



Rekomendacja nr 191/2025

z dnia 12 grudnia 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Ibrance (palbocyklib) w ramach programu lekowego
B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, bezpłatnie w istniejącej grupie limitowej, **pod warunkiem** obniżenia kosztów ocenianej technologii do kosztów najtańszego komparatora.

Uzasadnienie

Wnioskowany program lekowy zakłada rozszerzenie obecnie obowiązujących wskazań refundacyjnych dla palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem, tak by obejmowały całą populację rejestracyjną tego leku, określoną dla skojarzenia z fulwestrantem tj. zastosowanie w leczeniu raka piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi (HR+), ujemnym receptorem HER2 (HER2-), miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po uprzedniej hormonoterapii (I linia leczenia choroby zaawansowanej).

W odnalezionych wytycznych, terapia skojarzona inhibitorami CDK 4/6 (palbocyklibem, rybocyklibem, abemacyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem jest rekomendowana jako leczenie I linii chorych z rakiem piersi HR-dodatnich, HER2-ujemnych. Jednocześnie, obecnie w analizowanym wskazaniu, finansowane są abemacyklib oraz rybocyklib stosowane w skojarzeniu z fulwestrantem.

Nie odnaleziono dowodów naukowych w postaci badań klinicznych z randomizacją bezpośrednio porównujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem z komparatorami (abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem). W ramach analizy klinicznej przedstawiono porównanie pośrednie, na podstawie którego stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w zakresie wpływu na przeżycie całkowite (OS) i czas bez progresji choroby (PFS).

Przyjmując założenie o równorzędności terapeutycznej analizowanych interwencji, wnioskodawca w analizie ekonomicznej przedstawił porównanie metodą minimalizacji kosztów (CMA). Zgodnie z wynikami analizy podstawowej stosowanie palbocyklibu jest droższe od komparatorów - o ok. [redacted] od abemacyklibu oraz o ok. [redacted] od rybocyklibu.

W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, że finansowanie produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib) we wnioskowanym wskazaniu, spowodowałoby dodatkowe wydatki dla płatnika w wysokości ok. [redacted] w pierwszym roku i ok. [redacted] w drugim roku refundacji.

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz oraz pozytywne Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu uznaje się za zasadne pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Ibrance (palbocyklib) tabl. powł., 125 mg, 21 szt., kod GTIN: 05415062353691, cena zbytu netto: [redacted]
- Ibrance (palbocyklib) tabl. powł., 100 mg, 21 szt., kod GTIN: 05415062353684, cena zbytu netto: [redacted]

- Ibrance (palbocyklib)tabl. powł., 75 mg, 21 szt., kod GTIN: 05415062353677, cena zbytu netto:

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym (B.9 FM), w istniejącej grupie limitowej 1194.0, Palbocyklib.

Problem zdrowotny

Rak piersi (sutka) (ICD-10 C50) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Guzy są sklasyfikowane w podtypy na podstawie stanu receptora hormonalnego i HER2. Dominującą podgrupą raka piersi jest choroba HR-dodatnia i HER2-ujemna. Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania.

Zgodnie z danymi KRN w 2021 r. zarejestrowano w Polsce 21 246 nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 31,8/100 000) na raka piersi u kobiet, a 6 469 chorych zmarło z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności 7,6/100 000). Rak piersi sporadycznie występuje również mężczyźni (w Polsce ok. 150 zachorowań rocznie).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych, jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano terapię skojarzoną:

- abemacyklib z fulwestrantem,
- rybocyklib z fulwestrantem.

Wybór komparatora uznano za właściwy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Palbocyklib jest wysoce selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6. 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).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących palbocyklib z wybranymi w analizie komparatorami: rybocyklibem oraz abemacyklibem w 1 linii leczenia choroby zaawansowanej, pacjentek z HR+, HER2- zaawansowanym rakiem piersi, po uprzedniej hormonoterapii.

Uwzględniono 5 badań klinicznych, porównujących palbocyklib (FLIPPER, PALOMA-3), rybocyklib (MONALEESA-3) oraz abemacyklib (MONARCH-2, MONARCH-PLUS), skojarzone z fulwestrantem, w porównaniu do fulwestrantu. Wszystkie badania uwzględniane w porównaniu pośrednim były próbami klinicznymi z randomizacją, obejmującymi populację pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi HR+, HER2-.

Do analizy klinicznej włączono ponadto 3 opracowania wtórne (o niskiej i krytycznie niskiej jakości wg AMSTAR II). Nie zidentyfikowano badań z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE).

Szczegółowe opisy i wyniki włączonych do AKL badań przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji (AWA) i analizach wnioskodawcy.

Skuteczność

Porównanie pośrednie (NMA) PALBO+FULV vs RYBO+FULV / ABEMA+FULV

W porównaniu pośrednim, w odniesieniu do obu subpopulacji (tj. pacjentki hormonowrażliwe oraz hormonooporne) nie odnotowano istotnych statystycznie (IS) różnic pomiędzy palbocyklibem

w skojarzeniu z fulwestrantem a abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem w zakresie: przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Znamienne różnice, na korzyść analizowanej interwencji odnotowano w zakresie zmiany wyniku ogólnego wskaźnika jakości życia ocenionego kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 (tylko wg modelu *fixed*, w przypadku modelu *random* nie odnotowano IS różnic).

W porównaniu pośrednim, w odniesieniu do obu subpopulacji (tj. pacjentki hormonowrażliwe oraz hormonooporne) nie odnotowano IS różnic pomiędzy palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem a rybocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem w zakresie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

Opracowania wtórne

Wnioski z przeglądów systematycznych były spójne i wskazywały na brak IS różnic, pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami, w zakresie OS i PFS.

Ponadto, zgodnie z rankingiem skuteczności SUCRA, rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem osiągnął najwyższe prawdopodobieństwo, że jest interwencją najskuteczniejszą w zakresie ocenianych punktów końcowych.

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie PALBO+FULV vs RYBO+FULV / ABEMA+FULV

Leczenie PALBO+FULV wiązało się IS niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych 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]).

W zakresie poszczególnych AEs, stosowanie PALBO+FULV wiązało się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia neutropenii 3-4 stopnia nasilenia w porównaniu do schematu z abemacyklibem (OR=19,02 [95% CI: 3,04; 118,96]). Nie wykazano IS różnic w tym zakresie w porównaniu PALBO+FULV vs RYBO+FULV.

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem leczenia (AEs prowadzące do zakończenia leczenia, leukopenia 3-4 stopnia, niedokrwistość 3-4 stopnia).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z aktualnie stosowanym leczeniem. Wnioskowanie bazuje na pośrednim porównaniu, w ramach którego nie badano różnic w parametrach bezwzględnych.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przedstawionej przez wnioskodawcę wskazują, że 2-letni koszt stosowania schematu PALBO+FULV wynosi [redacted] i jest wyższy o [redacted] od kosztu stosowania ABEMA+FULV [redacted] od RYBO+FULV [redacted].

Ograniczenia

Z uwagi na różnice w profilu bezpieczeństwa analizowanych terapii, a tym samym ograniczoną wiarygodność założenia o ich równorzędności terapeutycznej, zasadnym byłoby przeprowadzenie (niezależnie od CMA), także analizy CUA lub CEA umożliwiającej ocenę wpływu odnotowanych różnic na wyniki w zakresie efektywności kosztowej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.);

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana cena zbytu netto ocenianej technologii wynosi [REDAKTOWANO]

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [REDAKTOWANO] pacjentów w I roku oraz [REDAKTOWANO] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Ibrance (palbocyklib) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - ok. 2 480 258 PLN w I roku refundacji;
 - ok. 5 306 510 PLN w II roku refundacji.
- z uwzględnieniem RSS:

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib), w wariancie z RSS wynosi [REDAKTOWANO] w I roku i [REDAKTOWANO] w II roku analizy.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności założeń co do wielkości populacji docelowej oraz udziałów w rynku analizowanych technologii.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANO]

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w AWA i Stanowisku Rady Przejrzystości.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

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 rakiem piersi po wcześniejszej hormonoterapii jako jedna z preferowanych opcji leczenia.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono pięć dokumentów rekomendacji refundacyjnych wydanych przez CADTH 2019, NICE 2022 (pozytywne) i HAS 2019, 2023 (pozytywne w 2019, 2023 roku i negatywna w 2019).

Rekomendacje CADTH i NICE zawierały warunki pozytywnego rozstrzygnięcia odnoszące się do ceny/opłacalności kosztowej ocenianej terapii.

Uwzględniono ponadto ocenę przeprowadzoną przez G-BA 2019, w której wskazano na brak dodatkowych korzyści palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem względem komparatorów.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Ibrance (palbocyklib) jest finansowany w 24 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3 września 2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1665.2025.14.MKO, PLR.4500.1666.2025.14.MKO, PLR.4500.1667.2025.14.MKO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu Ibrance (palbocyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 176/2025 z dnia 8 grudnia 2025 r. w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 176/2025 z dnia 8 grudnia 2025 roku w sprawie oceny leku Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.