

## Abemaciklib (Verzenios) v kombinácii s tamoxifénom alebo inhibítormi aromatázy na adjuvantnú liečbu pacientov s včasným HR+/HER2- karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a vysokým rizikom recidívy projektový protokol

**Typ projektu:** Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 26359/26358/26357; ATC skupina: L01EF03; ŠÚKL kód: 0226D/228D/230D).

**Zadávatel:** Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 15.01.2023\*

**Vedúci projektu:** Daniel Kozák, M.Sc.

**Tím projektu:** Mgr. Ivan Piovarči, PhD., MUDr. Matej Palenčár

\* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 7, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo abemaciklib (Verzenios) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 07.09.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 08.09.2022), t.j. termín 15.01.2023

### Upozornenie pre pacienta!

Liek Verzenios aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Verzenios je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Verzenios zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 14.01.2023** na webovom sídle inštitútu ([www.niho.sk](http://www.niho.sk)). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26359>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Verzenios. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

### Problematika:

Karcinóm prsníka (BC) je celosvetovo aj na Slovensku najčastejším nádorovým ochorením u žien. Rovnako je aj najčastejšou príčinou úmrtia na onkologické ochorenie u žien.

Na základe molekulárnej charakteristiky existujú štyri hlavné podtypy karcinómu prsníka definované podľa prítomnosti hormonálnych receptorov (HR) a receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER2). HR+/HER2- BC je zastúpený väčšinovo – až v približne 73 % prípadoch. Včasný karcinóm prsníka (EBC) sa označuje karcinóm ktorý sa ešte nerozšíril do lymfatických uzlín v podpazuší tiež sa označuje ako štádium 0-IIA karcinómu prsníka. Pokiaľ sa ochorenie zachytí včas, je vyliečiteľné s veľmi dobrou prognózou. Väčšina pacientov s BC v I. štádiu prežíva 5 rokov od stanovenia diagnózy (99,1 %). S agresivitou nádoru sa šanca na 5-ročné prežívanie výrazne znižuje. V III. (lokálne pokročilý BC) a IV. (metastatický BC) štádiu je 5-ročné prežívanie pacientov 86,1 % resp. 30 %. Napriek tomu, že 5-ročná pravdepodobnosť prežitia dosahuje u včasných štádií karcinómu prsníka 86 % - 99 %, k rekurencii ochorenia dochádza v časovom horizonte 5 rokov u cca 10 % a v časovom horizonte 10 rokov až u cca 20 % pacientok. Liečba EBC má kuratívny potenciál a hlavná úloha adjuvantnej liečby je znížiť riziko rekurencie pacientov po operácií.

Liečivo abemaciclib (liek Verzenios) je určené pre pacientov s včasným HR+/HER2- karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a vysokým rizikom recidívy. EMA<sup>1</sup> schválila použitie lieku Verzenios v krajinách Európskej únie v predmetnej indikácii 1.4.2022 (marketing authorisation). Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku Verzenios do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 31.8.2022 a žiada o registráciu 3 typov balenia veľkosti 42 tabliet x 150/100/50 mg. Balenie obsahuje filmom obalené tablety na perorálne použitie. Držiteľ registrácie žiada o indikáciu abemaciclibu v kombinácii s endokrinnou terapiou (ET).

### Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie ministerstva vo veci kategorizácie. Podklad bude pozostávať z jedného hodnotenia.

### Výskumné otázky:

1. Je liečivo abemaciclib (liek Verzenios) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii so včasným HR+/HER2- karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a vysokým rizikom recidívy účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo abemaciclib (liek Verzenios) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva abemaciclib (liek Verzenios)?

---

<sup>1</sup> EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacienti s včasným karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov (HR+) a negativitou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (HER2) s pozitívnymi uzlinami a vysokým rizikom recidívy</li> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: C50.-</li> <li>• MeSH<sup>3</sup>: Breast Neoplasms</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abemaciclib je indikovaný na adjuvantnú liečbu v kombinácií s endokrinnou terapiou dospelých pacientov so včasným karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR), negatívnym na receptor 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2), s pozitívnymi uzlinami a s vysokým rizikom recidívy. Vysoké riziko recidívy je definované klinickými a patologickými znakmi: buď <math>\geq 4</math> pALN, alebo 1 - 3 pALN a aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: veľkosť nádoru <math>\geq 5</math> cm alebo histologický stupeň 3.</li> <li>• U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná terapia kombinovať s agonistom LHRH.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• v kombinácii s endokrinnou liečbou tamoxifénom, alebo inhibítormi aromatázy na adjuvantnú liečbu pacientov (žien aj mužov) s včasnými štádiami HR+/HER2-karcinómu prsníka s pozitívnymi uzlinami a s vysokým rizikom recidívy. Vysoké riziko recidívy je definované klinickými a patologickými znakmi: buď <math>\geq 4</math> pALN, alebo 1 - 3 pALN a aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: veľkosť nádoru <math>\geq 5</math> cm alebo histologický stupeň 3. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pokiaľ nedôjde k recidíve ochorenia, je adjuvantná liečba abemaciclibom hrazená na obdobie dvoch rokov.</li> </ul> </li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).</li> </ul> <p>DR neuvádza, že by hrazená liečba mala podliehať súhlasu zdravotnej poisťovne</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Abemaciclib</b> je silný a selektívny inhibítory cyklín-dependentných kináz 4 a 6 (CDK4 a CDK6). Abemaciclib zabraňuje fosforylácii proteínu retinoblastómu a blokuje progresiu bunkového cyklu z G1 na S-fázu bunkového delenia, čo má viesť k potlačaniu rastu nádoru. Používa sa v kombinácií s endokrinnou terapiou. Odporúčaná dávka abemaciclibu je 150 mg 2x denne. Pri vysokej miere nežiaducich účinkov sa môže znížiť dávkovanie na 100 mg 2x denne alebo 50 mg 2x denne. Liek sa má užívať nepretržite počas dvoch rokov alebo dovtedy, kým nedôjde k recidíve ochorenia alebo neprijateľnej toxicite.</li> </ul> <p><b>Endokrinná terapia:</b> ET, s ktorou je abemaciclib indikovaný môže byť tamoxifén, alebo niektorý z inhibítorov aromatázy (letrozol, anastrozol, exemestán)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tamoxifén</b> je inhibítory estrogénu. Vo všeobecnosti sa dávka tamoxifénu pohybuje medzi 20 – 40 mg tamoxifénu denne.</li> <li>• <b>Letrozol</b> je nesteroidový inhibítory aromatázy. Odporúčaná dávka letrozolu je 2,5 mg jedenkrát denne.</li> <li>• <b>Anastrozol</b> je nesteroidový inhibítory aromatázy. Odporúčaná dávka anastrozolu je jedna 1 mg tableta jedenkrát denne.</li> <li>• <b>Exemestán</b> je ireverzibilný steroidný inhibítory aromatázy, štruktúrou podobný prirodzenému substrátu androstendiónu. Odporúčaná dávka exemestánu je jedna 25 mg tableta užívaná perorálne jedenkrát denne pokiaľ možno po jedle.</li> </ul>

<sup>2</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

<sup>3</sup> Medical Subject Headings; nadpisy medicínskych pojmov; slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pri adjuvantnom a dlhodobom adjuvantnom používaní sa má endokrinná liečba pokračovať buď 5 rokov, alebo do recidívy nádoru, podľa toho, čo nastane skôr. Pri adjuvantnom používaní možno tiež zvážiť sekvenčný plán liečby (IA 2 roky, potom tamoxifén 3 roky)</li> </ul> <p>MeSH: abemaciclib, tamoxifen, letrozole, anastrozole, exemestane</p>
Komparátor (z angl. <b>Control</b> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endokrinná terapia a teda tamoxifén, alebo inhibítory aromatázy (letrozol, anastrozol, exemestán).</li> </ul> <p>MeSH: tamoxifen, letrozole, anastrozole, exemestane</p>
Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS</b> (overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>IDFS</b> (invasive disease-free survival; prežívania bez invazívneho ochorenia)</li> <li><b>DRFS</b> (distant relapse-free survival; prežívanie bez vzdialených relapsov)</li> </ul> <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>HRQoL</b> (health related quality of life; kvalita života spojená so zdravotným stavom) meraná cez EORTC QLQ-C30<sup>4</sup> a EQ-5D-3L</li> </ul> <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events)</li> <li>Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events).</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p>

<sup>4</sup> EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; dotazník má 30 otázok).

## Metodický postup

### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO a odporúčania UpToDate
- Súhrne charakteristiky liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL<sup>5</sup>)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC<sup>6</sup>, IQWiG<sup>7</sup>, CADTH<sup>8</sup>, HAS<sup>9</sup>, ZIN<sup>10</sup>)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

### Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

---

<sup>5</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>6</sup> [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

<sup>7</sup> [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

<sup>8</sup> [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

<sup>9</sup> [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

<sup>10</sup> [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

## **Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:**

### **Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

### **Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?**

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

### **Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?**

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.