



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Ibrance (palbocyklib)
we wskazaniu
guz komory IV, medulloblastoma
typ anaplastyczny (ICD-10 C71.6)**

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

nr OT.422.142.2020

Data ukończenia: 9 listopada 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Pfizer Limited.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Limited 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Limited

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 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATRT	atypowy teratoidalny guz prążkowany
CBDCA	karboplatyna
CBTRUS	Centralny Rejestr Guzów Mózgu USA (Central Brain Tumor Registry of the United States)
CCNU	lomustyna
CDDP	cisplatyna
CDK	kinazy zależne od cyklin
CR	całkowita odpowiedź na leczenie
DIPG	rozlany glejak mostu
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IFO	ifosfamid
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
MTD	maksymalna tolerowana dawka
MYC	rodzina protoonkogenów kodujących czynniki transkrypcyjne
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PLGM	Program Leczenia Guzów Mózgu
PNET	niskozróżnicowane guzy neuroektodermalne
PR	częściowa odpowiedź na leczenie
Rb	retinoblastoma
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
VCR	winkrystyna
VP16	wepesid
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	9
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	10
3.1. Opis metodyki przeglądu.....	10
3.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	11
3.4. Dodatkowe informacje.....	13
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	16
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	17
6. Konkurencyjność cenowa	20
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	21
8. Piśmiennictwo	22
9. Załączniki.....	24
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	24

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 23 października 2020 r., znak PLD.4530.3185.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 23 października 2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Ibrance (palbocycylib), kapsułki twarde, 100 mg

we wskazaniu: guz komory IV Medulloblastoma typ anaplastyczny (ICD-10 C71.6) – pacjent pediatryczny w ramach ratunkowego dostępu do technologii leków (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- obecność nadekspresji CDK6,
- zastosowane leczenie chirurgiczne: subtotalna resekcja guza,
- zastosowana radioterapia:,
- zastosowane schematy chemioterapii:
 - o I PLGM x2,
 - o irynotekan + temozolomid (3 kursy),
 - o etopozyd + dakarbazyna, (8 kursów).

Problem zdrowotny

Medulloblastoma, czyli rdzeniak zarodkowy, jest najczęstszym rodzajem pierwotnego raka mózgu u dzieci. Pochodzi z mózdzku zlokalizowanym w dole tylnym czaszki. Nowotwory, które wywodzą się z mózdzku lub okolic poniżej namiotu mózgu, nazywane są guzami śródnamiotowymi.

Medulloblastoma, grupa 4 – wg kryteriów klasyfikacyjnych na podstawie informacji dołączonych do wniosku.

To najczęstsza podgrupa rdzeniaka, zwykle powstają z robaka mózdzku. Związane z ekspresją genów neuronów/glutaminergicznych, częste amplifikacje CDK6 i MYCN.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Na podstawie danych zgromadzonych w rozdziale 2.1 Problem zdrowotny, można wnioskować, że skutkiem następstw stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, ze względu na zastosowaną definicję populacji w kryteriach włączenia wnioskowanego wskazania, odnaleziono prace będące opisem badań na liniach komórkowych oraz badanie I fazy. Z tego względu dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego również nie odnaleziono dowodów naukowych odpowiedniej jakości i z właściwego poziomu dotyczących wnioskowanego problemu zdrowotnego.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono publikacje będące opisami badań eksperymentalnych przeprowadzonych na liniach komórkowych oraz modelach zwierzęcych: Whiteway 2013, Hanaford 2016, Sangar 2017, Bolin 2018, poszukując bazę badań klinicznych NCT (clinicaltrials.gov/), odnaleziono jeden rekord z badania pierwszej fazy o numerze identyfikacyjnym NCT02255461.

Badanie I fazy: NCT02255461

Do oszacowania MTD zastosowano projekt Rolling-6. MTD zdefiniowano empirycznie jako 75 mg/m²/dzień, a wyższy poziom dawki został określony jako zbyt toksyczny zarówno dla pacjentów przeleczonych intensywnie i mniej intensywnie. Odnotowano 0% przypadków obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) w trakcie 2-letniego czasu obserwacji. Zgony odnotowano u 6 uczestników badania, ciężkie zdarzenia niepożądane

u 2 pacjentów, niemal u wszystkich (poza jednym przypadkiem) odnotowano jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane.

Badania przedkliniczne

W badaniach na liniach komórkowych, wykazano, że CDK6 powinno być celem molekularnym w terapii rdzeniaka zarodkowego, a zastosowanie inhibitorów CDK w monoterapii lub w skojarzeniu może być potencjalnie skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu rdzeniaków z grupy 3 z amplifikacją MYC.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Ibrance. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

W wyniku uproszczonego wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty z wytycznymi dotyczącymi leczenia zaawansowanych nowotworów mózgu (polskie, europejskie oraz amerykańskie). Alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Konkurencyjność cenowa

Nie odnaleziono informacji o odpowiednikach dla leku Ibrance. Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 2 cykli terapii wynosi ██████████ zł brutto. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na obowiązywanie instrumentów podziału ryzyka.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 12 pacjentów przez 2 cykle terapii wyniesie ██████████ zł brutto. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na obowiązywanie instrumentów podziału ryzyka.

Uwagi dodatkowe

Farmakokinetyka palbocyklibu nie została przeanalizowana u pacjentów w wieku <18 lat.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 23 października 2020 r., znak PLD.4530.3185.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 23 października 2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Ibrance (palbocycylib), kapsułki twarde, 100 mg

we wskazaniu: guz komory IV, medulloblastoma, typ anaplastyczny (ICD-10 C71.6) – pacjent pediatryczny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- obecność nadekspresji CDK6,
- zastosowane leczenie chirurgiczne: subtotalna resekcja guza w 2014, 2017 oraz w 2020,
- zastosowana radioterapia: 2014, 2018,
- zastosowane schematy chemioterapii:
 - I PLGM ¹(12.07 - 20.09.2014),
 - I PLGM (07.01.2015 - 19.01.2016),
 - irynotekan 50 mg/m² (5 dni) + temozolomid 100 mg/m² (5 dni) (3 kursy, 2017),
 - etopozyd 100 mg/m² (3 dni) + dakarbazyna 250 mg/m² (3 dni), VIII kursów do 13.09.2020.

W 2017 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w odmiennym wskazaniu co analizowane, w ramach programu lekowego "Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)" gdzie lek miał być stosowany w skojarzeniu z letrozolem oraz we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W obydwu przypadkach zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [Stanowiska Rady Przejrzystości: 135, 136, 137/2017, Rekomendacja Prezesa Agencji 74/2017, Opinia Rady Przejrzystości 378/2017, Opinia Prezesa Agencji 6/2017].

Wskazanie będące przedmiotem wniosku nie było dotychczas oceniane przez Agencję w ramach jakiegokolwiek procedury refundacyjnej.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Kod ICD-10: C71.6 – nowotwór złośliwy mózgu, mózdzek

Guzy mózgu definiuje się jako sytuacje kliniczne w przebiegu, których tworzą się nieprawidłowe grupy komórkowe, tkanki. Istnieją dwa główne typy: guzy nowotworowe (złośliwe) i guzy łagodne. Guzy nowotworowe można podzielić na pierwotne, które rozpoczynają się w mózgu i guzy wtórne, które najczęściej rozprzestrzeniają się z guzów zlokalizowanych poza mózgiem, zwanych guzami przerzutowymi do mózgu. Wszystkie typy mogą powodować objawy, w zależności od zajętej części mózgowia, takie jak: bóle głowy, drgawki, problemy ze wzrokiem, wymioty i zaburzenia psychiczne. Inne objawy mogą obejmować trudności w poruszaniu się, mówieniu lub odczuciach, może też dojść do utraty przytomności.

Medulloblastoma, czyli rdzeniak zarodkowy, jest najczęstszym rodzajem pierwotnego raka mózgu u dzieci. Pochodzi z mózdzku zlokalizowanym w dole tylnym czaszki. Nowotwory, które wywodzą się z mózdzku lub okolic poniżej namiotu mózgu, nazywane są guzami śródnamiotowymi. Obecnie wiadomo, że rdzeniaki różnią się od niskoróżnicowanych guzów neuroektodermalnych (PNET), przez co nie są uważane za tożsame jednostki. Medulloblastoma to inwazyjne, szybko rosnące guzy, które w przeciwieństwie do większości guzów mózgu, rozprzestrzeniają się przez płyn mózgowo-rdzeniowy i często dają przerzuty do różnych miejsc na powierzchni mózgu i rdzenia kręgowego.

Źródło: *Hinz 2008, Roussel 2011*

¹ Program Leczenia Guzów Mózgu, schemat zawierający: VCR (winkrystyna) 1,5 mg/m² 26x, CBDCA (karboplatyna) 1 000 mg/m² 2x, VP16 (wepesid) 300 mg/m² 4x, IFO (ifosamid) 4 500 mg/m² 2x, CDDP (cisplatyna) 100 mg/m² 2x, 75 mg/m² 8x, CCNU (lomustyna) 75 mg/m² 8x

Epidemiologia

Guzy zarodkowe w histologicznym schemacie grupowania CBTRUS obejmują różne typy histologiczne: rdzeniaka (Medulloblastoma), PNET, ATRT i kilka innych rzadkich. Guzy te stanowiły 13,1% wszystkich pierwotnych guzów mózgu i innych guzów OUN u dzieci w wieku 0-14 lat, 10,1% guzów u dzieci i młodzieży w wieku 0-19 lat i 0,9% guzów zdiagnozowanych ogólnie. Częstość występowania rdzeniaka maleje wraz z wiekiem po 9 roku życia. Zapadalność wynosiła odpowiednio 0,54, 0,59, 0,33 i 0,15 na 100 000, w przypadku populacji dzieci w wieku 0-4, 5-9, 10-14 lat i młodzieży w wieku 15-19 lat. Jest drugim co do częstości guzem mózgu u dzieci po gwiaździaku pilocytarnym i najczęstszym wśród złośliwych guzów mózgu u dzieci, stanowiąc 64,1% z 13,1% nowo rozpoznanych guzów mózgu. Odsetek nowych przypadków rdzeniaka zarodkowego wieku dziecięcego jest wyższy u chłopców (62%) niż u dziewcząt (38%), cecha ta nie występuje u dorosłych. Medulloblastoma i PNET są częstsze u młodszych dzieci niż starszych.

Około 40% pacjentów z rdzeniakiem zarodkowym jest diagnozowanych przed ukończeniem piątego roku życia, 31% w wieku od 5 do 9 lat, 18,3% w wieku od 10 do 14 lat, a 12,7% w wieku od 15 do 19 lat.

Zgodnie z najnowszymi, opublikowanymi danymi zamieszczonymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów, w 2017 roku odnotowano 136 zachorowań na nowotwór złośliwy mózgu (C71), biorąc pod uwagę amerykańskie dane epidemiologiczne dotyczące odsetka zapadalności, medulloblastoma może dotyczyć 12 nowo zdiagnozowanych przypadków.

Źródło: *Central Brain Tumor Registry of the United States, CBTRUS 2012–2016; KRN 2017*

Klasyfikacja

Medulloblastoma, WNT²

Typowe w starszym dzieciństwie (prawie nigdy w okresie niemowlęcym). Stanowią \approx 10% wszystkich przypadków i \approx 15% dorosłych. Mężczyzna : kobieta = 1:2. Dominujący wariant histologiczny: klasyczny (prawie wszystkie). Może sprzyjać środkowej linii mózdzku. Przypuszczalna komórka pochodzenia: komórki progenitorowe dolnej wargi rombowej. Częste mutacje genetyczne: CTNNB1, DDX3X, TP53. Morfologia klasyczna. Rokowanie: guz niskiego ryzyka.

Medulloblastoma SHH³

To jednym z najczęstszych złośliwych guzów mózgu u dzieci, charakteryzuje się nieprawidłową aktywacją szlaku Sonic Hedgehog. Nawracające somatyczne warianty pojedynczego nukleotydu są ograniczone do genów kodujących białka i występują rzadko w większości przypadków raka u dzieci. Charakterystyczne są mutacje w małych jądrowych RNA (snRNA) obecne w \sim 50% rdzeniaków Sonic Hedgehog (SHH-MB), które nie są obecne w innych podgrupach rdzeniaka. W większości nieobecna u niemowląt, występuje u 97% dorosłych (SHH δ) i u 25% nastolatków (SHH α). Możliwe podtypy dzielą się na obecne lub nie mutacje TP-53: mutant oraz wildtype.

Medulloblastoma, grupa 3

Częste amplifikacje onkogenu MYC, duża częstość przerzutów, złe rokowanie mimo agresywnej terapii. Pacjenci z podgrupy molekularnej grupy 3 mają najwyższe wskaźniki nawrotów i po standardowej opiece mają 20% przeżycia. Nowotwory z grupy 3 mają wysoką ekspresję GABRA5, który koduje podjednostkę α 5 receptora kwasu γ -aminomasłowego typu A (GABAAR). Ekspresja GABRA5 może służyć jako biomarker diagnostyczny dla guzów z grupy 3, podczas gdy α 5-GABAAR jest celem terapeutycznym wiązania benzodiazepiny, wzmacniając nierównowagę jonową, która indukuje apoptozę.

Medulloblastoma, grupa 4

To najczęstsza podgrupa rdzeniaka (następnie grupa 3, SHH i WNT) i zwykle powstają z robaka mózdzku. Większość guzów grupy 4 ma klasyczną histologię, a reszta ma histologię wielkokomórkową/anaplastyczną. Związane z ekspresją genów neuronów/glutaminergicznych, częste amplifikacje CDK6 i MYCN.

Źródło: *D'Arcy 2020, Kaur 2019*

² szlak sygnałowy Wg (wingless) i Int, szereg białek komórki odgrywających rolę w embriogenezie i karcynogenezie, a także fizjologicznych procesach, dosł. „szlak sygnałowy bezskrzydłych”

³ homolog sonic Hedgehog, szlak sygnałowy regulujący procesy organogenezy, dosłownie: „szlak sygnałowy jeży”

Rokowanie

Skumulowany względny współczynnik przeżycia dla wszystkich grup wiekowych i obserwacji histologicznej wyniósł odpowiednio 60%, 52% i 47% po 5, 10 i 20 latach, przy czym dzieci uzyskują korzystniejsze wyniki niż dorośli z tym rozpoznaniem.

Profilowanie transkrypcyjne wskazuje na istnienie czterech głównych podgrup, jako czynników rokowniczych (WNT, SHH, Group 3 i Group 4).

- Rokowanie bardzo dobre: grupa WNT, mutacja CTNNB1
- Niemowlęta dobre rokowanie, inne pośrednie: grupa SHH, mutacja PTCH1/SMO/SUFU, amplifikacja GLI2 lub amplifikacja MYCN
- Złe rokowanie: grupa 3, amplifikacja MYC, ekspresja genów fotoreceptorów/GABA-ergicznym
- Prognozy pośrednie: Grupa 4, ekspresja genów neuronów/glutaminergicznym, amplifikacja CDK6, amplifikacja MYCN

Źródło: Smoll 2012, Taylor 2012

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W dostępnych zasobach brak opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego.

Na podstawie danych zgromadzonych w rozdziale 2.1 *Problem zdrowotny*, można wnioskować, że skutkiem następstw stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Ibrance]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Ibrance (palbocykl b), 100 mg, kapsułki twarde
Wnioskowane wskazanie	guz komory IV Medulloblastoma typ anaplastyczny (ICD-10: C71.6) pacjent pediatryczny
Wskazania zarejestrowane	Leczenie HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami: <ul style="list-style-type: none"> - 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). Należy wskazać, że wskazanie zarejestrowane nie obejmuje wnioskowanego (off-label).
Wnioskowane dawkowanie	100 mg raz dziennie
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	2 cykle (1 cykl 21 dni)

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących palbocyklibu we wskazaniu guz komory IV, medulloblastoma typ anaplastyczny (ICD-10 C71.6), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 28.10.2020. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w rozdziale 9.1 *Strategie wyszukiwania publikacji* niniejszego opracowania.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych.

Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	medulloblastoma typ anaplastyczny populacja pediatryczna	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja (I)	palbocyklib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczano	nie ograniczano
Punkty końcowe (O)	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, bez randomizacji, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, serie przypadków i opisy przypadków	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji
Inne	publikacje w pełnym tekście, <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	publ kacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych <ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach innych niż polski i angielski

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, ze względu na zastosowaną definicję populacji w kryteriach włączenia wnioskowanego wskazania, odnaleziono prace będące opisem badań na liniach komórkowych oraz badanie I fazy. Z tego względu dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego również nie odnaleziono dowodów naukowych odpowiedniej jakości i z właściwego poziomu dotyczących wnioskowanego problemu zdrowotnego.

3.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono badań, spełniających kryteria selekcji badań.

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Brak włączonych badań.

Podstawowym ograniczeniem analizy jest nieodnalezienie dowodów naukowych dotyczących stosowania palbocyklibu jako terapii medulloblastoma typu anaplastycznego w populacji pacjentów pediatrycznych. Prawdopodobnie wynika to stąd, że wnioskowany problem zdrowotny jest zjawiskiem rzadkim, dotyczy w głównej mierze dzieci, wśród których brak jest specyficznych badań klinicznych.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono publikacje będące opisami badań eksperymentalnych przeprowadzonych na liniach komórkowych oraz modelach zwierzęcych: Whiteway 2013, Hanaford 2016, Sangar 2017, Bolin 2018, poszukując bazę badań klinicznych NCT (clinicaltrials.gov/), odnaleziono jeden rekord z badania pierwszej fazy o numerze identyfikacyjnym NCT02255461.

NCT02255461

Wieloośrodkowe badanie fazy I u dzieci z nawracającymi, postępującymi lub opornymi na leczenie guzami ośrodkowego układu nerwowego, z dodatnim wynikiem badania na obecność białek retinoblastoma (Rb). Uzasadnieniem do podjęcia badania było wykorzystanie drobnocząsteczkowych inhibitorów, ukierunkowanych na geny regulujące cykl komórkowy, takie jak CDK (kinaza zależna od cyklin). W nie zmienionych nowotworowo komórkach kinazy te są kontrolowane, jednak w nowotworach, kinazy są w niekontrolowany sposób aktywowane, prowadząc do rozwoju raka. Badanie wykorzystuje PD-0332991 (palbocyklib; IBRANCE Pfizer Corporation, USA), u dzieci z guzami OUN. Jest to aktywny po podaniu doustnym, rozpuszczalny w wodzie, przepuszczalny przez barierę krew-mózg, wysoce specyficzny inhibitor CDK4 i 6. Biorąc pod uwagę wyniki badań przedklinicznych, oczekuje się, że palbocyklib zadziała, gdy komórki rakowe wykażą ekspresję białka Rb, które jest potrzebne do kontrolowania wzrostu komórek, nawet jeśli CDK4/6 jest hamowane. W celu kwalifikacji do leczenia, u wszystkich powinno zostać wykonane badanie przesiewowe na obecność lub brak Rb, we wszystkich typach guzów OUN z wyjątkiem rozlanego glejaka mostu (DIPG), rdzeniaka zarodkowego lub nietypowego teratoidalnego guza prążkowanego (ATRT).

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi było określenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD)/zalecanej dawki II fazy i opisanie toksyczności związanej ze stosowaniem palbocyklibu u dzieci z nawracającymi, postępującymi lub opornymi na leczenie pierwotnymi guzami OUN, związanymi z białkiem Rb. MTD będzie określana oddzielnie u pacjentów leczonych wstępnie mniej intensywnie i wcześniej leczonych intensywnie, jak również określenie farmakokinetyki osoczowej palbocyklibu u dzieci z Rb-dodatnim nawracającym, postępującym lub opornym na leczenie pierwotnym guzem OUN.

Do badania zakwalifikowano łącznie 35 pacjentów w wieku od 4 do 21 lat z histologicznie potwierdzoną obecnością białek Rb, pierwotnymi nawracającymi, postępującymi lub opornymi na leczenie guzami ośrodkowego układu nerwowego byli rekrutowani do instytucji członkowskich Pediatric Brain Tumor Consortium, między 08.12.2014 r. - 10.10.2018 r.

Ramiona badania:

- dawka 50 mg/m²/dzień, pacjenci przeleczeni mniej intensywnie, kontynuujący leczenie do 26 cykli pod warunkiem nie wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności
 - 3 pacjentów (śr. wiek 16,6 lat, 33,3% płci żeńskiej)
- dawka 75 mg/m²/dzień, pacjenci przeleczeni mniej intensywnie, kontynuujący leczenie do 26 cykli pod warunkiem nie wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności
 - 12 pacjentów (śr. wiek 12,6 lat, 41,7% płci żeńskiej)
- dawka 95 mg/m²/dzień, pacjenci przeleczeni mniej intensywnie, kontynuujący leczenie do 26 cykli pod warunkiem nie wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności
 - 6 pacjentów (śr. wiek 9,3 lat, 50% płci żeńskiej)
- dawka 50 mg/m²/dzień, pacjenci przeleczeni intensywnie, kontynuujący leczenie do 26 cykli pod warunkiem nie wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności

- 4 pacjentów (śr. wiek 10,5 lat, 0% płci żeńskiej)
- dawka 75 mg/m²/dzień, pacjenci przeleczeni intensywnie, kontynuujący leczenie do 26 cykli pod warunkiem nie wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności
 - 10 pacjentów (śr. wiek 12,7 lat, 34,3% płci żeńskiej)

Do oszacowania MTD zastosowano projekt Rolling-6⁴. MTD zdefiniowano empirycznie jako 75 mg/m²/dzień, a wyższy poziom dawki został określony jako zbyt toksyczny zarówno dla pacjentów przeleczonych intensywnie i mniej intensywnie. Odnotowano 0% przypadków obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) w trakcie 2-letniego czasu obserwacji. Zgony odnotowano u 6 uczestników badania, ciężkie zdarzenia niepożądane u 2 pacjentów, niemal u wszystkich (poza jednym przypadkiem) odnotowano jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane.

Tabela 3. Podsumowanie wyników odnalezionych dowodów naukowych

	Whiteway 2013	Hanaford 2016	Sangar 2017	Bolin 2018	NCT02255461
Główny wynik	CDK6 - cel molekularny w terapii rdzeniaka zarodkowego	palbocyklib: zmniejsza proliferację, nasila apoptozę, wydłuża czas przeżycia	zmniejszenie fosforylacji Rb, regresja guza, ze średnim zmniejszeniem objętości o 63%	milicyklib wraz z palbocyklibem – wydłużenie przeżycia w porównaniu z monoterapią Medulloblastoma, grupa 3, MYC	MTD: 75 mg/m ² /dzień ORR: 0 17% zgonów 6% SAE. 97% AE
Wniosek autorów	zastosowanie: w skojarzeniu z RTH	zastosowanie: rdzeniaki z grupy 3, MYC, z gorszym rokowaniem	zastosowanie skojarzenia z uwzględnieniem oporności na pa bocyklib	hamowanie CDK2 i bromodomeiny BET, jako nowatorskie podejście w terapii nowotworów związanych z MYC	rozpoczęcie II fazy badań klinicznych

Whiteway 2013

Badanie miało na celu sprawdzenie hipotezy, że bezpośrednio hamowanie CDK6 za pomocą drobnocząsteczkowego inhibitora PD0332991, którym jest palbocyklib, będzie tłumić proliferację komórek rdzeniaka. W badaniu oceniano wpływ hamowania CDK6 przez interferencję RNA (RNAi) oraz przez hamowanie funkcji kinazy.

Wykazano, że zastosowanie palbocyklibu spowodowało zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G0/G1 w porównaniu z komórkami bez ekspozycji. Należy zauważyć, że palbocyklib hamował zarówno CDK6, jak i CDK4 i prawdopodobnie jest to warunkiem do zahamowania wzrostu komórek rdzeniaka i indukcji zatrzymania cyklu komórkowego G1. Autorzy pracy sugerują, że CDK6 jest realnym celem molekularnym w terapii rdzeniaka, a zastosowanie inhibitorów CDK6 w połączeniu z radioterapią może stanowić skuteczną strategię terapeutyczną.

Hanaford 2016

Badanie polegało na wykorzystaniu ludzkich komórek macierzystych i progenitorowych do opracowania dokładnego modelu rdzeniaka z grupy 3 z amplifikacją MYC. W ramach pracy opracowywano również nową metodę informatyczną: („DiSCoVER”), w celu identyfikacji nowe środków leczniczych ukierunkowanych na konkretny podtyp choroby.

Wykazano, że zastosowanie inhibitora CDK4/6 – palbocyklibu, zmniejsza proliferację komórek nowotworowych, nasila procesy apoptotyczne i znacznie wydłuża czas przeżycia myszy z ortotopowym heteroprzeszczepem rdzeniaka zarodkowego. Zdaniem autorów wyniki badania sugerują, że palbocyklib może być potencjalnie skutecznym środkiem leczniczym na rdzeniaki z grupy 3, MYC, z gorszym rokowaniem, u wybranych pacjentów.

⁴ obliczeniowa metoda do oszacowań predykcji MTD w badaniach klinicznych, Projekt Rolling-6 ma na celu skrócenie czasu trwania badań pediatrycznych w fazie I poprzez zminimalizowanie czasu, w którym próba zostanie zamknięta w celu monitorowania toksyczności. Osiąga się to poprzez rejestrowanie od 2 do 6 pacjentów na jednym poziomie dawki bez konieczności ustalenia statusu DLT pacjentów już przypisanych do tego poziomu dawki, co zmniejsza liczbę pacjentów, którzy zostaliby odrzućeni.

Sangar 2017

Z uwagi na fakt, że CDK4/6/CYCLIN D/RB jest wrażliwym szlakiem molekularnym w rdzeniaku zarodkowym, badanie miało na celu wykazanie skuteczności palbocyklibu jako monoterapii w leczeniu heteroprzeszczepów Medulloblastoma pochodzących od pacjentów, w modelu mysim.

Badanie wykazało, że istnieje dziesięć ekspresji białek CDK N2A dla każdej podgrupy ocenianych przez przeszkanie bazy danych pod kątem znanych interakcji lek-cel. W przypadku rdzeniaka zarodkowego SHH zidentyfikowano trzy interaktory CDK N2A z istotną nadekspresją jako potencjalne molekularne cele terapeutyczne. Medulloblastoma wykazuje zmniejszenie fosforylacji Rb (retinoblastoma) po leczeniu palbocyklibem, przy czym nastąpił równoległy, całkowity spadek całkowitej fosforylacji, który obserwowano wcześniej, ale mechanizm nie jest znany. Stosowanie palbocyklibu spowodowało również regresję guza, ze średnim zmniejszeniem objętości guza o 63%. W badaniu wykazano również, że istnieją przesłanki dowodowe na nawrót guza po wycofaniu terapii palbocyklibem. Zdaniem autorów możliwe jest, że oporne komórki reprezentują małą populację w pierwotnym guzie i stanowią podstawę do klonalnego wzrostu w nawrotach nowotworowych. Autorzy uważają, że w praktyce klinicznej palbocyklib prawdopodobnie nie będzie podawany jako monoterapia, ale jako część skojarzenia leków, która jest przeznaczona dla resztkowych komórek opornych na palbocyklib.

Bolin 2018

Badanie obejmowało dwieście tysięcy komórek, które poddano ekspozycji na inhibitory milicyklib (500 nM) i palbocyklib (2 µM), pojedynczo lub w połączeniu. Komórki dysocjowano i zliczano co 48 godzin, a następnie ponownie zawieszano w świeżej pożywce zawierającej inhibitor/y, komórki monitorowano przez 6 dodatkowych dni.

Wykazano, że leczenie skojarzone dwoma inhibitorami znacząco wydłużyło przeżycie w porównaniu z monoterapią w leczeniu Medulloblastoma, grupa 3 z amplifikacjami MYC. Dane sugerują, że podwójne hamowanie CDK2 i bromodomeny BET, mogą być nowatorskim podejściem w terapii nowotworów związanych z MYC.

3.4. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Ibrance został ustalony na podstawie danych zebranych od 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 bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Ibrance należą: neutropenia, zakażenia, leukopenia, zmęczenie, nudności, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, łysienie i biegunka.

Najczęściej występującymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi palbocyklibu w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmęczenie i zakażenia.

Mechanizm działania

Palbocyklib jest wysoce selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6. CyklinaD1 i CDK4/6 są aktywowane poprzez różnorodne szlaki sygnałowe, co w konsekwencji prowadzi do proliferacji komórek.

Działanie farmakodynamiczne

Poprzez hamowanie aktywności CDK4/6, palbocyklib zmniejsza proliferację komórek, blokując przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S. Wyniki testów palbocyklibu 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, co z kolei powoduje ograniczenie aktywności czynników transkrypcyjnych E2F i zahamowanie wzrostu. Badania in vivo z wykorzystaniem ksenografu ER-dodatniego nowotworu piersi (HBCx-34) pobranego od pacjentów wykazały, że skojarzenie palbocyklibu 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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia hematologiczne

U pacjentów, u których wystąpiły objawy neutropenii w stopniu 3 lub 4, zalecane jest przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki, bądź też opóźnienie rozpoczęcia cykli leczenia. Pacjentów należy odpowiednio monitorować.

Zakażenia

Ponieważ produkt leczniczy IBRANCE wykazuje właściwości mielosupresyjne, może powodować u pacjentów większą skłonność do zakażeń. W randomizowanych badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem IBRANCE, niż u pacjentów leczonych w odpowiedniej grupie kontrolnej. Zakażenia w stopniu ciężkości 3 oraz 4 występowały odpowiednio u 4,5% oraz 0,7% pacjentów leczonych produktem IBRANCE w dowolnej kombinacji produktów leczniczych. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów zakażeń i odpowiednio leczyć. Lekarze powinni poinformować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie epizody gorączki.

Kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy

Podczas stosowania produktu leczniczego IBRANCE kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji.

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka palbocyklibu nie została przeanalizowana u pacjentów w wieku <18 lat.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, żelatyna, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), tytanu dwutlenek (E171), tusz do nadruku, szelak, tytanu dwutlenek (E171), amonu wodorotlenek (roztwór 28%), glikol propylenowy, symetykon.
- Stosowanie produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

EMA – komunikaty dotyczące wniosków o zwolnienie dla produktu Ibrance do stosowania w populacji pediatrycznej.

Zgodnie z art. 11 Rozporządzenia (WE) 1901/2006 wymóg przedstawiania informacji, o których mowa w art. 7 ust. 1 lit. a) [wyniki wszystkich przeprowadzonych badań oraz szczegóły wszystkich informacji zebranych zgodnie z zatwierdzonym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej], zostaje uchylony dla określonych produktów leczniczych lub klas produktów leczniczych, jeżeli spełniona jest przynajmniej jedna z przesłanek: nieskuteczność lub niebezpieczeństwo dla części lub całości populacji pediatrycznej, choroba lub stan, do leczenia występuje tylko w populacjach dorosłych, produkt leczniczy nie przedstawia znaczącej korzyści terapeutycznej.

EMA-002146-PIP02-18

Komitet Pediatryczny poparty przez Norweski Komitet Pediatryczny, po ocenie wniosku o zwolnienie zgodnie z art. 13 Rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 z późn. zm., zaleca, zgodnie z załączonym sprawozdaniem podsumowującym: przyznanie zwolnienia dotyczącego produktu Ibrance dla wszystkich podgrup populacji pediatrycznej, ze względu na to, że choroba lub stan, w przypadku którego produkt leczniczy jest przeznaczony, występuje tylko w populacjach dorosłych.

Zwolnienie dotyczy: leczenia nowotworów złośliwych piersi w populacji pediatrycznej od urodzenia do mniej niż 18 lat.

Zgodnie z art. 22 Rozporządzenia (WE) 1901/2006 w sytuacji, kiedy po uzyskaniu decyzji zatwierdzającej plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej wnioskodawca napotka trudności w jego realizacji, skutkiem których plan stanie się niewykonalny lub przestanie być właściwy, wnioskodawca może zaproponować zmiany albo wnieść do Komitetu Pediatrycznego wnioski o zwolnienie.

EMA-002146-PIP01-17-M01

Komitet Pediatryczny poparty przez Norweski Komitet Pediatryczny, po ocenie wniosku zgodnie z art. 22 Rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 z późn. zm., zaleca wyrażanie zgody na zmiany w planie badań pediatrycznych w zakresie określonym w załączniku, dotyczącego produktu Ibrance dla wszystkich podgrup populacji pediatrycznej, ze względu na to, że badania kliniczne z konkretnym produktem leczniczym nie przyniosą znaczącej korzyści terapeutycznej lub spełnienia potrzeb terapeutycznych określonej podgrupy (podgrup) pediatrycznych.

Zwolnienie dotyczy: leczenia mięsaka Ewinga w populacji pediatrycznej od urodzenia do poniżej 2 lat.

URPL i FDA:

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz amerykańskiego urzędu FDA nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji w populacji pediatrycznej lub w populacji z rakiem mózgu.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Ibrance. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 02.11.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)* <https://ptok.pl/>;
- ogólnoeuropejskie: *European Society For Medical Oncology (ESMO)* <https://www.esmo.org/>;
- światowe: *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* <https://www.nccn.org/>;
- inne: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* <https://www.nice.org.uk/>.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2014 (Polska)</p>	<p>Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego</p> <p>Leczenie pacjentów z rdzeniakiem zarodkowym powinno przebiegać poprzez łączenie leczenia chirurgicznego, radioterapii oraz chemioterapii. Do grupy standardowego ryzyka zalicza się przypadki bez rozsiewu w obrębie i poza OUN, z masą resztkową guza poniżej 1,5 cm³ oraz z histologicznym wariantem klasycznym lub desmoplastycznym. W tej grupie możliwe jest odstępianie od uzupełniającej CTH.</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne</u></p> <p>Celem leczenia chirurgicznego jest doszczętne usunięcie guza z dostępu przez kraniotomię podpotyliczną. Dodatkowo leczenie powinno umożliwić swobodny przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego.</p> <p><u>Radioterapia</u></p> <p>Wskazania do pooperacyjnej RTH istnieją w każdym przypadku rdzeniaka płodowego (niezależnie od zakresu resekcji). Ze względu na bardzo duże zaburzenia rozwoju występujące po napromienianiu całego OUN u niemowląt i małych dzieci najczęściej po operacji stosuje się CTH, aby jak najbardziej opóźnić napromienianie, które rozpoczyna się w momencie wystąpienia objawów wznowy lub rozsiewu nowotworu.</p> <p>Technika i obszar napromieniania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - napromienianie osi mózgowo-rdzeniowej według zasad podanych niżej - podwyższenie dawki na obszar tylnego dołu czaszki. <p>Stosowane dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 54–56 Gy — tylny dół czaszki; - 35–36 Gy — oś mózgowo-rdzeniowa (mózg, rdzeń kręgowy, przestrzeń podpajęczynówkowa (konieczne objęcie blaszki sitowej)); - ewentualne podwyższenie dawki na objętość guza pierwotnego za pomocą technik stereotaktycznych (w ramach badań klinicznych); <p>Taką samą technikę stosuje się w przypadkach PNET innych niż rdzeniak płodowy. Napromienianie musi być skojarzone z CTH, zgodnie z zasadami obowiązującymi u chorych na rdzeniaki. Zasady napromieniania osi nerwowej przedstawiono w osobnym podrozdziale.</p> <p><u>Chemioterapia</u></p> <p>Chemioterapię należy rozważyć w przypadku występowania niekorzystnych czynników rokowniczych, do których należą przede wszystkim niedostateczna doszczętność zabiegu chirurgicznego resekcji (<75%), obecność przerzutów w obrębie lub poza OUN, histologiczny wariant anaplastyczny lub wielokomórkowy, lokalizacja ponadnamiotowa (PNET).</p> <p>Do aktywnych leków cytotoksycznych zalicza się: lomustynę, karmustynę, prokarbazynę, winkrystynę, melfalan, cisplatinę, metotreksat, karboplatinę i etopozyd. Zaleca się schematy wielolekowe z zastosowaniem wymienionych leków oraz kortykosteroidów.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
<p>ESMO 2014 (Europa)</p>	<p>High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Wytyczne diagnostyki, leczenia i monitorowania zaawansowanych glejaków mózgu]</p> <p>Pacjenci powinni być oceniani, a plan leczenia ustalony przez wyspecjalizowany multidyscyplinarny zespół składający się z neurochirurgów, lekarzy onkologów i radioterapeutów, ale także biegłego neuropatologa i neuroradiologa. Szczególną uwagę należy zwrócić na stan sprawności i funkcje neurologiczne.</p> <p>Gwiaździak anaplastyczny i skąpodrzewiako-gwiaździak mają bardziej korzystne dla pacjentów rokowanie niż glejak wielopostaciowy. Standardowa terapia obejmuje uzupełniającą radioterapię do 60 Gy po leczeniu chirurgicznym. Wartość jednoczesnej i/lub podtrzymującej chemioterapii z TMZ nie została prospektywnie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zbadana [V, D]. Długoterminowa obserwacja (10 lat) randomizowanych badań klinicznych wykazała wydłużenie czasu przeżycia przy neoadiuwantowej chemioterapii PCV (prokarbazyna, lomustyna, winkrystyna) w nowo zdiagnozowanych: gwiaździanu anaplastycznym i skąpodrzewianu, ale korzyść występuje głównie w prognostycznie korzystnych podgrupach molekularnych chorych (w szczególności z kodecją 1p/19q) [II, B].</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>Poziomy dowodów</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez istotnej, nieakceptowalnej heterogeniczności II. Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędów niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością III. Prospektywne badania kohortowe IV. Retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów <p>Stopnie rekomendacji</p> <ol style="list-style-type: none"> A. Mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane B. Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane C. Niedostateczne dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), nieobowiązkowe D. Umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność lub niekorzystne skutki, generalnie niezalecane E. Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym rezultatom, nigdy nie zalecane
<p>NCCN 2020 (USA)</p>	<p>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Central nervous System Cancers [Wytyczne postępowania w nowotworach centralnego układu nerwowego]</p> <p>W przypadku przetrwalego lub nawracającego nowotworu, zmian mnogich i/lub rozszianych zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozważenie włączenia pacjenta do badania klinicznego - leczenie chirurgiczne - systemową chemioterapię <ul style="list-style-type: none"> • TMZ • lomustyna lub karmustyna • PCV • bewacyzumab • TMZ + Bewacyzumab • karmustyna/lomustyna + Bewacyzumab - naprzemienne leczenie polami elektrycznymi (2B) - leczenie paliatywne/najlepszą terapię wspomagającą (BSC) <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>O ile nie wskazano inaczej, wszystkie powyższe rekomendacje mają kategorię 2A</p> <p>Kategorie dowodów:</p> <p><i>Kategoria 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</i></p> <p><i>Kategoria 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</i></p> <p><i>Kategoria 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</i></p> <p><i>Kategoria 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</i></p>

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, CTH – chemioterapia, RTH – radioterapia, PNET - niskozróżnicowane guzy neuroektodermalne, ESMO – European Society of Medical Oncology, TMZ – temozolomid, PCV – schemat chemioterapii systemowej z wykorzystaniem skojarzenia prokarbazyna, lomustyna, winkrystynę, NCCN - National Comprehensive Cancer Network, BSC – najlepsza terapia wspomagająca, NICE - The National Institute for Health and Care Excellence, TTF - Tumour Treating Fields

Dotychczas nie uzyskano opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, dotyczących wskazania alternatywnych technologii medycznych w analizowanym problemie zdrowotnym.

Należy mieć na uwadze, że lek został dopuszczony do obrotu w rejestracji centralnej EMA od dnia 9 listopada 2016 r., dlatego nie mógł zostać uwzględniony w wytycznych opublikowanych przed tą datą.

W wyniku uproszczonego wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty z wytycznymi dotyczącymi leczenia zaawansowanych nowotworów mózgu (polskie, europejskie oraz amerykańskie). Do analizowanego problemu zdrowotnego odnoszą się bezpośrednio wytyczne PTOK 2014. Pozostałe dokumenty ogólnie odnoszą się do zaawansowanych, wtórnych lub nawrotowych zmian nowotworowych mózgu. Żadne wytyczne nie wskazują na możliwość zastosowania leczenia zawierającego inhibitory CDK, do których należy palbocyklib.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ustawowy zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Karmustyna, prokarbazyna oraz melfalan nie są refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, jednak należą do tej samej grupy terapeutycznej i mają ten sam mechanizm działania, co substancje czynne refundowane w ocenianym wskazaniu, tj. temodal, irynotekan, lomustyna. Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie tych leków na równi, nie wskazując możliwości ich sekwencyjnego stosowania. Zatem można założyć, że dla pacjenta, który wykorzystał wszystkie refundowane opcje terapeutyczne, w tym temodal, irynotekan, lomustynę, zastosowanie karmustyny, prokarbazyny oraz melfalanu nie będzie uzasadnione klinicznie i nie będą one stanowiły technologii alternatywnej stosowanej w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które co do zasady jest refundowaną technologią lekową w Polsce.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 5. Ceny i koszty produktu leczniczego Ibrance

Źródła danych	Cena leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 2 cykli terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ██████████	██████████ ██████████
według aktualnego obwieszczenia MZ – na podstawie ceny hurtowej brutto Ibrance 100 mg	9 594,90 (netto) ^B 10 362,49 (brutto)	19 189,80 (netto) ^B 20 724,98 (brutto)
według aktualnego obwieszczenia MZ – na podstawie limitu finansowania Ibrance 100 mg	7 675,92 (netto) ^B 8 289,99 (brutto)	15 351,83 (netto) ^B 16 579,98 (brutto)

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B od ceny hurtowej brutto / limitu finansowania odjęto wartość VAT (8%)

Nie odnaleziono informacji o odpowiednikach dla leku Ibrance.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 2 cykli terapii wynosi ██████████ zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na obowiązywanie instrumentów podziału ryzyka.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Do oszacowania wydatków NFZ wykorzystano dane epidemiologiczne przedstawione w rozdziale 2.1 *Problem zdrowotny*, zgodnie z którymi medulloblastoma może dotyczyć 12 nowo zdiagnozowanych przypadków.

Tabela 6. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych kosztowych	Koszt 2 cykli brutto terapii w populacji docelowej [PLN] na 12 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
według aktualnego obwieszczenia MZ – na podstawie ceny hurtowej brutto Ibrance 100 mg	248 699,76
według aktualnego obwieszczenia MZ – na podstawie limitu finansowania Ibrance 100 mg	198 959,76

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 12 pacjentów przez 2 cykle terapii wyniesie ██████████ zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na obowiązywanie instrumentów podziału ryzyka.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne

- Bolin 2018** Bolin S, Borgenvik A, Persson CU, Sundström A, Qi J, Bradner JE, Weiss WA, Cho YJ, Weishaupt H, Swartling FJ. Combined BET bromodomain and CDK2 inhibition in MYC-driven medulloblastoma. *Oncogene*. 2018 May;37(21):2850-2862. DOI: 10.1038/s41388-018-0135-1. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29511348; PMCID: PMC5966365.
(data ostatniego dostępu: 03.11.2020, <https://www.nature.com/articles/s41388-018-0135-1>)
- Hanaford 2016** Hanaford AR, Archer TC, Price A, Kahlert UD, Maciaczyk J, Nikkhah G, Kim JW, Ehrenberger T, Clemons PA, Dančík V, Seashore-Ludlow B, Viswanathan V, Stewart ML, Rees MG, Shamji A, Schreiber S, Fraenkel E, Pomeroy SL, Mesirov JP, Tamayo P, Eberhart CG, Raabe EH. DiSCoVERing Innovative Therapies for Rare Tumors: Combining Genetically Accurate Disease Models with In Silico Analysis to Identify Novel Therapeutic Targets. *Clin Cancer Res*. 2016 Aug 1;22(15):3903-14. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3011. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27012813; PMCID: PMC5055054.
(data ostatniego dostępu: 03.11.2020, <https://clincancerres.aacrjournals.org/>)
- NCT02255461** Phase I Study of CDK 4-6 Inhibitor PD-0332991 (Palbociclib; IBRANCE) in Children With Recurrent, Progressive or Refractory Central Nervous System Tumors, Principal Investigator: David Van Mater, MD, Pediatric Brain Tumor Consortium
(data ostatniego dostępu: 03.11.2020, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02255461>)
- Sangar 2017** Cook Sangar ML, Genovesi LA, Nakamoto MW, Davis MJ, Knobluagh SE, Ji P, Millar A, Wainwright BJ, Olson JM. Inhibition of CDK4/6 by Palbociclib Significantly Extends Survival in Medulloblastoma Patient-Derived Xenograft Mouse Models. *Clin Cancer Res*. 2017 Oct 1;23(19):5802-5813. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2943. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28637687; PMCID: PMC6939669.
(data ostatniego dostępu: 03.11.2020, <https://clincancerres.aacrjournals.org/>)
- Whiteway 2013** Whiteway SL, Harris PS, Venkataraman S, Alimova I, Birks DK, Donson AM, Foreman NK, Vibhakar R. Inhibition of cyclin-dependent kinase 6 suppresses cell proliferation and enhances radiation sensitivity in medulloblastoma cells. *J Neurooncol*. 2013 Jan;111(2):113-21. DOI: 10.1007/s11060-012-1000-7. Epub 2012 Nov 9. PMID: 23138228; PMCID: PMC4681514.
(data ostatniego dostępu: 03.11.2020, <https://link.springer.com/10.1007/s11060-012-1000-7>)

Rekomendacje kliniczne

- NCCN 2020** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Central nervous System Cancers Version 3.2020 – September 11, 2020 www.nccn.org
- ESMO 2014** High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii93–iii101, 2014 doi:10.1093/annonc/mdu050 Published online 29 April 2014 <https://www.esmo.org/>
- PTOK 2014** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego Aktualizacja na dzień 07.08.2014 Redakcja: Jacek Fijuth, Rafał Dziadziuszko

Pozostałe publikacje

- CBTRUS, 1998–2002** QT Ostrom, G Cioffi, H Gittleman, N Patil, K Waite, C Kruchko, JS Barnholtz-Sloan, CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016, *Neuro-Oncology*, Volume 21, Issue Supplement_5, October 2019, Pages v1–v100, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150>
(data ostatniego dostępu: 03.11.2020, <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/21/>)
- ChPL Ibrance** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ibrance (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 06.03.2020)
(data ostatniego dostępu: 03.11.2020, https://www.ema.europa.eu/en/ibrance-epar_en.pdf)

- D'Arcy 2020** D'Arcy CE, Nobre LF, Arnaldo A, Ramaswamy V, Taylor MD, Naz-Hazrati L, Hawkins CE. Immunohistochemical and nanoString-Based Subgrouping of Clinical Medulloblastoma Samples. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2020 Jan 30. pii: nlaa005. DOI: 10.1093/jnen/nlaa005. PMID: 32053195.
(data ostatniego dostępu: 03.11.2020, <https://academic.oup.com/jnen/article-abstract/79>)
- Hinz 2008** Hinz C, Hesser D. Focusing On Brain Tumors: Medulloblastoma. American Brain Tumor Association. ISBN 0-944093-67-1.
(data ostatniego dostępu: 03.11.2020, <https://web.archive.org/web/>)
- Kaur 2019** Kaur K, Jha P, Pathak P, Suri V, Sharma MC, Garg A, Suri A, Sarkar C. Approach to molecular subgrouping of medulloblastomas: Comparison of NanoString nCounter assay versus combination of immunohistochemistry and fluorescence in-situ hybridization in resource constrained centres. *J Neurooncol.* 2019 May 18. DOI: 10.1007/s11060-019-03187-y. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31104222.
(data ostatniego dostępu: 03.11.2020, <https://link.springer.com/article/>)
- KRN 2017** Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/> (data wejścia: 27.10.2020)
- Roussel 2011** Roussel MF, Hatten ME (2011). Cerebellum development and medulloblastoma. *Current Topics in Developmental Biology.* 94. pp. 235–82. DOI:10.1016/B978-0-12-380916-2.00008-5
(data ostatniego dostępu: 03.11.2020, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii>)
- Smoll 2012** Smoll NR (March 2012). "Relative survival of childhood and adult medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors (PNETs)". *Cancer.* 118 (5): 1313–22. DOI:10.1002/cncr.26387. PMID 21837678. S2CID 8490276
(data ostatniego dostępu: 03.11.2020, <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/>)
- Taylor 2012** Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, et al. (April 2012). "Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus". *Acta Neuropathologica.* 123 (4): 465–72. DOI:10.1007/s00401-011-0922-z
(data ostatniego dostępu: 03.11.2020, <https://link.springer.com/article/10.1007>)

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 28.10.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"medulloblastoma"[MeSH Terms]	6 946
2	("childhood"[All Fields] OR "childhoods"[All Fields]) AND "medulloblastoma**"[MeSH Terms]	982
3	"Medulloblastoma**"[Title/Abstract]	8 448
4	"Medulloblastoma* childhood"[Title/Abstract]	1
5	"Medullomyoblastoma"[Title/Abstract]	67
6	"palbociclib"[Supplementary Concept] OR "palbociclib"[All Fields]	1 020
7	"palbociclib"[Supplementary Concept] OR "pa bociclib"[All Fields] OR "ibrance"[All Fields]	1 020
8	"ibrance"[Title/Abstract]	22
9	"PD0332991"[Title/Abstract]	135
10	"Medulloblastoma"[MeSH Terms] OR (("Childhood"[All Fields] OR "childhoods"[All Fields]) AND "medulloblastoma**"[MeSH Terms]) OR "medulloblastoma**"[Title/Abstract] OR "medulloblastoma childhood"[Title/Abstract] OR "Medullomyoblastoma"[Title/Abstract]	10 063
11	"pa bociclib"[Supplementary Concept] OR "palbociclib"[All Fields] OR "pa bociclib"[Supplementary Concept] OR "pa bociclib"[All Fields] OR "ibrance"[All Fields] OR "ibrance"[Title/Abstract] OR "PD0332991"[Title/Abstract]	1 062
12	("Medulloblastoma"[MeSH Terms] OR (("Childhood"[All Fields] OR "childhoods"[All Fields]) AND "medulloblastoma**"[MeSH Terms]) OR "medulloblastoma**"[Title/Abstract] OR "medulloblastoma childhood"[Title/Abstract] OR "Medullomyoblastoma"[Title/Abstract]) AND ("pa bociclib"[Supplementary Concept] OR "palbociclib"[All Fields] OR "pa bociclib"[Supplementary Concept] OR "palbociclib"[All Fields] OR "ibrance"[All Fields] OR "ibrance"[Title/Abstract] OR "PD0332991"[Title/Abstract])	4