

## Palbociklib na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka v kombinácii s fulvestrantom po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe

### projektový protokol

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

(Číslo žiadosti: 26125, 26124, resp. 26126; ATC skupina: L01XE33; ŠÚKL kód: 3697D, 3695D, resp. 3693D).

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

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 14.12.2022\*

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

**Tím projektu:** Mgr. Lukáš Šeliga, 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 palbociklib (IBRANCE) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 06.08.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 07.08.2022), t.j. termín 14.12.2022.

### Upozornenie pre pacienta!

Liek Ibrance aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Ibrance je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Ibrance zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 14.12.2022** 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/26125>,  
<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26124>,  
<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26126>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Ibrance. 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 (ďalej len KP) 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 (ďalej len HR) a receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (ďalej len HER2). HR+/HER2- KP je zastúpený väčšinou – až v približne 73% prípadov. Pokročilý karcinóm prsníka (ďalej len pKP) zahŕňa neoperovateľný lokálne pokročilý karcinóm (časť pacientov v III. štádiu) a metastatický karcinóm (ďalej len mKP; IV. štádium) so sekundárnym rozsevom do kostí, pľúc alebo pečene. Relatívne 5-ročné prežívanie pacientiek s HR+/HER2- KP je v III. štádiu 90,1% s klesajúcim trendom v IV. štádiu, kde je 31,9%. pKP 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 palbociklib (liek IBRANCE) je určený na liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho KP pozitívneho na HR a negatívneho na prítomnosť receptora pre HER2:

- v kombinácii s inhibítorom aromatáz,
- v kombinácii s fulvestrantom u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu.

U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa musí endokrinná liečba kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (luteinizing hormone-releasing hormone, ďalej len LHRH). EMA<sup>1</sup> schválila použitie lieku IBRANCE v krajinách Európskej únie 9.11.2016 (marketing authorisation). Držiteľ registrácie žiada o zaradenie lieku IBRANCE do slovenského kategorizačného zoznamu liekov v indikácii pre ženy s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim HR+/HER2- KP pre liečbu palbociklibom v kombinácii s fulvestrantom u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu.

### 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 palbociklib (liek IBRANCE) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s HR+/HER2- pokročilým karcinómom prsníka účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce účinky?
2. Spĺňa liečivo palbociklib (liek IBRANCE) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva palbociklib (liek IBRANCE)?

---

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

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia – palbociklib v kombinácii s inhibítorom aromatázy

Populácia (z angl. Population)	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ženy s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s pozitivitou HR a negativitou receptora HER2 [HR+/HER2- pKP], ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu.</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>• Pacienti s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka pozitívneho na HR a negatívneho na prítomnosť receptora pre HER2.</li> <li>• U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa musí endokrinná liečba kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ženy s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim KP s pozitivitou HR a negativitou receptora pre HER2 v kombinácii s fulvestrantom u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu</li> <li>• U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa musí endokrinná liečba kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH).</li> <li>• Preskripčné obmedzenie: ONK</li> </ul>
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Palbociklib</b> je vysoko selektívny reverzibilný inhibítor cyklín-dependentných kináz 4 a 6 (ďalej len CDK4/6). Cyklín D1 a CDK4/6 sú súčasťou viacerých signálnych dráh, ktoré vedú k proliferácii buniek.</li> <li>• Palbociklib sa užíva v tabletovej forme perorálne jedenkrát denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby (schéma 3/1), aby sa zavŕšil úplný 28-dňový cyklus.</li> <li>• Držiteľ registrácie žiada o kategorizáciu liečiva <b>v kombinácii s fulvestrantom</b></li> </ul> <p>MeSH: palbociclib</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fulvestrant</b> je blokátor estrogénov, ktorý sa využíva na liečenie pokročilého karcinómu prsníka v prvej línii liečby.</li> </ul> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov pokročilého karcinómu prsníka na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: letrozole</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p>Morbidita</p>

<sup>2</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

<sup>3</sup> [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b> (progression free survival; prežívanie bez progresie)</li> <li>• <b>ORR</b> (objective response rate; miera objektívnej odpovede)</li> </ul> <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> merané cez EQ-5D<sup>4</sup>, EORTC QLQ-C30<sup>5</sup> a EORTC QLQ-BR23<sup>6</sup>.</li> </ul> <p><b>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</b></p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5</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 porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálne-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

<sup>4</sup> EQ-5D = dotazník, ktorým sa meria kvalita života vyvinutý firmou EuroQoL; dotazník má 5 otázok (z angl. Euro Quality of Life).

<sup>5</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).

<sup>6</sup> EORTC QLQ-BR23 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s karcinómom prsníka (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer Module; dotazník má 23 otázok).

## Metodický postup

### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA<sup>7</sup>-ESMO a odporúčania UpToDate
- Súhrne charakteristiky liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu 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>8</sup>)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC<sup>9</sup>, IQWiG<sup>10</sup>, CADTH<sup>11</sup>, HAS<sup>12</sup>, ZIN<sup>13</sup>)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu 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)
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

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

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

---

<sup>7</sup> [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

<sup>8</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>9</sup> [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

<sup>10</sup> [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

<sup>11</sup> [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

<sup>12</sup> [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

<sup>13</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 klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.