

Liečivo abemaciclib (liek Verzenios) v kombinácii s fulvestrantom v 1. a 2. línií liečby u pacientiek s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka so skorým nástupom relapsu alebo progresie ochorenia s predchádzajúcou endokrinnou terapiou
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 16.01.2023*

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 abemaciclib (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). **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. Pokročilý karcinóm prsníka (pBC) zahŕňa neoperovateľný lokálne pokročilý karcinóm (podskupina pBC) a metastatický karcinóm (mBC; IV. štádium) so sekundárnym rozsevom do kostí, pľúc alebo pečene. Viac ako dve tretiny pBC tvorí práve HR+/HER2- BC. Relatívne 5-ročné prežívanie pacientok s HR+/HER2- pBC je v štádiu III 90,1 % s klesajúcim trendom vo IV. štádiu (31,9 %). pBC je v súčasnosti nevyliciteľné ochorenie. Existujúca nekuratívna liečba sa preto zameriava na zvýšenie kvality života predĺžením celkového prežívania a predĺžením doby do progresie ochorenia.

Liečivo abemaciklib (liek Verzenios) liečby je určené u pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka v 1. a 2. línii so skorým nástupom relapsu alebo progresie ochorenia s predchádzajúcou endokrinnou terapiou. EMA¹ schválila použitie lieku Verzenios v krajinách Európskej únie v predmetnej indikácii 26.9.2018 (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 abemaciklibu 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 abemaciklib (liek Verzenios) v kombinácii s fulvestrantom v 1. a 2. línii liečby u pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka so skorým nástupom relapsu alebo progresie ochorenia s predchádzajúcou endokrinnou terapiou účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky? Spĺňa liečivo abemaciklib (liek Verzenios) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
2. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva abemaciklib (liek Verzenios)?

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacientky s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim HR+/HER2- karcinómom prsníka, so skorým nástupom relapsu alebo progresie ochorenia s predchádzajúcou endokrinnou terapiou • MKCH-10²: C50.- • MeSH³: Breast Neoplasms <p>Populácia podľa EMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abemaciclib je indikovaný na liečbu žien s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) a negatívnym na receptor 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2) v kombinácii s inhibítorom aromatázy alebo fulvestrantom ako počiatočnou endokrinnou liečbou alebo u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu • U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná terapia kombinovať s agonistom LHRH. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na liečbu žien s lokálne pokročilým/metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka v kombinácii s fulvestrantom v prvej línii liečby u pacientok, u ktorých došlo k relapsu, alebo progresii ochorenia počas, alebo do 12 mesiacov po ukončení (neo)adjuvantnej endokrinnnej liečby, alebo u pacientok, u ktorých došlo k progresii ochorenia po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe lokálne pokročilého/metastatického ochorenia • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ). <p>DR neuvádza, že by hraená liečba mala podliehať súhlasu zdravotnej poisťovne</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Abemaciclib je silný a selektívny inhibítor 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 potláčaniu rastu nádoru. Používa sa v kombinácii 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 dovtedy, kým nedôjde k recidíve ochorenia alebo neprijateľnej toxicite. • Fulvestrant je kompetitívny antagonist estrogénového receptora (ER) s afinitou porovnateľnou s estradiolom. Fulvestrant blokuje trofický účinok estrogénov bez akejkoľvek čiastočnej agonistickej (estrogénu podobnej) aktivity. Mechanizmus účinku je spojený s potlačením hladín proteínu estrogénového receptora. Odporúčaná dávka je 500 mg v jednodesačných intervaloch s ďalšou 500 mg dávkou podanou dva týždne po začiatkovej dávke v injekčnej forme do vnútra svalu (gluteálna oblasť) <p>MeSH: abemaciclib, fulvestrant</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fulvestrant <p>MeSH: fulvestrant</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (invasive disease-free survival; prežívania bez invázivného ochorenia) <p>Kvalita života</p>

² Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

³ Medical Subject Headings; nadpisy medicínskych pojmov; slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach

	<ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (health related quality of life; kvalita života spojená so zdravotným stavom) meraná cez EORTC QLQ-C30⁴ a EQ-5D-3L <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"> • Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events) • Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events). <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2. <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. S tudy design)	
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>

⁴ 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, SÚKL⁵)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁶, IQWiG⁷, CADTH⁸, HAS⁹, ZIN¹⁰)
- 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.

⁵ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁶ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

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

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

⁹ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹⁰ [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 klávať zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.