



1 Vezetői összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Verzenios 50 mg 28x** filmtabletta készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék 100%-os támogatását kéri a következő meglévő EÜ100 8/c indikációs ponton.

„Rosszindulatú daganatos betegségek, az adott készítmény alkalmazási előírásában szereplő javallatokban.”

A készítmény hatóanyaga, az abemaciclib L01EF03 ATC-kódú hatóanyag, mely 2022.07.01. óta a emlődaganat indikációkban az EÜ100 67. és EÜ100 8/i4 ponton támogatott.

A **Verzenios 50 mg filmtabletta 28x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Korai emlőrák

A Verzenios endokrin terápiával kombinálva hormonreceptor- (HR) pozitív, humán epidermális növekedésifaktor-receptor 2- (HER2) negatív, nyirokcsomó-pozitív, magas kiújulási kockázatú, korai emlőrákban szenvedő felnőtt betegek adjuváns kezelésére javallott.

Pre- vagy perimenopausában lévő nők esetében az aromatáz-inhibitor endokrin terápiát luteinizáló hormon-releasing hormon- (LHRH) agonistával kell kombinálni.

Előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák

A Verzenios hormonreceptor- (HR)-pozitív, humán epidermális növekedési faktor receptor 2 (HER2)-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban szenvedő nők kezelésére javallott kiindulási endokrin alapú terápiaként alkalmazott aromatáz-inhibitorral vagy fulvesztranttal kombinációban, vagy olyan nőknél, akik előzőleg endokrin terápiában részesültek.

Pre- vagy perimenopausában lévő nők esetében az endokrin terápiát LHRH-agonistával kell kombinálni.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
A klinikai és patológiai jellemzők alapján nagy kiújulási kockázatú HR+, HER2-nyirokcsomó pozitív, korai emlőrákos betegek: 1.kohorsz	Abemaciclib (2x150 mg/nap) + ET 2 évig	ET	Elsődleges vp: IDFS ITT Másodlagos vp:DRFS, IDFS az előre meghat. populációkban, Kiegészítő elemzés: IDFS, DRFS az 1. kohorszban

ET: endokrin terápia, IDFS: invasive disease-free survival, DRFS: distant relapse-free survival

Forrás: Téf saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A HR-pozitív, HER2-negatív, nyirokcsomó pozitív korai emlőrákos betegeknél a sebészeti beavatkozást követően adjuváns kezelésként radioterápiát, kemoterápiát és endokrin terápiát (ET) alkalmaznak. Az endokrin terápia ösztrogén-receptor modulátor vagy aromatáz-inhibitor lehet. A megfelelő kezelés ellenére a betegek 20-30%-ánál a betegség kiújul. A kiújulás kockázatának csökkentésére elsőként alkalmazták a CDK4/6 inhibitor abemaciclibet korai emlőrákban, standard hormonterápiával együtt.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg Magyarországon szisztémás kezelésként a kemoterápiát és endokrin terápiát (ET) alkalmazzák és támogatják.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében az endokrin kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia potenciálisan kuratív lehet.

A pivotális monarchE vizsgálat egy nyílt, randomizált fázis 3-as, multicentrikus vizsgálat volt. Olyan HR+, HER2-, nyirokcsomó pozitív betegeket vizsgáltak, akiknél a klinikai és patológiai jellemzők alapján magas volt a kiújulás kockázata ill. akiknél magas ($\geq 20\%$) volt a Ki-67 index. A klinikopatológiai sajátosságok és Ki-67 index alapján két kohorszt képeztek, az 1. kohorszba kerültek a klinikai és patológiai tulajdonságok alapján magas kiújulási kockázatú

betegek, az ITT populáció 91%-a. A vizsgálatban 5 637 beteget kezeltek. Az elsődleges végpont az invazív betegségmentes túlélés (IDFS) az ITT populációban, a másodlagos végpontok: IDFS a magas Ki-67 populációban, a távoli metasztázismentes túlélés (DRFS), OS, PRO és biztonságossági végpontok.

A 15,5 hónapos követés után végzett második interim analízis, majd a 19 hónapos követési időnél végzett primér elemzés szerint az abemaciclib+ET kezelés szignifikánsan csökkenti az IDFS események kockázatát az ET kezeléssel összehasonlítva. A primér elemzés az IDFS események szignifikáns, 29%-os csökkenését mutatta (HR:0,71, 95% CI 0,58, 0,87; $p<0,001$).

Az utánkövetési (AFU1) elemzéskor a medián követés 27 hónap volt (ekkor a betegek többsége már nem szedett gyógyszert), az IDFS események kockázatának csökkenése fennmaradt (HR:0,70, 95% CI 0,59, 0,82; $p<0,0001$), és a DRFS események kockázata 31% csökkenést mutatott (HR:0,69, 95% CI 0,57, 0,83; $p<0,0001$). A KM görbék elemzése alapján a három éves IDFS- és DRFS arány abszolút javulása 5,4 ill. 4,2% volt. Az abemaciclib alkalmazásának előnye a Ki-67 indextől függetlenül jelentkezett, és a nagy klinikopatológiai kockázatú és magas Ki-67 indexű betegek esetében kifejezettebb volt. A 27 hónapos követés után a becsült OS HR:1,044 (95% CI 0,778, 1,401).

A vizsgálat azt mutatja, hogy a 2 éves abemaciclib + ET kezelés jelentősen csökkenti az IDFS és DRFS események kockázatát, és az előnyös hatás 2 év után is megmarad. Az OS adatok az eddigi elemzésekkig éretlenek. A kezelés tolerálható volt, gyakoribb volt a grade ≥ 3 és súlyos nemkívánatos esemény az abemaciclib karon. A kezelést abbahagyók aránya nagyobb volt, mint a metasztatikus emlőrák abemaciclib kezelésénél.

Az abemaciclib ITT populációban mutatott hatásossága az 1-es kohorszban való hatásosságból adódott.

Az EMA a hatásossági és biztonságossági adatok 5 éves követését és az eredmények bemutatását kérte.

4.2. Relatív hatásosság

A pivotális klinikai vizsgálat az endokrin kezeléssel közvetlenül hasonlítja össze az abemaciclib + endokrin kezelés hatását. A Kérelmező szisztematikus irodalomkutatót végzett, de a releváns indikációban végzett vizsgálatok eltérő betegpopulációkat vontak be és eltérő végpontokat alkalmaztak, így NMA-t nem tudtak végezni, az egyes standard terápiák kockázati csoportokra lebontott eredményei nem állnak rendelkezésre.

A TéF számításai szerint a klinikai vizsgálatból származó adatok alapján az egy invazívbetegség-esemény (azaz rekurrencia, halálozás, kontralaterális emlődaganat vagy második primer invazív daganat kialakulása) elkerüléséhez a minimálisan kezelni szükséges betegszám 3 éves utánkövetésnél 18 beteg ahhoz képest, mintha a betegeket a komparátorral

kezeltük volna (részletesen lásd 2. számú melléklet: A minimálisan szükséges betegszám (MSZB) kiszámítása).

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A pivotális vizsgálat eredményeit használták fel az egészség-gazdaságtani elemzéshez.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

2. táblázat: Az abemaciclib gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	Súly	NTK	Éves terápiás költség
Verzenio 50mg filmtabletta	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	100%	XXX Ft	XXX Ft
Endokrin terápia	-	-	-		-	XXX Ft
Exemestan	DOT-forgalommal súlyozott átlag		XXX Ft	5%	XXX Ft	XXX Ft
Anasztrozol			XXX Ft	15%	XXX Ft	XXX Ft
Letrozol			XXX Ft	75%	XXX Ft	XXX Ft
Tamoxifen	Zitazonium 10 mg tablettá		XXX Ft	5%	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az endokrin terápiával kombinált abemaciclib kezelés alapesetben endokrin terápiával kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 28 napos ciklusokban 49 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, *monarchE* vizsgálat mintáját alapul véve készítették el hormonreceptor- (HR) pozitív, humán epidermális növekedésifaktor-receptor 2- (HER2) negatív, nyirokcsomó-pozitív, magas kiújulási kockázatú, korai emlőrákban szenvedő felnőtt betegek körében.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az adjuváns szakaszban monarchE vizsgálatból, illetve a metasztatikus állapotokban a MONARCH 2-3 vizsgálatokból, az abemaciclibet (utóbbi esetben az abemaciclib és fulvesztrant kombinációját) endokrin terápiával összevető vizsgálatokból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az endokrin terápiával kombinált abemaciklib kezelés esetében többlet-egészségnyereséget (1,03 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az endokrin terápia komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 49 éves időtávon. Ennek megfelelően az endokrin terápiával kombinált abemaciklib terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke (7 427 019 Ft/QALY).

Az endokrin terápiával kombinált abemaciklib terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az invazívbetegség-mentes egészségi állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően az abemaciklib gyógyszer akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke XXX %.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a 2018-as Nemzeti Rákregiszterből származó adatjelentéseket és irodalmi prevalencia adatokat felhasználva készítette el a betegszámbecslését, mely alapján a teljes kezelt betegszám az endokrin terápiával kombinált abemaciklib kezelés esetében (figyelembe véve a rendre 29,4%, 53,0%, 66,3%, 66,6%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére 141, 391, 698 és 998 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az abemaciklib listaáron számított kiszámlázásonkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, az ez alapján számított napi terápiás költsége (napi kétszer 150 mg abemaciklib kezelést figyelembe véve) XXX Ft, a két évig tartó kezelés költsége XXX Ft. A monarchE vizsgálat adatai alapján a betegek 72,2%-a teljesítette a kétéves kezelési időszakot. A komparátor endokrin kezelés esetén terápiás költsége évente XXX Ft (a különféle hatóanyagok felhasználásával súlyozva).

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, az abemaciklib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX, XXX milliárd Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben (ebből tisztán gyógyszerköltség XXX, XXX, XXX, XXX milliárd Ft). A kezelés ráépülő jellegéből fakadóan a bruttó és a nettó költségvetési hatás megegyezik. A Kérelmező szenárióelemzés keretében a költséghatékonysági elemzés elkészítése és a költségvetési hatás számítása során is figyelembe vette a 20%-os termelői ár-arányos gyártói fizetést.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A vizsgálat torzítási kockázatának jellemzésére használt IQWiG-értékelés a jelen szakvélemény összeállításának időpontjában még nem érhető el, emiatt klinikai többletelőny jellemzése nem teljeskörű. A Főosztály ugyanakkor megjegyzi, hogy *monarchE* vizsgált nyílt elrendezése és a vizsgálati protokoll számos módosítása növeli a vizsgálat torzítási kockázatát. A vizsgálók a protokoll-módosítás torzítási kockázatának kiszűrésére statisztika és érzékenységi elemzéseket végeztek.

A teljes túlélési adatok éretlensége bizonytalanságot hordoz. A 2 éves kezelési periódus elhagyása után bizonyított a kiújulás kockázatának mérséklése, de a kezelés hatása a későbbi/késői recidiva gyakoriságára még nem ismert. Az EMA emiatt a hatásossági és biztonságossági adatok 5 éves követését és az eredmények bemutatását javasolta.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb, a költségeket befolyásoló, jól számszerűsíthető és jelentős limitációja a felhasznált gyógyszerköltségek alakulása tekintettel arra, hogy

- az abemaciclib, ribociclib, palbociclib, denosumab, rivaroxaban hatóanyagú gyógyszerek esetén támogatásvolumen-szerződések vannak (vagy a közelmúltban lejárt érvényességű támogatásvolumen-szerződések voltak) érvényben;
- a trastuzumab hatóanyag intravénás beviteli módú formálációja esetén elérhető biohasonló gyógyszer (ugyanakkor a trastuzumab HER2- emlődaganatok kezelésére nem rendelkezik terápiás javallattal);
- a tamoxifen jelen támogatási kérelemmel párhuzamosan folyamatban lévő áremelési kérelmről szóló döntés kimenetele még nem ismert, illetve a modellben szereplő és a Zitazonium 10 mg tabletta alkalmazási előírásában fellelhető adagolás eltér.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további, jól számszerűsíthető, költségeket és egészségnyereséget is érintő, nem jelentős limitációja az abemaciclib iDFS végponton vizsgált relatív hatásosságának hosszú távú alakulása, illetve a terápia megszakítását követően a terápia hatásának kiegyenlítődése.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további, jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget is befolyásoló, nem jelentős limitációja annak időtávja (49 év).

Az egészség-gazdaságtani elemzés további, jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget is befolyásoló limitációja az elemzés célpopulációja és a *monarchE* vizsgálat kezelési szándék szerinti populációja közötti különbség.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további, jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget is befolyásoló, nem jelentős limitációja, hogy az egyes követő terápiákhoz kapcsolódó, életévben kifejezett egészségnyereség-kifizetések nem egyeznek a korábbi társadalombiztosítási támogatási kérelmekben szereplő életév-becslésekkel.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további, jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget is befolyásoló, nem jelentős limitációja, hogy a *monarchE* vizsgálatban felvett, teljes túléléssel kapcsolatos adatok és az elemzésben megtett feltételezések között ellentmondás van.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további, jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget is befolyásoló, nem jelentős limitációja, hogy az abemaciklib iDFS végponton várt relatív hatásosságával kapcsolatban újabb adatok váltak elérhetővé.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további, jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget is befolyásoló, nem jelentős limitációja a követő terápiák megoszlásának alakulása, mely jelen kérelemben nem egyezik a korábbi abemaciklib-kérelmekben megtett becslésekkel.

A betegszámbecsléshez felhasznált, Nemzeti Rákregiszterből származó információk esetén a felhasználnál (2018) frissebb (2019) adatok is elérhetők lettek volna. A frissebb adatforrás a költségvetési hatásra vonatkozó becsléseket befolyásolja.

A számszerűsíthető limitációkat figyelembe véve a TéF alternatív alapeset felállítására tesz javaslatot, mely beállítások mentén a költséghatékonysági eredményeket részletesen a 4.6 fejezet tartalmazza. Az alternatív alapeset alapján elvárható árcsökkentés mértéke meghaladja a Kérelmező által bemutatott alapesetben elvárható árcsökkentést.

8. Nemzetközi kitekintés

Az angol NICE 2022. július 20-án publikált értékelése támogatja az abemaciklib jelen beadványban releváns, a terápiás javallatban is szereplő indikációban való alkalmazását finanszírozást elősegítő megállapodás esetén.

A kanadai CADTH értékelése az abemaciklibről a jelen beadványban releváns, terápiás javallatban is szereplő indikációban jelenleg is folyamatban van, a draft ajánlások publikálása várhatóan 2022. ősze.

Az ír NCPE 2022. május 6-án kelt előértékelésében az abemaciklibet teljes technológiaértékelésre ajánlotta.

A Főosztály által figyelt testületek közül a HAS, IQWIG, SMC, ICER-REVIEW a hatóanyagról a jelen indikációban a szakvélemény lezárásának időpontjáig nem adott ki állásfoglalást, illetve nem áll rendelkezésre információ arról, hogy az értékelés folyamatban van-e.

9. Konklúzió

A készítmény a komparátor endokrin terápiához képest többletelőnyt nyújt, csökkenti a kiújulás kockázatát, ez a hatás a kezelés elhagyása után is legalább még egy évig fennmarad.

A teljes túlélésre és a késői kiújulásra vonatkozó adatok még nem állnak rendelkezésre. A standard terápiák kockázati csoportokra lebontott eredményei nem állnak rendelkezésre.

Az ESMO-MCBS szerint **az abemaciklib nagymértékű** klinikai többletelőnyt nyújt az **endokrin terápia komparátorhoz** viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető **invazív betegségmentes túlélés és távoli kiújulás végpontokon**.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban meghatározott célcsoport esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján az endokrin terápiával kombinált abemaciklib kezelés alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített az endokrin terápia komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján az endokrin terápia komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkenés lehet szükséges az endokrin terápiával kombinált abemaciklib kezelés költséghatékonyságának igazolásához. Az abemaciklib társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- A teljes túlélésre vonatkozó éretlen klinikai vizsgálati adatok;
- Támogatásvolumen-megállapodásokkal elért, ismeretlen mértékű kedvezmény az abemaciklib, ribociklib, palbociklib hatóanyagok árán.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi (teljes túlélésre vonatkozó) adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt a *monarchE* klinikai vizsgálat lezárultával (2029), illetve a többi CDK4/6 gátló korai emlődagánat kezelésében elérhetővé váló klinikai vizsgálati adatainak (és a várhatóan benyújtott támogatási kérelmekben megtett árajánlatok) figyelembevételével.