

Rekomendacja nr 102/2019

z dnia 20 listopada 2019 r.

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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy 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 komparatory dla terapii skojarzonej abemacyklib (ABE)+niesteroidowy inhibitor aromatazy (NSAI) należy uznać palbocyklib (PALB)+NSAI oraz rybocyklib (RYB)+NSAI 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 + NSAI względem komparatorów podstawowych. W związku z powyższym przedstawiono porównanie pośrednie, gdzie podstawę stanowiło randomizowane badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii ABE + NSAI z grupą kontrolną otrzymującą placebo i anastrozol lub letrozol (PLC + NSAI).

Ze względu na brak niezbędnych danych nie była możliwa ocena przeżycia całkowitego pomiędzy ocenianymi technologiami. Namiast wyniki porównania pośredniego w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w grupie pacjentów stosujących abemacyklib + NSAI w stosunku do grup stosujących palbocyklib + NSAI lub rybocyklib +NSAI. Dodatkowo zgodnie z porównaniem pośrednim przeprowadzonym przez Agencję brak jest znamienych różnic w ocenie obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów stosujących abemacyklib w porównaniu z pacjentami stosującymi rybocyklib lub palbocyklib w skojarzeniu z NSAI.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania inhibitorów CDK 4/6 (w tym abemacyklibu) w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy 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 dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Według 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 komparatory dla omawianej interwencji należy uznać terapię palbocyklibem (PALB) oraz rybocyklibem (RYB) 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 Verzenios 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).

Zgodnie z projektem programu lekowego: „B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”: pacjentki z rakiem piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania) albo miejscowo zaawansowanym lub lokalnie nawrotowym rakiem piersi, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania, z udokumentowaną obecnością receptorów HR (ER i/lub PgR) oraz potwierdzonym brakiem nadmiernej ekspresji HER2 albo amplifikacji genu HER2 w komórkach guza.

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.

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii abemacyklibem w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ABE + NSAI) wnioskodawca włączył jedno badanie randomizowane z grupą kontrolną otrzymującą placebo i anastrozol lub letrozol (PLC + NSAI):

- ABE + NSAI vs PLC + NSAI – badanie MONARCH 3, do którego włączono 493 pacjentów, a mediana okresu obserwacji wynosi 26,7 miesiąca. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration jako niskie dla wszystkich domen.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ABE + NSAI względem wybranych komparatorów. W związku z powyższym przedstawiono wyniki porównania pośredniego uzyskane na podstawie następujących 8 badań pierwotnych dotyczących aktywnych komparatorów:

- Badania dotyczące głównych komparatorów:
 - palbocyklib + niesteroidowy inhibitor aromatazy (PAL + NSAI) vs NSAI
 - badanie PALOMA-1 – randomizowane badanie, do którego włączono 144 pacjentów, a mediana okresu obserwacji wynosiła:
 - grupa PAL + NSAI: 29,6 mies. (95%CI: 27,9; 36,0);
 - grupa NSAI: 27,9 mies. (95%CI: 25,5; 31,1);Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration jako:
 - niskie dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, niekompletne dane, selektywne raportowanie
 - wysokie dla domen: zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, ogółem
 - niejasne dla innych czynników
 - badanie PALOMA-2 – randomizowane badanie, do którego włączono 888 pacjentów, a mediana okresu obserwacji wynosiła 23 msc. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration jako niskie dla większości domen prócz innych czynników dla których ryzyko zostało ocenione jako niejasne;
 - rybocyklib + niesteroidowy inhibitor aromatazy (RYB + NSAI) vs PLC + NSAI
 - badanie MONALEESA-2 – randomizowane badanie, do którego włączono 668 pacjentów. Wyniki były dostępne dla dwóch analiz pośrednich, dla których mediana okresu obserwacji wynosił 15,3 msc i 26,4 msc. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration jako niskie dla większości domen prócz innych czynników, dla których ryzyko zostało ocenione jako niejasne;
- badania dotyczące pozostałych komparatorów
 - tamoksyfen (TAM) vs niesteroidowy inhibitor aromatazy
 - TAM vs anastrozol: badanie TARGET i badanie North American;
 - TAM vs letrozol: badanie PO25;
 - eksemestan vs anastrozol
 - badanie Iwata 2013;
 - fulwestrant vs anastrozol
 - badanie FALCON i badanie FIRST.

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 + NSAI vs komparatory podstawowe (palbocyklib + NSAI lub rybocyklib + NSAI)

Ocena przeżycia całkowitego (OS) stanowiła główny drugorzędowy punkt końcowy we wszystkich włączonych badaniach. Zarówno w badaniu MONARCH-3, MONALEESA-2, jak i PALOMA-2 nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w żadnej z badanych grup. W momencie odcięcia danych, wyniki dotyczące czasu przeżycia nie były wystarczająco dojrzałe by móc wykonać pełną analizę. Końcowe wyniki analizy OS były dostępne jedynie dla badania PALOMA-1.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz brak szczegółowych wyników dla oszacowanej miary HR w zakresie przeżycia (brak wartości przedziału ufności) w badaniu MONARCH-3, nie przeprowadzono porównania pośredniego ABE + NSAI vs PAL + NSAI oraz ABE + NSAI vs RYB + NSAI.

W przypadku wyników analiz cząstkowych w badaniach MONARCH-3 (ABE + NSAI vs NSAI + PLC), MONALEESA-2 (RYB + NSAI vs NSAI + PLC) i PALOMA-1 (PAL + NSAI vs NSAI + PLC), raportowano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego między badanymi grupami. W przypadku stosowania ABE + NSAI w okresie 26,7 mies. trwania badania wystąpiły 63 (19%) zgony, natomiast w przypadku stosowania RYB w 26,4 mies. okresie obserwacji wystąpiło 50 (15%) zgonów. W przypadku stosowania PAL zgon wystąpiło u 19 (23%) pacjentów w okresie 33,3 mies. obserwacji.

Nie odnaleziono danych z analiz cząstkowych dotyczących OS dla badania PALOMA-2 (PAL + NSAI vs PLC vs NSAI).

Wyniki porównania pośredniego w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w grupie pacjentów stosujących abemacyklib + NSAI w stosunku do grup stosujących palbocyklib + NSAI lub rybocyklib + NSAI.

Abemacyklib + NSAI vs pozostałe komparatory

Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących OS, nie przeprowadzono porównania pośredniego abemacyklibu w skojarzeniu z NSAI z tamoksyfenem (TAM), eksemestanem (EXE) oraz fulwestrantem (FUL) w zakresie przeżycia całkowitego.

Wyniki badania MONARCH-3 wskazują, że stosowanie ABE+NSAI vs PLA+NSAI wiąże się z istotnie statystycznie:

- niższym o 53% ryzykiem wystąpienia progresji choroby (w ocenie niezależnej komisji HR=0,465 (95% CI: 0,339; 0,636);
- wyższą o 68% szansą wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie – OR=1,68 (95%CI: 1,15; 2,47), a RD=12,73 (95% CI: 3,59; 21,87);
- wyższą o 55% szansą wystąpienia odpowiedzi częściowej – OR=1,55 (95% CI: 1,05; 2,27), a RD=10,59 (95% CI: 1,47; 19,70)

- niższą o 35% szansą wystąpienia stabilnej postaci choroby – OR=0,65 (95% CI: 0,44; 0,94), a RD= -10,67 (95% CI: -19,95; -1,39)

W badaniu MONARCH-3 nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- odpowiedzi całkowitej (wynik uzyskany dla RD był istotny statystycznie)
- odpowiedzi klinicznie istotnej

W ramach porównania pośredniego wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAİ w porównaniu z eksemestanem (HR=0,54 (95% CI: 0,37; 0,78)) oraz z tamoksyfenem (HR=0,39 (95% CI: 0,29; 0,52)). Znamienne wyniki na korzyść abemacyklibu + NSAİ w porównaniu z fulwestrantem uzyskano przy uwzględnieniu w obliczeniach wyniku porównania ABE + NSAİ vs NSAİ uzyskanego w niezależnej ocenie (HR=0,65 (95% CI: 0,44; 0,94)).

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują istotne statystycznie różnice na korzyść schematu ABE + NSAİ w stosunku do pacjentów stosujących tamoksyfen. Nie raportowano różnic w porównaniu z eksemestanem i fulwestrantem w ocenie występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Bezpieczeństwo

Abemacyklib + NSAİ vs komparatory główne (RYB+NSAİ oraz PALB+NSAİ)

W ramach analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego dla abemacyklibu w skojarzeniu w NSAİ z palbocyklibem i rybocyklibem w skojarzeniu z NSAİ (letrozolem) w zakresie częstości występowania neutropenii, biegunek i dowolnych zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia. Szczegółową analizę bezpieczeństwa w analizie wnioskodawcy ograniczono do biegunek i neutropenii jako najczęstszych działań niepożądanych odpowiednio dla abemacyklibu i palbocyklibu. Wnioskodawca nie odniósł się w uzasadnieniu do częstości występowania powyższych punktów końcowych w przypadku stosowania rybocyklibu.

Zgodnie z powyższym stosowanie ABE + NSAİ w porównaniu z:

- RYB+ NSAİ:
 - wiązało się ze statystycznie istotną:
 - niższą o 52 % szansą wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia – OR=0,48 (95% CI: 0,28; 0,83), a RD= -14,84 (95% CI: -25,62; -4,06);
 - ponad pięciokrotnie wyższą szansą wystąpienia biegunki – OR=5,09 (95% CI: 2,94; 8,81), a RD=36,18 (95% CI: 25,32; 47,04);
 - niższym ryzykiem wystąpienia neutropenii – RD= -29,32 (95% CI: -37,07; -21,57)
 - nie wykazano różnic w zakresie OR dla neutropenii;
- PAL+NSAİ:
 - wiązało się ze statystycznie istotną:
 - niższą o 58 % szansą wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia – OR=0,42 (95% CI: 0,25; 0,72), a RD= -18,23 (95% CI: -28,78; -7,68);
 - ponad sześciokrotnie wyższą szansą wystąpienia biegunki – OR=6,19 (95% CI: 3,53; 10,85), a RD=42,14 (95% CI: 31,96; 52,32);
 - niższym ryzykiem wystąpienia neutropenii – RD= -32,32 (95% CI: -39,58; -25,06)
 - nie wykazano różnic w zakresie OR dla neutropenii;

Abemacyklib + NSAI vs pozostałe komparatory

Zgodnie z wynikami badania MONARCH-3 w grupie ABE+NSAI vs PLA+NSAI raportowano istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, biegunki, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, nudności, łysienia, wymiotów, anemii, bólu brzucha, infekcji i infestacji, leukopenii, neutropenii, zwiększonego poziomu ALT i ASP, wysypki, zmniejszonego apetytu.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na statystycznie istotną wyższą szansę występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, biegunki, łysienia, nudności i wymiotów u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI w porównaniu do pacjentek stosujących tamoksyfen.

W porównaniu do eksemestanu podczas stosowania abemacyklibu istotnie statystycznie częściej u pacjentek występowały zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia. W przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych wyniki dla parametrów OS i RD są niejednoznaczne w zakresie istotności statystycznej różnicy.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy abemacyklibem a fulwestrantem w zakresie występowania zdarzeń i działań niepożądanych.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie abemacyklibu z rybocyklibem i palbocyklibem w zakresie dwóch punktów końcowych tj. przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, Agencja zdecydowała o przeprowadzeniu analizy dodatkowej dla punktu końcowego wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR).

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak znamienych różnic w ocenie parametru ORR w grupie pacjentów stosujących abemacyklib w porównaniu z pacjentami stosującymi rybocyklib lub palbocyklib w skojarzeniu z NSAI.

Zgodnie z ChPL Verzenio 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 bezpośrednio porównujących przedmiotową interwencję z rybocyklibem i palbocyklibem stosowanymi w skojarzeniu z NSAI. Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wyłącznie w oparciu o wyniki porównań pośrednich może wiązać się niepewnością. W badaniach PALOMA i MONALEESA, inhibitorem aromatazy stosowanym w grupie kontrolnej był letrozol (LET). Założono, iż porównanie z LET jest reprezentatywne dla porównania ze wszystkimi inhibitorami aromatazy.

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty

- ocenę efektywności klinicznej abemacyklibu oparto na jednym badaniu RCT, tj. badaniu MONARCH-3. Brak jest badań pragmatycznych oraz długoterminowych wyników dot. bezpieczeństwa dla ocenianej interwencji, które mogłyby potwierdzić efektywność leczenia abemacyklibem w warunkach praktyki klinicznej.:
- Zarówno w badaniu dotyczącym ocenianej interwencji (MONARCH-3), jak i podstawowych komparatorów tj. rybocyklibu (MONALEESA-2) i palbocyklibu (PALOMA-2) brak jest wyników analizy przeżycia całkowitego. W momencie odcięcia danych, wyniki dotyczące czasu przeżycia nie były wystarczająco dojrzałe, aby wykonać pełną analizę czasu przeżycia. Końcowe wyniki analizy OS były dostępne jedynie dla badania PALOMA-1. Jednocześnie w badaniu PALOMA-1 nie osiągnięto mocy statystycznej do oceny znamienych różnic w przeżyciu całkowitym (zbyt mała liczba włączonych pacjentek). Należy jednak mieć na uwadze, że badania MONARCH-3, MONALEESA-2, PALOMA-2 zostały zaprojektowane, w celu wykazania różnic dla pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było przeżycie bez progresji choroby. Według

wytycznych AOTMiT, punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu/nasilenia choroby oraz do zależnej od zdrowia jakości życia można uznać za istotnie kliniczne punkty końcowe. W wytycznych EUnetHTA 2015, dotyczących stosowania surogatowych (zastępczych) punktów końcowych w ocenie względnej efektywności technologii wskazano, że w leczeniu onkologicznym, w terapii adiuwantowej przeżycie bez progresji choroby (PFS) wydaje się akceptowalne jako punkt końcowy, natomiast w chorobie z przerzutami sam PFS jest niewystarczający. Parametr ten można rozważyć, jeżeli połączy się go z danymi dotyczącymi jakości życia oraz przeżycia całkowitego, których dojrzałość (ang. data maturity) powinna być rozważana indywidualnie dla każdego przypadku.

- W badaniu MONARCH-3 raportowano stosunkowo wysoką liczbę pacjentów, u których wystąpiły odchylenia od protokołu badania, 84% w ramieniu ABE vs 77,6% w ramieniu komparatora.

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 oraz rybocyklibem w rocznym horyzoncie czasowym
- analizę ilorazu kosztu i efektu (CUR) w ramach porównania abemacyklibu z pozostałymi komparatorami (anastrozolem (ANA), letrozolem (LET), eksemestanem (EXE) i fulwestrantem (FUL)) w dożywotnym (35 lat) horyzoncie czasowym;

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

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

W ramach oszacowań uwzględniono jedynie dane kosztowe dotyczące kosztów leków. Pominięto koszty, które zdaniem wnioskodawcy w niewielkim stopniu wpływały na wyniki analizy m.in. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo uznano, że koszty leczenia terapią hormonalną tj.: anastrozolem lub letrozolem w przypadku abemacyklibu i koszty leczenia letrozolem w przypadku rybocyklibu i palbocyklibu nie wpływają znacząco na koszty terapii skojarzonej i tym samym pominięto koszty tych leków w analizie.



Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonych obliczeń wnioskodawcy jest nie uwzględnienie rzeczywistych cen dla PAL i RYB dostępnych w ramach przetargów.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- Wnioskodawca jako technikę analityczną do porównania ABE +NSAI vs PAL + NSAI i RYB + NSAI wybrał minimalizację kosztów. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównania pośrednie ABE + NSAI vs PAL + NSAI i ABE + NSAI vs RYB + NSAI, które wykazało brak istotnych statystycznie różnic między tymi interwencjami w zakresie skuteczności klinicznej. Istotne statystycznie różnice między ABE +NSAI vs PAL + NSAI i RYB + NSAI zidentyfikowano natomiast w zakresie bezpieczeństwa – stosowanie ABE +NSAI wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia biegunki oraz niższym ryzykiem neutropenii i dowolnego zdarzenia niepożądanego 3. i 4. stopnia względem PAL + NSAI i RYB + NSAI. Jak podaje wnioskodawca, ChPL Verzenio 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 i ChPL Kisqali w przypadku neutropenii przewidują 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. Podkreślić jednak należy, że zdecydowana większość biegunek raportowanych w badaniu MONARCH-3 w grupie stosującej ABE +NSAI (71,8%) była < 3. stopnia i nie zgłaszano biegunek 4. stopnia, natomiast

wyniki badania PALOMA-1 wskazują, że neutropenii 3. lub 4. stopnia doświadczyło 54% chorych przyjmujących PAL, a w badaniu PALOMA-2 ok. 67% pacjentów, natomiast w przypadku badania MONALEESA-2, w którym stosowano u pacjentów rybocyklib, neutropenia 3. lub 4. stopnia wystąpiła u ok. 59% pacjentów. Można więc uznać, że nieuwzględnienie efektów związanych z bezpieczeństwem terapii w analizie ekonomicznej ma charakter konserwatywny.

- W analizie błędnie oszacowano ceny progowe dla leku Verzenios, ze względu na uwzględnienie jako dawki dobowej 1 tabletki leku, co jest niezgodne z ChPL Verzenios, w której jako dobową dawkę leku wskazuje się 2 tabletki.
- Model wnioskodawcy przewiduje, że w horyzoncie rocznym PAL i RYB są stosowane przez 39 tygodni, co wynika z założenia, że rok obejmuje 52 tygodnie. Takie założenie powinno się przekładać na przyjęcie długości roku równej 364 dniom. Tymczasem oszacowanie dot. kosztów ABE uwzględnia horyzont 365-dniowy. Niespójność ta ma charakter konserwatywny, gdyż generuje dłuższy czas stosowania ocenianej interwencji względem komparatora, co przekłada się na koszty tej interwencji. Podobny rodzaj nieścisłości dotyczy oszacowań ceny leku Verzenios, przy której różnica między kosztem stosowania ABE a kosztem stosowania PAL i RYB jest równa zero. W tym przypadku przedstawiono koszt roczny PAL i RYB oszacowany jak wskazano powyżej oraz liczbę dawek PAL i RYB wyznaczoną przy założeniu, że rok ma 365 dni. Ten sposób prowadzi do uzyskania nieznacznie niższej ceny zbytu netto ABE niż przy zachowaniu spójności odnośnie długości uwzględnionych okresów stosowania porównywanych leków (różnica niższa niż 0,3%).
- wnioskodawca nie odniósł się do różnic w zapisach dot. badań diagnostycznych wykonywanych w ramach kwalifikacji do programu i monitorowania leczenia obowiązującego programu lekowego dla PAL i RYB i proponowanego programu dla ABE. Różnice te są jednak niewielkie i nie powinny generować znaczących różnic w kosztach związanych z realizacją programów lekowych, dlatego pominięcie związanych z nimi kosztów w przedłożonym modelu należy uznać za akceptowalne.

Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na odnalezienie danych pochodzących z przetargów ogłaszanych przez świadczeniodawców dotyczących ceny palbocyklibu oraz rybocyklibu przeprowadzono obliczenia własne, w ramach których do modelu wnioskodawcy zaimplementowano:

- cenę leku Ibrance (palbocyklib) przyjęto na podstawie danych pochodzących z przetargów przeprowadzonych przez Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu i Szpital Wojewódzki w Koszalinie – 5748,17 PLN.
- cenę leku Kisqali (rybocyklib) przyjęto na podstawie danych pochodzących z przetargu prowadzonego przez Szpital Wojewódzki w Koszalinie – 5298,05 PLN.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji koszt stosowania wnioskowanego leku w rocznym horyzoncie czasowym w porównaniu z:

- palbocyklibem:
 - [redacted]
 - [redacted]
- rybocyklibem:
 - [redacted]
 - [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 zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż nie przedstawiono randomizowanego badania dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem.

[Redacted text]

- [Redacted]
- [Redacted]

Ze względu na błędne przyjęcie dawkowania, Agencja przeprowadziła obliczenia własne, korygujące dzienną dawkę abemacyklibu z 1 tabletki na 2, co jest zgodne z ChPL Verzenios. Pozostałe założenia analizy przyjęto za wnioskodawcą.

[Redacted text]

- [Redacted]
- [Redacted]

Ze względu na dostępność informacji dotyczących rzeczywistych cen palbocyklibu i rybocyklibu z przetargów szpitalnych, Agencja przeprowadziła obliczenia własne, w ramach których skorygowano dawkę abemacyklibu oraz uwzględniono ceny komparatorów na podstawie informacji z przetargów szpitalnych. Pozostałe założenia analizy przyjęto za wnioskodawcą.

[Redacted text]

- [Redacted]
- [Redacted]

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:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

- koszty leków
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia.

Zgodnie z powyższymi założeniami finansowanie wnioskowanej interwencji wiązać się będzie:

- bez uwzględnienia RSS ze zwiększeniem wydatków płatnika o:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- z uwzględnieniem RSS ze zmniejszeniem wydatków płatnika o:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych oszacowań jest fakt iż ceny komparatorów w wariantcie analizy z RSS wnioskodawca zaczerpnął z obwieszczenia MZ. Należy wskazać, że dostępne w domenie publicznej informacje o przetargach publicznych na palbocyklib i rybocyklib wskazują, że leki te kupowane są przez szpitale po cenie istotnie mniejszej niż widniejąca na obwieszczeniu i przyjęta przez wnioskodawcę. W związku z tym oszacowania wnioskodawcy w wariantcie z RSS są znacząco przeszacowane na korzyść wnioskowanej interwencji, co uniemożliwia wiarygodne wnioskowanie na podstawie analizy wnioskodawcy.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Obliczenia własne Agencji

Ze względu na zastrzeżenia Agencji odnośnie przyjętych przez wnioskodawcę w analizie podstawowej kosztów dla komparatorów pochodzących z obwieszczenia MZ, analitycy przeprowadzili oszacowania własne dla wariantu z RSS, uwzględniające przyjęcie ceny komparatorów na podstawie dostępnych danych kosztowych z przetargów szpitalnych :

- Cena hurtowa brutto palbocyklibu: 5 748,17 PLN
- Cena hurtowa brutto rybocyklibu: 5 298,05 PLN.

Przeprowadzone oszacowania własne Agencji wskazują, że przyjęcie cen komparatorów z przetargów szpitalnych a nie z obwieszczenia MZ

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zgodnie z analizą przeprowadzoną przez wnioskodawcę

Uwagi do programu lekowego

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego różnią się od aktualnie obowiązujących kryteriów włączenia do programu lekowego B.9 dla rybocyklibu i palbocyklibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy

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 Verzenio 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 School of Oncology (ESO) - European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019.

Wszystkie wytyczne wskazują na możliwość stosowania inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w leczeniu HR–dodatniego, HER2–ujemnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi NCCN z 2019 r. abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy 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 inhibitorem jest wymieniany w wytycznych NICE 2019 jako inna opcja leczenia I linii HR–dodatniego, HER2–ujemnego, lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.

Wytyczne ESO-ESMO 2018 odnoszą się do całej grupy inhibitorów CDK 4/6 i zalecają stosowanie leków z tej grupy w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy u pacjentów po wcześniejszej hormonoterapii lub niepoddanych takiemu leczeniu, ze względu na udowodnioną skuteczność w poprawie mediany PFS (o około 10 miesięcy) i akceptowalnym profilem toksyczności. Wytyczne określają tę terapię jako jedną z preferowanych opcji leczenia dla kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym po supresji jajników/abłacji funkcji jajników, u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn (z antagonistami LHRH).

Polskie wytyczne PTOK 2018 umiejscawiają terapię skojarzoną letrozolem i inhibitorem CDK 4/6 w I linii leczenia zaawansowanego ER+/HER2– raka piersi obok tamoksyfenu, fulwestrantu w wysokiej dawce i inhibitorów aromatazy.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania wnioskowanej interwencji:

- 2 były pozytywne:
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2019;
 - NICE 2019;
- 2 były pozytywne warunkowo:
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);
 - Zorgnisinstituut Nederland (ZIN) 2019;

- w 2 dwóch ograniczono populację pacjentów mogących stosować abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy:
 - Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019;
 - Haute Autorité de Santé (HAS).

W wytycznych NICE 2019, SMC 2019, CADTH 2019 jako jeden z głównych argumentów pozytywnej rekomendacji refundacyjnej wymieniono wydłużenie okresu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w przypadku stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w porównaniu z inhibitorami aromatazy.

Jako warunek pozytywnych rekomendacji CADTH 2019, Zorgnisinstituut Nederland 2019 wymieniono konieczność obniżenia kosztów abemacyklibu. Również SMC 2019 w uzasadnieniu rekomendacji zwrócił uwagę na konieczność poprawy efektywności kosztowej. W rekomendacji CADTH 2019 pozytywną decyzję uwarunkowano obniżeniem kosztu terapii abemacyklibem do kosztu innych dostępnych inhibitorów CDK 4/6.

W wytycznych G-BA 2019 i HAS 2018 ograniczono populację pacjentek, u których lek może zostać zastosowany do chorych w stanie pomenopauzalnym. Należy jednak podkreślić, iż ChPL Verzenios wskazuje, iż u kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

W dokumentach NICE 2019, CADTH 2019 i HAS 2018 podkreślono brak danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę Verzenios 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.4600.711.2019; PLR.4600.712.2019; PLR.4600.714.2019), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy 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 104/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku w sprawie oceny leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku w sprawie oceny leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego: B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy
2. Raport nr OT.4331.49.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy we wskazaniu: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna