



Rekomendacja nr 73/2017

z dnia 15 listopada 2017 r.

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

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- 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;

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

Uzasadnienie rekomendacji

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

Analiza kliniczna na podstawie badania PALOMA-3 wykazała korzystny wpływ terapii skojarzonej palbocyklib+fulwestrant na przeżycie wolne od progresji choroby. Odnotowano niższe o 51% ryzyko wystąpienia progresji przy stosowaniu ocenianej technologii niż przy monoterapii fulwestrantem. Mediana przeżycia wolnego od progresji również była wyższa w grupie ocenianej technologii i wynosiła 11,2 miesiąca vs 4,6 miesiąca w grupie kontrolnej. Wyniki na korzyść ocenianej terapii odnotowano także dla części z ocenianych punktów końcowych dotyczących jakości życia, jednak większość wyników w tym zakresie nie uzyskała istotności statystycznej. Aktualnie nie osiągnięto jeszcze 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. Dlatego też nie jest wiadomo, czy zysk w przeżyciu wolnym od progresji przeloży się na wydłużenie przeżycia całkowitego.



Analiza bezpieczeństwa wskazała na istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zakażenia, zmęczenia oraz zaburzeń hematologicznych (neutropenii, niedokrwistości, leukopenii, trombocytopenii), biorąc pod uwagę zdarzenia niepożądane ogółem. Podobnie biorąc pod uwagę ciężkie zdarzenia niepożądane, profil bezpieczeństwa ocenianej technologii wydaje się niekorzystny, gdyż jej stosowanie w porównaniu z monoterapią fulwestrantem wiązało się ze statystycznie istotnym: ponad 3-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia, ponad 111-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia neutropenii oraz prawie 24-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia leukopenii.

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

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

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego o proponowanej cenie zbytu netto:

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

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

Problem zdrowotny

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

Zgodnie z Krajowym Rejestrem Nowotworów w 2014 r. zarejestrowano w Polsce 17 506 nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 45,49/ 100 000; w tym 127 u mężczyzn) i 6024 zgony z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 15,65/ 100 000). Brak jest danych dotyczących występowania w populacji polskiej pacjentów z rakiem piersi wykazujących występowanie receptora hormonalnego (HR) a niewykazujących receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2).

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

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi skojarzenie chemioterapii oraz hormonoterapii nie jest wskazane w analizowanej sytuacji klinicznej. Jako podstawową metodę leczenia zaawansowanego raka piersi wykazującego 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.

Ekspert kliniczny 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 (LET), eksemestan (EKS), fulwestrant (FUL).

Wymienione powyżej substancje, zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, są finansowane w omawianym wskazaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Palbocyklib (PAL) jest selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6. Cyklina D1 i CDK4/6 są aktywowane poprzez różnorodne szlaki sygnałowe, co w konsekwencji prowadzi do proliferacji komórek. Poprzez hamowanie aktywności CDK4/6, palbocyklib zmniejsza proliferację komórek, blokując przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S.

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

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

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

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

- Obecność zmian chorobowych możliwych do oceny wg. kryteriów RECIST 1.1;
- Progresja raka piersi:
 - o w trakcie uzupełniającej hormonoterapii lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia lub
 - o w trakcie hormonoterapii I rzutu lub w ciągu 4 tygodni od zakończenia.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W ramach analizy klinicznej przedstawiono następujące publikacje:

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

W badaniu 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 miało miejsce odpowiednio grudzień 2014 oraz marzec 2015. Poniżej przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

Wiarygodność metodologiczna została oceniona na 5/5 pkt w skali Jadad. Ryzyko błędu w skali Cochrane zostało ocenione jako niskie w każdej z domen prócz ryzyka błędu raportowania. Zostało ono określone jako niejasne 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.

W badaniu liczebność grup wynosiła: PAL +FUL – 347 pacjentów; PLC + FUL – 174 pacjentów.

- 5 przeglądów systematycznych:
 - o Chirila 2017 – porównanie palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem lub fulwestrantem z terapią hormonalną u chorych na zaawansowanego raka piersi – metaanaliza sieciowa;
 - o Clark 2016 – ocena farmakodynamiki i zastosowania klinicznego palbocyklibu;
 - o Mangini 2015 – ocena palbocyklibu w leczeniu hormonozależnego zaawansowanego raka piersi;
 - o 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);
 - o Rocca 2016 – ocena miejsca osi D-CDK4/6-Rb-E2F w terapii raka piersi i hormonooporności, a także inhibitorów CDK4/6, a zwłaszcza palbocyklibu.
- ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię PAL+FUL z pozostałymi komparatorami zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie. W tym celu włączono 12 prób klinicznych porównujących PAL+FUL z wybranymi komparatorami:
 - o fulwestrant w dawce 500 mg podawany raz na miesiąc [FUL 250]: PALOMA-3, CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, Zhang 2016;

- o 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;
- o fulwestrant w dawce 250 mg, podawany raz na miesiąc [FUL 250]: CONFIRM, FINDER 1, FIN-DER 2, Zhang 2016, Trial 0020/0021, Xu 2011;
- o anastrozol 1 mg, podawany codziennie [ANA 1]: Trial 0020/0021, Xu 2011, Rose 2003, Campos 2009;
- o eksemestan 25 mg, podawany codziennie [EXE 25]: EFECT, SoFEA, Campos 2009;
- o letrozol 2,5 mg, podawany codziennie [LET 2,5]: Rose 2003.

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). Może to prowadzić do pewnych ograniczeń wnioskowania 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.

Biorąc pod uwagę powyższe odstąpiono od opisywania badań.

W ramach oceny jakości życia posłużono się kwestionariuszami:

- EORTC QLQ-C30 – Kwestionariusz Jakości Życia Europejskiej Organizacji na Rzecz Badań i Leczenia Nowotworów (European Organization for Research and Treatment of Cancer) - Kwestionariusz ten ocenia ogólny stan zdrowia i stan funkcjonalny, oraz występowanie innych objawów. W przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia oraz oceny funkcjonowania zwiększenie wyniku oznacza poprawę jakości życia. W przypadku oceny objawów obniżenie wyniku oznacza poprawę jakości życia,
- EORTC QLQ-BR23 - moduł kwestionariusza EORTC QLQ specyficzny dla raka piersi składa się on z 23 pytań, ujętych w podskalach oceniających funkcjonowanie (postrzeganie własnego ciała, funkcjonowanie seksualne, satysfakcję z życia funkcjonalnego, postrzeganie przyszłości) oraz objawy (zdarzenia niepożądane przy terapii ogólnoustrojowej, objawy ze strony piersi, objawy ze strony ra-mion, dyskomfort związany z utratą włosów). Odpowiedzi na wszystkie pytania przeliczono na skalę 0-100 według standardowego algorytmu. Wyższy wynik dla skal oceniających funkcjonowanie oraz ogólną jakość życia oznaczał poprawę, natomiast dla skal oceniających objawy choroby, wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawu;
- EuroQoL 5D (EQ5D) - kwestionariusz EQ-5D (wersja 3L) zawiera 5 domen: mobilność, samoobsługa, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Każdą z tych domen respondentka może ocenić na jednym z trzech poziomów: 1 = brak problemów; 2 = umiarkowane problemy; 3 = znaczne problemy. W ten sposób stan zdrowia opisywany jest przy pomocy 3-cyfrowej liczby: cyfra kolejno dla każdej z domen (np. 11223). Dla zbioru możliwych 3-cyfrowych domen dostępne są opublikowane wagi (opracowane dla Wielkiej Brytanii; nie podano szczegółów) służące wyznaczeniu wyniku średniego w populacji EQ-5D -

Health Index Scores. Wynik średni przyjmuje wartości z przedziału -0,594 do 1, gdzie 1 oznacza idealne zdrowie, natomiast mniejsze wartości oznaczają większy stopień dysfunkcji.

Dodatkowo w celu oceny efektywności użyto następujących parametrów:

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

Skuteczność

Zgodnie z publikacją Cristofanilli 2016 (odcięcie danych 16 marca 2015 roku) nie osiągnięto wymaganej liczby zdarzeń, aby przeprowadzić analizę przeżycia całkowitego odnotowując 57 zgonów (29% z wymaganych do analizy 197 zdarzeń): 36 (10,4%) w grupie otrzymującej palbocyklilb z fulwestrantem oraz 21 (12,1%) w grupie otrzymującej fulwestrant wraz z placebo.

Zgodnie z wynikami PALOMA-3 stosowanie PAL+FUL vs PLC+FUL wiązało się ze statystycznie istotnym:

- o niższym o 51% ryzykiem wystąpienia progresji choroby w całym okresie obserwacji (dane z ChPL Ibrance, odcięcie danych 23.10.2015) – iloraz hazardów (HR – ang. *hazard ratio*) wynosił 0,49 (95% CI: 0,39; 0,62), a mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 11,2 (95% CI: 9,5; 12,9) vs 4,6 (95% CI: 3,5; 5,6);
- o niższym o 36% ryzykiem pogorszenia jakości życia – HR=0,64 (95% CI: 0,45; 0,91);
- o niższym o 36% ryzykiem pogorszenia odczuwalnego bólu – HR=0,64 (95% CI: 0,48; 0,84);
- o wyższym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej odpowiedzi (dane na podstawie ChPL):
 - w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT – ang. *intention to treat*) – RR=2,44 (95% CI: 1,44; 4,13), a NNT= 9 (95% CI: 6; 16);
 - w populacji z mierzalną chorobą – RR=2,51 (95% CI: 1,50; 4,20), a NNT=7 (95% CI: 5;12)
- o wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi częściowej:
 - w populacji ITT – RR=3,01 (95% CI: 1,63; 5,55), a NNT=8 (95% CI: 6; 14);
 - w populacji z mierzalną chorobą – RR=3,09 (95% CI: 1,69; 5,65), a NNT=7 (95% CI: 5; 11);
- o niższym ryzykiem wystąpienia progresji choroby:
 - w populacji ITT – RR=0,51 (95% CI: 0,37; 0,70), a NNT = 7 (95% CI: 5; 13);
 - w populacji z mierzalną chorobą – RR=0,51 (95% CI: 0,36; 0,70), a NNT = 6 (95% CI: 4; 11).

Natomiast w ramach oceny jakości życia statystycznie istotne różnice wykazano:

- zgodnie z kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 dla średniej zmiany wartości względem wartości początkowej, która:
 - o była wyższa o:
 - 3,10 (95% CI: 0,31; 5,89) punktu dla ogólnej jakości życia;
 - 4,63 (95% CI: 1,82; 7,44) punktu dla funkcjonowania emocjonalnego;
 - o była niższa o:
 - 2,5 (95% CI: -4,8; -0,2) punktu dla nudności i wymiotów;
 - 5,3 (95% CI: -8,5; -2,1) dla bólu;
- zgodnie z kwestionariuszem EORTC QLQ-BR23 dla średniej zmiany wartości względem wartości początkowej, która była wyższa o 8,9 (95% CI: 1,1; 16,6) punktu dla dyskomfortu związanego z utratą włosów;
- zgodnie z kwestionariuszem EQ-5D dla zmiany wyniku w stosunku do wartości wyjściowej, która wynosiła:
 - o PAL+FUL – 0,006 (95% CI: -0,01; 0,03);
 - o FUL – 0,031 (95% CI: -0,06; 0,00).

W badaniu PALOMA-3 dla porównania PAL+FUL vs PLC+FUL nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla następujących punktów końcowych:

- Jakość życia:
 - o Kwestionariusz EORTC QLQ-C30:
 - Skala oceny funkcjonalnej: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach życiowych, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie społeczne;
 - Skala objawowa: zmęczenie, duszności, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka, trudności finansowe;
 - o kwestionariusz EORTC QLQ-BR23:
 - skala oceny funkcjonalnej: postrzeganie własnego ciała, funkcjonowanie seksualne, satysfakcja z życia seksualnego, postrzeganie przyszłości;
 - skala objawowa: zdarzenia niepożądane przy terapii ogólnoustrojowej, objawy ze strony piersi, objawy ze strony ramion;
 - o kwestionariusza EQ-5D Visual Analog Scale;
- odpowiedź na leczenie: odpowiedź całkowita, choroba stabilna, nieokreślona odpowiedź;
- przerwanie terapii.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że biorąc pod uwagę zdarzenia niepożądane ogółem stosowanie PAL+FUL vs PLC+FUL:

- wiązało się ze statystycznie istotnym:
 - o wyższym o 10% ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem – RR=1,10 (95% CI: 1,05; 1,16), a NNH=12 (95% CI: 8; 23);

- wyższym o 38% ryzykiem wystąpienia zakażenia – RR=1,38 (95% CI: 1,07; 1,79), a NNH=9 (95% CI: 5; 35);
- wyższym o 37% ryzykiem wystąpienia zmęczenia – RR=1,37 (95% CI: 1,05; 1,80), a NNH=10 (95% CI: 6; 47);
- ponad 23 krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia neutropenii – RR=23,18 (95% CI: 10,55; 50,97), a NNH=2 (95% CI: 2; 2)
- ponad dwuipółkrotnym ryzykiem wystąpienia niedokrwistości – RR=2,52 (95% CI: 1,60; 3;98), a NNH=6 (95% CI: 5; 10);
- ponad 12 krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia leukopenii – RR=12,18 (95% CI: 5,85; 25,36), a NNH=3 (95% CI: 2;3);
- ponad 73 krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia trombocytopenii – RR=73,50 (95% CI: 4,58; 1179,10), a NNH=5 (95% CI: 4;6);
- nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych:
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
 - nudności;
 - ból głowy;
 - biegunka.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że biorąc pod uwagę ciężkie zdarzenia niepożądane stosowanie PAL+FUL vs PLC+FUL:

- wiązało się ze statystycznie istotnym:
 - ponad 3 krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia – RR=3,31 (95% CI: 2,48; 4,41), a NNH=2 (95% CI: 2; 3);
 - ponad 111 krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia neutropenii – RR=111,18 (95% CI: 15,73; 785,99), a NNH=2 (95% CI: 2; 2)
 - prawie 24 krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia leukopenii – RR=23,68 (95% CI: 5,91; 94,93), a NNH=4 (95% CI: 4; 5);
- nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych:
 - zdarzenia niepożądane ogółem;
 - zakażenia;
 - zmęczenie;
 - nudności;
 - ból głowy;
 - biegunka;
 - niedokrwistość;
 - trombocytopenia.

Zgodnie z ChPL profil bezpieczeństwa stosowania palbocyklibu oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 872 pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymywali palbocyklib w skojarzeniu z hormonoterapią (N = 527 w połączeniu z letrozolem i N = 345 w połączeniu z fulwestrantem) w randomizowanych badaniach

klinicznych. Do najczęściej występujących działań niepożądanych (> 20%) podczas stosowania palbocyklibu w tej populacji pacjentów należały: neutropenia (80,9%), leukopenia (49,6%), zmęczenie (39,1%), nudności (32,5), ból głowy (23,6%). Najczęściej występującymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi palbocyklibu w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmęczenie i zakażenia.

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

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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);
- 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 fulwestrant opierała się na wynikach porównania pośredniego, w związku z czym wewnętrzna wiarygodność tych wyników jest niższa niż wyników porównania z fulwestrantem; jednak z uwagi na różnice pomiędzy populacją badaną a populacją wnioskowanego programu lekowego nie przedsawiono tych wyników badań.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

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

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

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

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

- bez uwzględnienia RSS:
 - z perspektywy wspólnej – 463 644 PLN/QALY;
 - z perspektywy NFZ – 464 163 PLN/QALY;
- z uwzględnieniem RSS:
 - z perspektywy wspólnej - ██████████ PLN/QALY;
 - z perspektywy NFZ - ██████████ PLN/QALY.

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

Na podstawie wskazanych powyżej wartości ICUR, oszacowana cena progowa (zgodnie z progiem aktualnym na dzień składania wniosku) wynosi:

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

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości 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 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.

Ograniczenia analizy

Ze względu na fakt iż podstawą analizy ekonomicznej jest analiza kliniczna, wszystkie ograniczenia odnoszące się do efektywności klinicznej mają również zastosowanie do oceny opłacalności. Dodatkowo należy wskazać, że zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej dość wysoki odsetek scenariuszy wskazujących na zdominowanie PAL+FUL vs. FUL, tj. wyższe koszty przy gorszych wynikach zdrowotnych (ok. 4% symulacji; obszar objęty 95% elipsą ufności).

Obliczenia własne Agencji

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

- z perspektywy wspólnej: [REDAKTOWANE]
- z perspektywy NFZ: [REDAKTOWANE].

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.)

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

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzących wyższości ocenianego leku nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu dlatego też nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków.

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

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

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

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

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

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 4-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Wnioskodawca założył, że liczebność populacji potencjalnie kwalifikującej się do zastosowania PAL+FUL 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+FUL).

Oszacowano, że w pierwszych 4 latach programu, kolejno [REDAKTOWANE] pacjentów nie będzie kwalifikować się do zastosowania PAL+FUL w drugiej linii leczenia ze względu na wcześniejsze stosowanie schematu zawierającego Ibrance (o tyle osób wzrosłaby populacja w przypadku braku refundacji PAL w pierwszej linii leczenia raka piersi HR+, HER2- miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami).

Mając na uwadze powyższe, wnioskodawca oszacował populację pacjentów, u których omawiana technologia będzie stosowana na:

- [] w 1 roku
- [] w 2 roku;
- [] w 3 roku;
- [] w 4 roku.

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

- bez uwzględnienia RSS:
 - 69,55 mln PLN w 1. roku;
 - 114,03 mln PLN w 2. roku;
 - 122,14 mln PLN w 3. roku;
 - 116,98 mln PLN w 4. roku;
- przy uwzględnieniu RSS:
 - [] mln PLN w 1. roku;
 - [] mln PLN w 2. roku;
 - [] mln PLN w 3. roku;
 - [] mln PLN w 4. roku.

Ograniczenia analizy

Niepewność przedstawionych wyników związana jest z:

- 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. grupy 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, przejścia rynku;
- Szczególnie trudne do oszacowania są koszty alternatywnych chemioterapii, ze względu na mnogość dostępnych schematów – oparto się tu o wcześniejszą analizę MAHTA 2016 dla leku Afinitor, przedłożoną do Agencji w odniesieniu do populacji docelowej częściowo zbieżnej z populacją niniejszej analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Analiza probabilistyczna wykazała na dość wysoki odsetek scenariuszy wskazujących na zdominowanie PAL+FUL vs. FUL, tj. wyższe koszty przy gorszych wynikach zdrowotnych (ok. 4% symulacji; obszar objęty 95% elipsą ufności). W tej sytuacji zasadne wydaje się zaproponowanie przez wnioskodawcę instrumentu, który podzieliłby ryzyko pomiędzy płatnika publicznego i wnioskodawcę.

Dodatkowo należy wskazać, że proponowany RSS nie zapewnia efektywności kosztowej.

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 neutrofilów (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 konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej 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 odniesieniu do kryteriów kwalifikacji do programu, brak jest zapisu, że wszystkie kryteria włączenia muszą być spełnione łącznie.

Kryteria kwalifikacji do większości badań włączonych do analizy zawężyły populację do pacjentów w stanie sprawności według EGOG/WHO 0-1, natomiast zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego pacjentami, którzy będą mogli przyjmować leczenie są pacjenci z ECOG/WHO 0-2.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

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

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- Polska Unia Onkologii/Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PUO/PTOK) 2014;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2009 – 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 hormonoterapii 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.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne odnoszące się do wnioskowanej technologii:

- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2017 – rekomendacja negatywna ze względu na brak efektywności kosztowej;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017 – rekomendacja negatywna ze względu na brak przesłanek co do korzyści ze stosowania PAL+IA/FUL w leczeniu pacjentek w wieku przed- około- i pomenopauzalnym z progresją podczas wcześniejszej hormonoterapii. IQWiG dodatkowo wskazał na brak korzyści co do stosowania PAL+FUL u kobiet po menopauzie bez wcześniejszej hormonoterapii;

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2017:
 - komisja wydała pozytywną decyzję w sprawie refundacji wnioskowanego leku do stosowania w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem, u kobiet menopauzalnych, niedotkniętych zagrażającymi życiu zaburzeniami funkcjonowania narządów trzewnych z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym rakiem piersi ER(+), HER2(-), po przebytej hormonoterapii;
 - 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ibrance w omawianym wskazaniu jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Dania, Liechtenstein, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Szwajcaria. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W większości krajów stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.08.2017 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.530.10.2017/MB; PLR.4600.531.10.2017/MB; PLR.4600.532.10.2017/MB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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 w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 132/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) kod EAN: 5907636977070, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 133/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) kod EAN: 5907636977087, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 134/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) kod EAN: 5907636977094, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) kod EAN: 5907636977070, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 133/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) kod EAN: 5907636977087, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) kod EAN: 5907636977094, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem
4. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.33.2017. 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)”.