



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Ibrance (palbocyklib)**
w skojarzeniu z fulwestrantem

we wskazaniu:

„Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

Analiza weryfikacyjna

DCh.423.1.2.2025

Data ukończenia: 26 listopada 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Pfizer Polska sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Eli Lilly Polska sp. z o.o., Novartis Poland sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Eli Lilly Polska sp. z o.o., Novartis Poland sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eli Lilly Polska sp. z o.o., Novartis Poland sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Eli Lilly Polska sp. z o.o., Novartis Poland sp. z o.o., Pfizer Polska sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Eli Lilly Polska sp. z o.o., Novartis Poland sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eli Lilly Polska sp. z o.o., Novartis Poland sp. z o.o., Pfizer Polska sp. z o.o.

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

ABC	zaawansowany rak piersi (Advanced Breast Cancer)
ABEMA	abemacyklib
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AI / IA	inhibitor aromatazy (aromatase inhibitor)
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AMB	podanie leków w trybie ambulatoryjnym
ANASTRO	Anastrozol
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BRCA1/2	mutacje genu BRCA1 lub BRCA2 (Breast Cancer Gene 1/2)
CBR	korzyść kliniczna (clinical benefit response)
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CDK4/6i	inhibitor cyklin zależnych od kinaz 4 i 6 (Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT / CT	chemioterapia (chemotherapy)
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	odpowiedź całkowita (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DoR	czas trwania odpowiedzi (duration of response)
EBC	wczesny rak piersi (early breast cancer)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-BR23	kwestionariusz jakości życia specyficzny dla raka piersi (EORTC Breast Cancer Module)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz oceny jakości życia (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia (EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire)
ER-dodatni/ ER+	dodatni pod względem obecności receptora estrogenowego (estrogen receptor-positive)
ESR1	mutacja genu receptora estrogenowego (estrogen receptor 1)
ET	terapia hormonalna (Endocrine Therapy)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FSH	hormon folikulotropowy
FULV	Fulwestrant
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss

GGN	górna granica normy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2-dodatni/ HER2+	dodatni pod względem obecności ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu 2 (human epidermal growth factor receptor 2-negative)
HER2-ujemny/ HER2-	ujemny pod względem obecności ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu 2 (human epidermal growth factor receptor 2-negative)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HR–	ujemny status receptorów hormonalnych (Hormone Receptor Negative)
HR+	dodatni status receptorów hormonalnych (Hormone Receptor Positive)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (Health-Related Quality of Life)
HT	hormonoterapia (hormone therapy)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LETRO	Letrozol
LY	lata życia (life years)
LYG	zyskane lata życia (life-years gained)
MAIC	matching-adjusted indirect comparison
MBC	przerzutowy rak piersi (Metastatic Breast Cancer)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OFS	zahamowanie czynności jajników / supresja czynności jajników (ovarian function suppression)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PALBO	Palbocyklib
PARP	Polimeraza poli(ADP-rybozy) (Poly ADP-Ribose Polymerase)
PARPi	inhibitor PARP (Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitor)
PBO	Placebo
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	Progresja choroby (progressive disease)
PDD	najczęściej stosowana dobową dawką leku (prescribed daily dose)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PIK3CA	mutacja genu PIK3CA
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	odpowiedź częściowa (partial response)

PRO	ocena własna pacjentów (patient-reported outcomes)
PSM	model przeżycia podzielonego (partitioned survival model)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (periodic safety update report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RDI	rzeczywista intensywność dawkowania (relative dose intensive)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
StD	choroba stabilna (Stable Disease)
T-DXd	trastuzumab derukstekan (Trastuzumab Deruxtecan)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa refundacji	o ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa świadczeniach	o ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	15
3.1. Technologia wnioskowana	15
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.1.2. Ocena badań	26
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
5. Ocena analizy ekonomicznej	33
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	33
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	33
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	34
5.2.2. Wyniki analizy progowej	34
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	35
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	35
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	36
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	37
6. Ocena analizy wpływu na budżet	39
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	39
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	39
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	39
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	39
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	39
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	40
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	41
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	41

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	42
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	44
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	45
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	48
10.	Źródła	50

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	03.09.2025 PLR.4500.1665.2025.14.MKO PLR.4500.1666.2025.14.MKO PLR.4500.1667.2025.14.MKO
---	---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Ibrance, Palbociclibum, tabl. powł., 125 mg, 21 szt., kod GTIN: 05415062353691
 - Ibrance, Palbociclibum, tabl. powł., 100 mg, 21 szt., kod GTIN: 05415062353684
 - Ibrance, Palbociclibum, tabl. powł., 75 mg, 21 szt., kod GTIN: 05415062353677
- Wnioskowane wskazanie:
B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny

Grupa limitowa:

- 1194.0, Palbocyklib

Proponowana cena zbytu netto:

- Ibrance, Palbociclibum, tabl. powł., 125 mg, 21 szt., kod GTIN: 05415062353691
 - Cena zbytu netto: [REDACTED]
- Ibrance, Palbociclibum, tabl. powł., 100 mg, 21 szt., kod GTIN: 05415062353684
 - Cena zbytu netto: [REDACTED]
- Ibrance, Palbociclibum, tabl. powł., 75 mg, 21 szt., kod GTIN: 05415062353677
 - Cena zbytu netto: [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wnioskodawca

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Żwirki i Wigury 16 B
02-092 Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib) w ramach istniejącego programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” w ramach istniejącej grupy limitowej 1194.0, Palbocyklib.

Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie palbocyklibu (Ibrance) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po uprzedniej hormonoterapii. Aktualnie palbocyklib jest refundowany w ramach PL B.9.FM, zatem wniosek dotyczy rozszerzenie wskazania refundacyjnego i objęcie finansowaniem pacjentek w I linii leczenia choroby zaawansowanej. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Ibrance jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Ibrance

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Ibrance, tabl. powł., 100 mg	8 900,00	9 612,00	10 188,72	10 188,72	bezpłatnie	-
Z RSS						bezpłatnie	-
Bez RSS	Ibrance, tabl. powł., 125 mg	8 900,00	9 612,00	10 188,72	10 188,72	bezpłatnie	-
Z RSS						bezpłatnie	-
Bez RSS	Ibrance, tabl. powł., 75 mg	8 900,00	9 612,00	10 188,72	7 641,54 zł	bezpłatnie	-
Z RSS						bezpłatnie	-

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Rak piersi to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego, charakteryzujący się znaczną różnorodnością molekularną, która wpływa zarówno na jego przebieg kliniczny, jak i na wybór odpowiedniego leczenia (Krzakowski 2024). W Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rak piersi jest oznaczony kodem C50.

Pomimo postępów w leczeniu zaawansowanego raka piersi typu HR-dodatniego i HER2-ujemnego, przeżywalność pacjentek z chorobą w stopniu IV po 5 latach sięga jedynie 36% (SEER 2022), a średni czas całkowitego przeżycia (OS) to około 3 lata (Howlander 2018). Szczególnie niekorzystne rokowanie dotyczy chorych z przerzutami do narządów trzewnych – ich całkowity czas przeżycia wynosi średnio 18-24 miesiące, w porównaniu do około 40 miesięcy u osób bez takich przerzutów (Cardoso 2020).

Alternatywne technologie medyczne

Palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem jest rekomendowaną opcją leczenia u pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi po progresji na wcześniejszej hormonoterapii. Wytyczne NCCN, ESMO, ASCO i PTOK uznają skojarzenie CDK4/6 inhibitora z fulwestrantem za standard postępowania w tej populacji.

Wnioskodawca jako komparatory wskazał terapie skojarzone abemacyklib + fulwestrant oraz rybocyklib + fulwestrant. Wg Analityków Agencji dobór komparatorów jest zasadny i zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz opinią ankietowanych przez Agencję ekspertów. Kryteria kwalifikacji w programie lekowym są spójne z kryteriami włączenia dla technologii alternatywnych. Należy jednocześnie zwrócić uwagę na różnice wynikające z charakterystyk rejestracyjnych – jedynie skojarzenie palbocyklibu z fulwestrantem wymaga uprzedniego zastosowania hormonoterapii, jego stosowane jest zatem zawężone względem abemacyklibu oraz rybocyklibu, co odzwierciedlone jest w zapisach PL.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie: dr n. med. Katarzyna Pogoda Przewodniczącej Sekcji Raka Piersi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz dr n. med. Joanna Streb Konsultantkę Wojewódzką w dziedzinie onkologii klinicznej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W odpowiedzi na pytanie o subpopulacje pacjentek, które mogą szczególnie skorzystać z ocenianej technologii, dr n. med. Katarzyna Pogoda wskazała, że „szczególnie z tej technologii mogą pacjentki starsze oraz z chorobami współistniejącymi, u których ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (takich jak biegunki, hepatotoksyczność czy zaburzenia rytmu serca) ogranicza możliwość stosowania innych inhibitorów CDK4/6”. W tej grupie „połączenie palbocyklibu z fulwestrantem może stanowić bezpieczniejszą i lepiej tolerowaną alternatywę terapeutyczną”. Korzyści mogą również dotyczyć pacjentek z ograniczoną funkcją narządową, dla których kluczowe jest utrzymanie dobrej tolerancji leczenia przy zachowaniu skuteczności przeciwnowotworowej.

Ekspertka zaznaczyła, że „poprawę sytuacji pacjentek z HR+/HER2– zaawansowanym rakiem piersi mogłoby przynieść szersze ujednolicenie dostępu do wszystkich inhibitorów CDK4/6 w połączeniu z hormonoterapią, tak aby wybór konkretnego schematu mógł być dostosowany indywidualnie do wieku, chorób współistniejących i profilu bezpieczeństwa”. W praktyce klinicznej istotna jest także „możliwość zamiany jednego inhibitora CDK4/6 na inny w przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub nietolerancji” (dr n. med. Joanna Streb).

Ekspertki podkreślają, że inhibitory CDK4/6 różnią się profilem toksyczności. Jak wskazuje dr n. med. Katarzyna Pogoda, „palbocyklib wydaje się mieć najkorzystniejszy profil tolerancji, z dominującą niepowikłaną neutropenią i stosunkowo rzadkimi działaniami pozaszpikowymi (biegunki, hepatotoksyczność, zaburzenia rytmu serca), które częściej obserwuje się przy abemacyklibie lub rybocyklibie”. Z kolei dr n. med. Joanna Streb zwraca uwagę, że „brak tolerancji przez pacjenta danego CDK4/6i i brak możliwości zamiany leku w przypadku toksyczności wymagają optymalizacji wyboru leku w oparciu o profil pacjenta od początku leczenia”. Obie ekspertki zauważają, że w praktyce klinicznej, zwłaszcza u pacjentek starszych lub obciążonych, często rezygnuje się ze skojarzonego leczenia na rzecz monoterapii fulwestrantem – co jest rozwiązaniem suboptymalnym.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie zidentyfikowano badań uwzględniających bezpośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z komparatorami. W zakresie oceny skuteczności przeprowadzono porównanie pośrednie (NMA z zastosowaniem metod bayesowskich), w pierwszej kolejności zakładano porównanie ocenianych interwencji w docelowej populacji chorych tj. pacjentek otrzymujących leczenie w ramach 1 linii choroby zaawansowanej, które uprzednio otrzymywały hormonoterapię. W ramach tak definiowanej populacji, wyróżniono 2 osobne grupy (ze względu na różną konstrukcję odnalezionych badań klinicznych i różne kryteria włączenia), w obrębie których prowadzono analizę:

- pacjentki hormonowrażliwe – chore z późnym nawrotem, w okresie >12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej;
- pacjentki hormonooporne – chore, z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w okresie roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej.

W metaanalizie sieciowej w pierwszej kolejności analizowano wyniki w populacjach docelowych, zgodnych pomiędzy badaniami. W przypadku braku ww. danych uwzględniano wynik z populacji szerszej.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem a abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem w zakresie:

- przeżycia całkowitego,
- przeżycia wolnego od progresji,
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

W zakresie zmiany wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia ocenionego kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 odnotowano różnicę istotną statystycznie na korzyść interwencji (model fixed). Odnotowana różnica był również istotna klinicznie uwzględniając wartości raportowane w badaniu Musoro 2023, w którym wskazano, że minimalna istotna różnica mieści się zazwyczaj w zakresie 5–10 punktów (MID, ang. minimally important difference). Odnotowane wyniki były jednak wrażliwe na przyjęty model – w przypadku modelu random nie odnotowano IS różnic.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem a rybocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem w zakresie:

- przeżycia całkowitego,
- przeżycia wolnego od progresji.

Należy mieć na uwadze wnioski płynące z porównania pośredniego wnioskodawcy są spójne z wnioskami odnalezionych opracowań wtórnych Guo 2024 oraz Shao 2024, gdzie nie odnotowano IS różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami w zakresie PFS oraz OS. Warto jednocześnie zaznaczyć, że zgodnie z rankingiem skuteczności ocenianych interwencji (SUCRA) rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem osiągnął najwyższe prawdopodobieństwo, że jest to najlepsza interwencja w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych.

Nie odnaleziono badań odnoszących się do efektywności praktycznej ocenianej interwencji względem komparatorów w ocenianej populacji docelowej.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie w zakresie bezpieczeństwa zostało przeprowadzone z uwzględnieniem danych dla populacji całkowitych włączonych w analizowanych badaniach. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem w 3 lub 4 stopniu nasilenia, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) oraz zdarzenia niepożądane, które prowadziły do zakończenia leczenia. Dodatkowo przeanalizowano również hematologiczne zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 lub 4 tj. neutropenię, leukopenię oraz niedokrwistość.

Profil bezpieczeństwa był zbliżony pomiędzy ocenianymi schematami, z wyłączeniem SAEs oraz neutropenii 3-4 stopnia, gdzie PALBO+FULV wiązał się istotnie statystycznie zmniejszonym ryzykiem wystąpienia SAEs, zarówno względem ABEMA+FULV (OR=0,37 [95% CrI: 0,19; 0,69]), jak i RYBO+FULV (OR=0,45 [95% CrI: 0,25; 0,79]), natomiast wiązał się z istotnie statystycznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia neutropenii 3-4 stopnia nasilenia w porównaniu do schematu z abemacyklibem (OR=19,02 [95% CI: 3,04; 118,96]).

Zgodnie z ChPL Ibrance najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu ciężkości zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących palbocyklib w randomizowanych badaniach klinicznych były: neutropenia, zakażenia, leukopenia, zmęczenie, nudności, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, biegunka, łysienie i małopłytkowość.

Najczęściej występującymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi palbocyklibu w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, zakażenia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zmęczenie i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT).

Dawkę zmniejszono lub zmodyfikowano z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego u 38,4% pacjentów, zaś stosowanie produktu leczniczego trwale przerwano z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego u 5,2% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Ibrance w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od skojarzeń produktów leczniczych.

Nie odnotowano dodatkowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ibrance względem tych określonych w ChPL.

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca zastosował analizę minimalizacji kosztów, w ramach której oszacował tzw. cenę progową.

Koszty stosowania wnioskowanego produktu leczniczego zostały zestawione z kosztami stosowania terapii alternatywnych, tj. rybocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem oraz abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem.

Przyjęto perspektywę płatnika publicznego.

Analiza wrażliwości wykazała stabilność i przewidywalność wyników – największy wpływ na wynik analizy ma zużycie bądź cena analizowanych leków. Jednocześnie, nie wykazano zmian wnioskowania na temat wyższych kosztów stosowania wnioskowanej terapii względem analizowanych komparatorów.

Porównanie z ABEMA+FULV, wariant z RSS (w nawiasie okrągłym podano różnice vs scenariusz podstawowy)

W wariancie podstawowym, terapia wnioskowana jest

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości, uzyskana różnica wahała się od kwoty

Dla pozostałych scenariuszy, różnica w kosztach wynosiła od [REDACTED]

Porównanie z RYBO+FULV, wariant z RSS (w nawiasie okrągłym podano różnice vs scenariusz podstawowy)

W wariancie podstawowym, terapia wnioskowana jest [REDACTED]

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości, uzyskana różnica wahała się od kwoty [REDACTED]

Dla pozostałych scenariuszy, różnica w kosztach wynosiła [REDACTED].

W związku z faktem, iż nie wykazano wyższości ocenianej technologii nad komparatorem w badaniu RCT w opinii analityków Agencji, zgodnie ze stanowiskiem autorów Analizy, **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Ceny progowe oszacowane względem stosowania terapii abemakcyklib+ fulwestrant, tj. najtańszego komparatora, wynoszą:

- Ibrance, Palbociclibum, tabl. powł., 125 mg, 21 szt., kod GTIN: 05415062353691
 - Cena zbytu netto: [REDACTED]
- Ibrance, Palbociclibum, tabl. powł., 100 mg, 21 szt., kod GTIN: 05415062353684
 - Cena zbytu netto: [REDACTED]
- Ibrance, Palbociclibum, tabl. powł., 75 mg, 21 szt., kod GTIN: 05415062353677
 - Cena zbytu netto: [REDACTED]

Kluczowym ograniczeniem, znamienne ograniczającym wiarygodność analizy ekonomicznej wnioskodawcy, jest ograniczenie jej wyłącznie do CMA, pomimo iż zarówno wyniki analizy klinicznej, jak i przeprowadzone modelowanie ekonomiczne wykazują różnicę w ryzyku wystąpienia neutropenii 3 i wyższego stopnia (OR 19,02 (95% CI: 3,04; 118,96) oraz kosztów leczenia działań niepożądanych (11 806 PLN vs 3 365 PLN). Uwzględniając ograniczenia dowodów klinicznych, tj. porównania pośredniego, CMA powinna być zostać zestawiona z dodatkowo przeprowadzoną CUA lub CEA.

W ramach obliczeń własnych do modelu wnioskodawcy zaimplementowano aktualnie obowiązujące RSS, zarówno dla komparatorów, jak i dla wnioskowanego leku, już refundowanego w leczeniu II linii.

Tabela 2. Wyniki CMA – obliczenia własne, z uwzględnieniem aktualnych RSS

Parametr	Palbocyklib + fulwestrant	Abemakcyklib+ fulwestrant	Rybocyclob + fulwestrant
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 3. Wyniki CMA – obliczenia własne, z uwzględnieniem aktualnych RSS i aktualnego CHB dla Ibrance obniżonego o 25%

Parametr	Palbocyklib + fulwestrant	Abemacyklib+ fulwestrant	Rybocyklib + fulwestrant
Koszt leczenia [PLN]			
Koszt inkrementalny [PLN]			

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W ramach AWB przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz horyzont 2 lat. Udziały rynkowe wnioskowanej terapii zostały zaimplementowane w oparciu o dane dostarczone Autorom analizy przez Wnioskodawcę.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost wydatków w wariantcie bez RSS o 2,48 mln PLN w I roku oraz 5,31 mln PLN w II roku refundacji,

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie maksymalnym

Wyniki analizy wrażliwości wykazały stabilność wnioskowania – objęcie refundacją wnioskowanego leku będzie wiązała się ze wzrostem kosztów refundacji. Niepewność jest związana jedynie ze skalą zwiększenia wydatków. Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości, wykazujące istotny wpływ na wynik

Kluczowe ograniczenie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy obejmuje prognozę zużycia wnioskowanego leku, w przypadku objęcia go refundacją. Autorzy analizy deklarują, że: „Pozycję rynkową terapii PALBO+FULV oparto na prognozach Wnioskodawcy dotyczących spodziewanego odsetka pacjentek, które będą stosować rozważaną technologię zamiast obecnego standardu leczenia.” Należy odnotować, że

Tabela 4. Wydatki inkrementalne – obliczenia własne

Parametr	Wydatki inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok

Uwagi do zapisów programu lekowego

Dr n. med. Katarzyna Pogoda Przewodnicząca Sekcji Raka Piersi Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej zaproponowała uproszczenie zapisu w części programu:

Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia oraz Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia:

13) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestrantem:

a) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi – dotyczy rybocyklibu i abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem albo palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem po uprzedniej hormonoterapii,

na następujący:

13) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestrantem:

a) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi

lub

b) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy,

lub

c) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu

Natomiast w części programu dotyczącego Dawkowanie leków w programie, ekspert zwróciła uwagę, iż jest *Wskazane dopisanie możliwości zamiany inhibitorów CDK4/6 w razie nasilonej toksyczności lub złej tolerancji*

Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej nie zgłosiła uwag do zapisów Programu Lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowo (CADTH 2019 oraz NICE 2022), 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2019 oraz HAS 2023) oraz jedną negatywną (HAS 2019). Odnaleziono również rekomendację G-BA 2019 gdzie wskazano na brak dodatkowej korzyści palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem względem komparatorów (w tym fulwestrantu). Należy przy tym zaznaczyć, że jednym z argumentów było brak wykazania statystycznie istotnej poprawy w zakresie OS. Zgodnie z najbardziej aktualnymi wynikami badania PALOMA-3 (Cristofanilli 2022, mediana okresu obserwacji: 73,3 mies.) odnotowano IS różnicę na korzyść interwencji PALBO + FULV względem FULV (HR=0,81 [95% CI:0,65; 0,99]).

Należy zauważyć, że tylko w jednej rekomendacji tj. NICE 2022 jako komparator uwzględniono abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem, w głównych argumentach decyzji wskazano na ich zbliżoną skuteczność oraz koszty. W rekomendacjach pozytywnych warunkowych, jako warunki wskazano poprawę efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu (CADTH 2019) oraz udostępnienie leku po uzgodnionej cenie (NICE 2022).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 5. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ibrance, Palbociclibum, tabl. powł., 125 mg, 21 szt., kod GTIN: 05415062353691 Ibrance, Palbociclibum, tabl. powł., 100 mg, 21 szt., kod GTIN: 05415062353684 Ibrance, Palbociclibum, tabl. powł., 75 mg, 21 szt., kod GTIN: 05415062353677
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EF01.
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Palbocyklib jest wysoce selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6. Cyklina D1 i CDK4/6 są aktywowane poprzez różnorodne szlaki sygnałowe, co w konsekwencji prowadzi do proliferacji komórek.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	PL B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (OCD-10: C50)”. Palbocyklib (Ibrance) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po uprzedniej hormonoterapii w I linii leczenia.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 listopada 2016 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2021
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy IBRANCE jest wskazany w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami: – w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy; – w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii. U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Ibrance (aktualizacja: 07.03.2025); Program lekowy PL B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (OCD-10: C50)”.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/home>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): <https://www.asco.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 19.11.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do najnowszych wytycznych w zakresie analizowanego wskazania, opublikowanych w ciągu ostatnich pięciu lat. Uwzględniono wytyczne międzynarodowe, europejskie oraz polskie. Wykorzystano słowa kluczowe: rak piersi, breast cancer, HR+ HER2- wraz z guidelines.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów: polskie PTOK z 2020 roku, europejskie ESMO 2025 oraz amerykańskie: ASCO z 2024 roku wraz z aktualizacją z 2024 i NCCN z 2025 roku.

Palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem jest rekomendowany przez wytyczne PTOK 2020, NCCN 2025, ESMO 2025 oraz ASCO 2024 w leczeniu pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi po wcześniejszej hormonoterapii jako jedna z preferowanych opcji leczenia. W leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego zaleca się przede wszystkim terapię hormonalną. Wszystkie odnalezione wytyczne podkreślają konieczność oceny statusu menopauzalnego, a pacjentkom przed menopauzą należy zapewnić supresję lub ablację jajników, co umożliwia skuteczne stosowanie hormonoterapii w połączeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem. U pacjentek z progresją choroby podczas adiuwantowej hormonoterapii inhibitorami aromatazy lub nawrotu w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia, wszystkie wytyczne

zalecają rozważenie skojarzenia fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6, w tym palbocyklibem, jako terapii preferowanej. Wytyczne nie wskazują jednak palbocyklibu jako preferowanego względem innych inhibitorów CDK4/6 (abemacyklibu czy rybocyklibu), traktując wszystkie trzy leki jako równorzędne opcje standardowe. W wytycznych NCCN 5.2025 rybocyklib i abemacyklib, zostały oznaczone jako kategoria 1, co oznacza najwyższy poziom dowodów naukowych i jednolity konsensus panelu ekspertów NCCN, natomiast palbocyklib został oznaczony jako kategoria 2A. Mimo to wszystkie trzy inhibitory CDK4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib) są traktowane jako równorzędne opcje w terapii skojarzonej z hormonoterapią u pacjentek z HR+/HER2- przerzutowym rakiem piersi.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<u>Wytyczne leczenia chorych w stopniu IV – zasady ogólne</u> - Chore na uogólnionego raka piersi powinny być objęte opieką wielodyscyplinarną z udziałem onkologa klinicznego, specjalisty radioterapii, chirurga-onkologa, specjalisty medycyny paliatywnej, specjalisty rehabilitacji/fizjoterapii, wyspecjalizowanej pielęgniarki i psychologa klinicznego (IV, A). - W wyborze leczenia zaawansowanego raka piersi należy uwzględnić typ nowotworu, jego rozległość i lokalizację zmian, dynamikę wzrostu, wcześniej zastosowane leczenie i odpowiedź na nie oraz stan ogólny, schorzenia współistniejące i preferencje chorych (ryc. 9) (I, A). - W momencie uogólnienia choroby w miarę możliwości zaleca się pobranie wycinka ze zmiany przerzutowej w celu potwierdzenia rozpoznania i określenia jej fenotypu (III, B). - U chorych z cechą HR+ należy w pierwszej kolejności zastosować leczenie oparte na HT (II, A). - U kobiet przed menopauzą zaleca się podobną HT jak u chorych po menopauzie, przy czym w tej grupie konieczne jest uzyskanie skutecznego zahamowania czynności jajników (II, B). - U chorych z cechą HR+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów miękkich (tzw. visceral crisis) (III, B). - Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT (III, B). - CHT jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą HR– oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą HT (II, A). - Zaleca się sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów CHT (I, B). CHT wielolekową należy stosować wyłącznie w sytuacjach, kiedy konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B). - Jeśli u chorych z cechą HR+ leczenie rozpoczęto od CHT, po jej zakończeniu należy rozważyć zastosowanie podtrzymującej HT (IV, C). - U chorych z cechą HER2+ wskazane jest kojarzenie CHT niezawierającej antracyklin z leczeniem anti-HER2 (I, A). - W wybranych przypadkach można kojarzyć HT z leczeniem anti-HER2 (II, C). - Odpowiedź w trakcie HT i CHT należy oceniać co 2–4 miesiące, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w leczeniu, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej (IV, A). - HT i leczenie anti-HER2 należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (II, B), a CHT — do osiągnięcia oczekiwanego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub nietolerowanej toksyczności (I, B). - Leczenie systemowe wymaga monitorowania działań niepożądanych, ogólnego stanu chorej oraz odpowiedzi. Przed każdym cyklem CHT należy wykonać ocenę morfologii krwi, a co 4–8 tygodni — badania biochemiczne (III, A). - Jeśli przy użyciu metod obrazowych nie można ocenić odpowiedzi lub jest ona niejednoznaczna, pomocne bywa monitorowanie stężenia surowiczych biomarkerów raka piersi (II, C). - Nie zaleca się stosowania wielogenowych testów predykcyjnych (II, B). <u>Wytyczne leczenia raka piersi HR-dodatniego, HER2-ujemnego</u> - U chorych na zaawansowanego raka piersi HR+ przed menopauzą wskazane jest wykonanie chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji (I, B). - W I linii leczenia zaawansowanego raka piersi HR+/HER2– można zastosować tamoksyfen (I, B), a u chorych z potwierdzonym stanem menopauzy — fulwestrant (I, B), IA (I, B) oraz skojarzenie IA lub fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (I, A). - U chorych po menopauzie z progresją w trakcie pooperacyjnej HT tamoksyfenem lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia w II linii można zastosować fulwestrant (I, B) lub IA (II, B) w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 (I, A). - U chorych z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia IA lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia można zastosować skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (I, B), tamoksyfen (III, C), eksemestan w połączeniu z ewerolimusem (I, B) lub (u chorych z mutacją PIK3CA) — alpelisib z fulwestrantem (I, B). - W kolejnych liniach leczenia, w zależności od wcześniej zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen, fulwestrant, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (II, B) <u>Jakość dowodów naukowych</u> I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i> <i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i> <i>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów</i> <u>Kategorie rekomendacji</u> <i>A — Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</i> <i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</i> <i>C — Wskazania określone indywidualnie</i>
NCCN 5.2025 (USA) ³	<u>Systemowa terapia dla choroby ER- i/lub PR-dodatniej nawrotowej nieresekcyjnej (lokalnej lub regionalnej) lub w stadium IV (M1) – zasady ogólne zasady wyboru terapii w chorobie HR-dodatniej:</u> 1. Ocena czynności jajników: - Oceń stężenie estradiolu w surowicy przed rozpoczęciem leczenia. - Jeśli pacjentka jest przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym, Supresja/ablacja/resekcja jajników w połączeniu z terapią antyestrogenową jest bardziej skuteczna niż sama hormonoterapia. Rozpocząć supresję czynności jajników (OFS) przed lub równocześnie z rozpoczęciem hormonoterapii. 2. Wybór hormonoterapii: - Zależy od wcześniej stosowanej adiuwantowej hormonoterapii oraz długości okresu wolnego od choroby - Konieczne jest zrównoważenie korzyści terapeutycznych z potencjalnymi dodatkowymi działaniami niepożądanymi. 3. Hormonoterapia + inhibitor CDK4/6: - Hormonoterapia w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 jest preferowana względem chemioterapii, nawet w przypadku rozległego zajęcia trzewnego. - Chemioterapia powinna być stosowana tylko w sytuacjach ostrego zagrożenia funkcji narządów trzewnych - U pacjentek w stanie zwiększonej wrażliwości klinicznej lub z licznymi chorobami współistniejącymi można rozważyć monoterapię inhibitorem aromatazy (AI). 4. Postępowanie w przypadku toksyczności (szczególnie istotne we wczesnym okresie terapii) jest kluczowe dla utrzymania leczenia i jego skuteczności. 5. Czas trwania odpowiedzi na początkową hormonoterapię może stanowić wskazówkę co do prawdopodobieństwa uzyskania korzyści z kontynuacji leczenia hormonalnego w kolejnych liniach terapii. <u>Systemowa terapia dla choroby ER- i/lub PR-dodatniej nawrotowej nieresekcyjnej (lokalnej lub regionalnej) lub w stadium IV (M1) HER2-ujemna, u pacjentek po menopauzie lub przed menopauzą otrzymujących ablację lub supresję jajników</u> Pierwsza linia leczenia 1. Preferowane schematy leczenia - Inhibitor aromatazy + inhibitor CDK4/6 b - Inhibitor aromatazy + rybocyklib (kategoria 1) - Inhibitor aromatazy + abemacyklib - Inhibitor aromatazy + palbocyklib Jeśli wystąpi progresja choroby podczas adiuwantowej terapii hormonalnej lub nawrót w ciągu 12 miesięcy od zakończenia adiuwantowej terapii hormonalnej, należy rozważyć: Fulwestrant + inhibitor CDK4/6: - Fulwestrant + rybocyklib (kategoria 1) - Fulwestrant + abemacyklib (kategoria 1) Fulwestrant + palbocyklib 2. Przydatne w określonych sytuacjach W przypadku guzów HER2-ujemnych z aktywującymi mutacjami PIK3CA oraz progresją choroby podczas adiuwantowej terapii hormonalnej lub nawrotem w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia 3. Inne zalecane schematy leczenia w pierwszej i/lub kolejnych liniach terapii W przypadku guzów HER2-ujemnych z mutacją ESR1 po wcześniejszej terapii inhibitorem aromatazy ± inhibitorem CDK4/6 (w leczeniu adiuwantowym lub w chorobie przerzutowej): Fulwestrant + inhibitor aromatazy (anastrozol, letrozol) (kategoria 1), Fulwestrant, Anastrozol, Letrozol, Tamoksyfen, Eksemestan <u>Systemowa terapia dla choroby nawrotowej nieresekcyjnej (lokalnej lub regionalnej) lub w stadium IV (M1) HR- dodatniej i HER2-ujemnej z kryzysem trzewnym lub opornością na hormonoterapię:</u> Pierwsza linia terapii systemowej 1. Pacjentki bez mutacji BRCA1/2 w linii germlinalnej i/lub z HER2 IHC 0+, 1+ lub 2+/ISH ujemnym

³ Odnaleziono polską wersję wytycznych NCCN 5.2025 dotyczących raka piersi. W wskazaniu „Systemowa terapia dla choroby ER- i/lub PR-dodatniej nawrotowej nieresekcyjnej (lokalnej lub regionalnej) lub w stadium IV (M1) HER2-ujemnej, u pacjentek po menopauzie lub przed menopauzą otrzymujących ablację lub supresję jajników” polska edycja różni się od wersji oryginalnej w sekcji dotyczącej innych zalecanych schematów leczenia. W polskiej wersji podano dokładną sekwencję wcześniejszych terapii – dotyczy to pacjentek po jednej lub dwóch liniach terapii hormonalnej, przy czym co najmniej jedna linia musiała zawierać inhibitor CDK4/6.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Preferowane leczenie: chemioterapia systemowa (kategoria 1) - Alternatywa: fam-trastuzumab derukstekan-nxki (inny zalecany schemat), jeśli są odpowiednie wskazania kliniczne 2. Pacjentki z mutacją BRCA1/2 w linii germinalnej - Preferowane leczenie: inhibitory PARP (PARPi), takie jak olaparib lub talazoparib (kategoria 1) Jeśli nie wskazano inaczej powyższe rekomendacje są kategorii 2A. <u>Kategorie dowodów:</u> <i>Kategoria 1 – Na podstawie dowodów wysokiego poziomu (≥1 randomizowane badania fazy 3 lub wysokiej jakości, solidne metaanalizy), istnieje jednolity konsensus NCCN (≥85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia.</i> <i>Kategoria 2A – Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN (≥85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia.</i> <i>Kategoria 2B – Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje konsensus NCCN (≥50%, ale <85% poparcia Panelu), że interwencja jest odpowiednia.</i> <i>Kategoria 3 – Na podstawie jakiegokolwiek poziomu dowodów istnieje poważny sprzeciw NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</i>
ESMO 2025 (Europa)	Wytyczne leczenia pierwszej linii HR-dodatniego, HER2-ujemnego MBC 1. Inhibitor aromatazy w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 jest standardem leczenia pierwszej linii u pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi <i>de novo</i> lub z nawrotem >12 miesięcy po zakończeniu adiuwantowej hormonoterapii, ponieważ terapia ta wiąże się ze znaczącą poprawą czasu wolnego od progresji i przeżycia całkowitego, a także z utrzymaniem lub poprawą jakości życia [I, A]. - Letrozol–palbocyklib [ESMO-MCBS v2.0: 2] - Terapia hormonalna–rybocyklib [premenopauzalne: ESMO-MCBS v2.0: 4; postmenopauzalne: ESMO-MCBS v2.0: 4] - Inhibitor aromatazy–abemacyklib [ESMO-MCBS v2.0: 1] 2. Fulwestrant w połączeniu z inhibitorem CDK4/6 jest zalecany u pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi nawracającym podczas adiuwantowej hormonoterapii lub ≤12 miesięcy po jej zakończeniu, gdyż zapewnia istotne korzyści w zakresie czasu wolnego od progresji, całkowitego przeżycia oraz jakości życia [I, A; w przypadku mutacji PIK3CA: I, B]. - U pacjentek z guzami z mutacją PIK3CA [ESCAT: I-A], jeśli dostępny, zaleca się fulwestrant–palbocyklib–inawolizyb [ESMO-MCBS v2.0: 3] [I, A]. Fulwestrant–palbocyklib [ESMO-MCBS v2.0: 4] - Fulwestrant–rybocyklib [ESMO-MCBS v2.0: 4] - Fulwestrant–abemacyklib [ESMO-MCBS v2.0: 3] 3. Hormonoterapia w monoterapii w pierwszej linii powinna być stosowana dla niewielkiej grupy pacjentek z chorobami współistniejącymi lub stanem ogólnym uniemożliwiającym zastosowanie terapii skojarzonych z inhibitorami CDK4/6 [V, B]. 4. Kobiety przed- i okołomenopauzalne muszą otrzymywać supresję czynności jajników w połączeniu ze wszystkimi terapiami hormonalnymi [I, A]. 5. U pacjentek z zagrażającą niewydolnością narządową w momencie rozpoznania przerzutowego raka piersi preferowaną opcją jest chemioterapia (lub T-DXd, jeśli HER2-low/ultralow) [V, B]. <u>Jakość dowodów</u> <i>I – dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędu) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych.</i> <i>II – dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii (bias) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych.</i> <i>III – dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych.</i> <i>IV – dowody oparte na wynikach badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych.</i> <i>V – dowody oparte na badaniach bez grup kontrolnych, opisach przypadków klinicznych, opinii ekspertów.</i> <u>Siła zalecenia</u> <i>A – silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znaczącej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie.</i> <i>B – silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.</i> <i>C – niewystarczające dowody naukowe w zakresie skuteczności lub korzyści z postępowania mniejsze w porównaniu z ryzykiem lub jej powikłaniami, kosztami – stosować opcjonalnie.</i> <i>D – dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania.</i> <i>E – silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania.</i>
ASCO 2024 wraz z aktualizacją (USA)	Rekomendacje – Uwagi ogólne 1. Potrzeby opieki paliatywnej powinny być uwzględnione u wszystkich pacjentów w momencie rozpoznania przerzutowego raka piersi (MBC), także w sytuacjach, gdy brak jest dostępnych interwencji przeciwnowotworowych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	2. Pacjentki przed menopauzą mogą otrzymywać inhibitory aromatazy wyłącznie w połączeniu z ablacją jajników lub ich supresją. 3. Leczenie należy dobierać w oparciu o cechy patologiczne i biomarkery, jeżeli dostępne są wyniki testów wysokiej jakości zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. 4. Każdy przypadek powinien być rozpatrywany w podejściu multidyscyplinarnym, z udziałem chirurga, patolog, onkologa i radioterapeuty. Rak piersi HR-dodatni – leczenie pierwszej linii - Ocena statusu menopauzalnego jest kluczowa; u pacjentek przed menopauzą należy zapewnić supresję lub ablację jajników. - Pacjentki, których guzy wykazują dowolny poziom receptorów hormonalnych (HR), powinny otrzymać terapię hormonalną. - W warunkach podstawowych, gdy brak jest testów immunohistochemicznych, można przypuszczać HR-dodatni status i stosować tamoksyfen w większości przypadków. - U pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym MBC, gdy inhibitory aromatazy i CDK4/6 nie są dostępne, należy stosować samą hormonoterapię. - W przypadku zagrożenia życia można zastosować chemioterapię jednoskładnikową; leczenie chirurgiczne (mastektomia) może być zastosowane w celu ratunkowym lub dla kontroli miejscowej. - Pacjentkom HR-dodatnim, HER2-ujemnym przed menopauzą należy oferować supresję/ablację jajników plus terapię hormonalną. - U pacjentek, którym proponuje się chemioterapię, preferuje się chemioterapię jednoskładnikową, chociaż schematy kombinowane mogą być użyte w przypadku ciężkich objawów lub choroby zagrażającej życiu. - Pacjentki po menopauzie z postępem choroby leczonych hormonoterapią mogą otrzymać: - terapię endokrynną z lub bez terapii celowanej, lub - chemioterapię jednoskładnikową. - Pacjentki przed menopauzą bez wcześniejszej hormonoterapii mogą otrzymać: - tamoksyfen, ablację/supresję jajników, terapię sekwencyjną lub niesteroidowy inhibitor aromatazy + ablacja/supresja jajników + CDK4/6 inhibitor; - tamoksyfen, ablację/supresję jajników z terapią hormonalną; - tamoksyfen. - Pacjentki przed menopauzą z postępem na hormonoterapii: - ablacja/supresja jajników + terapia hormonalna lub terapia sekwencyjna; - alternatywna hormonoterapia lub chirurgia; - tamoksyfen + obustronna ooforektomia. Wytyczne opracował międzynarodowy, multidyscyplinarny panel ekspertów z udziałem przedstawicieli pacjentów, korzystając z metodologii ADAPTE i zmodyfikowanej metody Delphi. Rekomendacje były konsultowane zewnętrznie, uwzględniały opinię publiczną i zostały zatwierdzone przez panel ekspertów oraz ASCO EBMC przed publikacją. <u>Terapia hormonalna i celowana w hormonozależnym, HER2-ujemnym przerzutowym raku piersi – Capivasertib w połączeniu z Fulvestrantem: szybka aktualizacja rekomendacji ASCO:</u> Rekomendacja 1.1 Panel ekspertów zaleca stosowanie wieloliniowej terapii hormonalnej (ET), często w połączeniu z lekami celowanymi, przy wyborze terapii uwzględniając wcześniejsze leczenie oraz rutynowe badania w kierunku aktywujących mutacji ESR1, PIK3CA, AKT1 lub inaktywacji PTEN (Tabela 1). Panel rekomenduje włączenie inhibitora CDK4/6 do terapii hormonalnej w pierwszej linii. Terapie w drugiej i trzeciej linii powinny być dobierane w oparciu o genom nowotworu. Połączenie ET z inhibitorem szlaku AKT capivasertib jest odpowiednie dla guzów z mutacjami PIK3CA lub AKT1 lub inaktywacją PTEN. ET w połączeniu z inhibitorem PI3-kinazy alpelisib jest opcją dla guzów z mutacją PIK3CA, ale nie z mutacją AKT1. Inne opcje obejmują ET w połączeniu z inhibitorem mTOR everolimus, niezależnie od genomu guza. Monoterapia doustnym selektywnym degraderem receptora estrogenowego elacestrant jest opcją dla guzów z mutacją ESR1 (Jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: mocna). Rekomendacja 1.2 Brak danych porównawczych dotyczących skuteczności wyboru leczenia celowanego na PIK3CA u pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do terapii capivasertib lub alpelisib. Panel rekomenduje wybór leku celowanego w oparciu o analizę ryzyka i korzyści, w tym m.in. ryzyko hiperglikemii, biegunki czy konieczności przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych (Jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba).

Skróty: HR+ – dodatni status receptorów hormonalnych (ang. Hormone Receptor Positive), HR– – ujemny status receptorów hormonalnych (ang. Hormone Receptor Negative), HER2+ – nadekspresja receptora HER2 (ang. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive), HER2– – brak nadekspresji receptora HER2 (ang. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative), MBC – miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi (ang. Metastatic Breast Cancer), ET – terapia hormonalna (ang. Endocrine Therapy), AI / IA – inhibitor aromatazy (ang. Aromatase Inhibitor), HT – hormonoterapia (ang. Hormone Therapy), CHT / CT – chemioterapia (ang. Chemotherapy), CDK4/6i – inhibitor cyklin zależnych od kinaz 4 i 6 (ang. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor), OFS – zahamowanie czynności jajników / supresja czynności jajników (ang. Ovarian Function Suppression), PIK3CA – mutacja genu PIK3CA, ESR1 – mutacja genu receptora estrogenowego (ang. Estrogen Receptor 1), BRCA1/2 – mutacje genu BRCA1 lub BRCA2 (ang. Breast Cancer Gene 1/2), PARPi – inhibitor PARP (ang. Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitor), T-DXd – trastuzumab derukstekan (ang. Trastuzumab Deruxtecan),

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Terapie skojarzone: abemacyklibem z fulwestrantem oraz rybocyklibem z fulwestrantem	Tak.	„Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego są tożsame z kryteriami obowiązującymi już dla abemacyklibu lub rybocyklibu stosowanych w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach I linii leczenia, przy czym z uwagi na warunki rejestracyjne dla poszczególnych leków jedynie w przypadku skojarzenia palbocyklibu z fulwestrantem wymagane jest uprzednie zastosowanie hormonoterapii (niemożliwe więc będzie włączenie tej terapii u chorych na raka piersi de novo)”.	Wybór uznano za zasadny.

Wskazanie terapii skojarzonych abemacyklibu + fulwestrant oraz rybocyklibu + fulwestrant jako komparatorów jest zasadne i zgodne z wytycznymi klinicznymi oraz opinią ankietowanych przez Agencję ekspertów. Kryteria kwalifikacji w programie lekowym są spójne z kryteriami włączenia dla technologii alternatywnych. Należy jednocześnie zwrócić uwagę na różnice wynikające z charakterystyk rejestracyjnych – jedynie skojarzenie palbocyklibu z fulwestrantem wymaga uprzedniego zastosowania hormonoterapii, jego stosowane jest zatem zawężone względem abemacyklibu oraz rybocyklibu, co odzwierciedlone jest w zapisach PL.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania palbocyklibu (Ibrance) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po uprzedniej hormonoterapii, w związku z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych i objęcie finansowaniem pacjentek w I linii leczenia choroby zaawansowanej.

Kryteria selekcji badań dla palbocyklibu przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	– Wiek 18 lat i powyżej; – potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: - o rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) - lub - o miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); – udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$; – udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik 0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik -/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); – możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; – stan pomenopauzalny; lub przed- lub okołomenopauzalny (przy skojarzeniu z agonistą LHRH); – sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; – brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi	– Obecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; – obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego; – wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego raka piersi – dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi; – brak wcześniejszej hormonoterapii - w przypadku badań z randomizacją ze względu na konstrukcję badań dla ocenianej interwencji jak również dla komparatorów w I linii leczenia choroby zaawansowanej, w ramach poszerzonej oceny klinicznej dopuszczalne jest włączenie prób z populacją chorych rozpoznanych de novo na etapie raka zaawansowanego, leczonych w I linii choroby zaawansowanej (bez uprzedniej hormonoterapii uzupełniającej); – obecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia – obecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia).	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	(po uprzedniej hormonoterapii).		
Interwencja	– Palbocyklib [PALBO] w skojarzeniu z fulwestrantem [FULV].	– Leczenie skojarzone z udziałem leków/terapii eksperymentalnych; – dawkowanie lub schemat podawania niezgodne z zaleceniami ChPL.	Brak uwag.
Komparatory	– Abemacyklib [ABEMA] w skojarzeniu z fulwestrantem [FULV]; – rybocyklib [RYBO] w skojarzeniu z fulwestrantem [FULV]; – w przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem ze zdefiniowanymi komparatorami w docelowej populacji chorych wykonywano porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT umożliwiających stworzenie sieci porównania pośredniego, oceniających inne leki lub skojarzenia lekowe zalecane wytycznymi klinicznymi (używając słów kluczowych w oparciu o interwencje dostępne w badaniach RCT dla palbocyklibu lub poszukiwane).	– Leczenie skojarzone z zastosowaniem dawek innych niż określone; – leczenie skojarzone z inhibitorem aromatazy; – inne niż zdefiniowane.	Brak uwag.
Punkty końcowe	– Przeżycie całkowite (OS); – przeżycie wolne od progresji (PFS); – odpowiedź na leczenie (CR, PR, StD, PD, ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR); – jakość życia; – bezpieczeństwo.	– Farmakokinetyka/farmakodynamika; – parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności, bezpieczeństwa, profilu farmakokinetycznego ani oceny drogi podania).	Brak uwag.
Typ badań	– Palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów) oraz skorygowane porównania pośrednie ze zdefiniowanymi komparatorami (abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem); – porównanie pośrednie - abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem: badania kliniczne z randomizacją i grupą	– Badania wczesnej, I/II fazy; – badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne; – opisy przypadków, serie przypadków; – badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	kontrolną, opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo, umożliwiające stworzenie sieci porównania pośredniego, oraz inne badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną oceniające inne leki lub skojarzenia lekowe zalecane wytycznymi klinicznymi umożliwiające stworzenie sieci porównania pośredniego, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych.		
Inne kryteria	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Niezgodne z kryteriami włączenia.	Brak uwag.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 9 pierwotnych badań RCT:

- 2 badania dla ocenianej interwencji porównujące PALBO+FULV vs PLC+FULV:
 - PALOMA-3 (Turner 2015, Cristofanilli 2016, Harbeck 2016, Verma 2016, Turner 2018, Cristofanilli 2022).
 - FLIPPER (Albanell 2022, Tibau 2023, doniesienia konferencyjne: Tibau 2021, Todo 2024),
- 3 badania dla komparatorów:
 - MONALEESA-3 (Slamon 2018, Slamon 2020, Neven 2023; doniesienia konferencyjne: Jerusalem 2018, De Laurentiis 2022): porównanie RYBO+FULV vs PLC+FULV,
 - MONARCH 2 (Sledge 2017, Kaufman 2020, Sledge 2020, Neven 2021; doniesienia konferencyjne Llombart-Cussac 2023; dokument EPAR 2018) oraz MONARCH plus (Zhang 2020, Hu 2025): porównanie ABEMA+FULV vs PLC+FULV.
- 4 dodatkowe badania, umożliwiające stworzenie rozszerzonej sieci porównania pośredniego:
 - PARSIFAL (Llombart-Cussac 2021 oraz Llombart-Cussac 2025): porównanie PALBO+FULV vs PALBO+LETRO,
 - PALOMA-1 (Finn 2015, Finn 2020) oraz PALOMA-2 (Finn 2016, Slamon 2024): PALBO+LETRO vs PLC+LETRO,
 - FALCON (Robertson 2016, Robertson 2025): porównanie FULV vs ANASTR.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia.

W zakresie opracowań wtórnych włączono 3 przeglądy systematyczne: Guo 2024, Samjoo 2024, Shao 2024.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego znajduje się w rozdziale 3, 4 oraz 13 AKL wnioskodawcy. Porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA) została opisane w rozdziale 5 AKL wnioskodawcy.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
PALOMA-3 (Turner 2015, Cristofanilli 2016, Harbeck 2016, Verma 2016, Turner 2018, Cristofanilli 2022) Źródło finansowania: Pfizer	Międzynarodowe, wielośrodkowe (144 ośrodki, 17 krajów) prospektywne badanie 3 fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, kontrolowane placebo. Hipoteza: superiority Okres obserwacji: 73,3 mies. (95% CI: 73,0; 74,0) (Cristofanilli 2022, DCO 17.08.2020 r.)	PALBO+FULV: N=347 PLC+FULV: N=174 – PALBO 125 + FULV 500: Palbocyklib 125 mg qd (cykl 28-dniowy: 3 tygodnie leku, 1 tydzień przerwy) + Fulvestrant 500 mg IM co 14 dni dla pierwszych 3 iniekcji, potem co 28 dni – PLC + FULV 500: Placebo dopasowane do palbocyklibu + Fulvestrant 500 mg IM co 14 dni dla pierwszych 3 iniekcji, potem co 28 dni	Kryteria włączenia: • zaawansowany rak piersi (ABC), HER2-ujemny, z ekspresją receptorów hormonalnych (ER+ i/lub PgR+) • uwzględniono kobiety zarówno przed, jak i po menopauzie • kobiety po menopauzie: progresja po wcześniejszej terapii inhibitorami aromatazy: – w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca po terapii w chorobie przerzutowej – w ciągu 12 miesięcy od zakończenia lub przerwania terapii adjuwantowej • kobiety przed lub w trakcie menopauzy: progresja po wcześniejszej terapii hormonalnej: – w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca po terapii hormonalnej w chorobie przerzutowej – w ciągu 12 miesięcy od zakończenia lub przerwania terapii adjuwantowej tamoksyfenem • dozwolono 1 wcześniejszą linię chemioterapii stosowanej w chorobie zaawansowanej • nie wymagano, by kwalifikująca terapia hormonalna była ostatnim stosowanym schematem leczenia przed randomizacją, jednak wymagano by progresja nastąpiła w trakcie ostatniego leczenia stosowanego przed randomizacją • wiek ≥18 lat • mierzalna choroba według kryteriów RECIST, lub obecność zmian w kościach (lityczne lub blastyczne), które mogły być ocenione przy użyciu obrazowania CT lub MRI • odpowiednia czynność narządów wewnętrznych stan sprawności ECOG 0 lub 1.	Pierwszorzędowy: Przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression-free survival) – def. czas od randomizacji do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (wg kryteriów RECIST 1.1, ocena badacza); w populacji ITT Pozostałe (wybrane): – Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival); w populacji ITT – Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. objective response) – def. potwierdzona odpowiedź całkowita (CR, ang. complete response) lub częściowa (PR, z ang. partial response); w populacji ITT – Przeżycie 1, 2 oraz 3-letnie – Czas trwania odpowiedzi (DoR, ang. duration of response) – Korzyść kliniczna (CBR, ang. clinical benefit response) – def. suma odpowiedzi całkowitej (CR) i częściowej (PR) i choroby stabilnej (StD, z ang. choroba stabilna) utrzymującej się przez ≥24 tygodnie; w populacji ITT – Bezpieczeństwo; w populacji safety – Jakość życia (HRQoL, z ang. health-related quality-of-life) – ocena własna pacjentów (PRO, ang. patient-reported outcomes), przy użyciu kwestionariuszy EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire (EQ-5D), the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Module (QLQ-C30) i the EORTC Breast Cancer Module (QLQ-BR23).

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
FLIPPER (Albanell 2022, Tibau 2023) Źródło finansowania: Sponsorem badania jest GEICAM Spanish Breast Cancer Group. Dwie firmy finansujące zapewniły następujące środki: AstraZeneca zapewniła fulwestrant i grant badawczy, a Pfizer Inc. zapewniła palbocyklib i placebo.	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (32 ośrodki w 2 krajach – Hiszpania, Irlandia) badanie RCT fazy 2, z podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo, w układzie grup równoległych Hipoteza: superiority Okres obserwacji: mediana 28,6 mies. (zakres: 1,5-44,8)	PALBO+FULV: N=94 PLC+FULV: N=95 - Palbocyklib w dawce 125 mg/dziennie, długość cyklu 28 dni: 3 tygodnie leczenia, 1 tydzień przerwy. - Placebo dopasowane do palbocyklibu, podawane w takim samym cyklu. - Fulwestrant (w obu grupach) w dawce 500 mg w dniach 1, 14, 28 i następnie co 28 dni.	Kryteria włączenia: - Kobiety po menopauzie. - Diagnoza zaawansowanego raka piersi (ABC), HR-dodatniego (HR+) i GER2-ujemnego (HER2-). - Status po wcześniejszej hormonoterapii (ET): - Nawrót choroby po ukończeniu ≥5-letniej hormonalnej terapii (ET) adjuwantowej i pozostały wolne od choroby (disease-free) >12 miesięcy po zakończeniu leczenia, lub - Choroba przerzutowa de novo. - Do badania kwalifikowały się również pacjentki, które dobrowolnie przerwały terapię adjuwantową ET po 3 latach (zaplanowana na 5 lat), pod warunkiem, że pozostawały wolne od choroby przez >3 lata po zaprzestaniu leczenia ET. - Nawrót choroby miejscowej (locoregional recurrence), nie kwalifikujący się do terapii z zamiarem wyleczenia (therapy with curative intent) lub przerzuty odległe oraz ≥1 zmiana nowotworowa kwalifikująca się do ponownej oceny. - Pacjentki z przerzutami wyłącznie do kości muszą mieć ≥1 zmianę lityczną lub mieszaną, możliwą do oceny (assessable) w badaniu tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI). - Pacjentki z miejscowym nawrotem choroby (local recurrent disease) mogły otrzymać „drugą terapię adjuwantową ET” przez 5 lat, pod warunkiem że nawrót nastąpił ≥12 miesięcy po jej zakończeniu. - Świadoma pisemna zgoda pacjenta na udział w badaniu.	Pierwszorzędowy: 1-roczone PFS – definiowane jako odsetek pacjentów wolnych od PD po 1 roku obserwacji (wg kryteriów RECIST, w ocenie badacza) Pozostałe (wybrane): - PFS, mediana – przeżycie wolne od progresji - ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie - CBR – korzyść kliniczna, definiowana jako uzyskanie ORR + StD ≥24 tygodni - Jakość życia – kwestionariusze QLQ-C30 i QLQ-BR23 - Bezpieczeństwo.

4.1.1.2. Ocena badań

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne oraz aktualizacyjne w bazach PubMed, Cochrane Library, EMBASE w dniu 17.11.2025 r. Nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę. Warto przy tym zaznaczyć, że w wyniku wyszukiwań własnych odnaleziono publikację Schettini 2025 dot. efektywności praktycznej palbocyklibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub z fulwestrantem, opublikowaną po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, nie odnosiła się jednak do skuteczności względem komparatorów. Wobec czego odstąpiono od jej opisywania.

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań randomizowanych z wykorzystaniem kryteriów oceny ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2). Ryzyko błędu systematycznego w każdym z badań oceniono jako niskie dla ocenianych punktów końcowych tj. PFS, OS, ORR, HRQoL oraz bezpieczeństwa.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wiarygodność przeglądów systematycznych Guo 2024, Shao 2024 określono jako niską (jedno krytyczne ograniczenie), zaś przeglądu Samjoo 2024 jako krytycznie niską (więcej niż jedno krytyczne ograniczenie).

Wyniki przeprowadzonej oceny jakości badań są zgodne z oceną analityków Agencji.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL rozdział 11):

- „Badanie *FLIPPER* było stosunkowo małą liczną próbą II fazy, a ocena podgrup miała charakter eksploracyjny, w związku z czym wyniki tego badania mogły nie odzwierciedlać w pełni efektu ocenianej interwencji;
- Z uwagi na fakt, że badanie *FLIPPER* nie miało celów rejestracyjnych, a także z uwagi na fakt, że spodziewano się długiego czasu do wystąpienia zdarzeń PFS w obu ramionach, jako pierwszorzędkowy punkt końcowy wybrano 1-roczone PFS, a analizy wykonywano przy założeniu poziomu istotności $p = 0,2$, co odróżniało je od pozostałych badań, ukierunkowanych na ocenę ogólnie PFS, przy założeniu poziomu istotności $p = 0,05$;
- W badaniu *FLIPPER* oceniana populacja obejmowała zarówno pacjentki z późnym nawrotem po wcześniejszym leczeniu hormonalnym, jak również pacjentki diagnozowane „*de novo*” – pacjentki z późnym nawrotem stanowiły nieco ponad połowę wszystkich ocenianych pacjentek (50 [53%] w grupie palbocyklibu i fulwestrantu, 53 [56%] w grupie fulwestrantu) – w przypadku oceny PFS przedstawiono wyniki osobno dla tych podgrup pacjentek, natomiast wyniki dla pozostałych punktów końcowych zostały przedstawione w całej analizowanej populacji, co może stanowić ograniczenie analizy;
- W badaniu *PALOMA-3*, prowadzonym w populacji pacjentek opornych na wcześniejszą hormonoterapię, populację ITT stanowiły pacjentki zarówno z szybkim nawrotem po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, lub z szybką progresją po 1 linii leczenia hormonalnego choroby zaawansowanej – wyniki dla docelowej populacji, czyli pacjentek z szybkim nawrotem po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym były więc dostępne jedynie dla podgrupy chorych (74 [21%] w grupie palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem, 40 [23%] w grupie fulwestrantu) i były raportowane jedynie dla wybranych punktów końcowych, co stanowi ograniczenie; ponadto badanie to jako jedyne dopuszczało udział pacjentek otrzymujących co najwyżej 1 linię chemioterapii stosowanej w leczeniu choroby zaawansowanej;
- Badanie *MONALEESA-3* było prowadzone zarówno w populacji chorych wrażliwych na wcześniejszą hormonoterapię (238 [49,2%] w grupie rybocyklibu z fulwestrantem, 129 [53,3%] w grupie fulwestrantu), jak również pacjentek opornych na wcześniejszą terapię hormonalną (236 [49%] w grupie rybocyklibu z fulwestrantem, 109 [45%] w grupie fulwestrantu), więc w analizie sieciowej dla jednej lub drugiej grupy chorych można było wykorzystać jedynie wyniki dla punktów końcowych raportowanych w tych podgrupach, co stanowiło ograniczenie analizy (ostatecznie, z badania wykorzystano jedynie informacje odnośnie oceny PFS oraz OS, oraz odnośnie oceny bezpieczeństwa);
- Dodatkowo, podgrupa pacjentek hormonowrażliwych w badaniu *MONALEESA-3* obejmowała zarówno pacjentki z późnym nawrotem (osobne wyniki raportowano w doniesieniu konferencyjnym *De Laurentiis 2022* dla 98/238 [41%] w grupie rybocyklibu z fulwestrantem oraz dla 55/129 [43%] w grupie fulwestrantu), jak również chore diagnozowane *de novo* (91/238 w grupie rybocyklibu i fulwestrantu, 41/; ponadto podgrupa chorych opornych na hormonoterapię obejmowała również chore otrzymujące wcześniej leczenie hormonalne w 1 linii choroby zaawansowanej (99/236 [42%] w grupie rybocyklibu z fulwestrantem, 38/109 w grupie fulwestrantu), ale w doniesieniu konferencyjnym *Jerusalem 2018* przedstawiono również wyniki oceny w podgrupie chorych z szybką progresją (137/236 [58%] w grupie rybocyklibu z fulwestrantem, oraz 71/109 [65%] w grupie fulwestrantu);

- Badanie *MONARCH-2* ogółem oceniało analogiczną populację do badania *PALOMA-3*, czyli pacjentki oporne na hormonoterapię, dlatego opublikowane wyniki tego badania posłużyły więc porównaniom prowadzonym w tej populacji pacjentek; niemniej jednak, początkowo do badania włączano pacjentki bez wcześniejszej terapii hormonalnej ($n = 44$), i wyniki dla tej początkowej podgrupy chorych (ostatecznie nie uwzględnionej w końcowej analizie badania) przedstawiono w dokumencie *EPAR 2018*; podgrupę tą potraktowano jako zbliżoną do chorych hormonowrażliwych, dzięki czemu uzyskano wyniki porównania pośredniego wobec abemacyklibu wśród chorych hormonowrażliwych, jednak jest to ograniczenie, więc wyniki porównania pośredniego z abemacyklibem w populacji pacjentek hormonowrażliwych należy traktować jedynie orientacyjnie;
- Podobnie jak w badaniu *PALOMA-3*, populacja badań *MONARCH-2* oraz *MONARCH-PLUS* obejmowała również chore, które otrzymywały wcześniej hormonoterapię w ramach 1 linii leczenia choroby zaawansowanej (38% w badaniu *MONARCH-2*, w badaniu *MONARCH-PLUS* nie podano odsetka takich pacjentek) i w przypadku badania *MONARCH-2* część wyników była dostępna w podgrupie chorych z wczesnym nawrotem, natomiast w przypadku drugiego badania (*MONARCH-PLUS*) wyniki podano jedynie ogółem dla pacjentek hormonoopornych.”

Komentarz analityków Agencji:

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy wyników według wnioskodawcy (AKL rozdział 11):

- „Ponieważ skojarzenie inhibitorów CDK4/6 (rybocyklibu i abemacyklibu) z fulwestrantem w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej jest już ugruntowanym postępowaniem w polskich warunkach, od dawna objętym refundacją i stanowiącym rzeczywistą praktykę kliniczną, celem raportu było porównanie palbocyklibu z fulwestrantem z rybocyklibem lub abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem w populacji docelowej, o którą następuje poszerzenie wskazań refundacyjnych dla leku Ibrance (obecnego w grupie kontrolnej badania RCT fulwestrantu nie taktowano jako rzeczywistego komparatora, natomiast obecność tej grupy umożliwiała wykonanie porównania pośredniego). Niemniej w wyszukiwaniu systematycznym nie odnaleziono badań klinicznych, które bezpośrednio porównywałyby ocenianą interwencję (palbocyklib skojarzony z fulwestrantem) z wybranymi w analizie komparatorami: rybocyklibem oraz abemacyklibem (oba leki w skojarzeniu z fulwestrantem), w 1 linii hormonoterapii choroby zaawansowanej, pacjentek z HR+, HER2- zaawansowanym rakiem piersi, po uprzedniej hormonoterapii. Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących oceniane schematy, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, charakteryzującego się mniejszą wiarygodnością niż bezpośrednie porównania prowadzone w ramach badań z randomizacją – niemniej jednak, odnalezione badania (z jednym wyjątkiem oceny OS wśród chorych hormonowrażliwych) pozwalały na analizę w oparciu o jeden wspólny węzeł (fulwestrant), co zmniejszało potencjalną heterogeniczność sieci porównania;
- Populacje oceniane w ramach odnalezionych badań najczęściej były definiowane szerzej niż docelowa populacja niniejszej analizy i różniły się pomiędzy badaniami, co mogło ograniczać wzajemne porównanie ocenianych schematów, zwiększając heterogeniczność badań w sieci porównania; w ramach niektórych badań raportowano wyniki w podgrupach odpowiadających populacji docelowej, jednak takie podgrupy były mniej liczne niż populacje ITT analizowanych badań, co w dalszej kolejności mogło ograniczać wiarygodność prezentowanych wyników;
- W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego, w pierwszej kolejności zakładano porównanie ocenianych interwencji w docelowej populacji chorych – pacjentek otrzymujących leczenie w ramach 1 linii choroby zaawansowanej, które uprzednio otrzymywały hormonoterapię. W ramach tak definiowanej populacji, wyróżniono 2 osobne grupy (ze względu na różną konstrukcję odnalezionych badań klinicznych i różne kryteria włączenia), w obrębie których prowadzono analizę - pacjentki hormonowrażliwe (z późnym nawrotem, w okresie >12 od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej) oraz pacjentki hormonooporne (z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w okresie roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej). Niemniej w analizowanych badaniach często populacje ITT stanowiły grupy szersze niż te poszukiwane – w szczególności, do pacjentek hormonowrażliwych często zaliczano również pacjentki nie otrzymujące wcześniejszego leczenia hormonalnego, które były diagnozowane w stadium zaawansowanym (pacjentki *de novo*) – niemniej postępowanie u nowo rozpoznanych chorych oraz u tych z późnym nawrotem jest zbliżone, natomiast do pacjentek hormonoopornych zaliczano często również pacjentki z progresją na hormonoterapii 1 linii leczenia choroby zaawansowanej (w 2 linii leczenia choroby zaawansowanej). W analizie pośredniej zatem w pierwszej kolejności starano się zestawiać wyniki w populacjach jak najbardziej zbliżonych do

poszukiwanych, ale jednocześnie jak najbardziej odpowiadających sobie pomiędzy uwzględnianymi badaniami. W przypadku braku możliwości takiego zestawienia, analizy prowadzono w szerszych populacjach, które były najbardziej zbliżone pomiędzy ocenianymi badaniami (postępowanie to zapewniało minimalizację heterogeniczności badań uwzględnianych w sieci porównania pośredniego).

- Z uwagi na dostępność danych dla określonych punktów końcowych w ramach ocenianych badań, nie dla wszystkich wybranych do analizy punktów końcowych udało się przeprowadzić porównanie pośrednie w ramach podstawowej sieci; co w niektórych przypadkach skutkowało koniecznością przeprowadzenia eksploracyjnych, mniej wiarygodnych porównań (np. w przypadku istotnego punktu końcowego – oceny OS w populacji pacjentek wrażliwych na hormonoterapię, gdzie dane do tego punktu końcowego w badaniu *FLIPPER* nie były prezentowane, z uwagi na niedojrzałość wyników). Ta rozszerzona sieć porównania pośredniego charakteryzowała się dodatkowymi ograniczeniami (niedojrzałe dane z badania *PARSIFAL*, wieloetapowe porównanie przez badania z nie do końca zgodną populacją [część badań oceniała jedynie populację *de novo*, część jedynie populację z późnym nawrotem, część obie te populacje łącznie], założenie efektu inhibitorów aromatazy jako grupy [badania oceniały letrozol oraz anastrozol]).

Komentarz analityków Agencji:

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń. Należy mieć na uwadze wnioski płynące z porównania pośredniego wnioskodawcy są spójne z wnioskami odnalezionych opracowań wtórnych Guo 2024 oraz Shao 2024, gdzie nie odnotowano IS różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami w zakresie PFS oraz OS. Warto jednocześnie zaznaczyć, że zgodnie z rankingiem skuteczności ocenianych interwencji (SUCRA) rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem osiągnął najwyższe prawdopodobieństwo, że jest to najlepsza interwencja w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

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

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego wnioskodawcy (NMA z zastosowaniem metod bayesowskich), w pierwszej kolejności zakładano porównanie ocenianych interwencji w docelowej populacji chorych tj. pacjentek otrzymujących leczenie w ramach 1 linii choroby zaawansowanej, które uprzednio otrzymywały hormonoterapię. W ramach tak definiowanej populacji, wyróżniono 2 osobne grupy (ze względu na różną konstrukcję odnalezionych badań klinicznych i różne kryteria włączenia), w obrębie których prowadzono analizę:

- pacjentki hormonowrażliwe – chore z późnym nawrotem, w okresie >12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej;
- pacjentki hormonooporne – chore, z wczesnym nawrotem podczas hormonoterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub w okresie roku od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej.

W metaanalizie sieciowej w pierwszej kolejności analizowano wyniki w populacjach docelowych, zgodnych pomiędzy badaniami. W przypadku braku ww. danych uwzględniano wynik z populacji szerszej.

Uwzględniono dwa modele statystyczne tj. przy założeniu efektów stałych (ang. fixed) oraz przy założeniu efektów losowych (ang. random), preferowany model określono na podstawie wartości parametru DIC (ang. deviance information criterion), według zaleceń NICE DSU.

Porównanie pośrednie PALBO+FULV vs ABEMA+FULV

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem a abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem w zakresie:

- przeżycia całkowitego,
- przeżycia wolnego od progresji,
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

W zakresie zmiany wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia ocenionego kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 odnotowano różnicę istotną statystycznie na korzyść interwencji (model fixed). Odnotowana różnica był również istotna klinicznie uwzględniając wartości raportowane w badaniu Musoro 2023, w którym wskazano, że minimalna istotna różnica mieści się zazwyczaj w zakresie 5–10 punktów (MID, ang. minimally important difference).

Odnotowane wyniki były jednak wrażliwe na przyjęty model – w przypadku modelu random nie odnotowano IS różnic.

W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne tj. model efektów stałych oraz model efektów losowych. Model efektów stałych stanowił model lepiej dopasowany dla ocenianych punktów końcowych, jednocześnie należy zaznaczyć, że oba modele prowadziły do zbieżnych wniosków z wyłączeniem wyników dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30, gdzie w przypadku modelu random, odnotowane różnice nie były IS. Wyniki analiz wrażliwości przeprowadzone dla parametru OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji były spójne z odnotowanymi w ramach analiz podstawowych, dla pozostałych punktów końcowych nie przeprowadzono analiz wrażliwości. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności PALBO+FULV vs ABEMA+FULV – analiza podstawowa

Punkt końcowy	Populacja	Mediana HR (95% CrI)*	
		Model fixed	Model random
OS	Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwa na hormonoterapię	1,09 (0,26; 4,65)**	1,02 (0,22; 5,57)**
	Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, oporna na hormonoterapię (wczesny nawrót)	0,83 (0,47; 1,45)	0,83 (0,37; 1,86)
	Populacja oporna na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej)	1,13 (0,82; 1,54)	1,19 (0,45; 3,49)
PFS	Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwa na hormonoterapię (późny nawrót, z wykluczeniem chorych diagnozowanych <i>de novo</i>)	Bd.	Bd.
	Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwa na hormonoterapię ogółem (późny nawrót lub rozpoznanie <i>de novo</i>)	1,06 (0,38; 2,92)	1,05 (0,20; 5,57)
	Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, oporna na hormonoterapię (wczesny nawrót)	0,95 (0,54; 1,69)	0,95 (0,28; 3,14)
	Populacja oporna na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej)	0,86 (0,63; 1,17)	0,88 (0,32; 2,53)
ORR	Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwa na hormonoterapię	4,06 (0,93; 17,47)	4,06 (0,40; 43,11)
	Populacja oporna na hormonoterapię (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej)	0,72 (0,36; 1,50)	0,68 (0,07; 5,45)
Zmiana wyniku EORTC QLQ-C30	Populacja oporna na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej)	5,18 (1,63; 8,69)	5,58 (-2,04; 14,19)

* W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: fixed oraz random i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych.

** Eksploracyjna analiza porównania pośredniego, uzyskane wyniki należy traktować jedynie pogładowo.

Porównanie pośrednie PALBO+FULV vs RYBO+FULV

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestranem a rybocyklibem w skojarzeniu z fulwestranem w zakresie:

- przeżycia całkowitego,
- przeżycia wolnego od progresji.

W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne tj. model efektów stałych oraz model efektów losowych. Model efektów stałych stanowił model lepiej dopasowany dla ocenianych punktów końcowych, jednocześnie należy zaznaczyć, że oba modele prowadziły do zbieżnych wniosków. Wyniki analiz wrażliwości przeprowadzone dla parametru OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji były spójne z odnotowanymi w ramach analiz podstawowych, dla pozostałych punktów końcowych nie przeprowadzono analiz wrażliwości. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności PALBO+FULV vs RYBO+FULV – analiza podstawowa

Punkt końcowy	Populacja	Mediana HR (95% CrI)*	
		Model fixed	Model random
OS	Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwa na hormonoterapię	1,09 (0,57; 2,11)**	1,10 (0,41; 2,96)**
	Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, oporna na hormonoterapię (wczesny nawrót)	Bd.	Bd.
	Populacja oporna na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej)	1,12 (0,75; 1,66)	1,12 (0,35; 3,61)
PFS	Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwa na hormonoterapię (późny nawrót, z wykluczeniem chorych diagnozowanych <i>de novo</i>)	1,29 (0,65; 2,60)	1,28 (0,43; 3,96)
	Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwa na hormonoterapię ogółem (późny nawrót lub rozpoznanie <i>de novo</i>)	0,83 (0,49; 1,42)	0,84 (0,19; 3,69)
	Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, oporna na hormonoterapię (wczesny nawrót)	0,92 (0,49; 1,72)	0,93 (0,27; 3,24)
	Populacja oporna na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej)	0,82 (0,56; 1,19)	0,82 (0,25; 2,71)
ORR	Populacja w I linii leczenia choroby zaawansowanej, wrażliwa na hormonoterapię	Bd.	Bd.
	Populacja oporna na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej)	Bd.	Bd.
Zmiana wyniku EORTC QLQ-C30	Populacja oporna na hormonoterapię ogółem (wczesny nawrót lub progresja na I linii leczenia choroby zaawansowanej)	Bd.	Bd.

* W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: fixed oraz random i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych.

** Eksploracyjna analiza porównania pośredniego, uzyskane wyniki należy traktować jedynie pogładowo.

Opracowania wtórne

W zakresie opracowań wtórnych włączono 3 przeglądy systematyczne: Guo 2024, Shao 2024 oraz Samjoo 2024. Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Guo 2024, którego celem było porównanie terapii inhibitorami CDK4/6 w pierwszej linii leczenia HR+/HER2- ABC, nie odnotowano IS statystycznie różnic pomiędzy PALBO+FULV vs RYBO+FULV w zakresie PFS (HR=1,19 [95% CrI: 0,82; 1,74]) oraz OS (HR=1,67 [95% CrI: 0,89; 3,16]).

Autorzy przeglądu w podsumowaniu wskazują terapię RYBO+FULV jako optymalny wybór leczenia hormonalnego w pierwszej linii u chorych na HR+/HER2- ABC w oparciu o wyniki SUCRA, zaś terapia palbocyklibem prawdopodobnie jest gorsza od rybocyklibu i abemacyklibu pod względem skuteczności i bezpieczeństwa.

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Shao 2024, którego celem była ocena terapii pierwszoliniowych oraz drugoliniowych/w dalszych liniach leczenia u kobiet po menopauzie chorych na HR+/HER2- ABC, nie odnotowano IS statystycznie różnic w zakresie PFS oraz OS pomiędzy PALBO+FULV vs ABEMA+FULV oraz PALBO+FULV vs RYBO+FULV.

OS, model proporcjonalnych hazardów Coxa⁴:

- PALBO+FULV vs ABEMA+FULV: HR=1,31 (95% CrI: 0,87; 1,97),
- RYBO+FULV vs PALBO+FULV: HR=0,91 (95% CrI: 0,64; 1,29).

PFS, model proporcjonalnych hazardów Coxa:

- ABEMA+FULV vs PALBO+FULV: HR=0,91 (95% CrI: 0,66; 1,27),
- PALBO+FULV vs RYBO+FULV: HR=0,91 (95% CrI: 0,66; 1,27).

Autorzy przeglądu w podsumowaniu wnioskuje o wyższej skuteczności skojarzenia terapii inhibitorami CDK4/6 z hormonoterapią w leczeniu pierwszej linii niż samej hormonoterapii, choć kosztem zwiększonej częstości zdarzeń niepożądanych. Konieczne są jednak dalsze badania w celu ustalenia najskuteczniejszych strategii leczenia zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-.

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Samjoo 2024, którego celem była ocena jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL) u chorych na HR+/HER2- zaawansowanego raka piersi leczonych palbocyklibem, w przypadku wyników podskali EORTC QLQ-C30 stwierdzono, że wyniki funkcjonowania fizycznego, zmęczenia i bólu w przypadku PALBO + FULV były na ogół porównywalne lub znacząco lepsze niż w grupie kontrolnej PLC + FULV. Autorzy przeglądu wskazali, że jakość życia związana ze stanem zdrowia jest w dużej mierze zachowana po dodaniu palbocyklibu do terapii hormonalnej we wszystkich ocenianych populacjach.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie w zakresie bezpieczeństwa zostało przeprowadzone z uwzględnieniem danych dla populacji całkowitych włączonych w analizowanych badaniach. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem w 3 lub 4 stopniu nasilenia, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) oraz zdarzenia niepożądane, które prowadziły do zakończenia leczenia. Dodatkowo przeanalizowano również hematologiczne zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 lub 4 tj. neutropenię, leukopenię oraz niedokrwistość.

Profil bezpieczeństwa był zbliżony pomiędzy ocenianymi schematami, z wyłączeniem SAEs oraz neutropenii 3-4 stopnia, gdzie PALBO+FULV wiązał się istotnie statystycznie zmniejszonym ryzykiem wystąpienia SAEs, zarówno względem ABEMA+FULV (OR=0,37 [95% CrI: 0,19; 0,69]), jak i RYBO+FULV (OR=0,45 [95% CrI: 0,25; 0,79]), natomiast wiązał się z istotnie statystycznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia neutropenii 3-4 stopnia nasilenia w porównaniu do schematu z abemacyklibem (OR=19,02 [95% CI: 3,04; 118,96]).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Podsumowanie wyników porównania pośredniego dla oceny bezpieczeństwa – model fixed

Kategoria AEs	PALBO+FULV vs ABEMA+FULV OR (95% CrI)	PALBO+FULV vs RYBO+FULV OR (95% CrI)
AEs 3-4 stopnia	1,54 (0,94; 2,51)	Bd.
SAEs	0,37 (0,19; 0,69)	0,45 (0,25; 0,79)

⁴ Na podstawie: Figure S8 Hazard Ratios for PFS and OS from Cox-PH model analysis of FDA-approved second/further-lines therapies.

Kategoria AEs	PALBO+FULV vs ABEMA+FULV OR (95% CrI)	PALBO+FULV vs RYBO+FULV OR (95% CrI)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	0,71 (0,23; 2,14)	1,71 (0,56; 5,34)
Neutropenia 3-4 stopnia [^]	19,02 (3,04; 118,96)	0,61 (0,02; 15,24)
Leukopenia 3-4 stopnia [^]	2,23 (0,36; 13,71)	0,48 (0,02; 10,23)
Niedokrwistość 3-4 stopnia	1,06 (0,25; 5,77)	1,79 (0,32; 11,16)

[^] Oszacowano metodą Buchera, wynik przedstawiono jako OR (95% CI). W niektórych przypadkach (np. przy uwzględnieniu wielu badań bez obserwowanych zdarzeń w jednej z grup), metaanaliza sieciowa prowadzona przy wykorzystaniu metod bayesowskich prowadziła do bardzo skrajnych oszacowań (np. bardzo duże przedziały ufności), co uniemożliwiało prezentację takich wyników i wnioskowanie na ich podstawie. W takich przypadkach, przeliczano porównanie pośrednie dla ocenianych porównań przy użyciu prostszej metody Buchera, metaanalizując w razie potrzeby dane wejściowe (szczegóły: rozdz. 5.1.2 AKL wnioskodawcy).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Ibrance najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu ciężkości zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących palbocyklib w randomizowanych badaniach klinicznych były: neutropenia, zakażenia, leukopenia, zmęczenie, nudności, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, biegunka, łysienie i małopłytkowość.

Najczęściej występującymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi palbocyklibu w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, zakażenia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zmęczenie i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT).

Dawkę zmniejszono lub zmodyfikowano z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego u 38,4% pacjentów, zaś stosowanie produktu leczniczego trwale przerwano z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego u 5,2% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Ibrance w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od skojarzeń produktów leczniczych.

Nie odnotowano dodatkowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ibrance względem tych określonych w ChPL, w tym na stronach polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. European Medicines Agency) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. Food and Drug Administration). Wyszukiwanie przeprowadzono również w bazach European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) oraz VigAccess™ prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Wnioskodawca zastosował analizę minimalizacji kosztów, w ramach której oszacował tzw. cenę progową.

Porównywane interwencje

Koszty stosowania wnioskowanego produktu leczniczego zostały zestawione z kosztami stosowania terapii alternatywnych, tj. rybocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem oraz abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem.

Populacja docelowa

Pacjentki z przerzutowym, HER2-ujemnym rakiem piersi, stosującym w I linii leczenia inhibitory CDK4/6 (abemacyklibe, palbocyklib, rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem.

Wnioskowany lek aktualnie jest dostępny w w/w populacji pacjentów w II linii leczenia. A zatem niniejsza analiza podejmuje zagadnienie rozszerzenia populacji świadczeniobiorców.

Perspektywa

Przyjęto perspektywę płatnika publicznego. Przyjęto, że ze względu na minimalny zakres współpłacenia świadczeniobiorcy, wyniki tej perspektywy będą tożsame z wynikami dla perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont 2 letni.

Model

Przeprowadzono kalkulację i porównanie różnic kosztów stosowania terapii wnioskowanej oraz terapii alternatywnych. Przyjęto cykle wynoszące 28 dni, bez uwzględnienia korekty połowy cyklu.

Ze względu na przyjętą metodykę – nie uwzględniano zmian stanów zdrowia oraz ich użyteczności. Uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5%, naliczaną od 2. roku terapii. Wyniki wyrażono w PLN.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Ze względu na deklarowaną przez Wnioskodawcę kliniczną równoważność terapii wnioskowanej z komparatorami, nie uwzględniono danych wejściowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono poniższe kategorie kosztowe:

- koszty porównywanych interwencji (inhibitory CDK4/6: palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib oraz terapia skojarzona: fulwestrant),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe informacje zawarte są w rozdziale 4.4 Ocena kosztów AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Ze względu na deklarowaną przez wnioskodawcę kliniczną równoważność terapii wnioskowanej z komparatorami, nie uwzględniono danych wejściowych dotyczących użyteczności stanów zdrowia.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Palbocyklib + fulwestrant	Abemacyklib+ fulwestrant	Rybocyklib + fulwestrant
Bez RSS			
Koszt leczenia [PLN]	302 597	150 443	171 825
Koszt inkrementalny [PLN]	-	152 154	130 772
RSS			
Koszt leczenia [PLN]		150 443	171 825
Koszt inkrementalny [PLN]	-		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Palbocyklib + fulwestrant w miejsce obydwu terapii alternatywnych, . Ze względu na przyjętą metodykę CMA, nie przeprowadzono oszacowania ICUR.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z faktem, iż nie wykazano wyższości ocenianej technologii nad komparatorem w badaniu RCT w opinii analityków Agencji, zgodnie ze stanowiskiem autorów Analizy, **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca zaprezentował cenę progową względem obydwu uwzględnionych w analizie komparatorów, tj. stosowania połączeń abemacyklib+ fulwestrant lub rybocyklib+fulwestrant, zakładając metodykę CMA. Ze względu na zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka .

Należy odnotować, że zakładając porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa terapii wnioskowanej oraz każdej z terapii alternatywnych, niższe koszty wynikają ze stosowania terapii abemacyklib+ fulwestrant, a zatem powinien być to adekwatny komparator w kontekście wyznaczenia ceny progowej.

Ceny progowe oszacowane względem stosowania terapii abemacyklib+ fulwestrant wynoszą:

- Ibrance, Palbociclibum, tabl. powł., 125 mg, 21 szt., kod GTIN: 05415062353691
 - Cena zbytu netto: .
- Ibrance, Palbociclibum, tabl. powł., 100 mg, 21 szt., kod GTIN: 05415062353684
 - Cena zbytu netto: .
- Ibrance, Palbociclibum, tabl. powł., 75 mg, 21 szt., kod GTIN: 05415062353677
 - Cena zbytu netto: .

Oszacowania ceny progowej względem stosowania rybocyklib+fulwestrant zostały zaprezentowane w AE wnioskodawcy, w rozdziale 8.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której zweryfikował wpływ potencjalnej zmienności danych wejściowych na wyniki i wnioskowanie z analizy.

Nie poszukiwano alternatywnych źródeł danych wejściowych, jedynie przyjmowano arbitralny zakres zmienności, lub uwzględniano inny możliwy koszt leków lub świadczeń ochrony zdrowia.

Dokładnej analizie poddano wariant z uwzględnieniem RSS, jako najistotniejszy dla przeprowadzenia niniejszej analizy weryfikacyjnej.

Porównanie z RYBO+FULV, wariant z RSS (w nawiasie okrągłym podano różnice vs scenariusz podstawowy)

W wariancie podstawowym, terapia wnioskowana jest

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości, uzyskana różnica wahała się od kwoty

Dla pozostałych scenariuszy, różnica w kosztach wynosiła

Porównanie z ABEMA+FULV, wariant z RSS (w nawiasie okrągłym podano różnice vs scenariusz podstawowy)

W wariancie podstawowym, terapia wnioskowana jest

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości, uzyskana różnica wahała się od kwoty

Dla pozostałych scenariuszy, różnica w kosztach wynosiła od

Analiza wrażliwości wykazała stabilność i przewidywalność wyników – największy wpływ na wynik analizy ma zużycie bądź cena analizowanych leków. Jednocześnie, nie wykazano zmian wnioskowania na temat wyższych kosztów stosowania wnioskowanej terapii względem analizowanych komparatorów.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 14. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskowaną terapię zestawiono z dwoma alternatywnymi schematami leczenia, stosowanymi w analizowanej populacji. W kontekście wyznaczenia ceny progowej, adekwatnym komparatorem jest ten wiążący się z niższym kosztem terapii.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę minimalizacji kosztów z uwagi na brak różnicy w zakresie skuteczności (PFS, OS) pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami wykazaną w porównaniu pośrednim. Należy przy tym zaznaczyć, że w zakresie bezpieczeństwa odnotowano pewne różnice, gdzie PALBO+FULV wiązał się istotnie statystycznie zmniejszonym ryzykiem wystąpienia SAEs, zarówno względem ABEMA+FULV (OR=0,37 [95% CrI: 0,19; 0,69]), jak i RYBO+FULV (OR=0,45 [95% CrI: 0,25; 0,79]), natomiast wiązał się z istotnie statystycznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia neutropenii 3-4 stopnia nasilenia w porównaniu do schematu z abemacyklibem (OR=19,02 [95% CI: 3,04; 118,96]). Poza ww. różnicami profil bezpieczeństwa był zbliżony. Uwzględniając powyższe wnioskowanie o równorzędności jest związane z niepewnością, zasadnym byłoby zatem przeprowadzenie (niezależnie od CMA), także analizy CUA lub CEA, co pozwoliłoby na ocenę wpływu odnotowanych różnic na wyniki w zakresie efektywności kosztowej. Należy przy tym zaznaczyć, że potencjalny wpływ na neutropenii na QALY jest niski, ponadto jest zjawiskiem przejściowym. W CMA uwzględniono dodatkowe koszty związane z leczeniem neutropenii w grupie stosującej palbocyklib.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dwuletni, z implementacją przeciętnego czasu terapii.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, obejmującą 11 scenariuszy.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy ekonomicznej jest brak przeprowadzenia pełnej analizy kosztów użyteczności uwzględniającej efekty kliniczne wraz z ich niepewnością oraz koszty.

Analiza kliniczna w ramach porównania pośredniego wykazała różnicę w częstości występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia na niekorzyść terapii wnioskowanej względem. Wyniki analizy porównania pośredniego metodą Buchera w porównaniu z ABEMA+FULV wykazały wyższe ryzyko wystąpienia neutropenii 3 lub 4 stopnia w przypadku stosowania ocenianej interwencji, OR 19,02 (95% CI: 3,04; 118,96). Ponadto, analiza kosztów przeprowadzona w modelowaniu ekonomicznym wykazała wyższe koszty leczenia działań niepożądanych w przypadku stosowania terapii wnioskowanej w porównaniu z w/w komparatorem (11 806 PLN vs 3 365 PLN).

Powyższe dane, z uwzględnieniem ich ograniczeń (wyniki porównań pośrednich) mogą poddawać pod wątpliwość zasadność przeprowadzenia CMA. W ramach uzupełnień wnioskodawca odniósł się do powyższych zastrzeżeń, konkludując: „Uzyskany zakres utraty QALY związanej z wystąpieniem neutropenii 3 lub wyższego stopnia w ramieniu PALBO+FULV w porównaniu do ABEMA+FULV wyniósł od -0,0012 do 0,000. Z uwagi na tak niski wynik utraty QALY, wartości te uznano za zaniedbywalne. Warto również zaznaczyć, że wystąpienie zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii jest zjawiskiem przejściowym, poddawany natychmiastowo odpowiedniemu leczeniu, i nie ma wpływu na wyniki zdrowotne w ocenie długoterminowej.” Uwzględniając powyższe oraz spójność wniosków płynących z raportu NICE 2022 CMA została zaakceptowana jako technika analityczna,

należy przy tym zauważyć, że CUA pozwoliłaby na ocenę wpływu odnotowanych różnic na wyniki w zakresie efektywności kosztowej. Zatem głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy ekonomicznej jest brak przeprowadzenia pełnej analizy kosztów użyteczności uwzględniającej efekty kliniczne wraz z ich niepewnością oraz jak i kosztów z nimi związanych.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach przeprowadzania obliczeń własnych, w modelu zaimplementowano aktualne warunki finansowania komparatorów oraz technologii wnioskowanej.

Tabela 15. Wyniki CMA – obliczenia własne, z uwzględnieniem aktualnych RSS

Parametr	Palbocyklib + fulwestrant	Abemacyklib+ fulwestrant	Rybocyklib + fulwestrant
Koszt leczenia [PLN]			
Koszt inkrementalny [PLN]			

Tabela 16. Wyniki CMA – obliczenia własne, z uwzględnieniem aktualnych RSS i aktualnego CHB dla Ibrance obniżonego o 25%

Parametr	Palbocyklib + fulwestrant	Abemacyklib+ fulwestrant	Rybocyklib + fulwestrant
Koszt leczenia [PLN]			
Koszt inkrementalny [PLN]			

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

W ramach AWB przyjęto perspektywę płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

W ramach AWB przyjęto horyzont 2 letni.

Struktura modelu

Analiza AWB jest spójna z analizą ekonomiczną, w kontekście kosztów stosowania poszczególnych schematów terapeutycznych. Dodatkowo uwzględniono zmianę struktury rynku terapii stosowanych w analizowanym wskazaniu klinicznym, po dodaniu (obok dostępnych schematów, tj.: rybocyklib + fulwestrant i abemacyklib + fulwestrant) trzeciej opcji terapeutycznej, czyli palbocyklib + fulwestrant.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa obejmuje świadczeniobiorców otrzymujących w I linii terapię skojarzoną inhibitorem CDK4/6 i fulwestrantem.

Udziały w rynku

Udziały rynkowe wnioskowanej terapii zostały zaimplementowane w oparciu o dane dostarczone Autorom analizy przez Wnioskodawcę.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, obejmujące:

- koszty porównywanych interwencji (inhibitory CDK4/6: palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib, oraz terapia skojarzona: fulwestrant),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	1 367	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

* Łączna liczba leczonych palbocyklibem w ramach programu lekowego „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi”, w II linii leczenia, wynosi 1 367 w 2024 roku.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost wydatków w wariantie bez RSS o 2,48 mln PLN w I roku oraz 5,31 mln PLN w II roku refundacji,

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]				
Koszty pozostałe [PLN]				
Koszty sumaryczne [PLN]				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]				
Koszty pozostałe [PLN]				
Koszty sumaryczne [PLN]				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	4 340 698	9 426 314		
Koszty pozostałe [PLN]	1 860 440	4 119 804		
Koszty sumaryczne [PLN]	2 480 258	5 306 510		

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca zaprezentował szczegółowe wyniki w wariantach minimalnym i maksymalnym w dokumencie AWB wnioskodawcy.

Poniżej zostaną omówione wyniki z uwzględnieniem RSS.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantach maksymalnym

Wyniki analizy wrażliwości zostały zaprezentowane w AEK Wnioskodawcy. Poniżej zostaną omówione wyniki z uwzględnieniem RSS.

W ramach analizy wrażliwości testowano zakres danych wejściowych, wpływających na liczebność populacji, zużycie zasobów lekowych oraz czas terapii.

Najniższe wyniki uzyskano w

Najwyższe wyniki uzyskano w przypadku

Wyniki analizy wrażliwości wykazały stabilność wnioskowania – objęcie refundacją wnioskowanego leku będzie wiązała się ze wzrostem kosztów refundacji. Niepewność jest związana jedynie ze skalą zwiększenia wydatków. Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości, wykazujące istotny wpływ na wynik

Uwzględnione koszty refundacji wnioskowanego leku stanowią

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Udziały rynkowe zostały określone w oparciu o prognozę wnioskodawcy, przy ograniczonych informacjach na temat sposobu jej przygotowania. Określone przez wnioskodawcę udziały ██████████ z oszacowaniami ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Kluczowe ograniczenie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy obejmuje prognozę zużycia wnioskowanego leku, w przypadku objęcia go refundacją. Autorzy analizy deklarują, że: „Pozycję rynkową terapii PALBO+FULV oparto na prognozach Wnioskodawcy dotyczących spodziewanego odsetka pacjentek, które będą stosować

rozważaną technologię zamiast obecnego standardu leczenia.” Należy odnotować, że

Kolejne ograniczenie nie uwzględnia scenariusza, w którym w wyniku utraty wyłączności rynkowej, ma miejsce istotna obniżka ceny wnioskowanego produktu leczniczego, wpływająca na cenę efektywną, cenę zbytu netto lub na obydwa rodzaje cen, z zastrzeżeniem, że suma obniżek tych cen ma wynosić łącznie co najmniej 25 punktów procentowych. Zgodnie z informacjami wynikającymi z aktualnie obowiązującego obwieszczenia refundacyjnego, publicznie dostępnych danych oraz bezpośrednio informacji z wniosku refundacyjnego o upływie wyłączności rynkowej dla leku Ibrance, zgodnie z treścią AWB wnioskodawcy, objęcia leku refundacją, można spodziewać się rewizji warunków finansowych stosowania wnioskowanej terapii. Nieuwzględnienie, przynajmniej jak wariant analizy wrażliwości, obniżenia ceny efektywnej leku po wygaśnięciu wyłączności rynkowej może z drugiej strony, prowadzić do potencjalnego przeszacowania potencjalnych kosztów refundacji wnioskowanego leku, co może mieć potencjalny wpływ na mniejszą skłonność Ministra Zdrowia do wydania decyzji refundacyjnej zgodnej z treścią wniosku refundacyjnego. Wnioskodawca w uzupełnieniu

Nie zidentyfikowano innych ograniczeń, stanowiących istotny wpływ na przeprowadzoną analizę wpływu na budżet. Wyniki w

6.3.2. Obliczenia własne Agencji



Tabela 21. Wydatki inkrementalne – obliczenia własne

Parametr	Wydatki inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Dr n. med. Katarzyna Pogoda Przewodnicząca Sekcji Raka Piersi Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej zaproponowała uproszczenie zapisu w części programu:

Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia oraz Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia:

13) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestranem:

a) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi – dotyczy rybocyklibu i abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem albo palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem po uprzedniej hormonoterapii,

na następujący:

13) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestranem:

a) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi

lub

b) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia

hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy,

lub

c) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia

hormonoterapii I rzutu

argumentując, że dopisany fragment (albo palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem po uprzedniej hormonoterapii) jest powtórzeniem wskazania – poza tym może powodować trudności w interpretacji czy chodzi o hormonoterapię uzupełniającą czy paliatywną.

Natomiast w części programu dotyczącego Dawkowanie leków w programie, zwróciła uwagę, iż jest Wskazane dopisanie możliwości zamiany inhibitorów CDK4/6 w razie nasilonej toksyczności lub złej tolerancji

Dr n. med. Joanna Streb Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej nie zgłosiła uwag do zapisów Programu Lekowego.

Tabela 22. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy programu	Uwagi
Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6: 13) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestranem: a) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi – dotyczy rybocyklibu i abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem albo palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem po uprzedniej hormonoterapii, lub b) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy, lub c) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu	Dr n. med. Katarzyna Pogoda Przewodnicząca Sekcji Raka Piersi Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej: 13) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestranem: a) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi lub b) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy, lub c) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia
Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia	<u>i.w</u>
Dawkowanie leków w programie	Wskazane dopisanie możliwości zamiany inhibitorów CDK4/6 w razie nasilonej toksyczności lub złej tolerancji.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem we wskazaniu „I linia leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po uprzedniej hormonoterapii” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.11.2025 r. przy zastosowaniu Ibrance, palbocyklib, breast cancer. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowo (CADTH 2019 oraz NICE 2022), 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2019 oraz HAS 2023) oraz jedną negatywną (HAS 2019). Odnaleziono również rekomendację G-BA 2019 gdzie wskazano na brak dodatkowej korzyści palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem względem komparatorów (w tym fulwestrantu). Należy przy tym zaznaczyć, że jednym z argumentów było brak wykazania statystycznie istotnej poprawy w zakresie OS. Zgodnie z najbardziej aktualnymi wynikami badania PALOMA-3 (Cristofanilli 2022, mediana okresu obserwacji: 73,3 mies.) odnotowano IS różnicę na korzyść interwencji PALBO + FULV względem FULV (HR=0,81 [95% CI:0,65; 0,99]).

Należy zauważyć, że tylko w jednej rekomendacji tj. NICE 2022 jako komparator uwzględniono abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem, w głównych argumentach decyzji wskazano na ich zbliżoną skuteczność oraz koszty. W rekomendacjach pozytywnych warunkowych, jako warunki wskazano poprawę efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu (CADTH 2019) oraz udostępnienie leku po uzgodnionej cenie (NICE 2022).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem obejmujące wskazanie oceniane

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CADTH 2019	Palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii	Rekomendacja pozytywna warunkowa Warunki – Poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu, – Zostanie uwzględniona analiza możliwości włączenia do refundacji (ang. feasibility of adoption), w tym wpływu na budżet. Uzasadnienie (wybrane): Palbocyklib z fulwestrantem jest zgodny z wartościami pacjentów, oferując alternatywę dla chemioterapii, która opóźnia progresję choroby i utrzymuje jakość życia. Palbocyklib z fuwestrantem może przynosić korzyści kliniczne w porównaniu z ewerolimusem w skojarzeniu z eksemestanem i innymi inhibitorami aromatazy, jednak istnieje znaczna niepewność co do wielkości korzyści ze względu na brak porównań bezpośrednich. Przy zaproponowanej cenie palbocyklib z fulwestrantem nie jest opłacalny kosztowo w porównaniu z monoterapią fulwestrantem oraz ewerolimusem w skojarzeniu z eksemestanem. Przedstawiony przez wnioskodawcę wpływ na budżet wynikający z refundacji palbocyklibu stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem został istotnie niedoszacowany, a rzeczywisty wpływ na budżet będzie znaczny. W związku z tym istnieją obawy dotyczące możliwości wdrożenia tej terapii.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
G-BA 2019*	Palbocyklib w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii	<u>Dodatkowa korzyść produktu leczniczego w odniesieniu do komparatorów</u> Nie wykazano dodatkowej korzyści względem komparatorów. Wyodrębniono dwie grupy pacjentek: 1. Leczenie I linii u chorych po menopauzie. 2. Leczenie I linii, u chorych przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym. Komparatory: 1. Hormonoterapia: tamoksyfen, anastrozol, fulwestrant, letrozol, eksemestan, ewerolimus + eksemestan. 2. Hormonoterapia wg decyzji lekarza: tamoksyfen, letrozol, eksemestan, megestrol, medroksyprogesteron. Uzasadnienie (wybrane): W badaniu PALOMA-3 wykazano wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (PFS), ale nie przełożyło się to na poprawę jakości życia, stanu zdrowia czy zmniejszenie objawów. Nie wykazano statystycznie istotnej poprawy przeżycia całkowitego (OS). Profil działań niepożądanych palbocyklibu jest zbliżony do chemioterapii co odróżnia go od typowej terapii hormonalnej.
HAS oraz 2019* 2023	Palbocyklib w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii	1. HR-dodatni, HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, u wcześniej leczonych hormonoterapią. Podgrupa kobiet po menopauzie i bez objawowego zajęcia narządów trzewnych zagrażającym życiu. Rekomendacja pozytywna <u>Korzyść kliniczna – Service Médical Rendu (SMR)</u> Istotna. <u>Dodatkowa korzyść kliniczna – Amélioration du service médical rendu (ASMR)</u> Brak wartości dodanej (V) w porównaniu z fulwestranem w monoterapii. Uzasadnienie (wybrane): Wykazano przewagę palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem nad fulwestranem stosowanym w monoterapii pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącym 5,4 miesiąca. Z drugiej strony, w końcowych analizach nie uzyskano dowodów na korzyści w zakresie całkowitego przeżycia. 2. HR-dodatni, HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, u wcześniej leczonych hormonoterapią. Podgrupa Kobiet przed menopauzą i/lub z objawowym zajęciem narządów trzewnych zagrażającym życiu. Rekomendacja negatywna <u>Korzyść kliniczna – Service Médical Rendu (SMR)</u> Niewystarczająca do uzasadnienia pokrycia kosztów ze środków publicznych. Uzasadnienie (wybrane): Dane dotyczące kobiet niebędących w okresie menopauzy są ograniczone. 3. HR-dodatni, HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, u wcześniej leczonych hormonoterapią w stadium zaawansowanym lub w ramach leczenia uzupełniającego w przypadku wczesnej progresji. Rekomendacja pozytywna <u>Korzyść kliniczna – Service Médical Rendu (SMR)</u> Istotna. <u>Dodatkowa korzyść kliniczna – Amélioration du service médical rendu (ASMR)</u> Brak wartości dodanej (V) w porównaniu z fulwestranem w monoterapii. Uzasadnienie (wybrane): Wykazano przewagę palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestranem nad fulwestranem stosowanym w monoterapii pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącym 5,4 miesiąca (PALOMA-3). Nie uzyskano dowodów na korzyści w zakresie całkowitego przeżycia.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2022	Palbocyklib w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii	Rekomendacja pozytywna warunkowa Warunki – Eksemenstan w skojarzeniu z ewerolimusem jest najbardziej odpowiednią alternatywą dla inhibitora CDK4/6, – wnioskodawca dostarczy lek po uzgodnionej cenie. Uzasadnienie (wybrane): Porównania pośrednie sugerują, że palbocyklib w skojarzeniu z fulwestranem ma podobną skuteczność kliniczną jak abemacyklib z fulwestranem i rybocyklib z fulwestranem. Porównanie kosztów sugeruje, że palbocyklib z fulwestranem ma podobne koszty jak abemacyklib z fulwestranem i rybocyklib z fulwestranem. Zatem palbocyklib z fulwestranem jest zalecany, jeśli jest stosowany w tej samej populacji co abemacyklib i rybocyklib.

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 24. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL.	Poziom refundacji 100%.	
Belgia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL.	Poziom refundacji 100%.	
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Chorwacja	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL.	Poziom refundacji 100%.	
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Czechy	Tak	Tak	W skojarzeniu z letrozolem jako (wstępna) terapia hormonalna u kobiet po menopauzie, które nie były jeszcze leczone hormonalną lub inną terapią ogólnoustrojową 2) w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet, które wykazywały nadwrażliwość na wcześniejsze leczenie hormonalne i ze względu na stan ogólny nadają się do zastosowania bardziej intensywnego/skutecznego leczenia skojarzonego W przypadku obu punktów obowiązuje następująca zasada: leczenie jest objęte do czasu progresji choroby.	Poziom refundacji 100%.	
Dania	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL.	Poziom refundacji 100%.	
Estonia	Tak	Tak	Leczenie w pierwszej i drugiej linii do czasu progresji choroby	Poziom refundacji 100%.	
Finlandia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL.	Poziom refundacji 100%.	
Francja	Tak	Tak	Leczenie kobiet po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HR+/HER2- bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych zagrażającego rokowaniu w krótkim okresie: w skojarzeniu z letrozolem u kobiet nieleczonych wstępnie w zaawansowanym stadium choroby i które nie otrzymały niesteroidowego inhibitora aromatazy (letrozolu lub anastrozolu) jako części leczenia uzupełniającego w ciągu poprzednich 12 miesięcy; lub w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet wcześniej leczonych terapią hormonalną/ wstępnie leczonych terapią hormonalną (w zaawansowanym stadium lub w trakcie leczenia uzupełniającego wczesnej progresji).	Poziom refundacji 100%.	
Grecja	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL.	Poziom refundacji 100%.	
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Irlandia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL.	Poziom refundacji 100%.	
Islandia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL.	Poziom refundacji 100%.	
Liechtenstein	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL.	Poziom refundacji 100%.	
Litwa	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL.	Poziom refundacji 100%.	

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Luksemburg	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL.	Poziom refundacji 100%.	
Łotwa	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL.	Poziom refundacji 100%.	
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL.	Poziom refundacji 100%.	
Norwegia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL.	Poziom refundacji 100%.	
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Rumunia	Tak	Tak	Leczenie mBC w skojarzeniu z fulwestrantem	Poziom refundacji 100%.	
Słowacja	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL.	Poziom refundacji 100%.	
Słowenia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL.	Poziom refundacji 100%.	
Szwajcaria	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL.	Poziom refundacji 100%.	
Szwecja	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL.	Poziom refundacji 100%.	
Węgry	Tak	Tak	W przypadku miejscowo, lokoregionalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HR+, gdy progresja (25% wzrostu guza lub nowych guzów) następuje po leczeniu tamoksyfenem+AI lub po AI (jeśli pacjentka nie otrzymała tamoksyfenu). W połączeniu z AI dla HR+ HER2 pacjentki z rakiem piersi miejscowo, lokoregionalnie zaawansowanym lub z przerzutami, które nie były leczone AI lub CDK4/6 z powodu zaawansowanej choroby. Leczenie endokrynologiczne kobiet przed i okołomenopauzalnych powinno być połączone z LHRH.	Poziom refundacji 100%.	
Włochy	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL.	Poziom refundacji 100%.	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Ibrance jest finansowany w 24 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W 19 krajach finansowanie Ibrance obejmuje wskazania zgodnie z ChPL, natomiast w 5 krajach finansowanie jest ograniczone wyłącznie do wybranych wskazań, obejmujących m.in: terapię z letrozolem lub fulwestrantem u kobiet po menopauzie do czasu progresji, leczenia w 1. i 2. linii, terapię określonej populacji pacjentek po menopauzie z HR+/HER2- mBC bez objawowego zajęcia narządów, terapię skojarzoną wyłącznie z fulwestrantem oraz do leczenia HR+ po progresji po wcześniejszej hormonoterapii oraz wybrane schematy z AI z obowiązkowym LHRH u kobiet przedmenopauzalnych.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

APD	Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: IBRANCE® (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. Wersja 1.0. Kraków 2025
AKL	Aestimo s.c. Analiza Kliniczna. IBRANCE® (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. Wersja 1.0. Kraków 2025
AE	Aestimo s.c. Analiza Ekonomiczna: IBRANCE® (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. Wersja 1.0. Kraków 2025
AWB	Aestimo s.c. Analiza Ekonomiczna: IBRANCE® (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. Wersja 1.0. Kraków 2025
Uzupełnienie	Aestimo s.c. Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr DCh.423.1.2.2025.2.PB, z dnia 26 września 2025 r.

Badania pierwotne i wtórne

Albanell 2022	Albanell J, Martínez MT, Ramos M, O'Connor M, de la Cruz-Merino L, Santaballa A, Martínez-Jañez N, Moreno F, Fernández I, Alarcón J, Virizuela JA, de la Haba-Rodríguez J, Sánchez-Rovira P, González-Cortijo L, Margelí M, Sánchez-Muñoz A, Antón A, Casas M, Bezares S, Rojo F. Randomized phase II study of fulvestrant plus palbociclib or placebo in endocrine-sensitive, hormone receptor-positive/HER2-advanced breast cancer: GEICAM/2014-12 (FLIPPER). Eur J Cancer 2022; 161:26-37. DOI:10.1016/j.ejca.2021.11.010
Cristofanilli 2016	Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, her2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet oncology 2016; 17(4):425-439. DOI:10.1016/S1470-2045-2815%2900613-0
Cristofanilli 2022	Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, Slamon DJ, Harbeck N, Bondarenko I, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Iwata H, O'Leary B, André F, Loibl S, Bananis E, Liu Y, Huang X, Kim S, Lechuga Frean MJ, Turner NC. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. Clin Cancer Res 2022; 28(16):3433-3442. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-0305
De Laurentiis 2022	De Laurentiis M, Lambertini M, Chia S, Rugo HS, Petrakova K, Villanueva C, Hurvitz S, Thaddeus Beck J, Lteif A, Haftchenary S, Deore U, Wu J, El-Saghir N. Analysis of first-line (1 L) patients (pts) with de novo disease vs late relapse and all pts with vs without prior chemotherapy (CT) in the MONALEESA-3 (ML-3) trial. Cancer Res 2022; 82(4 SUPPL). DOI:10.1158/1538-7445.SABCS21-P1-18-11
Finn 2015	Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk Y, Thummala AR, Voytko NL, Fowst C, Huang X, Kim ST, Randolph S, Slamon DJ. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16(1):25-35. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71159-3
Finn 2016	Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 375(20):1925-1936. DOI:10.1056/NEJMoa1607303
Finn 2020	Finn RS, Boer K, Bondarenko I, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk YV, Thummala A, Voitko N, Bananis E, McRoy L, Wilner K, Huang X, Kim S, Slamon DJ, Ettl J. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). Breast Cancer Res Treat 2020; 183(2):419-428. DOI:10.1007/s10549-020-05755-7
Garly 2023	Garly R, Berg T, Jensen MB, Knoop A, Volmer L, Glavicic V, Khan H, Poulsen PB, Olsen J, Kümler I. A retrospective, non-interventional study of breast cancer patients diagnosed with ER+/HER2 negative, locally advanced or metastatic breast cancer treated with palbociclib in Denmark. Acta Oncol 2023; 62(3):290-297. DOI:10.1080/0284186X.2023.2194030

- Guo 2024 Guo X, Zhou Y, Zhang K, Lu W, Zhong X, Wu S, Shen L, Chen H, Chen Y. First-line CDK4/6 inhibitor-based combinations for HR+/HER2- advanced breast cancer: A Bayesian network meta-analysis. *J Evid Based Med* 2024; 17(1):106-118. DOI:10.1111/jebm.12571
- Harbeck 2016 Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Bhattacharyya H, Puyana Theall K, Bartlett CH, Loibl S. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016; 27(6):1047-1054. DOI:10.1093/annonc/mdw139
- Hu 2025 Hu X, Zhang Q, Sun T, Yin Y, Li H, Yan M, Tong Z, Li M, Teng Y, Oppermann CP, Kanakasetty GB, Portugal MC, Yang L, Zhang W, Jiang Z. Abemaciclib plus non-steroidal aromatase inhibitor or fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: Final results of the randomized phase III MONARCH plus trial. *Chin Med J (Engl)* 2025; 138(12):1477-1486. DOI:10.1097/CM9.0000000000003151
- Jerusalem 2018 Jerusalem G, Fasching PA, Martin M, Pivot X, Petrakova K, Bianchi GV, Nusch A, Sonke GS, De La Cruz Merino L, Vagnon E, et al. Ribociclib (RIB) 1 fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): progression-free survival (PFS) subgroup and tumor response analyses from MONALEESA-3. *Annals of oncology* 2018; 29:viii107. DOI:10.1093/annonc/mdy272.321
- Kaufman 2020 Kaufman PA, Toi M, Neven P, Sohn J, Grischke EM, Andre V, Stoffregen C, Shekarraz S, Price GL, Carter GC, Sledge GW Jr. Health-Related Quality of Life in MONARCH 2: Abemaciclib plus Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer After Endocrine Therapy. *Oncologist* 2020; 25(2):e243-e251. DOI:10.1634/theoncologist.2019-0551
- Llombart-Cussac 2021 Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil-Gil M, Ruiz-Borrego M, Gavilá J, Sampayo-Cordero M, Aguirre E, Schmid P, Marmé F, Di Cosimo S, Gligorov J, Schneeweiss A, Albanell J, Zamora P, Wheatley D, Martínez-de Dueñas E, Amillano K, Malfettone A, Cortés J. Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therapy for Endocrine-Sensitive, Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7(12):1791-1799. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.4301
- Llombart-Cussac 2023 Llombart-Cussac A, Sledge G, Toi M, Neven P, Sohn JH, Inoue K, Pivot X, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke E-M, Conte PF, Andre V, Bian Y, Shahir A, Van Hal G. PD13-11 Final Overall Survival Analysis of Monarch 2 : A Phase 3 trial of Abemaciclib Plus Fulvestrant in Patients with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. *Cancer Res* 2023; 83(5). DOI:10.1158/1538-7445.SABCS22-PD13-11
- Llombart-Cussac 2025 Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil-Gil M, Ruiz-Borrego M, Gavila J, Schmid P, Zamora P, Wheatley D, Dueñas EM de, Amillano K, Cosimo SD, Anton A, Cottu P, Shimizu E, Fernandez M, Sampayo-Cordero M, Cortés J. Extended follow-up of palbociclib with fulvestrant or letrozole for endocrine-sensitive, hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer in the PARSIFAL trial☆. *ESMO Open*. 2025;10(7). doi:10.1016/j.esmoop.2025.105309
- Neven 2021 Neven P, Johnston SRD, Toi M, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, et al. MONARCH 2: subgroup Analysis of Patients Receiving Abemaciclib Plus Fulvestrant as First-Line and Second-Line Therapy for HR+, HER2--Advanced Breast Cancer. *Clinical cancer research* 2021; 27(21):5801-5809. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-4685
- Neven 2023 Neven P, Fasching PA, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Zarate JP, Wang Y, Chakravarty A, Wang C, Slamon DJ. Updated overall survival from the MONALEESA-3 trial in postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer receiving first-line ribociclib plus fulvestrant. *Breast Cancer Res* 2023; 25(1):103. DOI:10.1186/s13058-023-01701-9
- Robertson 2016 Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, Shparyk Y, Cardona-Huerta S, Cheung KL, Philco-Salas MJ, Ruiz-Borrego M, Shao Z, Noguchi S, Rowbottom J, Stuart M, Grinsted LM, Fazal M, Ellis MJ. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10063):2997-3005. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32389-3
- Robertson 2025 Robertson JFR, Shao Z, Noguchi S, Bondarenko I, Panasci L, Singh S, Subramaniam S, Ellis MJ. Fulvestrant Versus Anastrozole in Endocrine Therapy-Naïve Women With Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival in the Phase III FALCON Trial. *J Clin Oncol* 2025; 43(13):1539-1545. DOI:10.1200/JCO.24.00994
- Samjoo 2024 Samjoo IA, Hall A, Chen C, Nguyen B-N, Bartlett M, Smith ML, Harbeck N, Cappelleri JC, Karuturi M, Makari D, Arruda LS, Sandin R, Hanson K, Doan J. A systematic review of health-related quality of life outcomes in patients with advanced breast cancer treated with palbociclib. *J Comp Eff Res* 2024; 13(10). DOI:10.57264/ceer-2024-0111

- Shao 2024 Shao H, Zhao M, Guan AJ, Shao T, Zhou D, Yu G, Tang W. A network meta-analysis of efficacy and safety for first-line and second/further-line therapies in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer. *BMC Med* 2024; 22(1):13. DOI:10.1186/s12916-023-03238-2
- Slamon 2018 Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Vidam G, Wang Y, Rodriguez Lorenc K, Miller M, Taran T, Jerusalem G. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018; 36(24):2465-2472. DOI:10.1200/JCO.2018.78.9909
- Slamon 2020 Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Sondhi M, Wang Y, Chakravarty A, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Jerusalem G. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(6):514-524. DOI:10.1056/NEJMoa1911149
- Slamon 2024 Slamon DJ, Diéras V, Rugo HS, Harbeck N, Im SA, Gelmon KA, Lipatov ON, Walshe JM, Martin M, Chavez-MacGregor M, Bananis E, Gauthier E, Lu DR, Kim S, Finn RS. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2024; 42(9):994-1000. DOI:10.1200/JCO.23.00137
- Sledge 2017 Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Llombart-Cussac A. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35(25):2875-2884. DOI:10.1200/JCO.2017.73.7585
- Sledge 2020 Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Conte P, Lu Y, Barriga S, Hurt K, Frenzel M, Johnston S, Llombart-Cussac A. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(1):116-124. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.4782
- Tibau 2021 Tibau A, Martínez MT, Ramos M, De la Cruz-Merino L, Santaballa A, Connor MO, Martínez-Jañez N, Moreno F, Fernández-Perez I, Virizuela JA, Alarcón J, de la Haba-Rodríguez J, Sánchez-Rovira P, Albacar CR, Bueno C, Kelly C, Casas M, Bezares S, Rosell L, Albanell J. 94MO Quality of life (QoL) with fulvestrant (FUL)/palbociclib (PAL) versus FUL/placebo (PBO) in postmenopausal women with hormone receptor (HR)+/HER2- endocrine sensitive advanced breast cancer (ABC): Results from GEICAM/2014-12 (FLIPPER) study. *Ann Oncol* 2021; 32:S63. DOI:10.1016/j.annonc.2021.03.108
- Tibau 2023 Tibau A, Martínez MT, Ramos M, De La Cruz-Merino L, Santaballa A, O'Connor M, Martínez-Jañez N, Moreno F, Fernández I, Virizuela JA, Alarcón J, de La Haba-Rodríguez J, Sánchez-Rovira P, Albacar CR, Bueno Muiño C, Kelly C, Casas M, Bezares S, Rosell L, Albanell J. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal women with endocrine-sensitive hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: patient-reported outcomes from the FLIPPER trial. *Ther Adv Med Oncol* 2023; 15:17588359221148921. DOI:10.1177/17588359221148921
- Todo 2024 Todo FGR, Meier L, Martínez MT, López ME, Paris L, O'Connor M, De la Cruz Merino L, Santaballa A, Martínez-Jañez N, Antón FM, Fernández I, Company JA, Keane M, Garcia-Palomo A, Starus A, Portela M, Herranz J, Caballero R, Jones F, Albanell J. Plasma mutational burden in PIK3CA and TP53 independently predicts early progression in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer (MBC) enrolled in the GEICAM/2014-12 FLIPPER trial. *J Clin Oncol* 2024; 42(16)
- Turner 2015 Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(3):209-219. DOI:10.1056/NEJMoa1505270
- Turner 2018 Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, André F, Puyana Theall K, Huang X, Giorgetti C, Huang Bartlett C, Cristofanilli M. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(20):1926-1936. DOI:10.1056/NEJMoa1810527
- Verma 2016 Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, Colleoni M, Iwata H, Harbeck N, Cristofanilli M, Zhang K, Thiele A, Turner NC, Rugo HS. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist* 2016; 21(10):1165-1175. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0097

Zhang 2020 Zhang QY, Sun T, Yin YM, Li HP, Yan M, Tong ZS, Oppermann CP, Liu YP, Costa R, Li M, Cheng Y, Ouyang QC, Chen X, Liao N, Wu XH, Wang XJ, Feng JF, Hegg R, Kanakasetty GB, Coccia-Portugal MA, Han RB, Lu Y, Chi HD, Jiang ZF, Hu XC. MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study. Ther Adv Med Oncol 2020; 12:1758835920963925. DOI:10.1177/1758835920963925

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CADTH 2019 CADTH. Generic Name: Palbociclib (with Fulvestrant). Therapeutic Area: Palbociclib (Ibrance) in combination with fulvestrant for hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer. Project Number: PC0150-000. <https://www.cda-amc.ca/ibrance-faslodex-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details> (dostęp: 20.11.2025 r.)

G-BA 2019 G-BA. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf). Beschlussdatum: 22.03.2019 <https://www.g-ba.de/beschluesse/3713/> (dostęp: 20.11.2025 r.)

HAS 2019 HAS. IBRANCE (palbociclib). CANCEROLOGIE - Mise au point. Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 25 avr. 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2964747/fr/ibrance-palbociclib (dostęp: 20.11.2025 r.)

HAS 2023 HAS. IBRANCE (palbociclib) - Cancer du sein. Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 09 nov. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3470396/fr/ibrance-palbociclib-cancer-du-sein (dostęp: 20.11.2025 r.)

NICE 2022 NICE. Palbociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy. Technology appraisal guidance. Reference number:TA836. Published: 26 October 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta836> (dostęp: 20.11.2025 r.)

ASCO 2024 Al Sukhun S, Temin S, Barrios CH, Antone NZ, Guerra YC, Chavez-MacGregor M, Chopra R, Danso MA, Gomez HL, Homian NM, Kandil A, Kithaka B, Koczwara B, Moy B, Naki-gudde G, Petracci FE, Rugo HS, El Saghir NS, Arun BK. Systemic Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. JCO Glob Oncol. 2024 Jan;10:e2300285. doi: 10.1200/GO.23.00285.

ASCO 2024a Burstein HJ, DeMichele A, Fallowfield L, Somerfield MR, Henry NL; Biomarker Testing and Endocrine and Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer Expert Panels; Biomarker Testing and Endocrine and Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer Expert Panels for the Endocrine and Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer Expert Panel. Endocrine and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer-Capivasertib-Fulvestrant: ASCO Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol. 2024 Apr 20;42(12):1450-1453. doi: 10.1200/JCO.24.00248.

ESMO 2025 Curigliano, G., Castelo-Branco, L., Gennari, A., Harbeck, N., Criscitiello, C., Trapani, D. on behalf of the Clinical Practice Guideline. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline, v1.2 April 2025 <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer> (dostęp: 19.11.2025.pdf)

NCCN 4.2024a Rak piersi: podsumowanie zaleceń opracowanych w ramach adaptacji wytycznych NCCN (Poland Edition Breast Cancer version 4.2024) <https://kom.nio.gov.pl/uploads/attachments/e4464aa737d04fe0bf8fe452bedb257580390/wytyczne-postepowania-diagnostyczno-terapeutycznego-w-raku-piersi-adaptacja-nccn-042025.pdf> (dostęp: 19.11.2025.pdf)

NCCN 5.2025 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 5.2025, October 16, 2025. National Comprehensive Cancer Network https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (dostęp: 19.11.2025).

PTOK 2020 Jassem J, Krzakowski M. Rak Piersi. Oncol Clin Pract 2020; 6:5. Dostępne online pod adre-sem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20201014.pdf (dostęp: 19.11.2025).

Pozostałe publikacje

Cardoso 2020 Cardoso F, Spence D, Mertz S, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005–2015). The Breast. 2018;39:131-138. doi:10.1016/j.breast.2018.03.002

ChPL Lek Ibrance Charakterystyka Produktu Leczniczego Ibrance (07.03.2025 r.)

Howlander 2018 Howlander N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018 Jun;27(6):619-626.

Krzakowski 2024 Krzakowski M, Krzemieniecki K. Rak piersi W: Interna Szczeklika – Duży Podręcznik. Data weryfikacji: 3 czerwca 2024

- Musoro 2023 Musoro, Jammbe Z., et al. "Minimally important differences for interpreting EORTC QLQ-C30 change scores over time: a synthesis across 21 clinical trials involving nine different cancer types." *European Journal of Cancer* 188 (2023): 171-182. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804923002289> (dostęp: 19.11.2025 r.)
- Schettini 2025 Schettini, Francesco, et al. "Comparative efficacy between real-world and randomized studies of palbociclib+ endocrine therapy in HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis." *JNCI Cancer Spectrum* 9.5 (2025): pkaf083. <https://academic.oup.com/jncics/article/9/5/pkaf083/8232485> (dostęp: 17.11.2025 r.)