

# РЕЗЮМЕ

на

## ДОКЛАД

### за оценка на здравна технология

*съгласно чл. 17, ал. 7 и във връзка с чл. 15, ал. 1 от Наредба № 9 от 1.12.2015 година  
на Министерството на здравеопазването на РБългария*

---

за лекарствен продукт

**Ibrance 125 mg, Ibrance 100 mg и Ibrance 75mg**

**ТВЪРДИ КАПСУЛИ**

Приет на заседание на

Комисията по оценка на здравните технологии

по чл. 5 от Наредба № 9 от 1.12.2015 за условията и реда за извършване на  
оценка на здравните технологии, проведено на 26.09.2017 г.

## **I. Анализ на здравния проблем.**

### **1. Анализът на здравния проблем включва:**

#### **1.1. Описание на здравния проблем, базиран на преглед на научни и епидемиологични данни.**

Епидемиологията на заболяването се основана на локални данни от Националния раков регистър. Според посочените данни, в България ракът на млечната жлеза е с най-висока честота от всички злокачествени заболявания при жените с дял от 26,4%, като заболяемостта, респ. и смъртността, е по-висока от средната в Европа. Данните за 2012 г. показват заболяемост от 104,6/100 000 жени при средна за ЕС – 94,2/100 000 жени и съответно смъртност 36,4 спрямо 23,1/100 000 жени съответно.

Петгодишната релативна преживяемост от заболяването в нашата страна е 72,8%, като също е по-ниска от средната за ЕС – 83,8%. Прогнозните данни за 2015 г. предвиждат 4 107 новодиагностицирани случая с рак на гърдата в България и 1394 починали жени.

Таргетната популация са пациенти с положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2) локално авансирал или метастатичен рак на гърдата.

Проследяването на пациентите следва да се осъществява съобразно утвърдените изисквания на НЗОК за проследяване на пациенти с онкологични заболявания, на база действащите локални препоръки, приети от Българското онкологично дружество и преценката на лекуващия лекар (с оглед на състоянието на конкретния пациент и при нужда от по-често мониториране на терапията).

#### **1.2. Описание на предлаганата здравна технология.**

Palbociclib е нов, пръв в класа, високо селективен, обратим, инхибитор, който се прилага в комбинация с ароматазен инхибитор, а при жени, които са получавали предходна ендокринна терапия – с fulvestrant. Действа синергично с letrozole/fulvestrant и води до значително по-голяма преживяемост без прогресия в сравнение с монотерапията с letrozole/fulvestrant с управляем профил на токсичност и без значително влошаване на качеството на живот, свързано със здравето, при нелекувани жени след менопауза с напреднал или метастатичен ER+/HER2- рак на гърдата.

В България лекарствения продукт Palbociclib се маркетира с търговското наименование Ibrance.

Притежател на разрешението за употреба на Palbociclib е Pfizer Limited, Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ, Обединено кралство.

Ibrance е предназначен за перорално приложение. Той трябва да се приема с храна, за предпочитане основно хранене, за да се гарантира постоянна експозиция на Palbociclib. Капсулите трябва да се поглъщат цели, като не трябва да се сдъвкват, разтрошават или отварят преди поглъщане. Препоръчаният в кратката характеристика прием е еднократна дневна доза от 125 mg за 21 последователни дни, последван от 7 дни без лечение, с което завършва терапевтичния цикъл от 28 дни. Лечението с Palbociclib трябва да продължи дотогава, докато пациентът има клинична полза или до появата на неприемлива токсичност.

Ibrance принадлежи към антинеопластичните средства, протеинкиназни инхибитори, и има АТС код: L01XE33.

Според предоставените данни продуктът е с добър профил на поносимост и с контролируеми нежелани лекарствени реакции.

1.3. Описание на други здравни технологии, които се реимбурсират у нас и които могат да бъдат използвани като терапевтична алтернатива или като комбинирана терапия с предлаганата здравна технология

Основните сравнявани технологии, които са включени във Фармакотерапевтично ръководство по медицинска онкология и са налични в ПЛС в България са:

- **Anastrozole**

Фармакотерапевтична група: Ензимни инхибитори, АТС код: L02BG03

- **Letrozole**

Фармакотерапевтична група: Ензимни инхибитори L02BG04.

Нестероиден инхибитор на ароматазата (инхибитор на биосинтезата на естроген).

- **Fulvestrant**

Фармакотерапевтична група: Антиестрогени, АТС код: L02BA03.

- **Exemestane**

Фармакотерапевтична група: Хормонални антагонисти и сродни средства, ензимни инхибитори с АТС код: L02BG06.

- **Everolimus** (+exemestane)

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, протеин киназни инхибитори, АТС код: L01XE10.

- **Bevacizumab+capecitabine**

### **Bevacizumab**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства, антинеопластични агенти, други антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01XC07.

- **Capecitabine**

Фармакотерапевтична група: Антиметаболити, АТС код: L01BC06.

- **Paclitaxel**

Фармакотерапевтична група: Таксани, АТС код: L01CD01.

## **2. Избор на основна сравнителна терапевтична алтернатива.**

Терапията Palbociclib+Letrozole е сравнявана по отношение на следните алтернативи:

- Letrozole като монотерапия
- Everolimus+Exemestane;
- Bevacizumab+Capecitabine;
- Bevacizumab+Paclitaxel.

Терапията Palbociclib+Fulvestrant е сравнявана по отношение на следните алтернативи:

- Fulvestrant като монотерапия
- Everolimus+Exemestane;

## **3. Перспектива на оценката – перспективата е на заплащащата институция. Анализи от гледна точка на обществото се използват като допълнителни.**

Методологично правилно за оценяване на здравната технология Palbociclib е приложен фармакоикономически анализ от типа „разход-ефективност” (CEA) с перспектива на трета страна платец (НЗОК).

4. Брой на потенциалните пациенти, които ще бъдат подходящи за лечение с новата здравна технология.

Броят пациенти, които бихи били подходящи за лечение на HR+/HER2-авансирал/метастазирал рак на гърдата е базиран на епидемиологичните данни в България, като са използвани данни от националния статистически институт, националния раков регистър и други източници.

## **II. Сравнителен анализ на терапевтичната ефикасност/ефективност и безопасност.**

### **1. Здравни резултати:**

1.1. Анализът оценява здравните резултати, които представляват клинично значими крайни резултати и имат важна роля при разглеждания здравен проблем.

За осъществяване на сравнителен анализ на терапевтичната ефикасност/ефективност и безопасност на новата здравна технология Palbociclib за лечение на положителен за естрогенов рецептор (ER) и отрицателен за рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2) локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза т.е. със статус ER+/HER2-, са използвани базите данни PubMed и ClinicalTrials.gov.

Търсенето на данни е осъществено по ключови думи: palbociclib, letrozole, fulvestrant, anastrozole, exemestane, bevacizumab, capicitabine, everolimus, paclitaxel. Използваната стратегия за търсене е широка с цел да обхване всички завършили, текущи и в процес на подготовка клинични проучвания.

Намерените проучвания са анализирани спрямо предварително зададените критерии за включване и изключване. Прегледани са данни от клинични проучвания, включващи пациенти със същата диагноза и характеристики.

**Списък** на проведените и продължаващи проучвания, използвани в сравнителния анализ на терапевтичната ефикасност/ефективност и безопасност на Palbociclib:

- PALOMA-1: Рандомизирано клинично проучване, паралелно сравнение, фаза II, изпитващо ефикасността и безопасността на PAL плюс letrozole срещу letrozole при нелекувани жени в постменопауза с HR+/HER2-рак на гърдата. Данните от проучването са представени в публикация на Finn et al., 2015;

- PALOMA-2: Текущо, многоцентрово, двойно сляпо, фаза III проучване, сравняващо ефикасността и безопасността на PAL плюс letrozole спрямо letrozole плюс плацебо при не подлагани на терапия жени в постменопауза с HR+/HER2– напреднал/метастатичен рак на гърдата. Данните от проучването са представени в публикация на Finn et al., 2016;
- PALOMA-3: Многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, фаза III проучване, сравняващо PAL плюс fulvestrant спрямо fulvestrant плюс плацебо при жени с HR+/HER2– напреднал/метастатичен рак на гърдата, подлагани на ендокринна терапия. Данните от проучването са представени в публикация на Cristofanillet al., 2016.

## 1.2. Клинични крайни резултати:

1.2.1. разглеждат се клинично значими дълготрайни резултати, които сами по себе си представляват или характеризират съответните здравни резултати;

При анализиранияте и обобщени резултати от проведените фаза II-III клинични проучвания се достига до следните изводи:

Резултатите от директни сравнения на алтернативи на palbociclib за лечение на жени с ER+/HER2– напреднал/метастатичен рак на гърдата, позволяват да бъде извършено индиректно сравнение на терапевтична ефикасност по отношение на преживяемост свободна от прогресия (PFS). Чрез използването на общ компаратор fulvestrant се установява, че palbociclib демонстрира по-висока терапевтична ефикасност по отношение на PFS в сравнение с anastrozole и exemestane. Липсата на общ компаратор спрямо другите алтернативни терапии (exemestane+everolimus; bevacizumab+capipicitabine и bevacizumab+paclitaxel) не позволява извършване на индиректно сравнение.

## 2. При сравнителния анализ е проведен систематичен преглед за:

2.1. сравнение с най-малко една реимбурсирана терапевтична алтернатива, а когато няма такава в момента – с друга алтернативна технология;

Анализираните и обобщени резултати от проведените фаза II-III клинични проучвания (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), показват:

Palbociclib в комбинация с letrozole води до статистическо и клинично значимо подобрене в преживяемостта без прогресия на заболяването в сравнение с letrozole монотерапия (PFS 24,8 месеца срещу 14,5 месеца) при неподлагани на терапия жени в постменопауза с HR+/HER2– напреднал/метастатичен рак на гърдата. Ползите от комбинираната интервенция по отношение на PFS се запазва и в отделните демографски подгрупи пациенти. Комбинираната терапия palbociclib+letrozole значимо подобрява честота на отговор към клинични ползи в сравнение с letrozole монотерапия.

При комбинираната терапия palbociclib+letrozole не се наблюдава значимо влошаване спрямо изходното ниво във физическото, социалното, функционалното и емоционално състояние в сравнение с letrozole монотерапия. Поддържането на здравния статус при прием на комбинираната схема на лечение не се различава значително от този при letrozole монотерапията.

Резултати от клиничното проучване PALOMA-3 показват, че palbociclib в комбинация с fulvestrant значимо удължава преживяемостта без прогресия на заболяването в сравнение с fulvestrant монотерапия (9,5 месеца спрямо 4,6 месеца) при жени с HR+/HER2– напреднал/метастатичен рак на гърдата, които са прогресирали на фона на предходна ендокринна терапия. Превъзходството на palbociclib+fulvestrant спрямо fulvestrant монотерапия по отношение на PFS се запазва независимо от чувствителността към предходната ендокринна терапия, нивото на експресия на хормоналните рецептори и туморния PIK3CA мутационен статус. Клинични ползи са наблюдавани при 2/3 от пациентите, получавали комбинацията. Терапията на пациентите с palbociclib+fulvestrant се свързва с по-висока честота на обективен отговор (потвърден частичен или пълен) към приложеното лечение в сравнение с fulvestrant монотерапия (OR 2,69, 95% CI 1,43-5,26; p=0,0012).

Терапията с palbociclib+fulvestrant поддържа качеството на живот на пациентите в сравнение с fulvestrant монотерапия, където се наблюдава влошаване спрямо изходното състояние. Включването на palbociclib значимо намалява влошаването на качеството на живот.

2.2. идентифициране на всички клинични изпитвания, касаещи ефикасност, ефективност и безопасност;

За осъществяване на сравнителен анализ на терапевтичната ефикасност/ефективност и безопасност на новата здравна технология palbociclib за лечение на положителен за естрогенов рецептор (ER) и отрицателен за рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2) локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза т.е. със статус ER+/HER2-, са използвани базите данни MedLine, PubMed и ClinicalTrials.gov

2.3. описание на стратегията на търсене в библиографските бази данни;

Базира се на публикации издадени на английски език, издадени след 2000 година, реферирани в MedLine и PubMed, ClinicalTrials.gov.

2.4. описание на процеса на подбор на данните и аргументация на изключените данни;

Проведен е анализ на данните за терапевтична ефективност и безопасност на новата здравна технология Palbociclib за лечение на положителен за естрогенов рецептор (ER) и отрицателен за рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2) локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза т.е. със статус ER+/HER2-. За целта на анализа са използвани базите данни MedLine, PubMed и ClinicalTrials.gov. Търсенето на данни е осъществено по ключови думи: palbociclib, letrozole, fulvestrant, anastrozole, exemestane, bevacizumab, capicitabine, everolimus, paclitaxel. Използваната стратегия за търсене е широка с цел да обхване всички завършили, текущи и в процес на подготовка клинични проучвания. В базите данни не са въведени ограничения, относно фаза, крайни резултати, вид проучвания, локация и демографски характеристики на пациентите. Намерените проучвания са анализирани спрямо предварително зададените критерии за включване и изключване. Прегледаните данни от клинични проучвания включват пациенти със същата диагноза и характеристики. Описани са резултатите от 3 броя клинични изпитвания.



2.5. характеристики на всяко клинично изпитване с цел доказване на превъзходство, еквивалентност или по-малка ефикасност на здравната технология:

Анализирани са:

Едно фаза 2 – Интернационално, многоцентрово, рандомизирано, отворено проучване, обхващащо 165 пациенти (PALOMA-1);

Две фаза 3 – Интернационални, рандомизирани, многоцентрови, двойно слепи проучвания, обхванали общо 1187 пациенти (PALOMA-2; PALOMA-3).

2.5.1. описание на методологията на клиничното изпитване;

PALOMA-1/TRIO-18 Phase I/II:

Интернационално, многоцентрово, рандомизирано, отворено проучване, включващо жени в постменопауза на възраст >18 г. с ER+/HER2- авансирал рак на гърдата. Проучването сравнява комбинацията palbociclib+letrozole срещу монотерапия с letrozole. Брой пациентите, участващи в изпитването: 165

PALOMA-2 Phase III

Интернационално, рандомизирано, многоцентрово, двойно сляпо проучване, сравняващо терапията с palbociclib+letrozole срещу placebo+letrozole. Таргетната популация включва жени след менопауза с ER+/HER2- авансирал рак на гърдата, които не са лекувани (първа линия). Брой пациенти, участващи в изпитването: 666

PALOMA-3 Phase III

Интернационално, рандомизирано, двойно-сляпо проучване, сравняващо palbociclib+ fulvestrant срещу placebo+fulvestrant при жени в пре- или постменопауза с HR+/HER2- авансирал рак на гърдата, който е рецидивирал или прогресирал по време на предходна ендокринна терапия. Брой пациенти, участващи в изпитването: 521

## Резюме на профила на безопасност

Анализът на резултатите от проведените фаза: II-III клинични проучвания (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) показва:

Нежеланите лекарствени реакции, отчетени при прием на palbociclib+letrozole при нелекувани жени с ER+/HER2- напреднал/метастатичен рак на гърдата се определят, като поносими с възможност да бъдат контролирани.

Включването на palbociclib към letrozole поддържа свързаното със здравето качество на живот на подложените на терапия нелекувани жени в постменопауза с ER+/HER2- напреднал/метастатичен рак на гърдата, като не се отчита значима разлика в качеството на живот спрямо терапия с letrozole. Развитието на неутропения не оказва значимо въздействие върху умората и общото качество на живот на пациентите лекувани с palbociclib+letrozole.

При комбинираната терапия palbociclib+letrozole не се наблюдава значително влошаване спрямо изходното ниво във физическото, социалното, функционалното и емоционално състояние в сравнение с letrozole монотерапия. Поддържането на здравния статус при прием на комбинираната схема на лечение не се различава значително от този при letrozole монотерапията.

Нежеланите лекарствени реакции, отчетени при прием на palbociclib+ fulvestrant се определят, като поносими с възможност да бъдат контролирани чрез редукция или прекъсване на приема или чрез стандартна медицинска терапия. Честотата на нежелани лекарствени реакции от 5-степен се запазва ниска. Прекъсването на терапията в резултат на нежелани реакции също е ниска. Развитието на неутропения в резултат на прием на palbociclib е обратим процес, контролиран чрез промяна в приема на дозата, без да се губи ефикасността на терапията. Развитието на неутропения не оказва значимо въздействие върху умората и общото качество на живот при пациентите лекувани с palbociclib+ fulvestrant.

Терапията с palbociclib+fulvestrant поддържа качеството на живот на пациентите в сравнение с fulvestrant монотерапия, където се наблюдава влошаване спрямо изходното състояние. Включването на palbociclib значително намалява влошаването на качеството на живот. Комбинираното лечение значително подобрява и емоционалния статус на пациентите в сравнение с fulvestrant монотерапия.

Най-честите ( $\geq 20\%$ ) нежелани реакции от каквато и да е степен, съобщени при пациентите, които получават palbociclib в рандомизирани клинични проучвания, са неутропения, инфекции, левкопения, умора, гадене, стоматит, анемия, алопеция и диария. Най-честите ( $\geq 2\%$ ) нежелани реакции степен  $\geq 3$  към palbociclib са неутропения, левкопения, анемия, умора и инфекции.

Понижения или промени на дозата поради нежелани реакции се наблюдават при 34,4% от пациентите, получаващи palbociclib в рандомизирани клинични проучвания, независимо от комбинацията.

Окончателно прекратяване поради нежелана реакция има при 4,1% от пациентите, получаващи palbociclib в рандомизирани клинични проучвания, независимо от комбинацията.

#### 2.5.7. обективен анализ на здравните резултати във всяко от изпитванията.

**PALOMA-1:** Първична крайна точка на проучването е PFS, определено като времето от рандомизацията до обективна прогресия на заболяването или смърт. **Терапията с palbociclib+letrozole води до статистически значимо подобрене в PFS стойностите в сравнение с монотерапия с letrozole (20,2 vs 10,2 месеца).**

**PALOMA-2:** Първична крайна точка на проучването е PFS, определено като времето от рандомизацията до времето на рентгенологично потвърждение за прогресия на заболяването спрямо RECIST (версия 1.1), или смърт по време на проучването. PFS от **24,8 месеца за групата, приемаща palbociclib+letrozole демонстрира превъзходство над PFS от 14,5 месеца**, отчетени в placebo+letrozole групата, където стойностите на PFS са установени от изследователя. Това превъзходство е допълнително потвърдено от резултатите на независимо сляпо изследване, при което е отчетена стойност от 0,65 (95% CI, 0,51 до 0,84) на коефициента на риск от прогресия на заболяването или смърт ( $p=0.001$ ), при средна продължителност на проследяването от 23 месеца.

**PALOMA-3:** Първична крайна точка на проучването е PFS, определена от изследователя съгласно RECIST (версия 1.1). PFS се определя като времето от рандомизацията до времето на рентгенологично потвърждение за прогресия на

заболяването или смърт по време на проучването. Средната PFS стойност за групата **palbociclib+fulvestrant** доминира с **9,5 месеца** в сравнение с **4,6 месеца** за контролната група **fulvestrant+placebo** при ITT анализа чрез оценка от изследвателя.

### **III. Анализ на фармако-икономическите показатели.**

1. Фармако-икономическият анализ включва систематичен преглед на публикувани икономически анализи, съобразени с целевата пациентска популация, и използва някои от следните аналитични техники:

#### 1.1. анализ разход - ефективност;

В представения анализ заявителя е включил систематичен преглед на публикуваните данни от анализи на разходната ефективност на Palbociclib и други здравни технологии за лечение на положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2) локално авансирал или метастатичен рак на гърдата с цел идентифициране на публикувани анализи на разходна ефективност. Идентифицирани са 11 публикации, от които 3 касаят palbociclib, а останалите терапевтичните алтернативи. Авторите заключават, че че palbociclib в комбинация с letrozole доминира спрямо letrozole самостоятелно.

Проведен е и адаптиран анализ разход-ефективност за оценка на ефективността на терапията palbociclib спрямо терапевтичните алтернативи както следва: letrozole, fulvestrant, exemestane, everolimus+exemestane, bevacizumab+capecitabine и bevacizumab+paclitaxel при лечение на положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2) локално авансирал или метастатичен рак на гърдата. Използван е модел на Марков и три здравни състояния, като данните за ефективност се основават на мрежов мета-анализ, включващ рандомизираните клинични изпитвания PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3 и проучвания за терапевтичните алтернативи, касаещи данни за промяна на качеството на живот.

Избраният времеви хоризонт е до живот, а перспективата е тази на платеца – НЗОК. Използвани са следните входящи данни в модела: PFS (преживяемост без прогресия), OR (обективен отговор), DOR (продължителност на отговора) и CBR

(благоприятен клиничен отговор), като тези терапевтични резултати са трансферирани в крайни здравни резултати като обща преживяемост и оценка на качеството на живот. Използваните данни от проучвания за QALY са представителни за държавата, в която е проведено проучването, и поради липса на данни за QALY в България, са включени в анализа.

В анализа са включени само директните медицински разходи – реимбурсната стойност на оценяваните терапевтични схеми, само от гледна точка на платеща – НЗОК. Разходите и резултатите са дисконтирани с 5%.

Представени са данни за QALY, получени при мрежов мета-анализ, включващ рандомизираните клинични изпитвания и публикувани проучвания за терапевтичните алтернативи, касаещи данни за качеството на живот: проучвания на K. Mater-Walstra и кол. G. Kourlaba и кол., S. Zeichner и кол., D. Cameron и кол., M. Ekman и кол, както и получени от модела. Проведен е еднопосочен анализ на чувствителността с вариране на параметрите за разходи и ползи в доверителен интервал +/- 20% около средната стойност на параметъра, като резултатите за ICER на palbociclib спрямо терапевтичните алтернативи се запазват.

Резултатите от анализа показват, че palbociclib е доминираща алтернатива спрямо всички останали с QALY от +0,046 до +1,14. Резултатите от анализа показват, че palbociclib е доминираща алтернатива спрямо everolimus+exemestane, bevacizumab+capecitabine и bevacizumab+paclitaxel и води до спестявания за бюджета, както и разходно ефективна терапия спрямо fulvestrant и доминираща спрямо everolimus+exemestane по отношение на ICER с по-високи резултати по отношение на спечелени години живот и допълнителни разходи.

#### **IV. Анализ на бюджетното въздействие.**

1. Анализът на бюджетното въздействие включва следните основни компоненти:

1.1. епидемиология и терапия на заболяването, клинично въздействие, икономическо въздействие;

В анализа е посочено, че ракът на гърдата е най-често срещания рак при жените, с приблизително 1,67 милиона нови случаи, диагностицирани през 2012 г. в света. Те представляват 25,2% от заболяемостта от рак, последвани от рака на дебелото черво (9,2%) и рака на белия дроб (8,8%). Заболяемостта от рак на гърдата варира в различните географски региони - възрастово стандартизираните нива (ASR - age-standardized rates) варират от 29,1 на 100 000 в Азия до 91,6 в Северна Америка; с 43,3 в глобален мащаб. Кумулативният риск за рак на гърдата следва същия модел, като е най-висок в Европа, Австралия/Нова Зеландия, и Северна Америка и най-нисък в Азия, Централна Америка и Африка.

Съгласно данните на Българския национален раков регистър, нивото на заболяемост от рак на гърдата в нашата страна се увеличава с 1,8% средногодишно, като смъртността остава без статистически значима промяна. Заболяването е на първо място по честота при жените и представлява 26,4% от всички злокачествени заболявания. През 2012 г. са регистрирани 3923 нови случая (заболяемост 104,6/100 000 жени), като през същия период са починали 1364 жени (смъртност 36,4/100 000 жени). Заболяемостта от рак на гърдата се увеличава с напредване на възрастта след 35 години и достига своя пик във възрастовата група 65-69 години (234,3/100 000 жени).

Заболяемостта от рак на гърдата в България е по-висока от средната за ЕС. Данните за 2012 г. показват заболяемост от 104,6/100 000 жени при средна за ЕС – 94,2/100 000 жени. Смъртността от рак на гърдата в България също е по-висока от средната за ЕС – 36,4 спрямо 23,1/100 000 жени съответно.

Петгодишната релативна преживяемост от заболяването в нашата страна е 72,8%, като също е по-ниска от средната за ЕС – 83,8%. Прогнозните данни за 2015 г. предвиждат 4107 новодиагностицирани случая с рак на гърдата в България и 1394 починали жени.

Всички изложени статистически данни обосновават социалната значимост на заболяването и непрекъснато увеличаващите се публични разходи за лечението му.

1.2. дизайн на анализа и методи: пациентска популация, терапевтичен микс, времеви хоризонт, перспектива, описание на аналитичната рамка, входящи данни, събиране и източници на данни, анализи, оценка на несигурността;

В представения анализ на бюджетното въздействие е включена популация на пациенти с авансирал/метастазирал HR+/HER2- рак на гърдата. Анализът е извършен

от перспектива на платеща – НЗОК за времеви хоризонт от 5 години. В анализът се сравнява бюджетното въздействие от въвеждането на новата технология palbociclib+letrozole в сравнение с наличните технологии everolimus+exemestane, bevacizumab+ capecitabine и bevacizumab+paclitaxel. Входящите данни са брой пациенти и директните и индиректни разходи за съответните терапии. Финансовото въздействие върху бюджета на заплащащата институция се определя, като от общата стойност на разходите след въвеждане на новата технология, се извадят общите разходи, ако тази технология не се въведе (свят с palbociclib спрямо свят без palbociclib). Проведен е и анализ на чувствителността чрез Монте Карло симулация, с вариране на броя на пациентите и цена на терапиите за период от 5 години в интервала +/- 20%.

1.5. оценка на актуалните годишни разходи на публични бюджетни средства за лечение на пациентите;

Разглежданите разходи са директни – разходи за реимбурсация съгласно приложение 2 на ПЛС и допълнителни разходи – за специализирани медицински и здравни услуги по време на терапия. Всички разходи, заплащани с публични средства от НЗОК за диагностични, извънболнични и болнични процедури са остойностени по фиксирани цени, съгласно действащия Национален рамков договор до 31.3.2017 г.

1.6. оценка на разходите на публични средства за петгодишен период;

За базова година е взета година 1. Година 1 е първата пълна календарна година след вземането на решение за въвеждане на новата технология palbociclib.

Разгледани са два сценария - първият, при който продуктът е реимбурсиран от НЗОК и вторият, при който palbociclib не е реимбурсиран от НЗОК.

Основните ключови предположения са запазване за разглеждания петгодишен период на епидемиологичните показатели – средногодишен ръст на новодиагностицирани пациенти от 1,8% и релативна петгодишна преживяемост от 72,8%.

1.7. резултати;

Анализът на бюджетното въздействие показва, че нетното бюджетно въздействие на palbociclib е отрицателно и би довело до икономии на публичните средства.

#### 1.8. заключения и ограничения;

Постепенното въвеждане на palbociclib, като стойностно-ефективна алтернатива е подходящо от гледна точка на очакваното бюджетно въздействие.

Представен е и анализ на чувствителността, като резултатите от анализа показват, че бюджетното въздействие се определя в най-голяма степен от средната цена на алтернативите и цената на терапията с palbociclib. Моделът показва, че дори при умерено повишение на цената на терапията с palbociclib или намаление на цената на алтернативите, реимбурсирането на новата технология от НЗОК би довело до реализирането на икономии.

#### V. Препоръка.

**Включване на лекарствения продукт palbociclib (Ibrance) в Позитивния лекарствен списък на Република България.**

**РЕШЕНИЕ НА КОМИСИЯТА ПО ОЗТ прието с протокол 23/26.09.2017:**  
Приема проекта на доклад на работната комисия и **ПРЕПОРЪЧВА** включването на IBRANCE в ПЛС при следните условия:

- като втора линия терапия за лечение на *HR+/HER2-* локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза.
- целевият брой пациенти за лечение с новата технология да не надвишава посочените в т.1.4. от проекта на доклада, а именно *през година 1 от 20 пациента (7,3% от общия брой пациенти) до година 5 от 378 пациенти (30% от общия прогнозен брой на целевата популация - 271 пациенти – т.1.3 от проекта на доклад на работната комисия).*