



Rekomendacja nr 6/2023

z dnia 10 stycznia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 50 mg, 70 sztuk, GTIN 05014602500979;
- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 100 mg, 70 sztuk, GTIN 05014602500986;
- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 150 mg, 70 sztuk, GTIN 05014602500993;

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10:C50)” na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Verzenios (abemacyklib; ABE) jest aktualnie finansowany w programie lekowym (PL) B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” w leczeniu do 3 linii przerzutowego HER-2 ujemnego raka piersi. Wnioskowane wskazanie dla ABE będzie stanowić dodatkową opcję w leczeniu uzupełniającym wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego, raka piersi.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w której przedstawiono badanie z randomizacją (RCT) porównujące stosowanie ABE w skojarzeniu z standardową terapią hormonalną (HT) względem HT w ramach leczenia adjuwantowego wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego, raka piersi – monarchE oraz trzy przeglądy systematyczne: Andrahennadi 2021, Loibl 2021a i Agostinetti 2021.

Podsumowując w badaniu monarchE dla mediany okresu obserwacji 27,1 miesiący wykazano ponad 30% redukcję ryzyka choroby inwazyjnej [HR=0,68 (95%CI: 0,57; 0,81)] (przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) to pierwszorzędowy punkt końcowy - będący jednym z głównych celów terapeutycznych adjuwantowego leczenia wczesnego raka piersi) oraz przerzutów odległych [HR=0,669 (95%CI: 0,554; 0,809)], w dłuższym okresie obserwacji wynoszącym 42 miesiące wyniki były zbieżne. Ponadto w ramach oceny przeżycia całkowitego nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między ocenianymi interwencjami [zbyt mała liczba zdarzeń (w obu ramionach badania nie osiągnięto mediany OS)].

Analiza bezpieczeństwa w badaniu monarchE wykazała, że ABE w skojarzeniu z HT wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia wszystkich zdarzeń niepożądanych z wyjątkiem bólu stawów oraz uderzeń gorąca (u ponad 15% uczestników badania wystąpiły: biegunka, neutropenia, zmęczenie, leukopenia, ból brzucha, nudności, ból stawów, niedokrwistość, ból głowy, wymioty oraz uderzenia gorąca).

Główne ograniczenie analizy to mała liczba badań dotyczących oceny skuteczności ABE w skojarzeniu z HT w pooperacyjnym (adjuwantowym) leczeniu wczesnego HR+ i HER2- raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, a także brak zaślepienia oceny efektów w badaniu monarchE, co skutkowało przyznaniem wysokiego ryzyka błędu w skali Cochrane. Na niepewność wnioskowania na podstawie monarchE wpływa także fakt, iż badanie jest w toku (nie wskazano daty jego zakończenia), natomiast ostateczna ocena punktów końcowych IDFS u pacjentów z Ki-67 \geq 20% oraz OS (drugorzędowy punkt końcowy) była planowana na 10 lat (obecnie dostępne dane dla okresu <60 mies.).

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ stosowanie ABE+HT vs HT jest oszacowany ICUR . Wyniki analizy dla perspektywy wspólnej są zbliżone. Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej wynika w szczególności z ograniczeń analizy klinicznej.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji

Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy dotyczą niepewności związanych z oszacowaniem wielkości populacji docelowej oraz przyszłych udziałów wnioskowanej technologii.

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania z tym, że tylko w dwóch z nich ASCO 2022 i AGO 2021 wskazuje się możliwość stosowania ABE w leczeniu wczesnego raka piersi.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, rekomendacje refundacyjne a także wyniki przeprowadzonych analiz w tym w szczególności ich ograniczenia, Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

Mając na względzie istotność stanu klinicznego Prezes Agencji rekomenduje ewentualną refundację pod warunkiem , a także wprowadzenia mechanizmu

Przedmiot wniosku

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

- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 50 mg, 70 sztuk, GTIN 05014602500979, proponowana cena zbytu netto wynosi
- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 100 mg, 70 sztuk, GTIN 05014602500986, proponowana cena zbytu netto wynosi
- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 150 mg, 70 sztuk, GTIN 05014602500993, proponowana cena zbytu netto wynosi

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w istniejącej grupie limitowej (1210.0, Abemacyklib).

Problem zdrowotny

Rak piersi/sutka (ICD-10: C50) jest złośliwym nowotworem, który wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rozwijają się miejscowo i może dawać przerzuty do węzłów chłonnych (najczęściej węzłów pachowych) i narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości, mózgu).

Chorobę dzieli się ze względu na kategorie (przedinwazyjny oraz naciekający) oraz stadia zaawansowania (wczesny, miejscowo zaawansowany, przerzutowy oraz zaawansowany). Wzrost niektórych guzów jest stymulowany przez hormony: estrogeny i progesteron. Obecność receptora estrogenowego (ER), progesteronowego (PgR) lub HER2 wpływa na rozwój komórek nowotworowych. Guzy, które nie mają ER, PgR lub wysokich poziomów HER2 są określane jako nowotwory potrójnie ujemne (TNBC, ang. triple negative breast cancer). Guzy można sklasyfikować w podtypy na podstawie stanu receptora hormonalnego i HER2. Dominującą podgrupą raka piersi jest choroba HR-dodatnia i HER2-ujemna.

Do najważniejszych czynników ryzyka zachorowania na raka piersi należą: płeć, wiek, mutacja genów BRCA1 i BRCA2, rodzinne występowanie raka piersi, wczesna pierwsza miesiączka, późna menopauza, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej lub doustnych środków antykoncepcyjnych, nadwaga, otyłość, łagodne choroby rozrostowe piersi oraz ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego.

Rak piersi w początkowym stadium najczęściej przebiega bezobjawowo i w większości przypadków rozpoznawany jest przypadkowo jako wyczuwalne zgrubienie (twardy guzek) w piersi. Do objawów mogących świadczyć o obecności nowotworu piersi możemy zaliczyć także: zmianę wielkości i kształtu sutka, wciągnięcie skóry lub brodawki, zmiany skórne lub wyciek z brodawki, zaczerwienienie, zgrubienie lub owrzodzenie skóry sutka, świąd lub pieczenie brodawki oraz powiększenie węzłów chłonnych.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce (23% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów w 2019 r.) i drugą, zaraz po nowotworze płuc, najczęściej występującą przyczyną zgonów na nowotwory złośliwe (15,1%). Ogółem w 2019 r. u kobiet odnotowano 19 620 zachorowań na raka piersi (współczynnik zachorowalności 553,4/100 000) i 6 951 zgonów (współczynnik umieralności 15,0/100 000), a w przypadku mężczyzn wartości te wynosiły odpowiednio 149 i 83.

Jak wynika z danych NFZ w latach 2014-2021 odnotowano 178 294, 187 522, 194 552, 200 971, 206 931, 216 372, 209 249 oraz 214 712 pacjentów ≥ 18 r.ż. z rakiem piersi (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C50, natomiast w ramach PL B.9 w latach 2017-2021 leczono odpowiednio: 6 883, 7 341, 8 077, 10 216 oraz 12 021 pacjentów.

Nieleczony rak piersi prowadzi do zgonu. W większości przypadków nawrót choroby występuje w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia. W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu odsetki pięcioletnich przeżyć osiągają 95% dla stopnia I, 50% dla stopnia II, 25% dla III stopnia i maleją do <5% dla IV stopnia zaawansowania, uśredniony odsetek pięcioletnich przeżyć dla Polski wynosi 74%.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca w analizowanym wskazaniu [leczenia uzupełniające (pooperacyjne) chorych na HR-dodatniego HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu] za komparator dla abemacyklibu (ABE) uznał: hormonoterapię (tamoksyfen, anastrozol, letrozol).

Mając na względzie wytyczne kliniczne, opinie ekspertów, a także biorąc pod uwagę technologie obecnie finansowane w przedmiotowym wskazaniu wybór komparatora uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Abemacyklib (ABE) 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) abemacyklib (ABE):

- w skojarzeniu z hormonoterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów we wczesnym stadium 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), z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu.
- 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.

PL odnosi się do pierwszego z ww. wskazań rejestracyjnych tj zastosowania ABE w skojarzeniu z hormonoterapią w leczeniu uzupełniającym wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi.

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 analizy klinicznej włączono:

- badania pierwotne:
 - monarchE (Johnston 2020a) – międzynarodowe (38 krajów, w tym Polska), wieloośrodkowe (612 ośrodków, w tym 11 polskich) badanie III fazy z randomizacją, niezaślepienie (open-label), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo abemacyklibu (ABE) w połączeniu ze standardową terapią hormonalną (HT (anastrozol, letrozol, tamoksyfen)) vs HT (anastrozol, letrozol, tamoksyfen) w populacji dorosłych pacjentów z HR+, HER2-, wyciętym inwazyjnym rakiem piersi we wczesnym stadium bez cech odległych przerzutów z ryzykiem nawrotu. Badanie obejmowało 2 kohorty pacjentów (Kohorta1.: pacjenci z *wysokim ryzykiem zdefiniowanym jako: ≥ 4 zajęte węzły pachowe lub 1-3 zajęte węzły pachowe i poziom złośliwości G3 oraz rozmiar guza ≥ 5 cm*; Kohorta2.: *pacjenci z 1-3 zajętymi węzłami pachowymi, poziomem złośliwości $< G3$, rozmiarem guza < 5 cm ora $Ki-67 < 20\%$*). Europejskiej Agencji Leków zatwierdziła ABE w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu zdefiniowanym zgodnie z kryteriami dla Kohorty1. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS). Liczba pacjentów w populacja zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to treat population; ITT) N=5 637 (ABE+HT n=2 808; HT n=2 829) z tego w Kohortcie1 było 5 120 (ABE+HT n=2 555 oraz HT n=2565). Okres obserwacji: pierwszorzędowny punkt końcowy 32 mies., pozostałe punkty końcowe ok. 3 lata (wybrane do 10 lat);

- przeglądy systematyczne z metaanalizą: Andrahennadi 2021, Loibl 2021a (w przeglądach tych dokonano jakościowej analizy dostępnych danych dotyczących leczenia w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi), Agostinetti 2021 (oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dodania inhibitorów kinazy 4/6 zależnej od cyklin do adjuwantowej u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi).

Szczegółowy opis ww. publikacji znajduje się w Analizie Klinicznej (AKL) wnioskodawcy.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badania monarchE zgodnie z zaleceniami Cochrane i określił ogólne ryzyko błędu systematycznego jako wysokie, co wynikało z braku zaślepienia.

Do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR 2, zgodnie z którą wszystkie włączone przeglądy systematyczne oceniono jako krytycznie niskiej jakości.

Wyniki w zakresie skuteczności przedstawiono dla Kohorty1 (populacja docelową procedowanego wniosku) i dla populacji ITT, a dla bezpieczeństwa tylko w ITT.

Skuteczność

Porównanie (ABE+HT) vs HT (monarchE)

Istotność statystyczną (IS) na korzyść ABE+HT vs HT uzyskano dla:

- populacji Kohorta1
 - mediana okresu obserwacji 27,1 miesiący dla:
 - przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) - ABE+HT 8,5% (218/2 555) vs HT 12,4% (318/2 565); HR=0,68 (95% CI: 0,572; 0,808);
 - przeżycie wolne od przerzutów odległych (DRFS) - ABE+HT 7% (179/2 555) vs HT 10,4% (266/2 565); HR=0,669 (95% CI: 0,554; 0,8093);
 - okres obserwacji 42 miesiące dla:
 - przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) - ABE+HT 12,4% (317/2 555) vs HT 18,8% (474/2 565); 4-letni wskaźnik IDFS ABE+HT 85,5 (95% CI: 83,8; 87,0) vs HT 78,6 (95% CI: 76,7; 80,4); HR=0,653 (95% CI: 0,567; 0,753); p<0,0001;
 - przeżycie wolne od przerzutów odległych (DRFS) - ABE+HT 10,4%(267/2 555) vs HT 15,7% (402/2 565); 4-letni wskaźnik DRFS ABE+HT 87,9 (95% CI: 86,4; 89,3) vs HT 81,8 (95% CI: 79,9; 83,4); HR=0,652 (95% CI: 0,558; 0,761); p<0,0001;
- populacji ITT
 - mediana okresu obserwacji 27,1 miesiący dla:
 - przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) - ABE+HT 8,3%(232/2 808) vs HT 11,8% (333/2 829); HR=0,70 (95% CI: 0,59; 0,82);
 - przeżycie wolne od przerzutów odległych (DRFS) - ABE+HT 6,8%(191/2 808) vs HT 9,8% (278/2 829); HR=0,69 (95% CI: 0,57; 0,83).
 - okres obserwacji 42 miesiące dla:
 - przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) - ABE+HT 12% (336/2 808) vs HT 17,6% (499/2 829); 4-letni wskaźnik IDFS ABE+HT 85,8 (95% CI: 84,2; 87,3) vs HT 79,4 (95% CI: 77,5; 81,1); HR=0,664 (95% CI: 0,578; 0,762); p<0,0001;
 - przeżycie wolne od przerzutów odległych (DRFS) - ABE+HT 10,0%(281/2 808) vs HT 14,9% (421/2 829); 4-letni wskaźnik DRFS ABE+HT 88,4 (95% CI: 86,9; 89,7) vs HT 82,5 (95% CI: 80,7; 84,1); HR=0,659 (95% CI: 0,567; 0,767); p<0,0001.

Ponadto w obu populacjach w ramach danych dotyczących przeżycia całkowitego dla okresu obserwacji 42 miesiące nie odnotowano IS różnic między interwencjami (mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion).

Bezpieczeństwo

Porównanie (ABE+HT) vs HT (monarchE)

Odnotowano, że IS różnice występują częściej w grupie ABE+HT vs HT dla:

- zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem ABE + HT 98%(2745/2 808) vs HT 89% (2 486/2 829); OR=7,54 (95% CI: 5,51; 10,32); RD=9,57 (95% CI: 8,31; 10,83).
- AE o 3. stopniu nasilenia w skali CTCAE ogółem ABE + HT 46%(1284/2 808) vs HT 15,1% (424/2 829); OR=4,77 (95% CI: 4,20; 5,42); RD=30,86 (95% CI: 28,59; 33,14).

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w grupie ABE była biegunka. Wśród wszystkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 15% uczestników badania, stosowanie ABE+HT wiązało się z IS większą szansą wystąpienia danego działania niepożądanego, z wyjątkiem bólu stawów oraz uderzeń gorąca.

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z ChPL działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) obejmują:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia (obejmują wszystkie zgłoszone terminy zalecane dla kategorii „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” klasyfikacji układów i narządów);
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, limfopenia;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie łaknienia (apetytu);
- zaburzenia układu nerwowego: ból głowy;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie.

Dodatkowe informacje z przeglądów systematycznych

- Andrahennadi 2021 – autorzy wskazali, że terapia „hormonalna pozostaje podstawą leczenia profilaktyki pierwotnej i wtórnej HR+ wczesnego raka piersi. Połączenie inhibitorów aromatazy lub fulwestrantu i inhibitora CDK 4/6 jest aktualnie standardowym wstępnym leczeniem pacjentów z HR+ rakiem piersi. Optymalna sekwencja różnych ukierunkowanych środków nie jest znana i istnieje potrzeba identyfikacji mechanizmów oporności na obecnie stosowane terapie.”;
- Loibl 2021a według autorów istnieje konieczność indywidualizacji terapii;
- Agostinetti 2021 – w ocenie autorów: „dodawanie adiuwantu CDK4/6 pacjentom z wczesnym rakiem piersi HR+ / HER2- wiązało się z pozytywną tendencją w ramach IDFS, jednocześnie przy wzroście ryzyka wystąpienia toksyczności i przerwania leczenia. Do zmiany praktyki klinicznej konieczne są wyniki dla dłuższego okresu obserwacji u tych pacjentów”.

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Verzenio (abemacyklib) na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), a także w bazach European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance), FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) oraz DrugLib.

Na ww. stronach nie odnaleziono dodatkowych informacji, które nie zostały ujęte w ChPL Verzenios.

Ograniczenia

Główne ograniczenie analizy to mała liczba badań dotyczących oceny skuteczności ABE w skojarzeniu z HT w pooperacyjnym (adjuwantowym) leczeniu wczesnego HR+ i HER2- raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, a także brak zaślepienia oceny efektów w badaniu monarchE, co skutkowało przyznaniem wysokiego ryzyka błędu w skali Cochrane. Na niepewność wniosku na podstawie monarchE wpływa także fakt, iż badanie jest w toku (nie wskazano daty jego zakończenia), natomiast ostateczna ocena punktów końcowych IDFS u pacjentów z Ki-67 \geq 20% oraz OS była planowana na 10 lat (obecnie dostępne dane dla okresu <60 mies.).

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) oraz w AKL wnioskodawcy.

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 175 926 zł (3 x 58 642 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.

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii Verzenios (abemacyklib; ABE) w leczeniu 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), wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). W analizie przyjęto:

- komparatory: hormonoterapia (HT), w ramach której stosowane są: anastrozol; letrozol; tamoksyfen;
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), oraz wspólnej (NFZ i pacjenta);
- horyzont czasowy: [redacted];
- uwzględnione koszty: leków, podania, monitorowania, hospitalizacji, leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty najlepszego leczenia podtrzymującego, koszty opieki terminalnej;

- dyskontowanie: 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ABE+HT vs HT jest [REDACTED]

Dla porównania ABE+HT vs HT, z perspektywy:

- NFZ - oszacowany ICUR [REDACTED]
[REDACTED] a progowa ceny zbytu netto [REDACTED]
- wspólnej - oszacowany ICUR [REDACTED]
[REDACTED], a progowa ceny zbytu netto [REDACTED].

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił:

- deterministyczną analizę wrażliwości, dla kluczowych parametrów (m.in.: [REDACTED]
[REDACTED])
w której testowano łącznie 9 scenariuszy. [REDACTED]
[REDACTED] Największy wpływ na koszty inkrementalne związane
ze stosowaniem ABE + HT vs HT w perspektywie NFZ miało uwzględnienie:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- probabilistyczną analizę wrażliwości zgodnie z którą [REDACTED]
[REDACTED].

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej związane są z ograniczeniami analizy klinicznej i wynikają przede wszystkim z braku dowodów naukowych, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ABE + HT względem HT [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 2022 r., poz. 2555 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 odnalezionym i włączonym do analizy badaniu RCT (monarchE) wykazano przewagę ABE+HT nad HT w populacji docelowej, w związku z tym nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych abemacyklibu (Verzenios) w pooperacyjnym (adjuwantowym) leczeniu, 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), wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią, zgodnie z kryteriami proponowanego PL.

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) i perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta);
- horyzont czasowy: 2-letni;
- uwzględnione koszty: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do leczenia, koszty monitorowania terapii;
- liczebność populacji – [redacted]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Verzenios (abemacyklibu; ABE), spowoduje w perspektywie NFZ [redacted]

Wyniki

z perspektywy wspólnej są zbliżone.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla wariantu podstawowego, minimalnego i maksymalnego (różnice w założeniach dotyczących wielkości populacji i udziałów w rynku). Wyniki analizy wrażliwości wykazały, iż uwzględnienie:

- [redacted]
- większych [redacted]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności związanych z oszacowaniem wielkości populacji docelowej, a także przyszłych udziałów wnioskowanej technologii.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA oraz w AKL wnioskodawcy.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

Eksperti ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do zapisów wnioskowanego PL. W części monitorowanie leczenia wskazano na brak zapisu: „oznaczenie stężenia estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym w trakcie leczenia abemacyklibem”, a także brak konieczności opisywania mammografii w programie gdyż jest ona standardowo wykonywana. Ponadto jeden z ekspertów wskazał niejasno opisane lub zbędne fragmenty dotyczące kryteriów włączenia do programu oraz wykazu badań przy kwalifikacji.

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 przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na obniżeniu limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych: paliwizumabu, tocilizumabu, dazatynibu, omalizumabu, ekulizumabu, sorafenibu, brentuksymabu vedotinu, alemtuzumabu, certolizumabu pegolu, trastuzumabu emtanzyny, ranibizumabu, pertuzumabu, natalizumabu, panitumumabumu, ipilimumabumu, alglucosidasumu alfa, sekukinumab, octocogu alfa, agalsidasumu beta oraz sunitynibu.

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego w ocenie wnioskodawcy pozwoliłoby na uwolnienie środków w wysokości [REDAKTOWANE] co przekracza oszacowane dodatkowe wydatki NFZ.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);

- European Society for Medical Oncology (ESMO 2019);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2022);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2022);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018);
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO 2021).

W wytycznych ASCO 2022 i AGO 2021 odniesiono się do stosowania ABE w leczeniu wczesnego raka piersi wskazując, że:

- ABE (w dawce 150 mg dwa razy na dobę, przez dwa lata) w skojarzeniu z HT można zastosować u pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, wysokim ryzykiem nawrotu (ASCO 2022);
- ABE (przez okres 2 lata) w skojarzeniu z HT można zastosować w terapii uzupełniającej inhibitorami CDK 4 i 6 u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu (AGO 2021).

Ponadto w odnalezionych wytycznych wskazuje się, że w leczeniu wczesnego raka piersi HR+, HER2-ujemnego preferowane jest stosowanie uzupełniającej HT w przypadku chorych osób: przed menopauzą – tamoksyfen, a po menopauzie – tamoksyfen lub inhibitor aromatazy (PTOK 2020, ESMO 2019, AGO 2021, NICE 2018). W wytycznych ESMO 2019 wskazano, że wszystkie raki luminalnopodobne powinny być leczone z zastosowaniem HT.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacji refundacyjne: National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022, Wielka Brytania); Scottish Medicines Consortium (SMC 2022; Szkocja); Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA 2022; Niemcy); Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2022, Kanada). Zwraca się w nich głównie uwagę na dowody z badań klinicznych, które potwierdzają, że leczenie ABE i HT wydłuża czas wolny od choroby w porównaniu z samą terapią HT.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Verzenios (abemacyklib, ABE), jest finansowany w krajach UE i EFTA (na wskazanych), tj.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.10.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.849.2022.22.PTO; PLR.4500.848.2022.20.PTO; PLR.4500.847.2022.20.PTO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 6/2023 z dnia 9 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2023 z dnia 9 stycznia 2023 roku w sprawie oceny leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

2. Raport nr OT.4231.56.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, data ukończenia: 29 grudnia 2022 r.”