



Opinia nr 6/2017

z dnia 23 listopada 2017 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Ibrance (palbociclib), tabletki á 125 mg we wskazaniu rak piersi (ICD 10: C50.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Ibrance (palbocyklib), tabletki á 125 mg we wskazaniu rak piersi (ICD 10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody oraz opinię Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Warto zaznaczyć, że palbocyklib, aktualnie oceniane w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, stanowił już przedmiot oceny Agencji w ramach standardowego procesu refundacyjnego. W toku przygotowywania niniejszej opinii, we wspomnianym powyżej procesie zostały wydane:

- negatywna rekomendacja Prezesa Agencji (nr 73/2017 z dn. 15.12.2017 r.) oraz
- negatywne stanowiska Rady Przejrzystości (nr 132/2017, 133/2017, 134/2017 z dn. 13.11.2017 r.)

dotyczące objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ibrance (palbocyklib), 125 mg, 21 kaps. twarde w blisterze,
- Ibrance (palbocyklib), 100 mg, 21 kaps. twarde w blisterze,
- Ibrance (palbocyklib), 75 mg, 21 kaps. twarde w blisterze,

w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem.



Prezes uważa za zasadne podtrzymanie argumentów przytoczonych we wspomnianej rekomendacji również w kontekście ratunkowego dostępu do technologii lekowej, co znajduje również poparcie w art. 47f ust. 7 pkt 3 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), wskazującym że wydanie dla danej substancji czynnej w tym wskazaniu rekomendacji o niezasadności objęcia refundacją stanowi przesłankę do odmowy wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

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 przełoży 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.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Ibrance (palbocyklib), tabletki á 125 mg we wskazaniu rak piersi (ICD 10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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%.

Aktualnie brak jest technologii medycznych prowadzących do pełnego wyleczenia, dlatego też należy uznać, że dostępne metody mają wyłącznie na celu wydłużenie przeżycia pacjenta.

Alternatywne technologie medyczne

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, jaki 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 wnioskowanej technologii medycznej

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).

Zgodnie z ChPL Ibrance, palbocyklib może być stosowany w skojarzeniu z letrozolem bądź fulwestrantem. W przypadku ratunkowego dostępu do technologii lekowych, palbocyklib będzie stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem, jako schemat leczenia u kobiet wcześniej leczonych.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach analizy klinicznej odnaleziono randomizowane badanie III fazy PALOMA-3 (PAL + FUL vs placebo (PLC) + 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.

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.

Dodatkowo, odnaleziono pięć przeglądów systematycznych, w których autorzy uwzględniali badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania palbocyklibu we wnioskowanej populacji pacjentów (tj. przegląd Chirilla 2017, Clark 2016, Mangini 2015, Niraula 2016 oraz Rocca 2016). Jednakże ze względu na to, że we wszystkich odnalezionych przeglądach uwzględniono dane z badania PALOMA-3, odstąpiono od szczegółowego przedstawiania wyników odnalezionych opracowań wtórnych. Autorzy wszystkich odnalezionych przeglądów wskazali, że zastosowanie palbocyklibu w połączeniu z fulwestrantem skutkuje istotnym wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby (PFS – ang. *progression free survival*) w porównaniu do monoterapii fulwestrantem, 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), a w przeglądzie Niraula 2016, że PFS był istotnie dłuższe zarówno w populacji chorych z przerzutami trzewnymi, jak i przerzutami innymi niż trzewne.

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 palbocyklib 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);
 - o 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%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

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 przedstawiono tych wyników badań.

Ocena konkurencyjności cenowej

Lek Ibrance jest jedynym preparatem zawierającym substancję czynną palbocyklib. Cena netto opakowania jednostkowego (125 mg) wskazana we wniosku to [REDAKTOWANE]. Wartość netto 3-miesięcznej terapii oszacowany przez wnioskodawcę jako koszt trzech opakowań (3 x 125 mg) wynosi [REDAKTOWANE].

Z uwagi na tryb zlecenia, tj. RDTL i konieczność wykorzystania innych refundowanych opcji leczenia na wcześniejszych etapach, za komparatory dla palbocyklibu należy uznać stosowane w monoterapii: fulwestrant, letrozol, anastrozol i eksemestan. Wybór komparatorów oraz oszacowania ich kosztów (zaktualizowane zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ i DGL NFZ) jest spójny z analizą weryfikacyjną dotyczącą programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem.

Kwartalny koszt brutto palbocyklibu wynosi [REDAKTOWANE]. Natomiast zgodnie z ChPL Ibrance, palbocyklib może być stosowany w skojarzeniu z letrozolem bądź fulwestrantem. W przypadku ratunkowego dostępu do technologii lekowych, palbocyklib będzie stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem, jako schemat leczenia u kobiet wcześniej leczonych. Dlatego też za podstawowy komparator należy uznać fulwestrant w monoterapii, przy użyciu którego kwartalny koszt leczenia z perspektywy NFZ wynosi 11,6 tys. PLN.

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

Wielkość populacji docelowej została oszacowana na podstawie analizy weryfikacyjnej, która dotyczyła programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem. Założono, że wnioskowana populacja wyniesie [REDAKTOWANO] pacjentów rocznie.

Przy przyjęciu powyższych założeń koszt palbocyklibu w ujęciu kwartalnym będzie wynosił [REDAKTOWANO], natomiast w ujęciu rocznym [REDAKTOWANO] mln PLN.

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 cyklinozależnych 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.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.10.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5011.2017.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ibrance (palbociclib), tabletki á 125 mg we wskazaniu rak piersi (ICD 10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 378/2017 z dnia 20 listopada 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do

technologii lekowych, leku IBRANCE (palbocilib) we wskazaniu: rak piersi (ICD-10: C50.9) oraz raportu nr OT.422.2.2017 Ibrance (palbocyklib) we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych