

## Rekomendacja nr 101/2019

z dnia 20 listopada 2019 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem we wskazaniu: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem we wskazaniu: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” **pod warunkiem** pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinie ekspertów oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla terapii skojarzonej abemacyklib (ABE)+fulwestrant (FUL) należy uznać palbocyklib (PALB)+FUL w związku z podobnym mechanizmem działania leku oraz pozycjonowaniem w wytycznych klinicznych. Za komparatory dodatkowe należy uznać: anastrozol (ANA), eksemestan (EXE), fulwestrant (FUL), letrozol (LET).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ABE + FUL względem komparatora podstawowego. W związku z powyższym przedstawiono porównanie pośrednie, gdzie podstawę stanowiło randomizowane badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii ABE + FUL z grupą kontrolną otrzymującą placebo i FUL (badanie MONARCH-2).

Zgodnie z wynikami analizy pośredniej nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania Abemacyklib + fulwestrant vs palbocyklib + fulwestrant w zakresie: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, jakości życia (dla domen: ogólna ocena jakości życia, ból).

Natomiast zgodnie z wynikami badania MONARCH-2 stosowanie wnioskowanej terapii vs placebo wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem przeżycia całkowitego o 9,4 miesiąca (46,7 vs 37,3) oraz wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji o 7,6 miesiąca (16,9 vs 9,3).

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania inhibitorów CDK 4/6 (w tym abemacyklibu) w skojarzeniu z FUL w leczeniu HR–dodatniego, HER2–ujemnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.

Mając na uwadze powyższe

### Przedmiot wniosku

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

- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 50 mg, 70 szt., kod EAN: 05014602500979 – proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 100 mg, 70 szt., kod EAN: 05014602500986 – proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 150 mg, 70 szt., kod EAN: 05014602500993 – proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielelenia ryzyka.

### Problem zdrowotny

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 2018 rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Najnowsze dane KRN wskazują, że w Polsce w 2016 roku na nowotwór złośliwy sutka zachorowało 18 615 kobiet oraz 149 mężczyzn. Zgodnie z opinią dr Jagielskiej ankietowanej przez Agencję, *rak hormonozależny jest najczęstszą postacią raka piersi i dotyczy 70% chorych.*

W 2016 r. odnotowano 6493 zgony kobiet z powodu raka piersi, co stanowiło drugą przyczynę zgonów wśród kobiet. Rokowanie w raku piersi zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Większość nawrotów (85%) występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%.

Ważnym czynnikiem predykcyjnym u chorych na raka piersi jest stan receptorów steroidowych (ER i PgR). Chore bez ekspresji ER i PgR są niepodatne na leczenie hormonalne, natomiast ich ekspresja wiąże się z mniejszą wrażliwością na chemioterapię i lepszym rokowaniem.

### Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinię ekspertów oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla omawianej interwencji należy uznać terapię palbocyklibem (PALB) w związku z podobnym mechanizmem działania leku oraz pozycjonowaniem w wytycznych

klinicznych. Za komparatory dodatkowe należy uznać: anastrozol (ANA), eksemestan (EXE), fulwestrant (FUL), letrozol (LET).

Powyższy wybór technologii alternatywnych jest zgodny ze wskazanymi przez wnioskodawcę.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Abemacyklib (ABE) jest inhibitorem zależnych od cyklin kinaz typu 4. i 6. (CDK4 i CDK6), a w analizach enzymatycznych najsilniej hamuje cyklinę D1/CDK4. Abemacyklib uniemożliwia fosforylację białka retinoblastomy (ang. retinoblastoma protein, Rb), blokując w cyklu komórkowym przejście od fazy G1 do fazy S podziałów komórkowych, co prowadzi do zahamowania rozrostu guza. W liniach komórkowych raka piersi z dodatnią ekspresją receptora estrogenowego długotrwałe zahamowanie przez abemacyklib miejsca docelowego uniemożliwiało ponowną aktywację procesu fosforylacji Rb, powodując starzenie się i apoptozę komórek.

Zgodnie z ChPL Verzenio jest wskazany w leczeniu kobiet chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. hormone receptor, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego lub u kobiet, które wcześniej stosowały terapię hormonalną. U kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

Zgodne z treścią wnioskowanego programu lekowego dla terapii abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, obejmującego pacjentki z HR-dodatnim HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub lokalnie nawrotowym rakiem piersi lub przerzutowym rakiem piersi (IV stopień zaawansowania), po uprzednim leczeniu 1 linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi lub

niezależnie od stanu menopauzalnego.

Mając na uwadze powyższe wnioskowane wskazanie zawiera się w zarejestrowanych.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca włączył jedno badanie dotyczące abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem – MONARCH-2 (12 publikacji) oraz 13 badań dla komparatorów (40 publikacji).

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono następujące publikacje:

1. Badanie dotyczące abemacyklibu:
  - abemacyklib + fulwestrant vs placebo (PLA) + fulwestrant

- o badanie MONARCH-2 – randomizowane podwójnie zaślepienie badanie III fazy. Mediana okresu obserwacji wynosiła 19,5 msc. Do badania włączono 669 pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Colaboration została ocenione jako niskie dla większości domen prócz niekompletnych danych;

2. Badania dotyczące palbocyklibu (głównego komparatora):

- badanie dotyczące palbocyklibu (palbocyklib + fulwestrant vs placebo + fulwestrant)
  - o badanie PALOMA-3 – randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie III fazy. Mediana okresu obserwacji wynosiła:
    - grupa PALB + FUL – 14,0 miesiąca;
    - grupa FUL + PLA – 14,6 miesiąca;

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Colaboration została ocenione jako niskie;

3. badania dotyczące pozostałych komparatorów:

- badania dotyczące fulwestrantu
  - o CONFIRM – fulwestrant 500 mg vs fulwestrant 250 mg + placebo (Dileo 2010a, Dileo 2010b, Dileo 2011, Dileo 2012, Dileo 2014, Migliaccio 2014);
  - o FINDER I – fulwestrant 500 mg vs fulwestrant 250 mg + placebo (Ohno 2010);
  - o FINDER II – fulwestrant 500 mg vs fulwestrant 250 mg (Pitchard 2009 (abstrakt konferencyjny), Pitchard 2010);
  - o Zgang 2016 – fulwestrant 500 mg vs fulwestrant 250 mg + placebo – (Jiang 2015 (abstrakt konferencyjny), Zgang 2016);
- badania dotyczące eksemestanu
  - o badanie EFACT – eksemestan + placebo vs fulwestrant + placebo - (Chia 2008a, Chia 2008b, Chia 2007 (poster), Mauriac 2008, Ranganathan 2007 (abstrakt konferencyjny));
  - o badanie SoFEA – eksemestan vs fulwestrant - (No authors listed 2013 (abstrakt konferencyjny), Johnston 2012 (abstrakt konferencyjny), Johnston 2013);
- badania dotyczące anastrozolu
  - o badanie Trial 0020 – anastrozol vs fulwestrant - (Howell 2000 (abstrakt konferencyjny), Howell 2002, Vergote 2003 (abstrakt konferencyjny));
  - o badanie Trial 0021 – anastrozol vs fulwestrant - (Osborne 2000 (abstrakt konferencyjny), Osborne 2002);
  - o badanie Xu 2010 – anastrozol vs fulwestrant - (obydwa ramiona badania w skojarzeniu z placebo) (Xu 2010);
  - o badanie Buzdar 1997 – anastrozol vs octan megestrolu – (Buzdar 1997);
- badania dotyczące letrozolu
  - o badanie Buzdar 2001 – letrozol vs octan megestrolu – (Buzdar 2001);
  - o badanie Rose 2003 – letrozol vs anastrozol – (Rose 2003);

Analiza heterogeniczności badań PALOMA-3 vs MONARCH-2 wykazała różnice pomiędzy badaniami w zakresie danych wejściowych pacjentów. W badaniu PALOMA-3, 34% pacjentów miało uprzednią chemioterapię w leczeniu choroby przerzutowej, co może świadczyć o gorszym stanie zdrowia pacjentów włączonych do badania i może znacznie wpływać na otrzymane wyniki. Ponadto zidentyfikowano różnice w zakresie odsetka pacjentów z pozytywnym statusem receptorów

hormonalnych, czy też odsetka pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię w ramach leczenia (neo)adiuwantowego we wspomnianych badaniach.

Analiza heterogeniczności badań dotyczących pozostałych komparatorów wskazuje, iż zidentyfikowano różnice kliniczne w zakresie wielkości badań, z uwagi na różne liczby pacjentów włączonych do poszczególnych badań oraz różną liczbę ośrodków przeprowadzających badanie. Różnice zidentyfikowano również w zakresie danych wejściowych pacjentów tj. różnego odsetka osób z pozytywnym statusem receptorów hormonalnych. Ponadto informacje dotyczące wcześniejszego leczenia oraz statusu receptora HER2, raportowane były w zróżnicowany sposób (lub nie było informacji na ten temat). Ponadto w zakresie punktów końcowych, które zdecydowano się uwzględnić w porównaniach pośrednich, nie zidentyfikowano różnic w definicjach. Należy również wskazać, iż włączone do analizy badania mają różne okresy obserwacji (np. okres obserwacji w badaniu Buzdar 2001 wynosił 60 miesięcy, a w badaniu Rose 2003 wyniósł 30 miesięcy, w badaniu CONFIRM nie podano informacji na temat długości okresu obserwacji). Istotny jest również fakt, iż 3 badania spośród włączonych do analizy wnioskodawcy zostały przeprowadzone wśród populacji azjatyckiej (FINDER I, Xu 2010, Zhang 2016).

Celem przedstawienia skuteczności badano następujące punkty końcowe:

- CR – ang. *complete response*, odpowiedź całkowita
- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite
- PR – ang. *partial response*, odpowiedź częściowa
- ORR – ang. *objective response ratio*, całkowity odsetek odpowiedzi
- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio*, iloraz hazardów;
- OR – ang. *Odds ratio*, iloraz szans
- RD – ang. *Risk difference*, różnica ryzyk.

#### *Skuteczność*

#### Abemacyklib + fulwestrant vs palbocycylib + fulwestrant (porównanie pośrednie przez ramię placebo + fulwestrant)

Zgodnie z wynikami analizy pośredniej nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania Abemacyklib + fulwestrant vs palbocycylib + fulwestrant w zakresie:

- Przeżycia całkowitego
- Przeżycia wolnego od progresji

#### Abemacyklib + fulwestrant vs pozostałe komparatory

Zgodnie z wynikami badania MONARCH-2 stosowanie ABE + FUL vs PL + FUL wiązało się ze statystycznie:

- Wydłużeniem przeżycia całkowitego o 9,4 miesiąca – 46,7 vs 37,3, a HR=0,757 (95% CI: 0,606; 0,945)
- Wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji o 7,6 miesiąca – 16,9 vs 9,3, a HR=0,536 (95% CI: 0,445; 0,645).

Nie przeprowadzono porównania pośredniego abemacyklibu + fulwestrant z pozostałymi komparatorami (eksemestan, letrozol, anastrozol) dla istotnych klinicznie punktów końcowych tj. przeżycie całkowite oraz jakość życia.

Porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie ABE+FUL wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia (w zakresie od 56% do 67%) progresji choroby w porównaniu z EXE, ANA, LET.

Dodatkowo wyniki wskazują na istotną statystycznie ponad 3 razy większą szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi u pacjentów stosujących abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w stosunku do pacjentów stosujących anastrozol (OR=3,30 (95% CI: 1,73; 6,29)). Iloraz szans dla pozostałych porównań nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. Wyniki różnicy ryzyka wskazują na istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie w grupie abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem niż w grupie komparatorów.

### *Bezpieczeństwo*

#### Abemacyklib + fulwestrant vs palbocyklib + fulwestrant (porównanie pośrednie przez ramię placebo + fulwestrant)

Zgodnie z wynikami analizy pośredniej stosowanie abemacyklibu + fulwestrant vs palbocyklib + fulwestrant wiązało się z:

- Na niekorzyść wnioskowanej interwencji:
  - Prawie dwunastokrotnie wyższą szansą wystąpienia biegunki – OR=11,90 (95% CI: 6,53; 21,67), a RD=52,37 (95% CI: 42,24; 62,50);
- Na korzyść wnioskowanej interwencji:
  - O 49% niższą szansą wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego 3. i 4. Stopnia – OR=0,51 (95% CI: 0,29; 0,91), a RD= -12,17 (-22,66; -1,68);
  - O 84% niższą szansą wystąpienia neutropenii – OR=0,16 (95% CI: 0,05; 0,49), a RD= -34,95 (95% CI: -42,09; -27,81),

#### Abemacyklib + fulwestrant vs pozostałe komparatory

Wyniki porównania w zakresie bezpieczeństwa wskazują (jeśli nie wskazano inaczej wnioskowanie dotyczyło zarówno parametru OR jak i RD):

- Dla porównania bezpośredniego ABE + FUL vs PLA + FUL:
  - Na istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia: zdarzenia niepożądanego ogółem, poważnego zdarzenia niepożądanego, poważnego działania niepożądanego, nudności,
  - Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie: zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych, bólu głowy, zaparcia, bólu stawów, uderzenia gorąca, bólu pleców;
- Dla porównania pośredniego ABE + FUL vs ANA:
  - Na istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia: zdarzenia niepożądanego ogółem (brak różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do różnicy ryzyka), , poważnego działania niepożądanego, nudności;
  - Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie: poważnego zdarzenia niepożądanego (wykazano różnicę istotną statystycznie w RD), zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych, bólu głowy, zaparcia, bólu stawów, uderzenia gorąca, bólu pleców;

#### *Dodatkowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie abemacyklibu i palbocyklibu, stosowanych z fulwestrantem, w zakresie dwóch punktów końcowych tj. przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego dla punktów końcowych: jakość życia oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi.

Zarówno w badaniu MONARCH-2 jak i w badaniu PALOMA-3 jakość życia była oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera w zakresie dwóch domen: ogólna ocena jakości życia (ang. global health) oraz w domenie ból. Wyniki porównania pośredniego wskazują, brak istotnych statystycznie różnic w ocenie jakości życia w obydwu domenach pomiędzy abemacyklibem i palbocyklibem, stosowanych w skojarzeniu z fulwestrantem.

Zgodnie z ChPL Verzenios najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są biegunka, zakażenia, neutropenia, niedokrwistość, zmęczenie, nudności, wymioty i zmniejszenie apetytu.

#### Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, iż brak jest badań, w których bezpośrednio porównano przedmiotową interwencję z palbocyklibem oraz eksemestanem, anastrozolem oraz z letrozolem. Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wyłącznie w oparciu o wyniki porównania pośredniego może nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika.

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- zidentyfikowano różnice w danych wejściowych pacjentów. W badaniu PALOMA-3, 34% pacjentów otrzymało chemioterapię w leczeniu choroby przerzutowej, a w badaniu MONARCH-2 pacjenci, którzy otrzymali chemioterapię w chorobie przerzutowej nie byli kwalifikowani do badania. Tak duży odsetek pacjentów po chemioterapii w leczeniu choroby przerzutowej może znacznie wpłynąć na efekt terapii, a w konsekwencji na wiarygodność wyników porównania pośredniego
- brak analizy heterogeniczności badań wykorzystanych do porównania pośredniego abemacyklibu i palbocyklibu oraz brak oceny zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego;
- porównanie pośrednie abemacyklibu i palbocyklibu ograniczono do dwóch punktów końcowych w zakresie skuteczności, tj. PFS i OS oraz oceny występowania: zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, biegunki i neutropenii, w ramach analizy bezpieczeństwa. Jednocześnie nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętego podejścia;
- w analizie nie uwzględniono wyników dodatkowych opracowań wtórnych zidentyfikowanych w wyniku aktualizacji przeglądu. Ograniczono się do przedstawienia jedynie krótkiej charakterystyki powyższych opracowań, bez oceny jakości metodologicznej i prezentacji ich wyników;
- ograniczenie wyszukiwania badań dla palbocyklibu do jednej bazy – Pubmed, co jest niezgodne z wytycznymi HTA.
- ocenę efektywności klinicznej abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem oparto na jednym badaniu RCT, tj. badaniu MONARCH-2. Brak badań pragmatycznych oraz długoterminowych wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa dla ocenianej interwencji, które mogłyby potwierdzić efektywność leczenia abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem w warunkach praktyki klinicznej;
- w przeprowadzonym porównaniu pośrednim abemacyklib vs palbocyklib uwzględniono jedynie dwa punkty końcowe w zakresie oceny skuteczności. Nie odniesiono się do innych istotnych klinicznie punktów końcowych tj. jakość życia.

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS), wnioskodawca

## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono:

- analizę minimalizacji kosztów (CMA) w ramach porównania z palbocyklibem.
- analizę kosztów-użyteczności w ramach porównania abemacyklibu+FUL z pozostałymi komparatorami: anastrozolem (ANA), letrozolem (LET), eksemestanem (EXE) i fulwestrantem (FUL).

Zdecydowano się jednakże szczegółowo przedstawić wyniki analizy porównującej wnioskowaną interwencję z komparatorem podstawowym, ze względu na wysokie pozycjonowanie w najnowszych wytycznych klinicznych i ten sam mechanizm działania – palbocyklibem.

Analizę CMA przeprowadzono z perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnik+pacjent) w rocznym horyzoncie czasowym. W związku z niewielkimi kosztami ponoszonymi przez pacjentów odstąpiono od przedstawiania wyników analizy z perspektywy wspólnej.

W analizie uwzględniono jedynie koszty porównywanych leków, tj. ABE i PAL. W przypadku ABE rozpatrywano wariant z zastosowaniem zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka oraz bez RSS, natomiast koszt palbocyklibu przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ. Za nieróżnicujące uznano koszty fulwestrantu stosowanego w skojarzeniu z ww. technologiami – uznano, że dawkowanie fulwestrantu jest takie samo, niezależnie od skojarzenia z ABE lub PAL. Zdecydowano o nieuwzględnieniu kosztów działań niepożądanych, gdyż koszt leczenia biegunek, które zgodnie z wynikami analizy klinicznej częściej występują u chorych przyjmujących ABE uznano za pomijalny, natomiast w przypadku neutropenii występującej częściej u leczonych PAL zalecana jest jedynie redukcja dawki lub zaprzestanie leczenia.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy [redacted] stosowanie wnioskowanej interwencji jest [redacted] względem terapii palbocyklibem.

[redacted] Należy mieć na uwadze, że obliczenia wnioskodawcy nie przewidują ewentualnego mechanizmu RSS w przypadku PAL.



Cena, przy której różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero, wynosi [REDACTED].

Zgodnie z wynikami analizy wnioskodawcy, ABE+FUL w porównaniu z lekami stosowanymi w ramach hormonoterapii jest technologią [REDACTED] progu opłacalności, który obecnie wynosi 147 024 PLN/QALY [REDACTED].

#### *Ograniczenia*

Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonych obliczeń wnioskodawcy jest nieuwzględnienie rzeczywistych cen dla PAL dostępnych w ramach przetargów.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- Wnioskodawca jako technikę analityczną do porównania ABE i PAL wybrał minimalizację kosztów. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie ABE i PAL, które wykazało brak istotnych statystycznie różnic między tymi interwencjami w zakresie skuteczności klinicznej. Istotne statystycznie różnice między ABE i PAL zidentyfikowano natomiast w zakresie bezpieczeństwa – stosowanie ABE wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia biegunki oraz niższym ryzykiem neutropenii i dowolnego zdarzenia niepożądanego 3. i 4. stopnia względem PAL. Jak podaje wnioskodawca, ChPL Verzenios wskazuje, że leczenie biegunek polega na podawaniu leków przeciwbiegunkowych, takich jak loperamid (zgodnie z weryfikacją analityków Agencji możliwa jest również konieczność zmodyfikowania dawki lub przerwanie leczenia), natomiast ChPL Ibrance w przypadku toksyczności hematologicznych, do których zalicza się neutropenia przewiduje modyfikację dawki lub przerwanie terapii. Na podstawie AKL wnioskodawcy nie można określić czy różnice zaobserwowane w bezpieczeństwie porównywanych technologii są nieistotne klinicznie, co zgodnie z Wytycznymi HTA jest warunkiem przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Jednak biorąc pod uwagę fakt, że zdecydowana większość biegunek raportowanych w badaniu MONARCH-2 w grupie stosującej ABE (84,5%) była < 3. stopnia i nie zgłaszano biegunek 4. stopnia, natomiast wyniki badania PALOMA-3 wskazują, że neutropenii 3. lub 4. stopnia doświadczyło 70% chorych przyjmujących PAL. Można więc uznać, że nieuwzględnienie efektów związanych z bezpieczeństwem terapii w analizie ekonomicznej ma charakter konserwatywny. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia przeprowadzonego porównania pośredniego, które mają swoje odzwierciedlenie w niepewności dotyczącej słuszności wyboru analizy minimalizacji kosztów.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Z uwagi na odnalezienie danych pochodzących z przetargów ogłaszanych przez świadczeniodawców dotyczących ceny palbocyklibu przeprowadzono obliczenia własne, w ramach których do modelu wnioskodawcy zaimplementowano cenę jednego opakowania leku Ibrance (palbocyklib) w wysokości 5748,17 PLN. Ponadto dokonano zrównania horyzontu czasowego dla oszacowań kosztów obu leków (przyjęto, że rok ma 364 dni).

Zgodnie z oszacowaniami Agencji w horyzoncie rocznym stosowanie wnioskowanego leku jest [redacted] terapii palbocyklibem [redacted]

Cena zbytu netto, przy której różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero wynosi [redacted]

**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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż przedstawiono randomizowane badanie dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem.

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów, którzy będą nowo włączani do wnioskowanego programu lekowego wynosić będzie:

[redacted]

[redacted]

W analizie wpływu na budżet uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- wnioskowanego leku,
- technologii opcjonalnych,
- podania leków,

- monitorowania leczenia,
- koszty leków stosowanych po progresji.

Zgodnie z powyższymi założeniami finansowanie wnioskowanej interwencji wiązać się

- bez uwzględnienia RSS:

[redacted]  
[redacted]

- z uwzględnieniem RSS:

[redacted]  
[redacted]

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- nie są dostępne wiarygodne dane dotyczące liczby pacjentów obecnie leczonych inhibitorem CDK 4/6 (od 01.09.2019 r. w leczeniu wnioskowanej populacji refundowany jest palbocycylib), z uwagi na zbyt krótki czas obowiązywania decyzji refundacyjnej.

[redacted]

Jednocześnie wątpliwości budzi fakt, że obliczenia przeprowadzone przez wnioskodawcę bazują na liczbie nowych zachorowań, co ma istotne znaczenie w przypadku pacjentek z wtórnym zaawansowaniem nowotworu. Uwzględnienie jedynie nowych zachorowań w ramach tej grupy pacjentek powoduje pominięcie grupy chorych, które zachorowały w przeszłości i pozostają bez progresji – liczba tych chorych kumuluje się na przestrzeni lat. O wielkości różnicy między chorobowością i zachorowalnością świadczy porównanie liczby pacjentek z rozpoznaniem C50 w 2016 r. wg danych NFZ – 194 621 a liczbą nowych zachorowań na raka piersi określonego kodem ICD-10 C50 wg danych KRN – 18 615.

[redacted]

Na możliwość liczebności populacji docelowej oraz populacji, w której będzie stosowany lek Verzenios w przypadku objęcia go refundacją wskazuje liczba pacjentek, które stosowałyby wnioskowaną interwencję jaką podał ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję (600 osób vs ). Należy zauważyć również, że wnioskodawca nie uzasadnił wykluczenia możliwości

[redacted]

[redacted]

- W przedstawionej AWB wnioskodawcy schemat leczenia pacjentów stosujących abemacyklib i palbocyklib jest taki sam (taki sam odsetek pacjentów wolnych od progresji, takie samo leczenie po progresji). Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej schematu abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem versus palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności, zatem założenie wnioskodawcy wydaje się odpowiednie. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia przeprowadzonego porównania pośredniego, które mają swoje odzwierciedlenie w niepewności dotyczącej powyższych założeń.
- Wnioskodawca pominął koszt leczenia działań niepożądanych, pomimo znaczących różnic uzyskanych w AKL pomiędzy abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem i palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem. W grupie leczonej abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem IS częściej występowała biegunka oraz IS rzadziej występowała neutropenia niż w grupie leczonej palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem. Dowolne zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia IS częściej występowały u pacjentów leczonych palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem niż u pacjentów leczonych abemacyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem, zatem podejście wnioskodawcy można uznać za konserwatywne
- Koszt leków: anastrozolu, letrozolu i eksemestanu przyjęty w AWB wnioskodawcy uległ zmianie w związku z opublikowaniem Obwieszczenia MZ z dnia 23.10.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r. Z uwagi jednak na niewielkie różnice, zmiany te będą mieć jedynie niewielki wpływ na wyniki analizy,

#### *Obliczenia własne Agencji*

Ze względu na zidentyfikowane błędy w formułach modelu wnioskodawcy, a także odnalezienie danych pochodzących z przetargów ogłaszanych przez świadczeniodawców dotyczących ceny palbocyklibu przeprowadzono obliczenia własne. W pierwszym wariantie dokonano jedynie korekty odpowiednich formuł, wykorzystując dane kosztowe zaimplementowane w modelu wnioskodawcy, natomiast w drugim wariantie dokonano jednocześnie zmiany ceny palbocyklibu.

Zgodnie z pierwszym wariantem finansowanie wnioskowanej interwencji wiązać się

- bez uwzględnienia RSS:

[redacted]  
[redacted]

- z uwzględnieniem RSS:

[redacted]  
[redacted]

Zgodnie z drugim wariantem finansowanie wnioskowanej interwencji wiązać się

- bez uwzględnienia RSS:

- z uwzględnieniem RSS:

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Zgodnie z analizą przeprowadzoną przez wnioskodawcę

### **Uwagi do programu lekowego**

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi*

kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Verzenios we wnioskowanym wskazaniu. Zaproponowany mechanizm polega na objęciu refundacją odpowiedników leku MabThera. Należy zauważyć, że wraz z ukazaniem się Obwieszczenia MZ z dnia 30.08.2019 r. refundacją został objęty pierwszy odpowiednik zawierający rytuksymab. W Obwieszczeniu MZ z dnia 23.10.2019 r. pojawił się kolejny odpowiednik leku MabThera. W związku z tym horyzont czasowy, w którym generowane będą oszczędności związane z zaproponowanym przez wnioskodawcę rozwiązaniem nie pokryje się z horyzontem czasowym analizy wpływu na budżet. W związku z tym do momentu objęcia refundacją leku Verzenios oszczędności te mogą zostać skierowane na inne wydatki NFZ.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do leczenia raka piersi:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2018;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019;
- European Society for Medical Oncology (ESO-ESMO) 2018.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi NCCN z 2019 r. abemacyklib w skojarzeniu fulwestrantem może zostać rozważony jako terapia u kobiet po menopauzie lub przed menopauzą (z ablacją jajników antagonistą LHRH lub supresją jajników) z HR-dodatnim, HER2-ujemnym nawrotowym lub przerzutowym rakiem piersi. W wytycznych nie wskazano na konkretną linię leczenia, ale podkreślono, że powyższa terapia może zostać rozważona jako opcja leczenia w I linii. Wytyczne NCCN wskazują ponadto, że abemacyklib może być przydatny również do zastosowania po progresji na wcześniejszej terapii hormonalnej lub chemioterapii w stadium przerzutowym.

Abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem jest zalecany przez NICE jako opcja leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u pacjentek, które otrzymywały wcześniejszą terapię hormonalną, jeśli najbardziej odpowiednią alternatywą dla tej terapii byłby eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem.

Wytyczne ESO-ESMO 2018 odnoszą się do całej grupy inhibitorów CDK 4/6 i zalecają stosowanie leków z tej grupy w skojarzeniu z fulwestrantem u pacjentek po wcześniejszej hormonoterapii, ze względu na udowodnioną skuteczność w poprawie mediany PFS (o 6–7 miesięcy), jak i jakość życia. Powyższa terapia jest jedną z preferowanych opcji leczenia, jeżeli inhibitory CDK4/6 nie były wcześniej stosowane.

Polskie wytyczne PTOK 2018 odnoszą się łącznie do grupy inhibitorów CDK 4/6. Terapia skojarzona inhibitorem CDK 4/6 i fulwestrantem jest wskazana jako jedna z opcji leczenia u chorych z progresją w trakcie leczenia inhibitorem aromatazy lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym.

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych:

- Pozytywnych pod warunkiem poprawienia efektywności kosztowej:
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2019;

- Zorgnisiinstituut Nederland 2019;
- Pozytywnych warunkowych
  - Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2019 – zgodnie z rekomendacją stosowanie leku Verzenio powinno być ograniczone do następujących grup pacjentek:
    - kobiety po menopauzie z HR+, HER2- miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, które nie otrzymały wcześniej hormonoterapii,
    - kobiety po menopauzie z HR+, HER2- miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wcześniej leczone hormonalnie,
    - kobiety w wieku przed- lub okołomenopauzalnym z HR+, HER2- miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, które wcześniej stosowały hormonoterapię.
  - Haute Autorité de Santé (HAS) 2018 – rekomendowany u kobiet po menopauzie chorych na raka piersi HR+, HER2- w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, bez kryzy mięszonej w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia choroby przerzutowej w przypadku wczesnego nawrotu po hormonoterapii adiuwantowej lub w II linii po hormonoterapii stosowanej w I linii.
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 – zgodnie z treścią rekomendacji abemacyklib w skojarzeniu z fulwestrantem jest rekomendowany do stosowania w ramach Cancer Drugs Fund jako opcja leczenia HR+ HER2- miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u pacjentów wcześniej leczonych hormonoterapią tylko gdy:
    - eksemestan w skojarzeniu z ewerolimusem byłby najbardziej optymalną terapią alternatywną;
    - będą przestrzegane warunki umowy o dostępie do terapii abemacyklibem i fulwestrantem.
  - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2019 – zgodnie z treścią rekomendacji SMC ogranicza stosowanie leku Verzenio do leczenia kobiet, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po zastosowaniu hormonalnej terapii (neo)adiuwantowej lub u których wystąpiła progresja podczas pierwszej linii hormonoterapii w zaawansowanym raku piersi.

Dodatkowo odnaleziono dokument All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2018 w którym wskazano, że produkt spełnia kryteria wykluczenia ze względu na ocenę NICE.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę Verzenio jest refundowany w 12 krajach europejskich UE i EFTA:

[redacted]. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka został wprowadzony [redacted]

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.08.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.710.2019; PLR.4600.713.2019; PLR.4600.715.2019), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Verzenio (abemacyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem we wskazaniu: „Leczenie 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku w sprawie

oceny leku Verzenio (abemacyklib) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestranem

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku w sprawie oceny leku Verzenio (abemacyklib) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z fulwestranem
2. Raport nr OT.4331.48.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Verzenio (abemacyklib) w skojarzeniu z fulwestranem we wskazaniu: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna