- grupa 3: [redacted] osób;
- grupa 4: [redacted] osób (suma wskazanych liczebności daje [redacted] osoby, ale różnica wynika z zaokrążeń).

Uwzględniając prognozowany roczny wzrost zachorowalności na raka piersi (0,932% wg MPZ 2015), roczna liczebność populacji docelowej wynosi kolejno [redacted] pacjentek w pierwszych czterech latach po zakładanym wprowadzeniu programu lekowego. Liczby te wnioskodawca skorygował o roczną liczbę pacjentek z progresją po zastosowaniu PAL we wcześniejszej linii leczenia, które otrzymają kolejną linię leczenia systemowego (przy założeniu, że palbocyklib zostanie objęty refundacją w populacji wcześniej nieleczonej z powodu choroby zaawansowanej do stosowania w skojarzeniu z letrozolem). Oszacowano, że w pierwszych 4 latach programu, kolejno [redacted] pacjentki z oszacowanej powyżej populacji **nie będą kwalifikować** się do zastosowania PAL+FULW w drugiej linii leczenia ze względu na wcześniejsze stosowanie schematu zawierającego Ibrance (oznacza to spadek liczebności populacji docelowej do [redacted] chorych odpowiednio w poszczególnych latach analizy).

Przy przyjęciu powyższych założeń, roczna liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia PAL+FULW w podziale na subpopulacje przedstawia się następująco:

Tabela 28. Roczna liczebność populacji docelowej w podziale na subpopulacje

	Rok 1 (2018 r.)	Rok 2 (2019 r.)	Rok 3 (2020 r.)	Rok 4 (2021 r.)
Liczebność populacji docelowej do programu PAL+FULW, w tym:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjentki ze wznową/progresją w trakcie lub <12 mies. po zakończeniu adjuwantowej HTH, nieleczone wcześniej systemowo z powodu choroby zaawansowanej (1 linia leczenia aBC)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjentki uprzednio leczone systemowo z powodu choroby zaawansowanej (2+ linia leczenia aBC), w tym:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjentki z rozpoznaniem <i>de novo</i> raka piersi w stadium zaawansowanym	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjentki ze wznową/progresją >12 mies. od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej (lub brakiem uzupełniającej HTH)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjentki ze wznową/progresją w trakcie lub <12 mies. po zakończeniu adjuwantowej HTH.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Udziały w rynku

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, spośród populacji docelowej tylko część chorych będzie przyjmowała Ibrance w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o jego objęciu refundacją. Przyszłe udziały rynkowe produktu Ibrance w scenariuszu nowym zróżnicowano w zależności od statusu wcześniejszego leczenia choroby zaawansowanej:

- dla chorych wcześniej nieleczonych: [redacted] kolejno w pierwszych czterech latach realizacji programu lekowego;

- dla chorych wcześniej leczonych: [redacted] odpowiednio w poszczególnych latach analizy.

Udziały w rynku określono na podstawie prognoz globalnych podmiotu odpowiedzialnego.

Założono, że pacjentki będą włączane do terapii palbocyklibem równomiernie w odstępach kwartalnych, co oznacza, że na początku każdego kwartału leczenie rozpoczyna ¼ docelowej rocznej liczby nowych pacjentek w programie.

Podsumowanie parametrów modelu

Parametry modelu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy)

Parametr	Wartość	Źródło
Liczebność populacji docelowej i przepływ chorych w programie		
Roczna liczebność populacji docelowej, potencjalnie kwalifikującej się do zastosowania palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem	[redacted] (Rok 1) [redacted] (Rok 2) [redacted] (Rok 3) [redacted] (Rok 4)	Oszacowanie epidemiologiczne
Prognozowany udział PAL+FULW w populacji docelowej	Pacjentki ze wznową w trakcie lub <12 mies. po zakończeniu adjuwantowej HTH (1. linia aBC): [redacted] (Rok 1); [redacted] (Rok 2); [redacted] (Rok 3); [redacted] (Rok 4) Pacjentki po wcześniejszej terapii aBC (2+ linia): [redacted] (Rok 1); [redacted] (Rok 2); [redacted] (Rok 3); [redacted] (Rok 4)	Prognoza wnioskodawcy
Średni czas leczenia	PAL+FULW: 5,2 mies. HTH: 4,3 mies. CTH+HTH: 5,8 mies. (w tym 6 cykli 21-dn. CTH) CTH: 6,1 mies.	Na podst. PALOMA-3 i NICE 2017
Tempo włączenia chorych do leczenia	Równomiernie w każdym kwartale roku kalendarzowego	Założenie uzasadnione przez wnioskodawcę 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: [redacted] Ibrance 100 mg: [redacted] Ibrance 75 mg: [redacted]	Propozycja wnioskodawcy
Koszt efektywny opakowania Ibrance dla płatnika – z RSS	Ibrance 125 mg: [redacted] Ibrance 100 mg: [redacted] Ibrance 75 mg: [redacted]	Propozycja wnioskodawcy
Miesięczne koszty leczenia HTH	[redacted]	[redacted] Ceny leków na podst. MZ 26/04/2017, NFZ DGL
Miesięczne koszty leczenia HTH (w ramach schematu CTH+HTH)	[redacted]	[redacted] Ceny leków na podst. MZ 26/04/2017, NFZ DGL
Miesięczny koszt CTH	1 531,15 zł	Na podst. MAHTA 2016

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono poniżej.

Tabela 30. 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 palbocyklub otrzymują ■ pacjentki. W każdym przypadku koszt leku pokrywany jest w całości przez pacjentki.

Tabela 31. 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								
Palbocyklib + Fulwestrant	0	0	0	0				
w tym palbocyklib	0	0	0	0				
Hormonoterapia	4 692 715	4 772 246	4 459 382	4 247 672				
Chemioterapie + hormonoterapie	6 975 233	8 097 672	7 656 692	7 363 033				
Chemioterapie	6 230 274	7 424 013	6 951 654	6 627 659				
Koszty sumaryczne	17 898 222	20 293 931	19 067 727	18 238 364				
Scenariusz nowy								
Palbocyklib + Fulwestrant								
w tym palbocyklib								
Hormonoterapie								
Chemioterapie + hormonoterapie								
Chemioterapie								
Koszty sumaryczne	87 445 761	134 327 083	141 210 896	135 220 300				
Koszty inkrementalne								
Pa bocyklib (Ibrance) + Fulwestrant								
w tym palbocyklib								
Hormonoterapie								
Chemioterapie + hormonoterapie								
Chemioterapie								
Koszty sumaryczne	69 547 539	114 033 151	122 143 168	116 981 936				

W wariantcie podstawowym analizy, 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 **69,5 mln zł/ [] mln zł, 114,0 mln zł/ [] mln zł, 122,1 mln zł/ [] mln zł i 117,0 mln zł/ [] mln zł** w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu programu lekowego, odpowiednio w wariantcie bez i z RSS.

W wariantcie dodatkowym, który zakłada brak jednoczesnej realizacji programu lekowego dla skojarzenia palbocyklib + letrozol, **dodatkowe wydatki** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynoszą kolejno **70,7 mln zł/ [] mln zł, 120,4 mln zł/ [] mln zł, 135,0 mln zł/ [] i 134,7 mln zł/ []** w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu programu lekowego, odpowiednio w wariantcie bez i z RSS.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. 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?	NIE	Grupy pacjentów kwalifikujące się po programie lekowego zostały opisane w sposób oderwany od ścisłych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego.
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). W scenariuszu nowym przyjęto, że palbocyklib będzie zastępował CTH, CTH+HTH i HTH proporcjonalnie do ich obecnych udziałów w leczeniu populacji docelowej.
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 umożliwiałyby jego 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 zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, gdzie testowano m. in. liczebność populacji docelowej, udział w rynku, długość leczenia, rozkład czasu leczenia, założenia odnośnie terapii zastępowanych (zastępowanie przez PAL+FULW wyłącznie HTH), opóźnienie czasu wejścia pacjentek do programu (od II kwartału).

„?” 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.

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

- „Oszacowanie liczebności populacji docelowej jest związane z ograniczeniami wynikającymi z niepewnością niektórych parametrów epidemiologicznych, takich jak odsetek chorych z ER-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi oraz odsetek chorych z wczesną wznową po wcześniejszym leczeniu adjuwantowym. Dodatkowa niepewność oszacowania jest związana z koniecznością uwzględnienia wpływu stosowania palbocyklibu w drugim wnioskowanym programie lekowym (w skojarzeniu PAL+LET) na liczbę kwalifikujących się do skojarzenia z fulwestrantem. Należy jednak podkreślić, że wyjściowy schemat oszacowania populacji docelowej został przygotowany i uzgodniony 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 analityków Agencji:

- Populacja została oszacowana w oderwaniu od ścisłych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, w oparciu o schemat przepływu populacji opracowany w uzgodnieniu z panelem ekspertów i wytyczne PTOK 2015 r. Szczególnie wątpliwe jest uwzględnienie pacjentek należących do tzw. grupa 3 liczącej [] chorych, tj. pacjentek ze wznową/progresją **>12 miesięcy** od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej lub przy braku hormonoterapii adjuwantowej. Nie odnoszono się natomiast do możliwości stosowania leku jeśli wcześniej stosowano hormonoterapię I rzutu, a wznowa wystąpiła w trakcie lub w ciągu 4 tygodni od jej zakończenia. Podobnie, w odniesieniu do grupy 2 (chore z rozpoznaniem de novo choroby zaawansowanej, wcześniej leczone), należałoby doprecyzować definicję wnioskodawcy w ten sposób, że chodzi o pacjentki u których wystąpiła progresja w trakcie lub w określonym terminie od leczenia z zastosowaniem hormonoterapii uzupełniającej lub hormonoterapii I rzutu oraz które nie otrzymały więcej niż jednej linii chemioterapii. Przedstawione wątpliwości wiążą się raczej z ryzykiem przeszacowania populacji, tym niemniej abstrahowanie od ścisłych kryteriów kwalifikacji programu lekowego uniemożliwia przeprowadzenie poprawnej weryfikacji;
- 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%), bardzo 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);
- 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.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Uwzględniając łączne wydatki inkrementalne ponoszone w horyzoncie pierwszych czterech lat po wprowadzeniu programu, najniższy wpływ na budżet uzyskano w wariantcie 1 minimalnego oszacowania liczebności populacji docelowej (przy założeniu niższego odsetka pacjentek z rakiem ER(+)/HER2(-)) - [REDACTED] mln zł, łącznie w latach 1-4, przy czym:

- w latach 1-2 minimalny wpływ na budżet występował w wariantcie minimalnego udziału palbocyklibu w rynku (kolejno [REDACTED] i [REDACTED] mln zł),
- w latach 3-4 minimalny wpływ na budżet występował w wariantcie 1 minimalnego oszacowania liczebności populacji docelowej ([REDACTED] i [REDACTED] mln zł),

Uwzględniając łączne wydatki inkrementalne ponoszone w horyzoncie pierwszych czterech lat po wprowadzeniu programu, najwyższy wpływ na budżet uzyskano w wariantcie maksymalnego oszacowania liczebności populacji docelowej (przy założeniu rocznej zachorowalności na raka piersi zgodnie z prognozą MPZ 2015) - [REDACTED] mln zł, łącznie w latach 1-4, przy czym:

- w roku 1 maksymalny wpływ na budżet występował w wariantcie maksymalnego udziału palbocyklibu w rynku ([REDACTED] mln zł),
- w latach 2-4 maksymalny wpływ na budżet występował w wariantcie maksymalnego oszacowania liczebności populacji docelowej (kolejno [REDACTED] i [REDACTED] mln zł).

Wyniki podano z uwzględnieniem RSS.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych ze względu na brak danych umożliwiających bardziej wiarygodne oszacowanie populacji docelowej. Jedyne ekspert, który udzielił Agencji opinii – Prof. dr hab. n. med. Joanna Streb, Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. małopolskie), podała, że oceniana interwencja będzie stosowana u ok. **1,5 tys.** osób w przypadku jej objęcia refundacją. Jest to liczba znacznie mniejsza od oszacowanej przez wnioskodawcę populacji potencjalnie kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego, ale znacznie przekraczająca oszacowaną liczbę osób, które będą przyjmować lek w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej (tj. przy uwzględnieniu założonych udziałów w rynku). Wskazuje to dodatkowo na znaczną niepewność oszacowania populacji docelowej.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatów Ibrance (palbocyklib) stosowanych w skojarzeniu z fulwestranem w ramach proponowanego programu lekowego „**Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)**”.

Analizę wykonano w czteroletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego.

Porównywano scenariusze:

- **istniejący**, stanowiący przedłużenie stanu aktualnego na lata 2018-2021, w którym refundowane pozostają dotychczas dostępne technologie medyczne, natomiast palbocyklib nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Przyjęto stałe udziały (mierzone odsetkami pacjentek) poszczególnych technologii opcjonalnych: hormonoterapii (HTH), chemioterapii (CTH) i chemioterapii z hormonoterapią podtrzymującą (CTH + HTH);
- **nowy**, przedstawiający sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych palbocyklibu. W tym wypadku nastąpi częściowe zastąpienie technologii opcjonalnych przez palbocyklib.

Komplikację analizy stanowi fakt, że liczebność populacji potencjalnie kwalifikującej się do zastosowania PAL+FULW jest częściowo zależna od dostępności palbocyklibu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi (co jest konsekwencją tego, że pacjentki uprzednio leczone palbocyklibem nie kwalifikują się do leczenia PAL+FULW). Dostępność palbocyklibu w pierwszej linii leczenia zależy od rozstrzygnięcia równoległe toczącego się postępowania o objęcie refundacją palbocyklibu, który miałby być stosowany w skojarzeniu z letrozolem u pacjentek wcześniej nieleczonych systemowo z powodu choroby zaawansowanej (tego zagadnienia dotyczy analiza weryfikacyjna nr OT.4351.34.2017). W tej sytuacji w niniejszej analizie wyróżnia się dwa warianty wyników:

- **podstawowy**, wykonany przy założeniu objęcia refundacją palbocyklibu w drugim z rozważanych wskazań (do stosowania w skojarzeniu z letrozolem u pacjentek wcześniej nieleczonych z powodu choroby zaawansowanej);
- **dodatkowy**, zakładający brak jednoczesnej realizacji programu dla skojarzenia z letrozolem.

Wyniki

W wariantcie podstawowym analizy, 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 **69,5 mln zł/ [] mln zł, 114,0 mln zł/ [] mln zł, 122,1 mln zł/ [] mln zł i 117,0 mln zł/ [] mln zł** w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu programu lekowego, odpowiednio w wariantcie bez i z RSS.

W wariantcie dodatkowym, który zakłada brak jednoczesnej realizacji programu lekowego dla skojarzenia palbocyklib + letrozol, **dodatkowe wydatki** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynoszą kolejno **70,7 mln zł/ [] mln zł, 120,4 mln zł/ [] mln zł, 135,0 mln zł/ [] i 134,7 mln zł/ []** w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu programu lekowego, odpowiednio w wariantcie 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

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 (CrCl < 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 $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$, w programie lekowym natomiast 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 $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{L}$). Zgodnie jednak z wynikami badania klinicznego PALOMA-3 oraz opinią KK w dziedzinie onkologii klinicznej – Prof. dr. Hab. med. Macieja Krzakowskiego (opinia dołączona do dokumentacji wraz z wnioskiem refundacyjnym) ograniczenie to wydaje się zasadne (zgodnie ze zaktualizowanymi wynikami analizy końcowej neutropenia wystąpiła u 80,9% chorych, w tym stopień 3. lub 4. u 64,6%, natomiast trombocytopenia u 21,2% chorych).

W opinii analityków Agencji, w kryteriach kwalifikacji do programu dodatkowo należałoby zamieścić zapis „kryteria muszą być spełnione łącznie”, gdyż w obecnej formie zapisy mogą stanowić kwestię sporną przy kwalifikacji pacjentów do programu.

Ponadto, w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć możliwość włączenia do programu pacjentek, które były leczone PAL w ramach innego sposobu finansowania, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniały warunki włączenia do programu, i u których uzyskano odpowiedź na leczenie.

Ekspertom, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię nie zgłosili uwag do zapisów proponowanego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ibrance (palbocyklib) we wnioskowanym wskazaniu 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 27.10.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Ibrance, palbocyklib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje negatywne rekomendacje. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla leku Ibrance (w skojarzeniu z fulwestranem)

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
NCPE 2017	Negatywna	<p>W rekomendacji oceniano skuteczność terapii palbocyklibem w skojarzeniu z inh bitorami aromatazy lub fulwestranem.</p> <p>W ocenie NCPE wskazano, że palbocyklib nie jest uważany za kosztowo efektywny w leczeniu HR-dodatniego i HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub w skojarzeniu z fulwestranem u kobiet, które otrzymały wcześniej terapię hormonalną, dlatego nie jest zalecane jego finansowanie.</p>
IQWIG 2017	Negatywna	<p>W rekomendacji oceniano skuteczność terapii palbocyklibem w skojarzeniu z inh bitorami aromatazy lub fulwestranem.</p> <p>Wskazano, że nie istnieją przesłanki co do korzyści płynących ze stosowania takich terapii w leczeniu pacjentek w wieku przed-, około- i postmenopauzalnym z progresją w czasie wcześniej hormonoterapii, a także u pacjentek w wieku przed- i około-menopauzalnym, wcześniej nieleczonych, oraz co do korzyści płynących ze stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem u kobiet po menopauzie bez wcześniejszej hormonoterapii.</p> <p>Agencja sformułowała ocenę głównie w oparciu o zysk w przeżyciu całkowitym.</p>
HAS 2017	Pozytywna	<p>W rekomendacji oceniano skuteczność terapii palbocyklibem w skojarzeniu z inh bitorami aromatazy lub fulwestranem.</p> <p>Komisja wydała pozytywną decyzję w sprawie refundacji wnioskowanego leku do stosowania w skojarzeniu z inh bitorami 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.</p>
	Negatywna	<p>W rekomendacji oceniano skuteczność terapii palbocyklibem w skojarzeniu z inh bitorami aromatazy lub fulwestranem.</p> <p>Komisja wydała negatywną decyzję refundacyjną w stosunku do stosowania terapii 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.</p>

Na stronie brytyjskiego NICE opublikowano informacje wskazujące na rozpoczęcie postępowań dotyczących wydania rekomendacji odnośnie stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, jak i z

fulwestrantem² w populacji chorych z hormonozależnym, HER2-ujemnym rakiem piersi. W przypadku PAL+inhibitor aromatazy wskazano, że kolejne spotkania w ramach postępowania zostało przesunięte na 8 czerwca 2017 r., aby podmiot odpowiedzialny mógł złożyć bardziej kompletne dane z badania *PALOMA*, natomiast w przypadku PAL+FUL podmiot odpowiedzialny wycofał wniosek do oceny NICE do czasu wydania rekomendacji dla skojarzenia PAL z inhibitorem aromatazy.

W przypadku walijskiego AWMSG ocena palbocyklibu została zawieszona do momentu wydania rekomendacji przez NICE.

Na stronie szkockiego SMC wskazano, że ocena PAL+FUL we wnioskowanej populacji jest w trakcie przygotowania.

Na stronie PBAC (Australia) odnaleziono informację jedynie na temat oceny palbocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (letrozolem lub anastrozolem) w pierwszej linii hormonoterapii, u chorych po menopauzie z HR-dodatnim i HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi – rekomendacja negatywna (wzrost toksyczności względem 1-składnikowej terapii przy niepewnym wpływie na OS. Brak efektywności kosztowej).

Na stronie kanadyjskiego CADHT odnaleziono informację jedynie na temat oceny palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem u chorych po menopauzie z HR-dodatnim i HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi, które nie otrzymywały wcześniej leczenia systemowego choroby zaawansowanej (w pierwszej ocenie negatywna decyzja refundacyjna, w ocenie powtórnej pozytywna (warunkowa) rekomendacja, uzależniona od osiągnięcia kosztowej efektywności na akceptowalnym poziomie).

² <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10095> (data dostępu: 27.10.2017 r.) ("Pfizer has indicated that they will not be making a submission to NICE for the above indication until the outcome of the palbociclib plus an aromatase inhibitor appraisal [ID915] is final. In the meantime appraisal [ID916] will be suspended while NICE considers the options for rescheduling").

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Minimalna cena zbytu netto	Maksymalna cena zbytu netto	Poziom refundacji
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ibrance jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W większości krajów stosowane są instrumenty podziału ryzyka. 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.4600.530.10.2017/MB, PLR.4600.531.10.2017/MB, PLR.4600.532.10.2017/MB (data wpływu do AOTMiT 22.08.2017 r.) 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), 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)”.

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50). Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50). Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. W 2013 r. zarejestrowano w Polsce 17 286 nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 44,9/ 100 000; w tym 144 u mężczyzn) i 5881 zgony z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 15,3/ 100 000). 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%.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi, zarówno polskim (PUO/PTOK 2014), jak i zagranicznymi (ASCO 2016, ESMO 2017, NCCN 2017) skojarzenie chemioterapii oraz hormonoterapii nie jest wskazane w analizowanej sytuacji klinicznej. Jako podstawową metodę leczenia zaawansowanego raka piersi wykazującą ekspresję receptorów hormonalnych (zarówno w zaawansowaniu miejscowym jak i w stadium uogólnionym) wytyczne wskazują na hormonoterapię -stanowi ona opcję terapeutyczną obciążającą w mniejszym stopniu niż chemioterapia.

Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Joanna Streb wskazuje, że w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi w ramach chemioterapii stosowane są terapie jak w I rzucie leczenia raka piersi w rozsiewie, natomiast w przypadku hormonoterapii: letrozol, eksemestan, fulwestrant.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Porównanie bezpośrednie

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie PALOMA-3 porównujące skuteczność i bezpieczeństwo palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem w dawce Palbocyklib 125 mg + Fulwestrant 500 mg ze samym fulwestrantem u Pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, po uprzedniej hormonoterapii oraz 5 przeglądów systematycznych, w których autorzy uwzględnili badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania palbocyklibu we wnioskowanej populacji pacjentów tj. przegląd *Chirilla 2017*, Clark 2016, Mangini 2015, Niraula2016 oraz Rocca 2016.

W analizie końcowej po czasie obserwacji którego mediana wynosiła 8,9 miesiąca leczenie wciąż otrzymywało 191 (55%) pacjentek z grupy interwencji oraz 51 (29%) chorych z grupy kontrolnej. Zgodnie z wynikami badania PALOMA-3 stosowanie palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem w porównaniu z grupą kontrolną wskazuje na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby w ramieniu wnioskowanej technologii o 54%. Mediana PFS była wyższa u pacjentek otrzymujących palbocyklib wraz z fulwestrantem niż u kobiet otrzymujących sam fulwestrant, 9,5 miesięcy vs 4,6 miesięcy.

W publikacji *Cristofanilli 2016*, prezentującej wyniki z analizy końcowej (odcięcie danych 16 marca 2015 roku) nie osiągnięto wymaganej liczby zdarzeń, aby przeprowadzić analizę przeżycia odnotowując 57 zgonów (29% z wymaganych do analizy 197 zdarzeń): 36 (10,4%) w grupie otrzymującej palbocyklib z fulwestrantem oraz 21 (12,1%) w grupie otrzymującej fulwestrant wraz z placebo. Dodatkowa analiza wykonana centralnie przez zaślepioną komisję, mająca na celu weryfikację uzyskanych wyników dała podobne rezultaty: wśród 147 pacjentek z grupy interwencji mediana PFS nie została osiągnięta, natomiast wśród 64 pacjentek z grupy kontrolnej wyniosła 3,8 miesiąca, co potwierdziło wyniki analizy lokalnej: HR = 0,37 p < 0,0001.

Wnioskodawca w swojej analizie przedstawił także najnowsze dane dotyczące przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby, które uzyskał z Charakterystyki Produktu Leczniczego Ibrance (ChPL Ibrance 2017). Hazard względny PFS w grupie palbocyklibu w porównaniu do kontroli w zaktualizowanej ocenie przeprowadzonej 23 października 2015 roku wyniósł 0,497. W ChPL poddano także informację, że nie osiągnięto wymaganej liczby zdarzeń, aby przeprowadzić analizę przeżycia całkowitego. Zgodnie z wynikami kwestionariusza QLQ-C30 stosowanie palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem w porównaniu do samego fulwestrantu wykazało istotną statystycznie poprawę jakości życia w zakresie funkcjonowania ogólnego i emocjonalnego. W przypadku parametrów ocenianych w skali dotyczącej objawów, IS różnice na korzyść wnioskowanej technologii odnotowano w zakresie: bólu, nudności i wymiotów. Dla pozostałych parametrów różnice między grupami były nieistotne statystycznie. Wnioskodawca w swojej analizie przedstawił także wyniki kwestionariusza QLQ-BR23, dostosowanego do oceny jakości życia u pacjentek z rakiem piersi. Zgodnie z wynikami przytoczonymi w AKL wnioskodawcy w większości ocenianych parametrów nie uzyskano różnic IS. Stosowanie skojarzenia PAL+FUL w porównaniu do FUL w monoterapii wykazało istotnie statystycznie pogorszenie jakości życia jedynie w zakresie dyskomfortu związanego z utratą włosów. Należy zaznaczyć, że oceny tego parametru dokonano wyłącznie u chorych, u których wystąpiła utrata włosów (104 vs 55, interwencja vs kontrola).

Porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań porównujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem ze wszystkim wybranymi komparatorami wykonano dodatkowo w analizie wnioskodawcy metaanalizę sieciową. Włączono do niej 12 badań RCT. Przeprowadzone porównanie pośrednie cechuje jednak niepewność związana z różnicami pomiędzy metodologią tych badań oraz charakterystyką populacji wejściowej. Oszacowane wartości HR wskazywały na brak IS różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy palbocyklibem a komparatorami. W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) HR wskazywał na istotnie korzystny efekt palbocyklibu w porównaniu ze wszystkimi analizowanymi komparatorami. Szansa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) była około 2,5 razy wyższa po zastosowaniu schematu PAL+ FUL500 mg, w porównaniu do samego FUL500 mg, oraz prawie 3 razy wyższa w porównaniu z ANA i prawie 4 razy wyższa w porównaniu z EXE 25 mg. W porównaniu z LET 2,5 mg wynik wskazywał na brak IS różnic między porównywanymi grupami. W przypadku oceny korzyści klinicznej (CBR) wszystkie wyniki wskazywały na korzyść skojarzenia PAL+FUL vs pozostałe komparatory. W AW dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości w celu przetestowania wpływu przyjętych założeń na wyniki porównania pośredniego – szczegóły w rozdziale 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy, w części dotyczącej porównania pośredniego.

Analiza bezpieczeństwa

W analizie końcowej odsetek pacjentek z jakimkolwiek zdarzeniami niepożądanymi bez względu na stopień wyniósł 99% w grupie interwencji oraz 90% w grupie kontroli, a zdarzeń w 3. lub 4. stopniu ciężkości – do odpowiednio 73% i 22%. Najczęściej obserwowanym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia, (80,9% w grupy interwencji vs 3,5% w kontroli). Stosowanie palbocyklibu wraz z fulwestrantem w porównaniu z samym fulwestrantem wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpieniem pozostałych AE hematologicznych bez względu na stopień nasilenia. Istotnie statystycznie hematologiczne AE o wyższym stopniu nasilenia, które występowały częściej w grupie badanej to neutropenia (62% vs 0,6%) oraz leukopenia (2,6% vs 0,6%).

Najczęściej stwierdzanymi niehematologicznymi AE były zakażenia (41,7% vs 30,2%, interwencja vs kontrola) oraz zmęczenie (39,1% vs 28,5%). Niehematologiczne zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu ciężkości obserwowano rzadko - ich częstość nie przekroczyła 3% w żadnej z analizowanych grup. W okresie 28 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku, nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu wynikającego z toksyczności związanej z leczeniem. Odnotowano jednak 5 (1,4%) zgonów w grupie interwencji, nie związanych ze stosowanym leczeniem.

Według karty charakterystyki produktu leczniczego do najczęściej występujących działań niepożądanych (> 20%) podczas stosowania palbocyklibu należały: neutropenia (80,9%), leukopenia (49,6%), zmęczenie (39,1%), nudności (32,5), ból głowy (23,6%). Najczęściej występującymi (≥ 2%) działaniami niepożądanymi palbocyklibu w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmęczenie i zakażenia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PAL+FUL w miejsce FUL jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł 464 tys. zł bez RSS oraz ██████████ zł z RSS z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta). ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 464 tys. zł bez RSS i ██████████ zł z RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Warto odnotować, że w analizie podstawowej wnioskodawcy założono brak różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy PAL+FUL i FUL. Oszacowane ICUR w przypadku

dotychczasowych porównań z LET, ANA i EXE wynoszą od [redacted] do [redacted] zł z RSS i od 323 do 428 tys. zł bez RSS, przy czym zmiana perspektywy ma pomijalnie mały wpływ na wynik.

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 proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta). Oszacowana cena progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy (s. 27 AE) RSS należy traktować jako propozycję [redacted]. W opinii wnioskodawcy oszacowanie cen progowych z RSS jest niezasadne.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W wariantcie podstawowym analizy, 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 **69,5 mln zł/[redacted] mln zł, 114,0 mln zł/[redacted] mln zł, 122,1 mln zł/[redacted] mln zł i 117,0 mln zł/[redacted] mln zł** w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu programu lekowego, odpowiednio w wariantcie bez i z RSS.

W wariantcie dodatkowym, który zakłada brak jednoczesnej realizacji programu lekowego dla skojarzenia palbocyklib + letrozol, **dodatkowe wydatki** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynoszą kolejno **70,7 mln zł/[redacted] mln zł, 120,4 mln zł/[redacted] mln zł, 135,0 mln zł/[redacted] i 134,7 mln zł/[redacted]** w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu programu lekowego, odpowiednio w wariantcie bez i z RSS.

Nie przeprowadzono obliczeń własnych ze względu na brak danych umożliwiających bardziej wiarygodne oszacowanie populacji docelowej. Szczegółowa ocena AWB wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W zapisach programu lekowego (kryteria włączenia) podane wartości dotyczące czynności nerek i wątroby, a także liczby neutrofilii i płytek krwi różnią się od tych przedstawionych w ChPL Ibrance - zgodnie jednak z wynikami badania klinicznego PALOMA-3 oraz opinią KK w dziedzinie onkologii klinicznej – Prof. dr. Hab. med. Macieja Krzakowskiego zmiana zapisów wydaje się zasadna.

W opinii analityków Agencji, w kryteriach kwalifikacji do programu dodatkowo należałoby zamieścić zapis „kryteria muszą być spełnione łącznie”, gdyż w obecnej formie zapisy mogą stanowić kwestię sporną przy kwalifikacji pacjentów do programu. Ponadto, w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć możliwość włączenia do programu pacjentek, które były leczone PAL w ramach innego sposobu finansowania, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniały warunki włączenia do programu, i u których uzyskano odpowiedź na leczenie. Eksperti, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię nie zgłosili uwag do zapisów proponowanego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (HAS 2017) i 3 rekomendacje negatywne (NCPE2017, IQWIG 217, HAS 2017), w których stwierdzono, że nie istnieją przesłanki co do korzyści płynących ze stosowania takich terapii w leczeniu pacjentek w wieku przed-, około- i postmenopauzalnym z progresją w czasie wcześniej hormonoterapii (IQWIG) oraz, że palbocyklib nie jest uważany za kosztowo efektywny w leczeniu HR-dodatniego i HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w skojarzeniu z inhibitorem atomatazy lub w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet, które otrzymały wcześniej terapię hormonalną (NCPE). Francuski HAS wydał negatywną decyzję w stosunku do stosowania leku 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, natomiast pozytywną w stosunku do kobiet menopauzalnych.

Dodatkowo na stronie brytyjskiego NICE odnaleziono informacje wskazujące na rozpoczęcie postępowań dotyczących wydania rekomendacji odnośnie stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, jak i z fulwestrantem w populacji chorych z hormonozależnym, HER2-ujemnym rakiem piersi. Odnaleziono także informację, że ocena palbocyklibu przez AWMSG została zawieszona do momentu wydania rekomendacji przez NICE, zaś na stronie szkockiego SMC wskazano, że ocena PAL+FUL we wnioskowanej populacji jest w trakcie przygotowania.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

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 §4 ust. 3 pkt 6 i §8 ust. 2 Rozporządzenia. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza kliniczna		
- 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 wpływu na budżet		
- analiza wpływu na budżet nie podaje danych osobowych (panelu) ekspertów, z których opinii korzystano w ramach jej opracowywania (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia).	TAK	Informacja została uzupełniona.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Brak uwag.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Turner 2015 Turner NC, Ro J, Andre F, Verma S. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 373(3):209-219
- Verma 2016 Verma S, Bartlett CH, Schnell P. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: Detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). *Oncologist* 2016; 21(10):1165-1175
- Harbeck 2016 Harbeck N, Iyer S, Turner N. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported out-comes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016; 27(6):1047-1054
- Cristofanilli 2016 Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(4):425-439
- Chirila 2017 Chirila C, Mitra D, Colosia A. Comparison of palbociclib in combination with letrozole or fulvestrant with endocrine therapies for ad-vanced/metastatic breast cancer: network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* May 2017:1-25.
- Mangini 2015 Mangini NS, Wesolowski R, Ramaswamy B. Palbociclib: A Novel Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Ann Pharmacother* 2015; 49(11):1252-1260.
- Niraula2016 Niraula S, Ocana A. Mechanism of drug resistance in relation to site of metastasis: Meta-analyses of randomized controlled trials in advanced breast cancer according to anticancer strategy. *Cancer Treat Rev* 2016; 50:168-174.
- Rocca 2016 Rocca A, Schirone A, Maltoni R. Progress with palbociclib in breast cancer: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Med Oncol* 2017; 9(2):83-105.
- Clark 2016 Clark AS, Karasic TB, DeMichele A. Palbociclib (PD0332991)-a Selective and Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor: A Review of Pharmacodynamics and Clinical Development. *JAMA Oncol* 2016; 2(2):253-260.
- Di Leo 2010 Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulves-trant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(30):4594-4600.
- Di Leo 2014 Leo AD, Jerusalem G, Petruzelka L. Final Overall Survival: Fulvestrant 500mg vs 250mg in the Randomized CONFIRM Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2013;106(1). doi:10.1093/jnci/djt337.
- Zhang 2016 Zhang Q, Shao Z, Shen K. Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer: a randomized, double-blind registrational trial in China. *Oncotarget* 2016; 7(35):57301-57309
- Ohno 2010 Ohno S, Rai Y, Iwata H, Yamamoto N. Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II compara-tive study (FINDER1). *Ann Oncol* 2010; 21(12):2342-2347.
- Pritchard 2010 Pritchard KI, Rolski J, Papai Z. Results of a phase II study comparing three dosing regimens of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer (FINDER2). *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123(2):453-461.
- Howell 2002 Howell A, Robertson JF. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002; 20(16):3396-3403.
- Robertson 2003 Robertson JF, Osborne CK, Howell A. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective com-bined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003; 98(2):229-238.
- Howell 2005 Howell A, Pippen J, Elledge RM. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2005; 104(2):236-239.
- Osborne 2002 Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM. Double-blind, randomized trial compar-ing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal wom-en with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(16):3386-3395.

Xu 2011 Xu B, Jiang Z, Shao Z. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole for Chinese patients with advanced breast cancer: results of a multicentre, double-blind, randomised phase III trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67(1):223-230.

Chia 2008 Chia S, Gradishar W, Mauriac L. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008; 26(10):1664-1670.

Johnston 2013 Johnston SR, Kilburn LS. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(10):989-998.

Rose 2003 Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer* 2003; 39(16):2318-2327.

Campos 2009 Campos S, Guastalla JP, Subar M, Abreu P, Winer E, Cameron D. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clin Breast Cancer* 2009; 9(1):39-44.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO 2016 Hope S., Rugo, R., Bryan Rumble, Erin Macrae. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. ASCO clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology* VOL 34 NR 25 September 1, 2016

ESMO 2017 F. Cardoso, A. Costa, E. Senkus. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). European Society for Medical Oncology.(ESMO) *Annals of Oncology* 28, 16-33,2017

NCCN 2017 NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2017. April 6,2017

NICE 2009 The National Institute for Health and Care Excellence. Advanced breast cancer: diagnosis and Treatment. Clinical guideline. 23 February 2009

PTOK 2013 Jacek Jassem, Maciej Krzakowski, Barbara Bobek-Billewicz Rak piersi. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2014 r.

Rekomendacje refundacyjne

AWMSG 2017 <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/23927> (data dostępu 31.10.2017)

HAS 2017 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15873_IBRANCE_PIC_INS_Avis3_CT15873.pdf (data dostępu 31.10.2017)

IQWiG 2017 https://www.iqwig.de/download/A16-74_Palbociclib_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf (data dostępu 31.10.2017)

NCPE 2017 <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/09/Palcoiclib-Summary-2017.pdf> (data dostępu 31.10.2017)

SMC 2017 https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/palbociclib_ibrance (data dostępu 31.10.2017)

Pozostałe publikacje

ChPL Ibrance Charakterystyka Produktu Leczniczego Ibrance (03/05/2017)

Szczekliak 2016 Interna Szczekliaka. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2015.

15. Załączniki

Załącznik 1. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu

Załącznik 2. Uzgodniony projekt programu lekowego