



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi utca 3.
Levélcím: 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

Technológia neve	Verzenios 50 mg filmtabletta 28x, Verzenios 100 mg filmtabletta 28x, Verzenios 150 mg filmtabletta 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 8i/4.
Kérelmezett indikáció	EÜ100 8i/4. Lokálisan, lokoregionálisan előrehaladott vagy metasztatikus, hormonreceptor pozitív emlőrákban, tamoxifen és aromatase-gátló - vagy ha a beteg korábban tamoxifent nem kapott, aromatase-gátló - kezelés után bekövetkező progresszió (elváltozások méretének 25%-os növekedése, vagy új góccok megjelenése) esetén.
Terápiás szükséglet	A nemzetközi irányelvek ajánlásai szerint a lokálisan, lokoregionálisan előrehaladott vagy metasztatikus, hormonreceptor pozitív emlőrák tamoxifen / aromatáz-gátló kezelést követő progressziója esetén a következő hatóanyagok ill. kombinációjuk alkalmazható: fulvesztrant, everolimus, tamoxifen, CDK gátlók (abemaciclib, palbociklib, ribociklib), alpelisib, aromatáz inhibitorok (anasztrozol, letrozol, exemesztán). A kérelmezett EÜ100 8i/4. indikációs ponton everolimus, fulvesztrant és palbociklib hatóanyagú készítmények támogatottak.
Tudományos bizonyítékok	A ribociklib hatóanyag hatásosságát és biztonságosságát a MONARCH 3 klinikai vizsgálatban aromatáz-inhibitorral (anasztrozol vagy letrozol) kombinációban vizsgálták AI monoterápiával szemben. Az egészség-gazdaságtani elemzésben megjelölt populációval a MONARCH 2 vizsgálatban fulvesztranttal kombinációban vizsgálták.
Terápiás hatás jellege	Az abemaciclib egy új terápiás csoport képviselője; a ciklin-dependens kináz 4 és 6 szelektív, reverzibilis inhibitora, enzimatisz vizsgálatokban a ciklin D1/CDK4-gyel szemben a legaktívabb. A CDK 4/6 gátlása révén csökkenti a sejtosztódást, úgy, hogy megakadályozza a sejtciklusban a G1-ből az S-fázisba történő átmenetet. A terápia nem kuratív. A MONARCH 2 klinikai vizsgálat eredményei alapján az abemaciclib-kezelés statisztikailag szignifikáns javulást jelent a PFS-ben 7,1 hónappal (16,4; 95% CI: 14,4; 19,3 vs. 9,3; 95% CI: 7,4; 11,4; HR: 0,553; 95% CI: 0,449; 0,681; p<0,001). Publikált formában a 2017-02-14-i adatzárásból származó teljes túlélés adatok érhetőek el, az adatzáráskor az OS-adatok éretlenek. Hivatalos közlemény alapján a frissített teljes túlélésadatok elérhetővé fognak válni. A kezelés biztonságosan alkalmazható.
A Kérelmező által választott komparátor	palbociklib+fulvesztrant kombináció
Relatív hatásosság, biztonságosság	A direkt összehasonlító vizsgálatokból származó eredmények nélkül az kombinációk összevetése (PAL-FUL vs. ABE-FUL) szisztematikus irodalomkutatót követő hálózatos metaanalízissel történt. Az eredmények alapján a két kombináció hasonló betegpopulációban hatásosabb, mint a fulvesztrant monoterápia, illetve a két kombináció hatásossága szignifikáns mértékben nem tért el.



	Az adatok felhasználhatóságát korlátozza, hogy a betegpopuláció heterogén, a teljes túlélés adatok éretlenek és a nem lehetett összevetést végezni a mellékhatások és az életminőség alapján. Az ESO-ESMO 2018-ban megjelent ajánlása tartalmazza a CDK 4/6 gátló + AI vagy fulvesztrant kombinációkat, lehetséges első és másodvonalas kezelésként egyaránt. Az ESMO ajánlás alapján a pre- és perimenopauzális státusz esetén az ováriumbablációt vagy hormonszupressziót követően a posztmenopauzás kezelési lehetőségek közül javallot választani. Az NCCN rekurrens vagy metasztatikus hormon-receptor pozitív emlődaganatok szisztémás kezelésének preferált kezelési lehetőségei között említi a CDK4/6 gátló+aromatáz-inhibitor vagy fulvesztrant terápiákat, 1A kategóriájú besorolással.					
TéF konklúzió Többlet-egészségnyereség (PFS-abemaciclib+fulvesztrant vs. placebo + fulvesztrant)	<u>Bizonyított</u>			Nem kellően alátámasztott		Nincs érdembeli többlet-egészségnyereség, vagy nincs bizonyíték
A Kérelmező által készített gazdasági elemzés típusa	CCA	CMA	CEA	<u>CUA</u>	Irányelvnek nem megfelelő / Nem teljeskörű gazdasági elemzés készült	Nem készült
TéF konklúzió Költség-hatékonyság	A klinikai vizsgálatban az a többlet egészségnyereség a fulvesztrant monoterápiával szemben igazolódott. Az egészség-gazdaságtani elemzéshez hálózatos metanalízisből származó eredményeket használták fel. Az abemaciclib+fulvesztrant kombináció költség-hatékonysága nem megalapozott, a palbociklib+fulvesztrant kombinációval szemben alacsonyabb áron kevesebb QALY-t eredményezett. A többlet-egészségnyereséget nem generál a kérelmezett kombináció					
A Kérelmező által becsült betegszám (aktív kar)	1. év: 36 fő			2. év: 77 fő		3. év: 91 fő
TéF konklúzió Költségvetési hatás	<u>megtakarító</u>			semleges		többletkiadást eredményez
TéF konklúzió HTA Összességében	A MONARCH 2 klinikai vizsgálat legfrissebb publikációjából származó teljes túlélés-adatok éretlenek, a medián progressziómentes túlélés alapján a teljes betegpopulációban az abemaciclib+fulvesztrant kezelés hatására csökkent a betegség progrediálásának és a halálozásnak a kockázata fulvesztrant monoterápiával szemben, amelynek mértéke statisztikailag szignifikáns. Az egyes alcsoportelemzések eredményei egységesek a teljes populáció eredményeivel. A készítmény fulvesztranttal együttesen alkalmazva eddig nem tapasztalt biztonságossági aggályokat nem vet fel. A CDK4/6 gátlók terápiás előnye igazolódott a klinikai vizsgálatok során, ugyanakkor annak pontos mértéke nem meghatározott, és eltérő lehet a kezelés vonalosságától, az alkalmazott kombinációktól és beteg jellemzőitől függően. A CDK4/6 gátlók helye a terápiás algoritmusban bizonytalan. A Kérelmező bemutatta elemzése limitációit, melyek legnagyobb mértékben az éretlen OS adatokból származnak, nemcsak a MONARCH 2 esetében, hanem az NMA során beválogatott vizsgálatok esetén is. Az NMA eredményei további bizonytalanságot hordoznak az eltérő betegpopulációkból kifolyólag. A Kérelmező által bemutatott elemzés alapján a kérelmezett készítmény az elsődleges komparátorral szemben alacsonyabb áron kevesebb QALY-t eredményezett, a költséghatékonyság nem bizonyított. A költségvetési hatás során bemutatott megtakarítás helye kérdéses.					