



Technológia neve	Verzenios 50 mg / 100 mg / 150 mg filmdoboz, 28x
Hatóanyag	abemaciclib
Alkalmazási előírásban szereplő terápiás javallat	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 luteinizáló hormon-releasing hormon- (LHRH)-agonistával kell kombinálni.
Mire vonatkozóan érkezett a kérelem?	új hatóanyagra
Kérelmezett támogatási kategória	kiemelt, indikációhoz kötött támogatás - meglévő támogatott indikáció, egészségügyi rendelkezés megjelölése: EÜ100 67.
Kérelmezett indikáció	EÜ100 67. Hormonreceptor-pozitív, humán epidermális növekedési faktor 2 (HER2)-negatív, lokálisan előre-haladott vagy metasztatikus emlőrákos betegek kezelésére, akik korábban az előrehaladott vagy metasztatikus betegségükre kezelést nem kaptak.
Terápiás szükséglet	A nemzetközi irányelvek ajánlásai szerint az előrehaladott vagy metasztatikus, HR-pozitív, HER2-negatív emlőrákban szenvedő, posztmenopauzális vagy ovárium abláció/szuppresszió átesett premenopauzális betegek elsővonalbeli kezelésére a következő terápiás alternatívák, illetve ezek kombinációja alkalmazható: aromatáz-inhibitorok (anasztrozol, letrozol, exemesztán), CDK 4/6 gátlók (abemaciclib, palbociclib, ribociclib), fulvesztrant, everolimusz, tamoxifen. A lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, HR-pozitív, HER2-negatív emlőrákban szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésére Magyarországon engedélyezett és támogatott CDK 4/6 inhibitorok a következők: - ribociclib - palbociclib A kérelmezett EÜ100 67. indikációs ponton a palbociclib hatóanyag támogatott.
Tudományos bizonyítékok	Az abemaciclib hatásosságát és biztonságosságát több fázis 3 vizsgálat elemzi különböző populációkban, eltérő kombinációkban és vonalisan. A kérelmezett indikáció esetében releváns betegek a MONARCH 3 vizsgálat betegpopulációjának részét képezik. A MONARCH 3 egy multicentrikus, randomizált, kettős vak elrendezésű, placebo kontroll vizsgálat volt, melyben HR-pozitív, HER2-negatív, előrehaladott emlőrákban szenvedő, posztmenopauzában lévő nők körében értékelték az abemaciclib + nem szteroid aromatázgátló (NSAI; anasztrozol vagy letrozol) kombináció hatásosságát és biztonságosságát placebo + NSAI kezeléssel szemben. Elsődleges végpont a vizsgálat által értékelt PFS, másodlagos végpontok az ORR, OS, DoR, klinikai előnyt tapasztalók aránya, tolerálhatóság és a biztonságosság voltak. Elérhető egy publikált indirekt összehasonlítás (Petrelli et al, 2019), melyben a hormonreceptor pozitív metasztatikus emlőrákban szenvedő betegek kezelésére alkalmazott CDK 4/6 gátló kezeléseket értékelő vizsgálatok eredményeit hasonlították össze. Az elemzésben 6 klinikai vizsgálat (PALOMA 2, 3; MONALEESA 2, 3 és MONARCH 2, 3) eredményeit használták fel. A hatásosság tekintetében a PFS-t és az ORR-t vizsgálták.
Terápiás hatás jellege	A MONARCH 3 vizsgálat második adatzárása alapján a kontroll karhoz képest a PFS szignifikánsan magasabb volt az abemaciclib karon (mPFS: 28,18 vs. 14,76 hónap. HR=0.540 [95% CI, 0.418 - 0.698]). Az abemaciclib és a kontroll karon az objektív válaszarány 49,7% vs. 37,0%, a terápiás válasz hossza 27,39 hónap vs. 17,46 hónap, a klinikai előny aránya 79,0% vs. 69,7% volt. A végső PFS analízis idejében az OS adatok éretlenek voltak.



	Petrelli és munkatársai az indirekt összehasonlítás során az alábbi eredményekre jutottak a hatásosság tekintetében (előzetesen endokrin kezelésben nem részesült betegek, a közös komparátor a letrozol monoterápia volt): PFS letrozollal szemben: • palbociklib: hazard ráta (HR) 0,58 (95% CI: 0,46; 0,72), • ribociklib: HR: 0,56 (95% CI: 0,43; 0,72) • abemaciklib: HR: 0,54 (95% CI: 0,41; 0,72) közvetett összevetés: • palbociklib vs. ribociklib: HR: 1,04 (95% CI: 0,73; 1,46) • palbo vs. abema: HR: 1,07 (95% CI 0,71; 1,52) • ribo vs. abema: HR: 1,04 (95% CI: 0,75; 1,54) ORR közvetett összevetés: • palbociklib vs. ribociklib: RR: 0,82 (95% CI 0,6; 1,09) • palbo vs. abema: RR: 0,87 (95% CI: 0,63; 1,19) • ribo vs. abema: RR: 1,06 (95% CI 0,77; 1,47)					
A Kérelmező által választott komparátor	A Kérelmező az abemaciklib + nem szteroid aromatazgatoló (letrozol vagy anasztrozol) kombinációs kezelést hasonlította össze a palbociklib + nem szteroid aromatazgatoló kombinációs terápiával.					
Relatív hatásosság, biztonságosság	A MONARCH 3 vizsgálat eredményei alapján a palbociklib + NSAI kezelés statisztikailag szignifikánsan javította a PFS-t és az ORR-t a placebo + NSAI kezeléshez viszonyítva, így a kombináció hatásos és tolerálható terápiás alternatívának bizonyult a posztmenopauzális, HR+, HER2-, előrehaladott emlőrákban szenvedő betegek első vonalban történő kezelésében. Jelenleg nem áll rendelkezésre közvetlen összehasonlító vizsgálat a CDK4/6 inhibitorok egymáshoz viszonyított hatásosságára vonatkozóan. A Petrelli és munkatársai által publikált tanulmány alapján a hatóanyagokat közvetett módon összehasonlítva nem mutatkozott szignifikáns különbség a PFS és az ORR tekintetében. A Kérelmező bemutatott egy nem publikált szisztematikus irodalmi áttekintést és hálózatos metaanalízist, melyben az abemaciklib+ nem szteroid aromatazgatoló kombinációt és a klinikai gyakorlatban alkalmazott egyéb terápiákat hasonlították össze. A metaanalízis eredménye alátámasztja, hogy a CDK 4/6 inhibitorok és az anasztrozol/letrozol kombináció eredményezte a betegség progressziójának vagy a halálozás kockázatának legnagyobb mértékű, szignifikáns csökkenését az anasztrozol/letrozol monoterápiához (a referencia-kezelés) képest, a többi vizsgált összehasonlító készítménnyel összevetve.					
TéF konklúzió Többlet-egészségnyereség (PFS, progressziómentes túlélés; abemaciklib + NSAI vs. placebo + NSAI)	Bizonyított			Nem kellően alátámasztott		Nincs érdembeli többlet-egészségnyereség, vagy nincs bizonyíték
A Kérelmező által készített gazdasági elemzés típusa	CCA	CMA	CEA	CUA	Irányelvnek nem megfelelő / Nem teljeskörű gazdasági elemzés készült	Nem készült
TéF konklúzió Költség-hatékonyság	Az Kérelmező egészség-gazdaságtani elemzés eredménye alapján az abemaciklib + NSAI kombinációs terápia alacsonyabb költség mellett generál mérsékelt többlet minőségi életévet, így a Kérelmező által bemutatott 35 éves időtávon kalkulált ICER a költség-hatékonysági küszöbérték alatt helyezkedik el. Figyelembe véve azonban az elemzés limitációit, mint a relatív hatásossági adatok, az alkalmazott dózisintenzitás, a					



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi utca 3.
Levél cím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

NYILVÁNOS ÖSSZEFOGLALÓ - Technológia-értékelő Főosztály

	szcenárióelemzés eredményei, valamint az időtávra vonatkozó érzékenységi vizsgálat hiánya, a bemutatott eredmények megítélése korlátokba ütközik.		
A Kérelmező által becsült betegszám	1. év: 46 fő	2. év: 172 fő	3. év: 298 fő
TéF konklúzió Költségvetési hatás	megtakarító	semleges	<u>többletkiadást eredményez</u>
TéF konklúzió HTA Összességében	Az abemaciclib hatóanyag hatásosságát és biztonságosságát a MONARCH 3 klinikai vizsgálatban értékelték a kérelemben megjelölt indikációkban. A vizsgálatokban az abemaciclib kezelési karokon a medián teljes túlélést nem érték el, az adatzárások időpontjában az OS adatok éretlenek. Az abemaciclib NSAI-val történő kombinációs alkalmazása nagyobb mértékű javulást eredményezett a progressziómentes túlélésben a placebo + NSAI kombinációval szemben. A CDK4/6 gátlók terápiás előnye igazolódott a klinikai vizsgálatok során, ugyanakkor annak pontos mértéke nem meghatározott, és eltérő lehet a kezelés vonalásától, az alkalmazott kombinációktól és beteg jellemzőitől függően. Nem áll rendelkezésre megfelelő evidencia a pre- ill. perimenopauzában lévő nők abemaciclib + AI kombinációval történő elsővonalas, továbbá a pre-, peri-, illetve posztmenopauzában lévő nők abemaciclib + fulvesztrant kombinációval történő elsővonalas kezelésére vonatkozóan. Nem áll rendelkezésre direkt összehasonlító vizsgálat a komparátor palbociclib + AI kombinációs kezeléssel szemben. Az egészség-gazdaságtani elemzés eredménye alapján az abemaciclib + NSAI kombinációs terápia alacsonyabb költség mellett generál mérsékelt többlet minőségi életévet. A Kérelmező által bemutatott 35 éves időtávon kalkulált ICER a költség-hatékonysági küszöbérték alatt helyezkedik el. Figyelembe véve azonban a fent említett limitációkat, a bemutatott eredmények megítélése korlátokba ütközik, a költséghatékonyság nem bizonyított. A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet arra, hogy a NEAK adatai alapján jelenleg két készítmény értékelése zajlik az adott terápiás területen.		