



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 50 mg, 70 szt., kod EAN: 05014602500979,*
- *Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 100 mg, 70 szt., kod EAN: 05014602500986,*
- *Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane, 150 mg, 70 szt., kod EAN: 0501460250099,*

w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, gdzie lek ma być stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie pod warunkiem obniżenia jego ceny.

Rada nie akceptuje proponowanego mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka i uznaje za zasadne objęcie leku refundacją jedynie po obniżeniu ceny leku [redacted]. Rada zgłasza uwagi do projektu programu lekowego dotyczące wymogu ujednoczenia zasad kwalifikacji.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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. 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.

Abemacyklib jest silnym i wybiórczym 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, blokując w cyklu komórkowym przejście od fazy G1 do fazy S podziałów komórkowych, co prowadzi do zahamowania rozrostu guza.

Zgodne z treścią wnioskowanego programu lekowego do terapii abemacyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy kwalifikują się pacjentki na raka piersi wykazujące ekspresję receptora hormonalnego i niewykazujące ekspresji receptora typu 2 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, z miejscowo zaawansowanym lub lokalnie nawrotowym rakiem piersi lub przerzutowym rakiem piersi (IV stopień zaawansowania).

W ramach programu lekowego niezbędne jest ujednoczenie zasad kwalifikacji pacjentek do leczenia palbocyklibem i abemacyklibem - w pierwszym programie można zastosować leczenie również u chorych, u których zastosowano wcześniejszej chemioterapię. Do pierwszego programu można także włączyć chorych w stanie sprawności 0-2 wg ECOG, [REDACTED]

[REDACTED]. Zdaniem Rady do ocenianego programu powinny kwalifikować się pacjentki w takim samym stanie sprawności jak w przypadku palbocyklibu.

W analizie jako podstawowy komparator uwzględniono palbocyklib i rybocyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy, ze względu na fakt, że są to substancje refundowane w ramach programu lekowego B.9, jednocześnie mające identyczny mechanizm działania oraz są identycznie pozycjonowane w wytycznych klinicznych. Dodatkowo uwzględnione przez wnioskodawcę komparatory to niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol i letrozol), tamoksyfen, fulwestrant i eksemestan.

Dowody naukowe

Do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane badanie kliniczne (MONARCH-3), w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abemacyklibu (ABE) w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (NSAI) w porównaniu do placebo stosowanego w skojarzeniu z NSAI. Przeprowadzono także porównanie pośrednie ocenianej interwencji z komparatorami podstawowymi tj. palbocyklibem i rybocyklibem stosowanym w skojarzeniu z NSAI oraz z pozostałymi komparatorami tj. eksemestaniem, fulwestrantem i tamoksyfenem w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.

Ocena wpływu analizowanej terapii na przeżycie całkowite pacjentów nie było możliwe, ponieważ w badaniu MONARCH-3 nie osiągnięto mediany przeżycia

całkowitego w żadnej z badanych grup. Brak szczegółowych wyników dotyczących przeżycia uniemożliwił również przeprowadzenie porównania pośredniego zastosowania ABE + NSAI z wybranymi komparatorami.

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. Wyniki porównania pośredniego abemacyklibu stosowanego z NSAI z tamoksyfenem, eksemestanem i fulwestranem wskazują na możliwość istotnie statystycznie dłuższego przeżycia wolnego od progresji u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI w porównaniu z eksemestanem oraz z tamoksyfenem.

Analiza bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi według ChPL Verzenio są biegunka, zakażenia, neutropenia, niedokrwistość, zmęczenie, nudności, wymioty i zmniejszenie apetytu.

Analiza bezpieczeństwa opierająca się na porównaniu pośrednim abemacyklibu + NSAI z rybocyklibem + NSAI oraz palbocyklibem + NSAI wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej interwencji w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, a także częstości występowania neutropenii. W przypadku częstości występowania biegunek, wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji w porównaniu do ww. komparatorów.

Analiza bezpieczeństwa oparta na bezpośrednim porównaniu abemacyklibu + NSAI z vs NSAI wykazała gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do NSAI.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na statystycznie istotną wyższą szansę występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentek stosujących abemacyklib w skojarzeniu z NSAI w porównaniu do pacjentek stosujących tamoksifen i eksemestanu, natomiast nie odnotowano takich różnic w porównaniu abemacyklibu z fulwestranem.

Problem ekonomiczny

Przeprowadzono analizę ekonomiczną z zastosowaniem techniki minimalizacji kosztów (CMA), zakładając brak różnic w efektywności klinicznej między technologią wnioskowaną a palbocyklibem w skojarzeniu z NSAI i rybocyklibem w skojarzeniu z NSAI. Wyniki analizy podstawowej wskazują na [] koszty związane ze stosowaniem abemacyklibu w porównaniu z palbocyklibem [] w wariancie z RSS, jak i bez RSS. Natomiast w przypadku porównania z rybocyklibem stosowanie abemacyklibu jest [] w wariancie bez RSS, natomiast generuje oszczędności w wariancie z RSS. Ograniczeniem analizy jest brak uwzględnienia cen komparatorów na podstawie przetargów, a jedynie cen z obowiązującego Obwieszczenia MZ. Przyjęcie cen palbocyklibu

i rybocyklibu na podstawie danych pochodzących z przetargów szpitalnych wykazało jednak, iż stosowanie produktu Verzenios w miejsce obecnie refundowanych komparatorów generuje [REDAKTOWANE] kosztów zarówno w wariantcie bez RSS jak i w wariantcie z RSS.

Porównania z pozostałymi komparatorami, tj. niesteroidowymi inhibitorami aromatazy (NSAI), tamoksyfenem, eksemestanem (EXE) i fulwestrantem (FUL) dokonano z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności. [REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet wykazała [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego w wyniku objęcia refundacją wnioskowanego leku. Należy podkreślić, że wyniki oceny wpływu wprowadzenia wnioskowanej refundacji dla abemacyklibu obarczone są znaczną niepewnością, dotyczącą liczebności populacji docelowej, a także założeń przejęcia rynku przez wnioskowaną interwencję.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania wytycznych refundacyjnych odnaleziono 6 rekomendacji, z czego dwie były pozytywne, 2 były pozytywne warunkowo, a pozostałe dwie pozytywne z ograniczeniem populacji pacjentów mogących stosować abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy. Jako warunek pozytywnych rekomendacji wskazano konieczność obniżenia kosztów abemacyklibu i poprawy efektywności kosztowej (CADTH 2019, SMC 2019). W rekomendacji CADTH 2019 pozytywną decyzję uwarunkowano obniżeniem kosztu terapii abemacyklibem do kosztu innych dostępnych inhibitorów CDK 4/6.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem uzasadniającym opinię Rady jest wysoka cena terapii abemacyklibem, również w wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS. W analizie pośredniej wyników badań klinicznych nie wykazano przewagi ocenianej terapii w stosunku do dostępnej w ramach refundowanego programu lekowego z zastosowaniem palbocyklibu. Nie jest jasne czy abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy wpływa na wydłużenie przeżycia całkowitego chorych. Abemacyklib charakteryzuje się podobną skutecznością co palbocyklib i rybocyklib.

Uwagi Rady

Rada wskazuje na zasadność utworzenia wspólnej grupy limitowej dla inhibitorów kinaz CDK4/6.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.49.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Verzenios (abemacyklib) w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w ramach programu lekowego: »B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)«”. Data ukończenia: 8 listopada 2019.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eli Lilly Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Eli Lilly Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Eli Lilly Polska Sp. z o.o.).