



Rekomendacja nr 8/2025

z dnia 22 stycznia 2025 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 rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej po spełnieniu **dodatkowego warunku** objęcia refundacją, o którym mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych polegającego na zastosowaniu dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika (CAP) na poziomie wydatków z analizy wpływu na budżet w scenariuszu minimalnym.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocenianą interwencję stanowi lek Verzenios (abemacyklib; ABE) w skojarzeniu z hormonoterapią w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR) i niewykazującym ekspresji receptora typu 2. (HER2) wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu spełniających kryteria włączenia do programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. Lek w tożsamym wskazaniu był przedmiotem oceny Agencji i wówczas otrzymał negatywną warunkowo rekomendację Prezesa Agencji (nr 6/2023 z dnia 10 stycznia 2023 r.;

Verzenios jest aktualnie dostępny w ramach programu lekowego B.9.FM. do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zawansowanego HER2-ujemnego raka piersi. Zatem wnioskowane wskazanie będzie stanowiło rozszerzenie populacji pacjentów objętych aktualnie refundacją ABE.

Obecnie w Polsce w omawianym wskazaniu pacjenci mają finansowaną ze środków publicznych hormonoterapię (HT), która stanowi alternatywę terapeutyczną dla ABE. W najnowszych odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu wnioskowanej populacji wskazuje się na zasadność stosowania ABE w ramach hormonoterapii adjuwantowej, a jako możliwą opcję leczenia zaleca się hormonoterapię inhibitorem aromatazy, tamoksyfenem i supresją czynności jajników (bez abemacyklibu).

Analizę kliniczną oparto o wyniki badania RCT monarchE, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo ABE+HT z HT w dwóch kohortach pacjentów (populacja ITT), które różniły się kryteriami kwalifikacji definiującymi wysokie ryzyko nawrotu choroby. Kohorta1, stanowiąca prawie 91% populacji ITT, była zgodna z zapisami wnioskowanego programu lekowego. Analizowane punkty końcowe obejmowały w szczególności przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS; pierwszorzędowy), przeżycie całkowite (OS; drugorzędowy), przeżycie wolne od przerzutów odległych (DRFS; drugorzędowy) oraz jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL). Należy podkreślić, że według ekspertów klinicznych IDFS i DRFS są jednymi z głównych celów terapeutycznych adjuwantowego leczenia wczesnego raka piersi. W Kohorcie1 w okresie 54 miesięcy w grupie ABE+HT w porównaniu do HT odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko nawrotu inwazyjnej choroby o 33%, i zmniejszenie ryzyka przerzutów odległych lub zgonu o ok. 34%. Ponadto 5-letnie prawdopodobieństwo IDFS oszacowano na 83,2% dla ABE+HT oraz 75,3% dla HT. 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)], jednak zgodnie z planem badania czas dla oceny OS wynosi około 10 lat, a więc zaplanowany okres obserwacji dla tego punktu końcowego nie został jeszcze osiągnięty. Analiza bezpieczeństwa w badaniu monarchE wykazała, że ABE w skojarzeniu z HT wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia wszystkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 15% uczestników badania, 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). Ponadto w analizie ujęto opracowania wtórne, których wnioski są spójne z danymi pochodzącymi z badania monarchE. Istotnym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak dojrzałych danych (zbyt krótki okres obserwacji) w zakresie OS, otwarty charakter badania RCT, a także brak badań efektywności praktycznej.

Różnica w QALY między analizowaną interwencją, a komparatorem wynosi [] QALY na korzyść interwencji ocenianej. Wartość oszacowanego przez Wnioskodawcę współczynnika ICUR, przy uwzględnieniu RSS wynosi [] (ICUR poniżej progu opłacalności określonego w ustawie o refundacji). Główna niepewność oszacowań wynika z ograniczeń analizy klinicznej, które przekładają się na strukturę modelu.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych, prognozowany wzrost wydatków, z uwzględnieniem RSS to [] w I roku oraz [] w II roku analizy w perspektywie NFZ. Podstawowa niepewność oszacowań związana jest z założeniem dotyczącym liczebności populacji docelowej oraz przyszłych udziałów w rynku wnioskowanej technologii. W związku z tym zasadne jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy całkowite wydatki z budżetu płatnika na finansowanie ocenianego produktu leczniczego.

Większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych wydanych przez zagraniczne agencje HTA były pozytywne (4) lub pozytywna warunkowo (2). Wskazywano w nich na wyższą skuteczność ocenianej technologii w porównaniu z terapią alternatywną, a warunki dotyczyły

obniżenia ceny leku. Ponadto zidentyfikowano jedną negatywną rekomendację w której wskazywano m.in. na brak zmiany w przeżyciu całkowitym i jakości życia.

Podsumowując, mimo ograniczeń związanych z niepewnością wyników analiz przedłożonych przez Wnioskodawcę, mając na uwadze wykazaną w badaniu monarchE skuteczność ABE+HT vs HT w istotnym zmniejszaniu ryzyka nawrotu choroby inwazyjnej i przerzutów odległych, uznanych przez ekspertów klinicznych jako cele terapeutyczne adjuwantowego leczenia wczesnego raka piersi, można stwierdzić, że ABE mógłby stanowić wartościową opcję terapeutyczną w ocenianym wskazaniu, ponieważ dotyczy chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby.

Mając na uwadze powyższe w tym uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości Prezes Agencji rekomenduje jak w sentencji.

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 (CZN): ██████████ zł.;
- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 100 mg, 70 sztuk, GTIN 0501460250098; proponowana CZN: ██████████ zł.;
- Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 150 mg, 70 sztuk, GTIN 05014602500993; proponowana CZN: ██████████ zł.

w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1210.0, abemacyklib. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Rak piersi/sutka (ICD-10: C50) jest złośliwym nowotworem, który wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rozwija się miejscowo i może dawać przerzuty do węzłów chłonnych (najczęściej węzłów pachowych) i narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości, mózgu). 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 tego nowotworu możemy zaliczyć min.: zmianę wielkości i kształtu sutka, zmiany skórne lub wyciek z brodawki.

Wczesny rak piersi (rak piersi w stopniu 0-IIA): guz nie rozprzestrzenił się poza pierś i węzły chłonne pachowe. Nowotwory te są zwykle operacyjne i pierwszym etapem leczenia jest chirurgiczne usunięcie nowotworu, chociaż wielu pacjentów jest poddanych także przedoperacyjnemu (neoadjuwantowemu) leczeniu systemowemu.

Na podstawie oceny ekspresji genów wyróżnia się biologiczne podtypy raka piersi: luminalny A, luminalny B (gorsze rokowanie niż typ luminalny A, raki niżej zróżnicowane, rzadsze występowanie receptorów hormonalnych), HER2-dodatni (nieluminalny – większość raków z amplifikacją (wieloma kopiami) genu HER2) oraz bazalny (większość (60%) bez ekspresji receptorów hormonalnych i HER2 „potrójnie ujemny” – najgorzej rokujący).

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%.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów rak piersi u kobiet jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym (w 2022 r. - 23,55% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów) i stanowi drugą, zaraz po nowotworze płuc, najczęściej występującą przyczyną zgonów na nowotwory złośliwe (w 2022 r. - 6 611 i 104 zgony odpowiednio u kobiet i mężczyzn).

Z danych NFZ za 2023 r. wynika, że liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C50 wynosiła 243 637, natomiast w ramach PL B.9.FM leczono 15 759 osób.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych we wnioskowanym wskazaniu w ciągu roku odnotowuje się 1 300-2 000 nowych zachorowań.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazały hormonoterapię inhibitorem aromatazy, tamoksyfenem i supresję czynności jajników (bez abemacyklibu) jako możliwą opcję leczenia. U pacjentów z mutacjami w *BRCA1/2* wymieniano hormonoterapię adjuwantową z olaparybem. Wskazano także na możliwość stosowania rybocyklibu w skojarzeniu z hormonoterapią.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. we wskazaniu leczenie hormonozależnego, HER2-ujemnego raka piersi są finansowane leki w ramach: wykazu A1 [tamoksifen (zakres: Nowotwory złośliwe; Nowotwór złośliwy sutka); anastrozol (zakres: Nowotwory złośliwe – Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii); letrozol (zakres: Nowotwory złośliwe – Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii); goserelina (zakres: Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty); eksemestan (zakres: Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii); octan megestrolu (zakres: Nowotwory złośliwe)]; katalogu B. [olaparyb – program lekowy B.9.FM] oraz katalogu C [tamoksifen (zakres: Nowotwory złośliwe; Nowotwór złośliwy sutka), fulwestrant (zakres: Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii)].

Trzech ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję jako technologie medyczną aktualnie stosowaną we wnioskowanym wskazaniu wymienili hormonoterapię i chemioterapię. Ponadto dwóch ekspertów u pacjentek przed menopauzą podało także dodatkowo supresję jajników (najczęściej farmakologiczna).

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie stosowane w praktyce klinicznej w Polsce Wnioskodawca za komparator dla ocenianej technologii uznał: hormonoterapię (HT; tamoksyfen, anastrozol, letrozol).

Ponadto wyjaśnienia wymaga, iż zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję oraz wytycznych EMSO 2024 olaparyb w skojarzeniu z HT będzie stosowany jako lek pierwszego wyboru u pacjentów z mutacjami w *BRCA1/2*, w związku z tym nie stanowi komparatora dla wnioskowanej interwencji.

Dodatkowo jak wskazał Wnioskodawca „zgodnie z wytycznymi (NCCN 2024) uzupełniająca chemioterapia zalecana jest na etapie przed wdrożeniem uzupełniającej terapii hormonalnej, a więc we wcześniejszej linii leczenia, tym samym nie stanowi komparatora dla wnioskowanej interwencji.”

Tym samym wybór komparatora uznaje się za prawidłowy.

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. Hamując kinazy CDK 4 i 6, ABE zatrzymuje cykl komórkowy, uniemożliwiając podział komórki, co prowadzi do starzenia się komórki, apoptozy i zahamowania rozrostu guza.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Verzenios (abemacyklib, ABE), jest wskazany m.in. w raku piersi we wczesnym stadium zaawansowania - „produkt leczniczy Verzenios 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. U kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną inhibitorem aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH)”.

Wnioskowane wskazanie jest spójne z ww. wskazaniem.

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 Wnioskodawcy dla porównania abemacyklibu dodanego do standardowej terapii hormonalnej (ABE+HT) z HT¹ w rozpatrywanej populacji pacjentów włączono jedno międzynarodowe, wieloośrodkowe², randomizowane, niezaślepienie (open-label) badanie kliniczne III fazy (monarchE). Liczba pacjentów w populacja zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) N=5 637 (ABE+HT n=2 808; HT n=2 829). Populacja ITT jest szersza od wnioskowanej jednak badanie obejmowało 2 kohorty pacjentów, z których w Kohorcie¹³ (prawie 91% ITT) profil pacjentów był zgodny z wymaganiami wnioskowanego programu lekowego (ABE+HT n=2 555 oraz HT n=2565). Okres obserwacji: pierwszorzędowy punkt końcowy 32 mies., pozostałe punkty końcowe ok. 3 lata (wybrane do 10 lat). Poniżej przedstawiono najnowsze, dostępne wyniki analizy okresowej OS IA3 (data odcięcia: 3 lipca 2023 r.) z medianą czasu obserwacji 54 miesiące. Ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia RoB1 Cochrane zostało ocenione na wysokie ze względu na brak zaślepienia badaczy i pacjentów (ocena Wnioskodawcy).

Ponadto do analizy Wnioskodawca włączył: pięć przeglądów systematycznych z metaanalizą (Agostinnetto 2021, D’Onoforio 2023, Huang 2023, Keskinilic 2024, Moraes 2024), jeden przegląd systematyczny bez metaanalizy (Moraes 2024) oraz jeden przegląd niesystematyczny (Mata 2022). Ocena jakości w skali AMSTAR 2: przegląd Huang 2023 oceniono na niskiej jakości, a pozostałe otrzymały ocenę krytycznie niską (ocena Wnioskodawcy).

¹ W obu ramionach badania HT: anastrozol, letrozol, tamoksyfen

² 612 ośrodków (38 krajów), w tym 11 polskich.

³ 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. Europejskiej Agencji Leków zatwierdziła ABE w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu zdefiniowanym zgodnie z tymi kryteriami.

W analizie Wnioskodawcy nie zidentyfikowano badań efektywności praktycznej spełniających kryteria włączenia.

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

Skuteczność kliniczna

ABE+HT vs HT (monarchE)

W grupie przyjmującej ABE+HT w porównaniu do grupy HT dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 54 miesiące, wykazano istotnie statystycznie różnice w zakresie (wyniki dla Kohorty1, ITT ujęte są w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) i AKL):

- przeżycie wolne od choroby inwazyjnej⁴ (IDFS, pierwszorzędowy punkt końcowy):
 - zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby inwazyjnej o 33% względem HT: 15% (ABE+HT) vs 21,6% (HT); HR=0,670 (95% CI: 0,588; 0,764); p<0,001. 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia bez nawrotu choroby inwazyjnej było wyższe w grupie ABE+HT niż w HT (83,2% vs 75,3%);
 - mediana IDFS nie została osiągnięta;
- przeżycie wolne od przerzutów odległych⁵ (DRFS)
 - zmniejszenie ryzyka przerzutów odległych lub zgonu o ok. 34% względem HT: 12,7% (ABE+HT) vs 18,6% (HT); HR=0,665 (95% CI: 0,577; 0,765), p<0,001;
 - mediana DRFS nie została osiągnięta.

Przeżycie całkowite (OS drugorzędowy punkt końcowy)

Wyniki były niedojrzałe (zgodnie z planem badania czas dla oceny OS wynosi około 10 lat), nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami, w żadnej z porównywanych grup nie osiągnięto mediany OS.

Jakość życia

Ponadto w odniesieniu do jakości życia uzyskano podobne wyniki w grupie ABE+HT oraz HT (zbliżone wartości numeryczne dla obu porównywanych interwencji przez cały okres badania (mediana czasu obserwacji wyniosła 42 miesiące)). Niewielka zmiana względem wartości początkowych w obu ramionach wskazuje na utrzymywanie HRQoL w trakcie stosowania terapii.

Bezpieczeństwo

ABE+HT vs HT (monarchE)

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono wyłącznie w populacji ITT, mediana okresu obserwacji 54 miesiące. Istotne statystycznie różnice na niekorzyść ABE+HT vs HT odnotowano w zakresie:

- zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem 98,4% (ABE + HT) vs 88,9% (HT); OR=7,65 (95% CI: 5,57; 10,51);
- AE o 3. stopniu nasilenia w skali CTCAE ogółem 46,2% (ABE + HT) vs 15,7% (HT); OR=4,62 (95% CI: 4,07; 5,24).

⁴ Zdefiniowany jako czas od randomizacji do momentu stwierdzenia pierwszej wznowy inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie, co zmiana pierwotna, regionalnej wznowy inwazyjnego raka piersi, przerzutów odległych, inwazyjnego raka piersi po stronie przeciwnej do zmiany pierwotnej, drugiego pierwotnego inwazyjnego nowotworu innego niż rak piersi lub zgonu z dowolnej przyczyny

⁵ Zdefiniowany jako czas od zakończenia pierwotnego leczenia nowotworu do momentu stwierdzenia po raz pierwszy przerzutów odległych lub zgonu z dowolnej przyczyny.

W grupie ABE+HT istotnie statystycznie częściej niż w grupie HT występowały biegunka (najczęściej: 83,6% vs 8,7%), neutropenia, zmęczenie, leukopenia, ból brzucha, nudności, niedokrwistość, ból głowy i wymioty, natomiast rzadziej ból stawów i uderzenia gorąca.

Należy zauważyć, że łącznie stosowanie ABE wiązało się z koniecznością dyskontynuacji leczenia w związku ze zdarzeniami niepożądanymi u 315 pacjentów (11,3%), przy czym do głównych przyczyn należały biegunka (5,3%), zmęczenie (2,0%), neutropenie (0,9%) oraz ból brzucha (0,7%).

Największy udział wśród zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania lub redukcji dawki ABE dotyczył biegunki (odpowiednio 19,5% oraz 17,3%) oraz neutropenii (odpowiednio 15,8% oraz 8,1%).

Dodatkowe informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa

Opracowania wtórne

Wnioski płynące z przeglądów systematycznych są spójne z danymi pochodzącymi z badania pierwotnego uwzględnionego w analizie klinicznej. Ponadto autorzy wskazywali, że brak istotnych statystycznie różnic w zakresie OS może być związany z niedostatecznie długim okresem obserwacji badania monarchE.

Ponadto w opracowaniu D'Onofrio 2023 wskazano, iż dodanie ABE do HT prowadziło do wzrostu częstości zdarzeń zatorowo-zakrzepowych. Dodatkowe analizy pacjentów leczonych ABE wykazały, że u pacjentów z wysokim wskaźnikiem masy ciała występuje podwyższone ryzyko wystąpienia ciężkiej zakrzepicy żyłnej 3. stopnia.

ChPL

Wg ChPL produktu leczniczego Verzenios (abemacyklid) do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zakażenia, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, limfopenia, zmniejszenie łaknienia (apetytu), ból głowy, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie.

Ograniczenia

Na niepewność wnioskowania na podstawie przeprowadzonej analizy wpływa otwarty charakter badania monarchE. Istotnym ograniczeniem jest brak dojrzałych danych (niewystarczająco długi okres obserwacji) w zakresie przeżycia całkowitego (OS). Ponadto część populacji ITT (ok. 9%) nie odzwierciedlała populacji określonej we wniosku, w zakresie kryteriów włączenia do programu lekowego.

Dodatkowo nie odnaleziono dowodów efektywności praktycznej ALE w kierunku oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

Pozostałe ograniczenia omówiono w Analizie Weryfikacyjnej (AWA) oraz AKL Wnioskodawcy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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 217 641 zł (3 x 72 547 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.

Ocenę opłacalności przeprowadzono dla porównania ABE+HT vs HT z wykorzystaniem analizy kosztów użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA). W analizach założono dożywni horyzont czasowy (49 lat). Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólną (NFZ i pacjent). W analizie ujęto koszty: leków i ich podania; leków podawanych w stanie IDFS⁶ (ang. background therapy); hospitalizacji, leczenia zdarzeń niepożądanych, najlepszego leczenia podtrzymującego⁷ oraz opieki terminalnej. Uwzględniono stopy dyskontowe 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy dla porównania ABE+HT z HT w wariancie bez RSS: ICUR=165 tys. zł/QALY, a z RSS: ICUR= [redacted] zł/QALY. Wartość ICUR nie przekracza progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Wyniki z perspektywy wspólnej były zbliżone.

Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją, a komparatorem wynosi [redacted] QALY na korzyść interwencji ocenianej.

Wartość progowej ceny zbytu netto leku (przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu opłacalności) oszacowana przez Wnioskodawcę wynosi niezależnie od prezentacji leku (tj. 50, 100 oraz 150 mg) dla wariantu bez RSS [redacted], a z RSS [redacted] zł. Wnioskowana ceny zbytu netto jest [redacted] od oszacowanej wartości progowej.

Zgodnie z analizą wrażliwości Wnioskodawcy:

- deterministyczną – [redacted] Bez uwzględniania RSS do zmiany wnioskowania doszło w scenariuszu zakładającym: 20 letni horyzont (ICUR=305 396 zł/QALY) oraz przyjęcie zanikania efektu leczenia od początku w 3. roku do końca 8. roku (ICUR=302 298 zł/QALY), dla pozostałych ICUR znajdował się w przedziale od 48 287 zł/QALY do 169 942 zł/QALY.
- probabilistyczną – prawdopodobieństwo, że ABE+HT w perspektywie NFZ jest terapią kosztowo opłacalną wynosi [redacted]

Ograniczenia

Główny wpływ na niepewność oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej mają ograniczenia analizy klinicznej, które przekładają się na założenia przyjęte w modelu ekonomicznym.

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

⁶ Leki podawane w stanie IDFS Buprofen; Amoxicillin + Clavulanic Acid (875 mg/125 mg); Amoxicillin; Kwas zoledronowy.

⁷ Najlepsze leczenie podtrzymujące: Oksykodon; Ondansetron; Denosumab; Erytropoetyna; Filgrastym; Rywaroksaban

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 2024 r. poz. 930).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto 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.

Nie zachodzą.

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 w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty: leków, podania leków, kwalifikacji do leczenia oraz monitorowania terapii. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i wspólną (NFZ i pacjent).

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I. oraz [redacted] w II. roku analizy w scenariuszu nowym⁸.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Verzenios (abemacyklid; ABE) spowoduje odpowiednio w I. i II. roku refundacji, wzrost wydatków płatnika o:

- [redacted] wariant z RSS;
- ok. 58,4 mln zł (min. 47,41 mln. zł; max. 63,77 mln. zł) i 162,2 mln zł (min. 129,35 mln zł; max. 176,85 mln. zł) bez RSS.

Wyniki z perspektywy wspólnej były zbliżone.

Koszty refundacji leku Verzenios wyniosą w wariantcie z RSS [redacted]

⁸ Eksperti kliniczni ankietyowani przez Agencję wskazywali liczbę pacjentów u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w zakresie od 400 do 700 osób w I roku i od 1200 do 1500 osób w II roku

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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted content]

Uwagi do programu lekowego

Opisane w AWA.

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.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Włączono cztery najnowsze wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z wczesnym rakiem piersi HR+ i HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu: międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2023, europejskie ESMO 2024, amerykańskie NCCN 2024 oraz ASCO 2024.

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie abemacyklibu w ramach hormonoterapii adjuwantowej u pacjentów z HR+, HER2- wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych z wysokim ryzykiem nawrotu.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono siedem rekomendacji refundacyjnych dotyczących ABE w ocenianym wskazaniu: w tym cztery pozytywne (HAS 2023, NICE 2022, SMC 2022, PBAC 2023), dwie pozytywne warunkowo (CDA-AMC 2024, NCPE 2023) i jedną negatywną (ZIN 2023), a także ocenę G-BA 2022 .

W rekomendacjach pozytywnych i pozytywnych warunkowo zwraca się głównie uwagę na wykazaną w badaniu klinicznym wyższą skuteczność ocenianej technologii w porównaniu z samą terapią HT. Warunki dotyczyły obniżenia ceny leku. W rekomendacji negatywnej wskazuje się natomiast na brak zmiany w przeżyciu całkowitym, poprawie jakości życia oraz prawdopodobnie większym odsetku zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu ABE+HT w porównaniu do samej HT. Ponadto w ocenie G-BA 2022 wskazano na niewielkie dodatkowe korzyści ze stosowania terapii u kobiet w okresie przedmenopauzalnym oraz brak korzyści u mężczyzn i kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę produkt leczniczy Verzenios (abemacyklib; ABE) w ocenianym wskazaniu jest finansowany w [] krajach UE i EFTA (na 30 krajów UE i EFTA), w tym w [] .

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.10.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.1477.2024.19.MKO, PLR.4500.1478.2024.16.MKO, PLR.4500.1479.2024.18.MKO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 50 mg, 70 sztuk, GTIN 05014602500979; Verzenios (abemacyklib), tabletki powlekane 100 mg, 70 sztuk, GTIN 05014602500986 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 2024 r. poz. 930), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 8/2025 z dnia 20 stycznia 2025 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 8/2025 z dnia 20 stycznia 2025 roku w sprawie oceny leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”
2. Raport nr OT.423.1.66.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Verzenios (abemacyklib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” Analiza weryfikacyjna”. Data ukończenia: 8 stycznia 2025 r.