

Liečivo abemaciclib (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

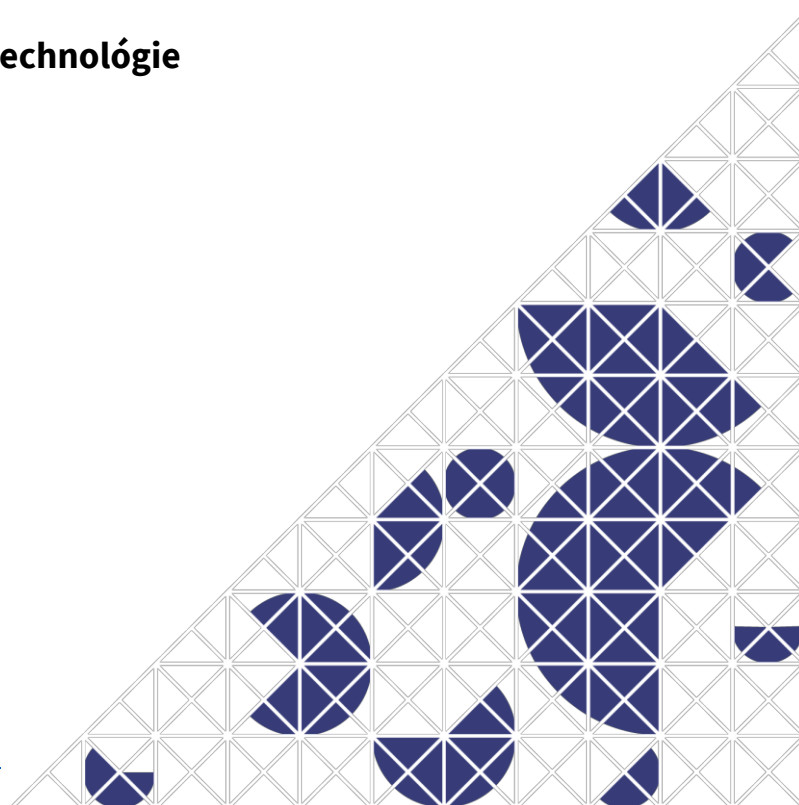
Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:26359
26358
26357**ATC skupina:**

L01EF03

ŠÚKL kód:0226D
0228D
0230D**Publikované dňa:**

16.3.2023

Link:<https://niho.sk/publikovane-projekty/>

INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <http://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 18C/2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritéria	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky.....	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	13
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	13
3. Úvod	15
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	15
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie	23
4. Hodnotenie klinického prínosu	26
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	26
4.2. Klinická účinnosť.....	27
4.3. Bezpečnosť.....	31
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	34
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	36
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	36
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	36
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	48
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	50
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	52
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	52
6.2. Základný scenár predložený DR	52
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	53
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	57
7.1. Etická analýza	57
7.2. Organizačné aspekty	58
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	58
7.4. Právne aspekty.....	59
8. Zdroje	61
9. Apendix	64
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	64
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	64
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	69
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	73
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	74

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria – abemaciclib 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	10
Tabuľka 2: Výpočet populácie pacientok vhodných na prvolíniovú liečbu liekom Verzenios v skorej progresii podľa DR.....	17
Tabuľka 3: Výpočet populácie pacientiek vhodných na druholíniovú liečbu liekom Verzenios podľa DR	18
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	27
Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie MONARCH 2 v ukazovateli mortalita.....	29
Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie MONARCH 2 v ukazovateli morbidita	29
Tabuľka 7: Rozdiel zmeny od základnej hodnoty pre obe ramená z klinickej štúdie MONARCH 2 merané dotazníkmi EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-B23 štatisticky významné vstupy.....	30
Tabuľka 8: Výsledky klinickej štúdie MONARCH 3 v ukazovateli morbidita	30
Tabuľka 9: Rozdiel zmeny od základnej hodnoty pre obe ramená z klinickej štúdie MONARCH plus merané dotazníkmi EORTC QLQ-C30 pre štatisticky významné vstupy.	30
Tabuľka 10: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS	41
Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS	43
Tabuľka 12: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli ToT.....	45
Tabuľka 13: Hodnoty utilít v DR a NIHO scenári	46
Tabuľka 14: Zastúpenie následných liečob v PPS stave.....	47
Tabuľka 15: Výsledky základného scenára predloženého DR	48
Tabuľka 16: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	49
Tabuľka 17: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	50
Tabuľka 18: Odhadované počty liečených pacientok podľa DR	52
Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	53
Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	53
Tabuľka 21: Výpočet výnimkových pacientok na rok 2022 podľa NIHO	54
Tabuľka 22: Odhadované počty liečených pacientok podľa NIHO	54
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – rozpočítané na roky	54
Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – rozpočítané na obdobia.....	55

Obrázky

Obrázok 1: Nežiadúce účinky v klinickej štúdi MONARCH 2.....	32
Obrázok 2: Nežiadúce účinky v klinickej štúdi MONARCH plus.....	33
Obrázok 3 Modelové krivky OS spolu s mortalitou žien pre všeobecnú populáciu na SR od veku 60 rokov.....	37
Obrázok 4 Modelové krivky PFS pomocou FP NMA spolu s KM dátami	39
Obrázok 5 Modelové krivky OS pomocou FP NMA spolu s KM dátami.....	40
Obrázok 6 Parametrizácie OS pre A + F s KM dátami.....	40
Obrázok 7 Parametrizácie OS pre F s KM dátami	41
Obrázok 8 Parametrizácie PFS pre A + F s KM dátami, upravené o cenzúru, vyhodnotené vykonávateľom klinickej štúdie	42
Obrázok 9 Parametrizácie PFS pre F s KM dátami, upravené o cenzúru, vyhodnotené vykonávateľom klinickej štúdie	42
Obrázok 10 Kalibrácia ToT pre A + F a F s KM dátami	44
Obrázok 11 Parametrizácie ToT pre A + F s KM dátami	44
Obrázok 12 Parametrizácie ToT pre F s KM dátami.....	45

Použité skratky

A	abemaciklib
ABC	pokročilý karcinóm prsníka (z angl. advanced breast cancer)
AE	nežiaduce účinky
AIC	Aikakeho informačné kritérium
AJCC	American joint committee cancer
ASCO	americká spoločnosť klinickej onkológie
ATC	anatomická terapeutická chemikália (z angl. anatomical therapeutic chemical)
BC	karcinóm prsníka
BIC	Bayesovo informačné kritérium
BRCA1/2	BReast CAncer tumor supresorové gény
BSA	povrch tela (z angl. body surface area)
BSC	najlepšia podporná liečba (z angl. best supporting care)
CDK	ciklín závislá kináza
ChT	chemoterapia
CI	konfidenčný interval
CNS	centrálne nervová sústava
CT	výpočtová tomografia
DR	držiteľ registrácie
DSA	deterministická analýza senzitivity
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European medical agency)
EORTC	dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov
EQ-5D	5-dimenzionálny dotazník QuroQoL skupiny (z angl. 5-dimension EuroQol group Questionnaire)
ER	estrogénový receptor
ESMO-MCBS	ESMO Škála veľkosti klinického benefitu
ET	endokrinná terapia
FISH	fluorescenčná in-situ hybridizácia
HER2	receptor 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor
HR	pomer hazardov (z angl. hazard ratio)
HR+	hormonálny receptor
HRQoL	kvalita života spojená so zdravotným stavom
HTA	health technology assessment
IA	inhibítory aromatázy
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. incremental cost-utility ratio)
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
ITT	úmysel liečiť
KM	Kaplan-Meierove
LABC	lokálne pokročilý karcinóm prsníka
LHRH	hormón uvoľňujúci luteinizačný hormón
LY	roky života
MeSH	nadpisy medicínskych pojmov (z angl. Medical Subject Headings)
MKCH - 10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MRI	zobrazovanie magnetickou rezonanciou
MZ	Ministerstvo zdravotníctva
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Sieťová meta-analýza
ONK	onkológ
OS	celkové prežívanie
OZ	Občianske združenie
pALN	pozitívne axilárne lymfatické uzliny
pALN	proximálne auxiliárne lymfatické uzliny
PET	pozitronová emisná tomografia
PFS	prežívanie bez progresie
PgR	progesterónový receptor

PPS	prežívanie po progresii
PSA	pravdepodobnostná analýza senzitivity
PSM	model rozdeleného prežívania (z angl. partioned survival model)
QALY	kvalitné roky života
RCT	randomizované kontrolované štúdie
RTG	röntgenové vyšetrenie
SOS	Slovenská onkologická spoločnosť
SPC	súhrn charakteristických vlastností liekov
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TMN	tumor, uzlina, metastáza
TTD	čas do prerušenia
VTE	Venózný tromboembolizmus
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	World Health Organisation
ZKL	zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku 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, **pokiaľ**:
 - nebude upravené indikačné obmedzenie tak, že liečba bude hradená iba pacientkam s lokálne pokročilým neoperovateľným karcinómom, a zároveň
 - držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ eur za všetky požadované sily balenia, čo zodpovedá ■■■ % zľavy voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 207,02 eur.. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z..

Aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. Odporúčame preto požadovať od držiteľa registrácie (DR) zľavu aspoň vo výške ■■■ z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za všetky požadované sily balenia na úrovni ■■■ eur. Neistota vyplýva predovšetkým zo spojeného proporcionálneho modelovania a nepreskúmania podskupiny pacientov dostávajúcich nižšiu dávku abemaciklibu.

- **Odporúčame zvážiť v rámci indikačného obmedzenia:**
 - doplniť vetu „Liečba abemaciklibom v kombinácii s fulvestrantom podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“,
 - doplniť vetu „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0-2.“
 - Upraviť indikačného obmedzenie tak, že liečba nebude hradená pacientkam s lokálne pokročilým karcinómom bez ohľadu na jeho operovateľnosť.

Odôvodnenie

- **Karcinóm prsníka (BC) je celosvetovo najčastejším nádorovým ochorením u žien a aj najčastejšou príčinou úmrtia žien v súvislosti s onkologickým ochorením.** Metastatický karcinóm prsníka sa považuje za nevyliciteľný, pacientky sú liečené nekuratívnu liečbou. Nástup ochorenia je spájaný s výrazne zhoršenou kvalitou života a vytvára psychickú záťaž nielen na pacientky, ale aj blízkych, ktorí sa ich snažia podporovať a pomáhať im.

Klinický odborník, patientska organizácia OZ Amazonky a Slovenská onkologická spoločnosť by privítali kategorizáciu všetkých CDK4/6 inhibítorov, čím by sa zmenšila frustrácia s administratívou vybavovania výnimiek na liečivo, ktoré sa v zahraničí používa ako štandard liečby, a bolo by prístupnejšie väčšiemu počtu pacientok.

- **V súlade s hodnotením SÚKL NIHO odporúča zmenu indikačného obmedzenia tak, aby liečba bola hradená iba pacientkam s lokálne pokročilým neoperovateľným karcinómom,** keďže štúdie MONARCH 2 a MONARCH plus nezahŕňali pacientky s lokálne pokročilým operovateľným karcinómom.
- **NIHO navrhuje zvážiť úpravu indikačného obmedzenia tak, aby liečba:**
 - **bola hradená pacientkam v celkovom zdravotnom stave v skóre ECOG 0-2,** nakoľko klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Verzenios sú dostupné iba pre pacientky s ECOG skóre 0-2, keďže len tieto pacientky boli zahrnuté v štúdiách MONARCH 2 a MONARCH plus.
 - **nebola hradená pacientkam s lokálne pokročilým nemetastatickým karcinómom bez ohľadu na jeho operovateľnosť.** Tieto pacientky boli v klinických štúdiách zastúpené vo výrazne malej miere (n = 18 (2,7 %) v MONARCH 2 a n = 15 (5,2 %) v MONARCH plus) a prínos liečby nie je pre túto skupinu preukázaný.

- **Pridanie abemaciclibu (A) k fulvestrantu (F) preukázalo v klinických štúdiách MONARCH 2 a MONARCH plus v ukazovateľoch mortalita a morbidita klinicky relevantné a štatisticky významné rozdiely. Kvalita života nebola štatisticky významne zmenená. Bezpečnostný profil kombinácie A + F bol v porovnaní s monoterapiou F manažovateľný, častejšie nežiaduce účinky pri A+F boli najmä hnačky a neutropénia.**
 - **Kombinácia A + F preukázala štatisticky signifikantné zlepšenie v mortalite** (HR [CI, p]; 0,76 [0,61 – 0,95, p = 0,01]) v štúdiu MONARCH 2. Pri mediáne sledovania 47,7 mesiaca bol medián celkového prežívania 46,7 mesiacov pre A + F a 37,3 mesiacov pre F.
 - **Kombinácia A + F preukázala štatisticky signifikantné zlepšenie v prežívaní bez progresie** (MONARCH 2 - HR [CI, p]; 0,51 [0,45 – 0,67, p < 0,001]). V štúdiu MONARCH 2 pri mediáne sledovania 47,7 mesiaca bol medián prežívania bez progresie v ramene A + F 16,9 mesiaca a pre monoterapiu F 9,3 mesiaca. Štatisticky signifikantné zlepšenie PFS bolo preukázané aj v štúdiu MONARCH plus.
 - **Kombinácia A + F nezmenila štatisticky významne kvalitu života** oproti monoterapii F.
 - **Bezpečnostný profil pre A + F vs. F** bol manažovateľný, s prevažne zvýšenými hnačkami a neutropéniami v ramene A + F.
- **V NIHO nastavení kombinácia A + F pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur nesplňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V pôvodnom nastavení modelu držiteľa registrácie (DR) dosiahla liečba A + F ICUR voči monoterapii F vo výške ■■■ € / QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc € / QALY. V pôvodnom nastavení predstavuje požadovaná úhrada ■■■ % zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 207,02 eur. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok A + F voči F. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia A + F dosahuje ICUR voči F vo výške 69,9-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur. A + F dosahuje klinický prínos voči komparátoru F (■■■ QALY). Aby Verzenios bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., môže byť úhrada za jedno balenie maximálne vo výške ■■■ eur za všetky požadované sily balenia, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 207,02 eur.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná veľká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ z nákladovo efektívnej úhrady, čo zodpovedá maximálnej úhrade vo výške ■■■ eur za všetky požadované sily balenia. Neistota vyplýva predovšetkým zo spojeného proporcionálneho modelovania a nepreskúmania podskupiny pacientov dostávajúcich nižšiu dávku abemaciclibu.

- **Pre indikáciu v tomto hodnotení (1. a 2. línia liečby) odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Verzenios v tretí rok vo výške ■■■ mil. eur a čistý dopad vo výške ■■■ mil. eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.** Mieru neistoty pri odhade dopadu na rozpočet považujeme za veľkú a spočíva najmä v odhade počtu liečených pacientok a penetrácii lieku Verzenios. Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy bude sumárna úhrada VZP za Verzenios v tejto indikácii (1. a 2. línia liečby) v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ mil. eur, pričom čistý dopad kombinácie A + F bude ■■■ mil. eur. V odhade dopadu na rozpočet sme vychádzali zo súčasnej situácie a nezohľadňujeme prípadnú kategorizáciu iných CDK4/6 inhibítorov.

Poznámka

- Ribociclib a palbociclib tiež patria medzi CDK4/6 inhibítory. Hlavný mechanizmus účinku ako aj chemické zloženie sú si pre všetky CDK4/6 inhibítory navzájom podobné. Ani po oslovení zdravotných poisťovní sa nám nepodarilo získať informáciu od najväčšej zdravotnej poisťovne, v akej miere sa CDK4/6 inhibítory schvaľujú na výnimku. Nebolo preto možné zhodnotiť, či sú predpisované rutinne a v dostatočnom zastúpení, aby sa dali považovať za komparátor. Doteraz však nebol preukázaný štatisticky signifikantný rozdiel v účinnosti medzi CDK4/6 inhibítormi v žiadnej z NMA identifikovanej prehľadom literatúry. Zároveň sme neidentifikovali relevantné rozdiely v dizajne ich registračných štúdií, ktoré by mohli viesť ku rozdielnym výsledkom v klinickej

účinnosti. Kvôli nedostatku priamych porovnaní nie je možné vyhodnotiť, ktorý CDK4/6 inhibítor má lepšiu účinnosť v hodnotenej indikácii.

- Kritéria nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	31.08.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	07.09.2022
Zverejnenie projektového protokolu	14.10.2022
Prerušenie konania č. 1	07.12.2022 – 05.01.2023 (06.12.2022 bola zverejnená výzva č. 1, 05.01.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 2	11.01.2023 – 08.02.2023 (10.01.2023 bola zverejnená výzva č. 2, 08.02.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 3	10.03.2023 – 10.03.2023 (09.03.2023 bola zverejnená výzva č. 3, 10.03.2023 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	16.03.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. 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?
2. Splňa liečivo abemaciklib (liek Verzenios) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva abemaciklib (liek Verzenios)?

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria – abemaciklib 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

<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-10¹: C50.- • MeSH²: Breast Neoplasms <p>Populácia podľa EMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abemaciklib 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 endokrinnéj liečby, alebo u pacientok, u ktorých došlo k progresii ochorenia po predchádzajúcej endokrinnéj liečbe lokálne pokročilého/metastatického ochorenia • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Abemaciklib je silný a selektívny inhibítor cyklín-dependentných kináz 4 a 6 (CDK4 a CDK6). Abemaciklib zabraňuje fosforylácii proteínu retinoblastómu a blokuje progresiu bunkového cyklu z G1 na S-fázu bunkového delenia, čo vedie k potlačaniu rastu nádoru. Používa sa v kombinácii s endokrinnou terapiou. Odporúčaná dávka abemaciklibu 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, kým pacient získava klinický benefit alebo nedôjde k neprijateľnej toxicite.

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

² Medical Subject Headings; nadpisy medicínskych pojmov; slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach

	<ul style="list-style-type: none"> 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 jednomesačných 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>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> fulvestrant <p>MeSH: fulvestrant</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS (progression free survival; prežívanie bez invazívneho ochorenia) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> HRQoL (health related quality of life; kvalita života spojená so zdravotným stavom) meraná cez EORTC QLQ-C30³, EORTC QLQ-BR23⁴ a EQ-5D-3L
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. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie 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>

³ 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).

⁴ 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; dotazník má 23 otázok).

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

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

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵, IQWiG⁶).
- 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, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁷).
- Vstup od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstup od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

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

⁵ National Institute for Health and Care Excellence

⁶ Institute for Quality and Efficiency in Health Care

⁷ Státní ústav pro kontrolu léčiv

hodnotenia a ďalej sa viac zamerat' 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 hodnotených 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 kladť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 28.9.2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 29.9.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Boli nájdené dve relevantné klinické štúdie.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (IP) a kontrolované tromi ďalšími (LG, MP, DK).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie MONARCH 2 a MONARCH plus bolo prebrané z hodnotenia NICE a IQWiG.

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe NIHO (<https://niho.sk/>) dňa 14.10.2022.

V rámci zapojenia odborníkov boli 13.10.2022 oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcu Slovenskej onkologickej spoločnosti (SOS) a hlavného odborníka MZ pre klinickú onkológiu. Do hodnotenia sa zapojil zástupca SOS.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a kontaktované 13.10.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 3 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine a Amazonky). Do hodnotenia sa zapojilo občianske združenie (OZ) Amazonky.

Vysvetlenie ku používaniu začernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE, zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0004	Aký je prirodzený priebeh ochorenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Ochorenie a cieľová populácia

Predmetné ochorenie (A0002) [1, 2]

Karcinóm prsníka (BC) je zhubný karcinóm, ktorý vzniká z epitelových buniek prsníka, ktoré začali abnormálne rásť a rozmnožili sa, aby sformovali hrčku alebo nádor. Karcinóm postihuje hlavne bunky v duktoch (mliekovody smerujúce k bradavke) alebo v lobuloch (žliazky produkujúce materské mlieko). Keď sa ochorenie ešte nerozšírilo do zdravého tkaniva prsníka a ostáva v duktoch alebo lobuloch, hovoríme o neinvazívnom ochorení (Štádium 0). V prípade, že sa karcinóm rozšíri do zdravého tkaniva prsníka alebo mimo prsníka do lymfatických uzlín alebo vzdialených orgánov, hovoríme o invazívnom karcinóme prsníka (Štádium I-IV). Karcinóm prsníka patrí medzi najčastejšie diagnostikované zhubné ochorenie žien na Slovensku a druhé najčastejšie diagnostikované zhubné ochorenie v celej populácii. Karcinóm prsníka u žien je najčastejšou príčinou úmrtí spojených s rakovinou a vyskytuje sa najčastejšie u žien v postmenopauzálnom stave vo veku po 50 roku života. Karcinóm prsníka sa vyskytuje aj u mužov, hoci veľmi zriedkavo, tvorí približne 1 % všetkých prípadov karcinómu prsníka.

Rast niektorých nádorov je stimulovaný hormónmi estrogénom a progesterónom. Je dôležité zistiť, či je nádor estrogén receptorovo (ER) alebo progesterón receptorovo (PgR) pozitívny alebo negatívny, pretože nádory s vysokým počtom hormonálnych receptorov sa dajú liečiť liekmi redukujúcimi prísun hormónov k nádoru. HER2 je tiež receptor podieľajúci sa na raste buniek a nachádza sa približne v 20 % karcinómov prsníka. Podľa toho môžeme karcinómy prsníka rozdeliť na 4 hlavné podtypy:

- **HR+/HER2- (luminálny podtyp A)** – charakteristický expresiou HR – estrogénového receptora (ER) alebo progesterónového receptora (PR), naopak sú bez expresie HER2
- **ER+ (luminálny podtyp B)** – charakteristický expresiou estrogénového receptora, môže sa ďalej deliť na HER2- a HER2+ BC (20 %)
- **HR-/HER2+ (HER2-obohatený, neluminálny podtyp)** – charakteristický zvýšenou expresiou HER2
- **HR-/HER2- (triple-negatívny podtyp)** – charakterizovaný absentujúcou expresiou HR (t.j. ER aj PR) a HER2

Karcinóm prsníka je lokálne pokročilý, ak sa rozšíril z prsníka do okolitého tkaniva alebo do lymfatických uzlín (Štádium IIB-III). Karcinóm prsníka sa nazýva ako metastatický, keď sa rozšíril do ostatných častí tela, napríklad do kostí, pečene alebo pľúc (tiež sa nazýva Štádium IV). Nádory vo vzdialených miestach sa nazývajú metastázy.

Metastatický karcinóm prsníka nie je vyliečiteľný, ale je liečiteľný.

Cieľová populácia (A0007, A0023) [3]

Držiteľ registrácie (DR) požaduje úhradu pre pacientky liečené na lokálne pokročilý alebo metastatický HR+/HER2- karcinóm prsníka, ktoré mali skorý nástup relapsu alebo progresie ochorenia s predchádzajúcou endokrinnou terapiou, alebo ktorým zlyhala endokrinná terapia v 1. línii. Liečba abemaciclibom u lokálne pokročilého alebo metastatického HR+/HER2- karcinómu prsníka je hradená do progresie ochorenia. U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná liečba fulvestrantom kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

DR odhaduje maximálny počet pacientok s vhodnou indikáciou v tomto hodnotení (hodnotenie C) pre liečbu liečivom Verzenio na Slovensku v roku 2022 na [] liečených pacientok. Vychádza z rôznych údajov a odhadov z neverejnej analýzy, ktorú si nechal vypracovať firmou Pharm In, spol. s.r.o. z júna 2022 (*Analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu abemaciclibom v indikácii liečby pokročilého karcinómu prsníka*). Vychádza pri tom z počiatkových odhadov incidencie z NCZI za rok 2022 v počte 3 677 a počiatkových odhadov počtu prevalentných pacientov za rok 2021 v počte [], ktoré sú získané modelovaním založenom na Weibullovom rozdelení s očistením o strednú dĺžku života vo vekovej kategórii.

Spoločnosť Pharm In odhaduje, že 73 % pacientok bude mať HR+/HER2- karcinóm prsníka vhodný na indikáciu. Pomocou dát z Českej onkologickej spoločnosti boli odhadnuté podiely pacientok v rôznych klinických štádiách. Zatriedenie pacientok v štádiu III na podskupiny je odhadnuté na základe dát z článku Zhang, 2020 [4].

Do úvahy sa brali pacientky v 1. línii, ktoré progredovali počas alebo menej ako 12 mesiacov od ukončenia liečby. Z prevalentných pacientok sa brali do úvahy tie v štádiu I-IIIb, ktoré v rámci (neo)adjuvantnej liečby dostávajú ET, ktoré progredujú počas roka, počas alebo do 12 mesiacov od ukončenia ET a nedostali tamoxifén. V IIIc-IV sa brali prevalentné pacientky, ktoré neboli aktuálne na 1. línii liečby, na ktorej by progredovali, ktoré dostali v (neo)adjuvantnej liečbe ET a nestihli byť ešte liečené ET a progredovali počas alebo 12 mesiacov od ukončenia (neo)adjuvantnej ET bez tamoxifénu. Z novodiagnostikovaných pacientok sa brali v úvahu tie v I-IIIb štádiu, ktoré sú vhodné v rámci (neo)adjuvantnej liečby na ET, nedostávali by tamoxifén, ani abemaciclib a progredovali by počas liečby.

Pre indikáciu v 2. línii liečby po progresii na prvólíniovej ET sa z prevalentnej časti brali pacientky v IIIc-IV. Štádiu bez viscerálnej krízy. Z novodiagnostikovaných pacientok sa brali do úvahy tie, ktoré progredovali s výlučne ET terapiou v 1. línii. Pre túto liečbu boli vhodné pacientky v štádiu I-IV, ktoré nemajú viscerálnu krízu. V I-IIIb. Štádiu sa berú do úvahy tie pacientky, ktoré dostali v rámci (neo)adjuvantnej liečby ET, počas roka progredujú 12 mesiacov od ukončenia adjuvantnej ET alebo pacientky, ktoré dostávali tamoxifén ako adjuvantnú liečbu. Pacientky v IIIc-IV. Štádiu sa berú do úvahy, ak nie sú aktuálne na 1. línii liečby, na ktorej by progredovali, dostávali predtým ET (neo)adjuvantnú liečbu a progredovali viac ako 12 mesiacov po neo(adjuvantnej) ET liečbe, alebo boli liečené tamoxifénom. Novodiagnostikované pacientky sa brali ešte do úvahy, keď boli v štádiu IIIc-IV. Alebo keď pacientky v nižšom štádiu brali tamoxifén ako (neo)adjuvantnú liečbu a progredovali by na ňom.

Odhad počtu pacientok je zaťažený istou mierou neistoty, nakoľko veľa štatistických údajov zo slovenského kontextu chýba. Spoločnosť Pharm-In modeluje niektoré údaje zo zahraničných kontextov (ČR), alebo dopĺňa údaje na základe kvalitatívneho prieskumu 9 odborníkov zo 7 centier na Slovensku, ktorý dokopy liečili 3 362 pacientov. Tieto odhady nie sú však založené na štatistickom pozorovaní a jedná sa o názor týchto 9 odborníkov, čo tiež môže vnášať neistotu do výsledného odhadu počtu pacientov. K metodike danej analýzy nemáme výhrady. Viac sa k týmto zmenám vyjadrujeme v sekcii 6.3.1.

Klinický odborník uvádza, že na Slovensku nemáme aktuálne údaje o incidencii a prevalencii karcinómu prsníka, ale prízvukuje, že iba malé percento pacientok vhodných na liečbu má kontraindikácie.

Analýza cieľovej populácie pre liečbu abemaciclibom vykonaná spoločnosťou Pharm-In udáva menší počet pacientok pre indikáciu C ako napríklad tá istá analýza vykonaná v žiadosti pre kategorizáciu palbociklibu

v podobnej indikácii [5]. Je to spôsobené tým, že časť pacientok môže byť liečená v adjuvancii abemaciclibom a následne tieto pacientky nie sú vhodné na liečbu abemaciclibom v ďalších líniiach.

Tabuľka 2: Výpočet populácie pacientok vhodných na prvolíniúv liečbu liekom Verzenios v skorej progresii podľa DR

r	Kritéria cieľovej populácie podľa indikácie MONARCH-2 (1. línia – pacientky progredujúce počas alebo po menej ako 12 mesiacoch od ukončenia (neo)adjuvantnej liečby ET, tzv. ET rezistentné pacientky)	%	Absolútny počet
1	Počet všetkých prevalentných pacientok so zhubným nádorom prsníka v r. 2021		
2	Z toho pacientky s HR+ HER2- karcinómom		
3	Klinické štádium (KŠ) I-II (a)		
4	KŠ III		
5	→ Z toho III.a+III.b (b)		
6	→ Z toho III.c (c)		
7	KŠ IV (d)		
8	→ Z toho pacientky s viscerálnou krízou (e)		
9	Medzisúčet I.-III.b KŠ (a+b)		
10	Z toho pacientky, ktoré v rámci (neo)adjuvantnej liečby dostávajú ET		
11	Z toho pacientky, ktoré počas roka progredujú do III.c-IV. KŠ		
12	→ Pacientky, ktoré progredovali do III.c. a IV. KŠ počas alebo do 12 mesiacov od ukončenia (neo)adjuvantnej ET a nedostali tamoxifén (f)		
13	Medzisúčet III.c-IV. KŠ (c+d-e)		
14	Z toho pacientky, ktoré nie sú aktuálne na prvej línii liečby, na ktorej by progredovali (aj pacientky už liečené pre III.c-IV. KŠ, aj ešte neliečené)		
15	Z toho pacientky, ktoré v rámci (neo)adjuvantnej liečby dostali endokrinnú terapiu (ET)		
16	Z toho pacientky, ktoré nestihli byť ešte liečené ET pre III.c.-IV. KŠ		
17	→ Pacientky, ktoré progredovali do III.c. a IV. KŠ počas alebo do 12 mesiacov od ukončenia (neo)adjuvantnej ET a nedostali tamoxifén (g)		
18	Cieľová populácia z prevalentného ramena (f+g) (l)		
19	Počet všetkých novodiagnostikovaných pacientok so zhubným nádorom prsníka v r. 2022	-	3 677
20	Z toho pacientky s HR+ HER2- karcinómom		
21	Klinické štádium (KŠ) I-II (h)		
22	KŠ III		
23	→ Z toho III.a+III.b (i)		
24	Medzisúčet I.-III.b KŠ (h+i)		
25	Z toho pacientky, ktoré sú v rámci (neo)adjuvantnej liečby vhodné na ET		
26	→ Z toho pacientky, ktoré nemajú vysoké riziko rekurencie		
27	Z toho pacientky, ktoré by v rámci (neo)adjuvantnej liečby dostali ET mimo tamoxifén a progredovali by na nej (j)		
28	→ Z toho pacientky, ktoré nemajú vysoké riziko rekurencie		
29	Z toho pacientky, ktoré by v skorom štádiu karcinómu prsníka neboli vhodné na liečbu liekom Verzenios		
30	Z toho pacientky, ktoré by v rámci (neo)adjuvantnej liečby dostali ET mimo tamoxifén a progredovali by na nej (k)		
31	Cieľová populácia z novodiagnostikovaného ramena (j+k) (m)		
32	Cieľová populácia (m + l)		

Zdroj: [3]

Tabuľka 3: Výpočet populácie pacientiek vhodných na druholíniovú liečbu liekom Verzenio podľa DR

r	Kritéria cieľovej populácie podľa indikácie MONARCH-2 (2.línia, pacientky, u ktorých došlo k progresii na prvolíniovej ET pre pokročilé/metastatické ochorenie)	%	Absolútny počet
1	Počet všetkých prevalentných pacientok so zhubným nádorom prsníka v r. 2021		
2	Z toho pacientky s HR+ HER2- karcinómom		
3	KŠ III		
4	→ Z toho III.c (a)		
5	KŠ IV (b)		
6	→ Z toho pacientky s viscelárnou krízou (c)		
7	Medzisúčet III.c-IV. KŠ (a+b-c)		
8	Pacientky, ktoré aktuálne dostávajú pre IIIc.-IV. KŠ prvú líniu ET a progredujú na nej (d)		
9	Populácia z prevalentného ramena (e)		
10	Cieľová populácia podľa indikácie MONARCH-3 (viď hodnotenie NIHO 18B/2022 [6], sekcia 3.1.1)		
11	Z toho pacientky, ktoré dostanú ako iniciálnu terapiu výlučne ET a zároveň na nej sprogredujú (f)		
12	Cieľová populácia (e+f)		

Zdroj: [3]

3.1.2. Charakteristika ochorenia

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1]

BC je významne viac diagnostikovaný u žien, mužská populácia predstavuje približne len 1 % novodiagnostikovaných pacientov. Rodinná anamnéza hrá veľmi významnú úlohu, či u ženy karcinóm prsníka vznikne alebo nie. Ženy s prvostupňovým príbuzným (rodič, súrodenec alebo dieťa) s karcinómom prsníka majú dvojnásobne vyššie riziko vzniku karcinómu prsníka oproti ženám bez takejto anamnézy. Riziko sa zvyšuje trojnásobne, ak príbuznej bol diagnostikovaný karcinóm prsníka pred menopauzou. Približne 5 % karcinómov prsníka a až 25 % prípadov familiárnych karcinómov prsníka je spôsobený BRCA1 alebo BRCA2. Viac než 90 % dedičných karcinómov prsníka a vaječníkov sa pripisuje mutácii v BRCA1 alebo BRCA2. Medzi ďalšie rizikové faktory patrí vyšší vek, vystavenie ionizujúcemu žiareniu, obezita, zvýšená konzumácia alkoholu, anamnéza atypickej hyperplázie a pôsobenie estrogénu. Medzi protektívne faktory zaraďujeme fyzickú aktivitu, kojenie, rodičovstvo, či reguláciu hmotnosti v menopauze [7].

Prirodzený priebeh ochorenia (A0004)

Pokiaľ sa ochorenie zachytí včas, je vyliečiteľné s veľmi dobrou prognózou. Väčšina pacientok s BC v I. štádiu preživa 5 rokov od stanovenia diagnózy (99,1 %). S agresivitou nádoru sa šanca na 5-ročné prežívanie výrazne znižuje. V III. (pokročilý BC) a IV. (metastatický BC) štádiu je 5-ročné prežívanie pacientok 86,1 % resp. 30 % [8].

Prežívanie pacientov s neliečeným BC je okolo 19 % pre 5 ročný horizont a 3.6 % pre 10 ročný horizont. Rakovinové bunky karcinómu prsníka najprv invadujú lokálne tkanivo, následne sa cez postihnuté lymfatické uzliny a krvné riečisko dostávajú do rôznych vzdialených orgánov [9]. Metastatické ochorenie sa považuje za nevyliečiteľné, ale liečiteľné ochorenie. Lokálne pokročilý karcinóm prsníka sa považuje za liečiteľný pri agresívnom type liečby [10].

OZ Amazonky uviedli, že pacientky popísali výraznú zmenu pred a po ochorení, cítili potrebu vyhľadať psychologickú alebo psychoterapeutickú odbornú pomoc.

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200)

Karcinóm prsníka je charakterizovaný viacerými symptómami, avšak prvým nápadným príznakom je zvyčajne hrčka alebo lokálne zhrubnutie tkaniva v prsníku [11]. Ďalšie symptómy pacientov s karcinómom prsníka sú [1]:

- Zmena vo veľkosti a tvare prsníka
- Vŕhovanie kože alebo zhrubnutie v tkanive prsníka
- Vtiahnutá bradavka
- Vyrážka na bradavke
- Výtok z bradavky
- Opuch alebo hrčka v pazuche
- Pretrvávajúca bolesť alebo nepríjemný pocit v prsníku
- Začervenanie na koži prsníka
- Zhrubnutie kože

V poslednom štádiu (metastatický BC) najčastejšie metastázuje do kostí, pľúc, mozgu a pečene. Príznaky metastatického BC môžu byť veľmi odlišné v závislosti od lokalizácie metastáz. Medzi možné prejavy metastatického ochorenia patrí [12]:

- bolesť chrbta, kostí alebo kĺbov, ktorá neustupuje
- ťažkosti s močením
- necitlivosť alebo slabosť kdekoľvek v tele
- neustály suchý kašeľ
- dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním
- bolesť na hrudníku
- strata chuti do jedla
- nadúvanie, bolesť alebo citlivosť brucha
- neustála nevoľnosť, vracanie alebo úbytok hmotnosti
- žltacka
- silné bolesti hlavy
- problémy so zrakom (rozmazané videnie, dvojité videnie, strata zraku)
- záchvaty
- strata rovnováhy
- zmätenosť

Onkologická diagnóza a jej manažment častokrát predstavuje fyzickú, ale aj psychickú záťaž na pacienta a jeho blízkych. Kvalitu života onkologických pacientov môže ovplyvňovať strach zo smrti alebo relapsu ochorenia. Navyše, pri pacientkach trpiacich karcinómom prsníka vie byť špecifickým následkom liečby strata alebo deformácia prsníka, symbolu ženskosti, ktorá má výrazný dopad na sebavedomie ženy z dôvodu osobného pocitu zníženej fyzickej príťažlivosti, čo následne môže ovplyvniť naväzovanie známostí, či sexuálny život. S pocitom menejcennosti a neustálym strachom sa potom spája vyvinutie depresie, úzkosti, poruchy spánku, či znížený apetít [13].

Podľa zapojenej patientskej organizácie pacientky udávajú dlhodobú únavu, s čím je spojená neschopnosť pracovať, pacientky prípadne pracujú na čiastočný úväzok. Podľa OZ Amazonky je ale väčšina pacientok schopná sa o seba postarať a nepotrebuje opateru.

3.1.3. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [14]

Na diagnózu BC sa používa kombinácia klinického vyšetrenia a zobrazovacej metódy a na potvrdenie biopsia. Medzi prvé klinické vyšetrenia patrí prehmatanie prsníkov a blízkych lymfatických uzlín.

Pri zobrazovacích metódach sa využíva mamograf (nízкодávkové RTG vyšetrenie), ultrazvuk a MRI (magnetic resonance imaging). MRI nie je súčasťou rutinného diagnostikovania, avšak sa používa napr. u pacientok s rodinnou anamnézou karcinómu prsníka, BRCA mutácií, prsníkovými implantátmi, lobulárnym karcinómom, ak je podozrenie na viacpočetné nádory alebo, ak sú výsledky ostatných zobrazovacích techník nekonkluzívne.

Biopsia je potrebná na určenie typu nádoru, ak ho zobrazovacie metódy odhalia, a na určenie následnej terapie. Vykonáva sa pomocou ihly pod navigáciou ultrazvuku, alebo inej zobrazovacej metódy. Konečná diagnóza by mala byť stanovená podľa World Health Organization (WHO) a 8. edície American Joint Committee Cancer (AJCC) tumor, uzlina, metastáza (TNM) stupňovacieho systému.

Prítomnosť HR a HER2 receptorov je dôležitý faktor pre nasledujúci výber liečby. HER2 status (pozitívny/negatívny) sa určuje imunohistochemicky a/alebo fluorescenčnou in situ hybridizáciou (FISH). Kým imunohistochemia umožňuje detegovať zvýšené hladiny HER2 proteínov, fluorescenčná in situ hybridizácia deteguje HER2 gén a umožňuje zhodnotiť stav HER2 génovej amplifikácie.

Pacientska organizácia OZ Amazonky uvádza, že pacientky v rámci diagnostiky podstupujú mnohé vyšetrenia (pri prvej diagnóze väčšinou ultrazvuk, mamograf, MR prsníkov, biopsia, vyšetrenie onkomarkerov a následná diagnostika CT, PET CT, MR, biopsia konkrétneho postihnutého miesta. Dĺžku stanovenia diagnózy udávajú na niekoľko týždňov až mesiacov.

Klinický odborník v danej indikácii popisuje, že pacientky sú diagnostikované buď v progresii počas adjuvantnej hormonálnej liečby inhibítormi aromatázy (IA) alebo bezprostredne po nej, alebo v progresii po 1. línii paliatívnej liečby IA.

Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025)

Relatívne 5-ročné prežívanie pacientok s HR+/HER2- BC je pri I. štádiu 100 %, s klesajúcim trendom v štádiu III (90,1 %) a IV (31,9 %) [8].

Medzinárodné odporúčania

lokálne pokročilý HR+/HER2- BC (LABC)

Ak je LABC operovateľný, pristupuje sa k nemu podobne ako k včasnému štádiu karcinómu prsníka a teda odporúča sa operácia (masektómia, alebo prsník-zachováajúca) s (neo)adjuvantnou liečbou. Na (neo)adjuvantnú liečbu sa odporúča chemoterapia, avšak pre HR+/HER2- sa odporúča endokrinná terapia [10].

Pre neoperovateľný lokálne pokročilý HR+/HER2- karcinóm prsníka sa ako liečba v 1. línii odporúča chemoterapia (anthracyklín a taxán odvodené režimy) alebo endokrinná terapia. Výber endokrinnnej terapie bude závisieť od štádia tumoru, jeho biomarkerovej expresie a od pacientkinho menopauzálného stavu, komorbidít a jej preferencií [15].

pokročilý HR+/HER2- BC [16]

1. línia liečby

- u pre- a perimenopauzálnych žien sa odporúča, aby podstúpili adekvátnu supresiu/abláciu funkcie ovárií,
- inhibítory CDK4/6 v kombinácii s endokrinnou terapiou (inhibítory aromatázy alebo fulvestrant) sú štandardnou liečbou prvej línie,
- endokrinná liečba by ako monoterapia v prvej línii mala byť vyhradená pre malú skupinu pacientov s komorbiditami alebo stavom, ktorý vylučuje použitie kombinácie inhibítorov CDK4/6.

Ak dôjde k progresii alebo relapsu ochorenia do 12 mesiacov od ukončenia adjuvantnej endokrinnnej terapie inhibítorom aromatázy, vhodnou liečbou je liečebná kombinácia fulvestrantu a CDK4/6 inhibítorov [17].

2. línia liečby

Výber druhej línie liečby (chemoterapia verus ďalšia endokrinná liečba) by mal byť založený na agresivite ochorenia, celkovom rozsahu, ale aj celkovom stave pacienta (funkcia orgánov) a mal by zohľadňovať súvisiaci profil toxicity zvolenej následnej terapie. Liečebný algoritmus závisí od toho aké lieky boli použité v predchádzajúcej (neo)adjuvantnej liečbe alebo v liečbe pokročilého/metastatického ochorenia, ako dlho trvala odpoveď na liečbu po použití týchto liekov, aktuálneho rozsahu ochorenia, preferencie pacienta a dostupnosti liečiv. Ďalším z krokov je stanovenie prítomnosti mutačného statusu génov prispievajúcich k tumorigenéze a progresii ochorenia.

- kombinácia fulvestrant + alpelisib (pre nádory s potvrdenou mutáciou *PIK3CA*) a predchádzajúcou liečbou s inhibítormi aromatázy (\pm CDK4/6 inhibítory),
- everolimus v kombinácii s fulvestrantom, exemestánom alebo tamoxifénom,
- inhibítory PARP na liečbu nádorov s potvrdenou mutáciou *BRCA1/2* alebo *PALB2* génu
- fulvestrant ako monoterapia alebo v kombinácii s inhibítormi CDK4/6 (ribociklib, palbociklib alebo abemaciklib), pokiaľ neboli v minulosti použité.

Chemoterapia by mala byť voľbou u pacientov po vyčerpaní možností endokrinnnej terapie a cielenej terapie alebo v prípade viscerálnej krízy a rýchlo progredujúceho ochorenia. Rovnako by sa mala indikovať až po minimálne dvoch líniách endokrinnnej liečby.

V rámci ESMO škály veľkosti klinického benefitu (ESMO-MCBS) má abemaciklib v danej indikácii hodnotu 4 (škála 1-5), čo je vyššia hodnota na škále, ktorá implikuje významný benefit liečiva v danej indikácii [18]. Za klinicky relevantné sú považované hodnoty 4-5.

Klinická prax na Slovensku [2]

Podľa DR na Slovensku neexistujú oficiálne publikované lokálne smernice na liečbu pokročilého karcinómu prsníka (ABC, v angl. advanced breast cancer) a terapeutická prax sa riadi aktuálnymi smernicami nadnárodných odborných spoločností, z ktorých sú najrelevantnejšie odporúčania ESMO [16]. Podľa týchto smerníc pre systémovú liečbu lokálne pokročilého/metastatického karcinómu prsníka sú k dispozícii tri skupiny liekov – endokrinná (hormonálna) liečba, cieleňá liečba a chemoterapia. Lieky z týchto skupín sú používané ako monoterapia alebo v kombinácii s liekmi z ostatných skupín. U pacientok s pokročilým/metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka je odporúčanou liečbou voľby v prvej línii liečby pokročilého ochorenia kombinácia CDK4/6 inhibítora + endokrinná liečba (IA alebo fulvestrant). U pre- a peri-menopauzálnych pacientok je potrebné kombinovať endokrinnú liečbu inhibítormi aromatázy s ovariálnou abláciou alebo supresiou (napríklad užívaním agonistov gonadotropin-uvoľňujúceho hormónu (GnRH-A)).

Pri progresii ochorenia, smernice odporúčajú alternatívnu endokrinnú liečbu iniciovanú sekvenčným spôsobom ako monoterapiu alebo v kombinácii s cieleňou liečbou CDK4/6 inhibítormi, everolimom či inou cieleňou liečbou podľa identifikovaných prediktorov (alpelisib, PARP inhibitory). Druholíniová voľba endokrinnnej liečby by sa mala odvíjať od liečby použitej v (neo)adjuvantnej liečbe a v liečbe 1. línie.

U lokálne pokročilého/metastatického HR+/HER2- karcinómu prsníka by mala byť chemoterapia rezervovaná pre pacientov s rýchlo progredujúcim ochorením, ktoré vyžaduje čo najrýchlejšie dosiahnutie liečebnej odpovede a/alebo u ochorenia s výraznou a akútnou symptomatológiou (viscerálnou krízou), alebo rezistenciou k endokrinnnej liečbe.

DR predpokladá podiel zastúpenia liečob na základe analýzy Pharm-In, spol. s r.o. *Vybraný manažment liečby a nákladovosť zhubných nádorov prsníka na Slovensku* [19]. Na Slovensku sa podľa DR v 1. línii skoro progredujúceho karcinómu a v 2. línii po zlyhaní ET najviac používa fulvestrant (41 %) a chemoterapia (21 %).

Klinický odborník považuje za štandard liečby monoterapiu fulvestrantom, exemestán + everolimus a chemoterapiu. Klinický odborník sa odkazuje na medzinárodné liečebné postupy v rámci dostupnosti liekov a poukazuje na to, že napríklad liečba s fulvestrantom + alpelisib pre PI3K mutované pacientky nie je na SR kategorizovaná. Po zlyhaní tejto liečby klinický odborník označil chemoterapiu ako najčastejšiu liečbu.

Pacientky z OZ Amazonky popisujú prebiehajúce lekárske vyšetrenia ako raz mesačne odber krvi na diagnózu krvného obrazu, onkomarkerov a biochémie a raz za niekoľko mesiacov alebo rok zobrazovacie vyšetrenie CT, MR, alebo PET CT. Z liečby pacientky uvádzajú ako najčastejšiu hormonálnu liečbu IA (letrozol, anastrozol, exemestán) a chemoterapiu. Spomínajú, že CDK4/6 inhibítory sú štandardom vo svete. Skúsenosť pacientok s liečbou sú hlavne pociťovanie únavy, zníženie bielych krviniek a hnačky. OZ Amazonky uvádza, že opýtané pacientky veľmi dobre tolerovali liečbu CDK4/6 inhibítormi a vďaka nim mohli fungovať ako zdraví ľudia.

3.2. Opis a technické vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie a komparátorov

Predmetná technológia (B0001)

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 vedie k potlačaniu rastu nádoru [20].

DR na Slovensku požaduje kategorizáciu balenia 42x150/100/50 mg filmom obalených tabliet na perorálne použitie. Má byť indikovaný na včasný HR+/HER2- karcinóm s pozitívnymi uzlinami a vysokým rizikom recidívy v kombinácii s ET. Pri použití v kombinácii s ET je odporúčaná dávka abemaciclibu 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 dotedy, kým nedôjde k recidíve ochorenia alebo neprijateľnej toxicite.

Fulvestrant je kompetitívny antagonista 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 jednomesačných intervaloch s ďalšou 500 mg dávkou podanou dva týždne po začiatkovej dávke v injekčnej forme do vnútra svalu (gluteálna oblasť) [21].

Agonisti hormónu uvoľňujúceho luteinizačného hormón (LHRH) utlmujú činnosť vaječníc u pre- alebo perimenopauzálnych žien na zastavenie produkcie estrogénu (navodenie post-menopauzálného stavu). U týchto žien sa podávajú k liečbe s IA, nakoľko IA inhibujú produkciu estrogénu prevažne v tukovom tkanive [22]. Medzi agonistov LHRH patrí napríklad liečivo gosorelin a leuprolid. Gosorelin je syntetickým analógom prirodzeného gonadoliberínu (LHRH). Pri dlhodobom podávaní inhibuje v hypofýze sekréciu luteinizačného hormónu, čo má za následok pokles sérovej hladiny testosterónu u mužov a estradiolu u žien. Dávkovanie gosorelinu je jedna subkutánna injekcia depotnej dávky 3,6 mg, ktorá sa aplikuje do prednej brušnej steny každých 28 dní [23]. Leuprolid je syntetický analóg prirodzene sa vyskytujúceho hypotalamového hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH). Odporúčaná dávka je 5 mg leuprorelínu podaných v jednej dávke raz za 3 mesiace [24].

Ribociclib a palbociclib tiež patria medzi CDK4/6 inhibítory. Hlavný mechanizmus účinku ako aj chemické zloženie sú si pre všetky CDK4/6 inhibítory navzájom podobné. Ribociclib a palbociclib sú si v mechanizme účinku a chemickej štruktúre bližšie, ako k abemaciclibu.

Komparátory (B0001) [2]

Ako najrelevantnejšie komparátory DR uvádza samotný fulvestrant v monoterapii. CDK4/6 inhibítory sú pacientkam uhrádzané na základe udelenej výnimky zdravotných poisťovní. Ani po oslovení zdravotných poisťovní sa nám

nepodarilo získať informáciu od najväčšej zdravotnej poisťovne, v akej miere sa CDK4/6 inhibítory schvaľujú na výnimku. Nebolo preto možné zhodnotiť, či sú predpisované rutinne a v dostatočnom zastúpení, aby sa dali považovať za komparátor.

Chemoterapia je indikovaná pre pacientov s akútnymi symptómami a viscerálnou krízou. Pre týchto pacientov abemaciklib + fulvestrant nie je vhodný a preto by nenahrádzal chemoterapiu. Chemoterapia z tohto dôvodu nie je vhodný komparátor. Kombinácia everolimus + exemestán bola tiež klinickým odborníkom označená ako možná terapia pre danú indikáciu. Je otázne, v akej miere sa skutočne predpisuje v 2. línii liečby oproti fulvestrantu. Aby sme považovali predmetnú liečbu vhodný komparátor mala by dosahovať aspoň 10 – 20 % podielu všetkých liečob. Zatiaľ čo liečba everolimom + exemestánom je pravdepodobne vyššia ako u 10 %, neočakávame, že by bola výrazne vyššia a je otázne, u koľko ľudí by liečba abemaciklibom + fulvestrantom nahradila everolimus + exemestán.

Akceptujeme teda monoterapiu fulvestrantom ako najvhodnejší a jediný komparátor, v súlade s NIHO hodnoteniami pre ribociklib (Kisqali – 13B/2022 a 13C/2022) [25] a palbociklib (Ibrance – 15B/2022) [5].

3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [20]

Verzenio 50/100/150 mg sa podáva perorálne 2x denne. Abemaciklib sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. ET sa tiež podáva perorálne. Fulvestrant (Faslodex) sa má podávať formou dvoch následných 5 ml injekcií pomalou vnútro svalovou injekciou (1-2 minúty/injekcia) do každého sedacieho svalu (gluteálna oblasť). Pre administráciu fulvestrantu je potrebný trénovaný personál a vykonáva sa ambulantne.

Klinický odborník udáva, že liečbu indikuje klinický onkológ a následne je daný preparát braný perorálne 2x denne doma pacientkou samotnou. Fulvestrant sa podáva ambulantne, intramuskulárnou injekciou v mesačných intervaloch. Klinický odborník tiež poukazuje na dôležité kontroly u lekára, zo začiatku častejšie, následne podľa stavu.

3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [20]

Verzenio bol registrovaný v EMA 26/09/2018 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.

01/04/2022 získal rozšírenie indikácie na adjuvantnú liečbu v kombinácii 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 ≥ 4 pALN, alebo 1 - 3 pALN a aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: veľkosť nádoru ≥ 5 cm alebo histologický stupeň 3.

U žien v premenopauze alebo perimenopauze sa má endokrinná liečba inhibítorom aromatázy kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [2]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba abemaciklibom sa môže indikovať:

- na liečbu žien s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+ a 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 endokrinnéj liečby, alebo u

pacientok, u ktorých došlo k progresii ochorenia po predchádzajúcej endokrinatej liečbe lokálne pokročilého/metastatického ochorenia

- Liečba je hradená do progresie ochorenia.
- Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).

Žiadaná indikácia je v súlade s indikáciou v EMA registrácii.

V klinických štúdiách neboli v dostatočnej miere zastúpené pacientky s LABC. Pre konzistenciu s ostatnými NIHO hodnoteniami ciklibov [5] považujeme za potrebné toto vymedzenie indikačného obmedzenia pre túto podskupinu. Návrh zmeneného indikačného obmedzenia uvádzame nižšie.

Podľa návrhu DR hradenie liečby nepodlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Odporúčame úpravu indikačného obmedzenia tak, aby liečba abemaciklibom v kombinácii s fulvestrantom podliehala predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Navrhované indikačné obmedzenie podľa NIHO:

Hradená liečba abemaciklibom sa môže indikovať na liečbu žien s **neoperovateľným** lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+ a 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 endokrinatej liečby, alebo u pacientok, u ktorých došlo k progresii ochorenia po predchádzajúcej endokrinatej liečbe lokálne pokročilého/metastatického ochorenia.

U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná liečba fulvestrantom kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu za jedno balenie so 42x tabletkami o sile 50/100/150 mg vo výške ■■■ eur/balenie pre každú silu balenia. Táto úhrada je nižšia ako maximálna cena v lekárni, ktorá je 2 207,02 eur a predstavuje ■■■% zľavu. Táto cena predpokladá nulový doplatok pacienta [2].

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 15/09/2021 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu v indikácii prípadu dodržania dohodnutej zľavy [26].
- V ČR SÚKL v 15/04/2021 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu v danej indikácii [27].

Na Slovensku ešte nie je abemacilib hradený v žiadnej indikácii, ani v minulosti nežiadal o kategorizáciu.

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [2]

DR predpokladá prínos abemaciklibu v kombinácii s ET pre pokročilý HR+/HER2- karcinóm prsníka. DR očakáva zlepšenie prežívania bez progresie (PFS) pridaním abemaciklibu (primárny ukazovateľ). DR tiež očakáva zlepšenie celkového prežívania (OS) oproti monoterapii fulvestrantu. DR očakáva zlepšenie v čase do chemoterapie (čas od randomizácie po začiatok prvej chemoterapie).

Klinický odborník vidí klinický prínos v relatívne dlhšom rozdiel PFS (7,1 mesiaca) a celkového prežívania (9,4 mesiaca).

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva n symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Pridanie abemaciclibu (A) k fulvestrantu (F) preukázalo v klinických štúdiách MONARCH 2 a MONARCH plus v ukazovateľoch mortalita a morbidita klinicky relevantné a štatisticky významné rozdiely. Kvalita života nebola štatisticky významne zmenená. Bezpečnostný profil kombinácie A + F bol v porovnaní s monoterapiou F manažovateľný, častejšie nežiaduce účinky pri A + F boli najmä hnačky a neutropénia.

- **Kombinácia A + F preukázala štatisticky signifikantné zlepšenie v mortalite** (HR [CI, p]; 0,76 [0,61 – 0,95, p = 0,01]) v štúdií MONARCH 2. Pri mediáne sledovania 47,7 mesiaca bol medián celkového prežívania 46,7 mesiacov pre A + F a 37,3 mesiacov pre F.
- **Kombinácia A + F preukázala štatisticky signifikantné zlepšenie v prežívaní bez progresie** (MONARCH 2 - HR [CI, p]; 0,51 [0,45 – 0,67, p < 0,001], MONARCH plus HR [CI, p]; 0,38 [0,24 – 0,59, p < 0,001]). V štúdií MONARCH 2 pri mediáne sledovania 47,7 mesiaca bol medián prežívania bez progresie v ramene A + F 16,9 mesiaca a pre monoterapiu F 9,3. V štúdií MONARCH plus pri mediáne sledovania 12 mesiacov bol medián prežívania bez progresie v ramene A + F 11,5 mesiacov a 5,6 mesiacov pre rameno s monoterapiou F.
- **Kombinácia A + F nezmenila štatisticky významne kvalitu života** oproti monoterapii F.
- **Bezpečnostný profil pre A + F vs. F** bol manažovateľný, s prevažne zvýšenými hnačkami a neutropéniami.

Nakoľko neexistujú dostatočné dôkazy účinku A + F pre pacientky s neoperovateľným lokálne pokročilým nemetastickým karcinómom, navrhujeme ich vyčleniť z indikačného obmedzenia.

NIHO navrhuje **zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia** o celkový zdravotný stav pacientov, nakoľko klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Verzenio sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-2, nakoľko v štúdií MONARCH 2 a MONARCH PLUS boli obsiahnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-2. V štúdiách boli tiež vo výrazne malej miere zastúpené pacientky s lokálne pokročilým nemetastickým karcinómom 18; 2,7 % v MONARCH 2 a 15; 5,2 % v MONARCH plus). Rovnako navrhujeme **zvážiť vylúčenie týchto pacientok** v indikačnom obmedzení.

Medzi CDK4/6 inhibítormi nie je preukázaný štatisticky signifikantný rozdiel v účinnosti v žiadnej z NMA identifikovanej prehľadom literatúry. Zároveň sme neidentifikovali relevantné rozdiely v dizajne ich registračných štúdií, ktoré by mohli viesť k rozdielnym výsledkom v klinickej účinnosti. Kvôli nedostatku priamych porovnaní nie je možné vyhodnotiť, ktorý CDK4/6 inhibítor má lepšiu účinnosť v hodnotenej indikácii.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

V rámci klinickej účinnosti boli v súlade s PICO hodnotené ukazovatele úmrtnosti, t.j. **celkové prežívanie (OS)**, čo je čas od randomizácie po smrť z akýchkoľvek príčin.

Hodnotili sa aj ukazovatele morbidít, t.j. **prežívanie bez progresie (PFS)**, čo je čas od randomizácie po progresiu ochorenia alebo smrť z akýchkoľvek príčin. Progresia ochorenia je definovaná ako aspoň 20 % zväčšenie súčtu priemerov cieľovej lézie oproti najmenšiemu súčtu nameranému počas štúdie s celkovým zväčšením aspoň o 5 mm, alebo jednoznačná progresia necieľovej lézie, alebo jedna alebo viac nových lézií.

Hodnotili sa aj ukazovatele symptómovej záťaže pomocou **EORTC QLQ-C30** a **EORTC QLQ-Breast23 dotazníkov**. EORTC QLQ-C30 meria fyzickú, psychickú a sociálnu funkcionálnosť pacientov s rakovinou. EORTC QLQ-Breast23 je nadstavba pre EORTC QLQ-C30 a má otázky zamerané pre pacientky s karcinómom prsníka (napríklad otázky zamerané na telesný vzhľad a prežívanie so symptómami karcinómu prsníka).

Všeobecná kvalita života bola meraná pomocou **EQ-5D-5L dotazníka**, ktorý meria 5 dimenzií kvality života pacienta (pohyblivosť, starostlivosť o seba, bežné aktivity, bolesť/nepohodlie, nervozita/depresia) v piatich rôznych leveloch cez indexovanú hodnotu alebo na škále od 1 – 100 na vizuálnej analógovej škále.

4.2.2. Zahnuté klinické štúdie

Zahnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka v kombinácii s fulvestrantom (F). Komparátorom v štúdiu mohla byť v súlade s PICO práve monoterapia s fulvestrantom. Sumár výsledku vyhľadávania je k dispozícii v tabuľke nižšie. MONARCH 2 [28] a MONARCH plus [29] boli identifikované ako jediné dve relevantné klinické štúdie vhodné pre požadovanú kombináciu abemaciklib + F (A + F). DR žiadosť o kategorizáciu postavil na výsledkoch štúdie MONARCH 2. Štúdia MONARCH plus sa hlavne zameriavala na populáciu z Číny, Brazílie, Indie a Južnej Afriky. DR dodal aj nepriame porovnanie medzi abemaciklibom a ostatnými CDK4/6 inhibítormi pomocou metódy FP – NMA. Nakoľko ale tieto porovnania nie sú v súlade s PICO a neprinášajú nové dôkazy v porovnaní A + F s F, ďalej sa k nim v klinickej časti nevyjadrujeme.

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02107703	MONARCH 2	abemaciklib + F	F	669	01/2024
NCT02763566	MONARCH plus	abemaciklib + IA alebo fulvestrant	IA alebo fulvestrant	463/*157	09/2023

Zdroj: [28, 29]

*Počet pacientov zaradených celkovo do štúdie/počet pacientov v kohorte B

Popis klinickej štúdie MONARCH 2 (hlavná štúdia v predložennom farmako-ekonomickom rozbere)

Základná charakteristika štúdie [28]

- MONARCH 2 je randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická klinická štúdia fázy 3 u 669 postmenopauzálnych pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka v 1. a 2. línii liečby s fulvestrantom so skorým nástupom relapsu alebo progresie ochorenia po predchádzajúcej endokrinnnej terapii
- Pacientky boli rozdelené do dvoch ramien v pomere 2:1. V intervenčnom ramene pacientky (n = 446) dostávali kombináciu A + F, v ramene komparátora (n = 223) pacientkam bolo podávané placebo. Abemaciklib bol podávaný orálne, každých 12 hodín počas každého dňa 28 dňového cyklu v dávke 200 mg. Následne bola kvôli vedľajším účinkom upravená začiatková dávka na 150 mg. 121 (27 %) pacientok dostávali vyššiu dávku na začiatku terapie. Liečba trvala, kým sa pacient a lekár nerozhodli ju ukončiť.

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie [28]

- Štúdia zahŕňala pacientky s akýmkoľvek menopauzálnym statusom staršie ako 18 rokov s HR+/HER2- s lokálne pokročilým neoperovateľným alebo metastatickým karcinómom prsníka. Medzi inklúzne kritériá patrilo ECOG⁸ skóre ≤ 1. Pacientky museli progredovať na (neo)adjuvantnej liečbe ET alebo menej ako 12 mesiacov od jej skončenia, alebo progredovať počas 1. línie liečby ET.
- Do štúdie nemohli byť zaradené pacientky s viscerálnou krízou, lymfangiotickým šírením ochorenia leptomeningeálnou karcinomatózou, zápalovým typom karcinómu prsníka, metastázami v centrálnom nervovom systéme (CNS), pacientky, ktoré podstúpili alebo podstupujú systematickú liečbu chemoterapiou, everolimom, alebo fulvestrantom

Hlavné ukazovatele štúdie [28]

- Primárnym ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (PFS).
- Hlavné sekundárne ukazovatele štúdie boli: OS; EORTC QLQ-C30 a EQ-5D-5L dotazníky

Opis populácie [30]

- Mediánový vek v čase začatia štúdie bol 59 rokov pre A + F a 62 pre F rameno, vek pacientok bol od 32 - 91; 59,8 % pacientok malo ECOG výkonnostný stav 0 a 39,2 % 1; 69,5 % pacientok malo predchádzajúcu terapiu IA, 29,5 % inú endokrinnú terapiu; 17 % pacientok malo pre- a peri-menopauzálny status, 83 % malo postmenopauzálny status; iba 2,7 % (18) pacientok malo lokálne pokročilý karcinóm prsníka.

Čas analýzy dát

- DR predložil v rámci popisu prínosu vo FER výsledky štúdie pri 19,5-mesačnom mediáne sledovania zo 14.2.2017 a pri 47,7-mesačnom mediáne sledovania z 20.6.2019.

Popis klinickej štúdie MONARCH plus

Základná charakteristika štúdie [29]

- MONARCH plus je randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická klinická štúdia fázy 3 u 463 postmenopauzálnych pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka v 1. línii v kombinácii s IA (kohorta A) alebo v 1. a 2. línii v kombinácii s fulvestrantom (kohorta B)
- Pacienti boli rozdelení do dvoch ramien v oboch kohortách v pomere 2:1. Pre kohortu A v intervenčnom ramene pacientky (n = 207) dostávali kombináciu A + IA, v ramene komparátora (n = 99) pacientkam bolo podávané placebo + IA. Pre kohortu B v intervenčnom ramene pacientky (n = 104) dostávali kombináciu A + F, v ramene komparátora (n = 53) pacientkam bolo podávané placebo. Abemaciclib bol podávaný orálne, každých 12 hodín počas každého dňa 28 dňového cyklu. Liečba trvala, kým sa pacient a lekár nerozhodli ju ukončiť.

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie [29]

- Štúdia zahŕňala postmenopauzálny pacientky staršie ako 18 rokov s HR+/HER2- s lokálne pokročilým neoperovateľným alebo metastatickým karcinómom prsníka. Medzi inklúzne kritériá patrilo ECOG⁹ skóre ≤ 2. Pacientky v kohorte A nesmeli mať predchádzajúcu systemickú terapiu (1. línia) a pacientky v kohorte B progredovali po predchádzajúcej endokrinnnej terapii (1. alebo 2. línia) bez predchádzajúcej chemoterapie.
- Do štúdie nemohli byť zaradené pacientky s viscerálnou krízou, lymfangiotickým šírením ochorenia leptomeningeálnou karcinomatózou, zápalovým typom karcinómu prsníka, metastázami v centrálnom nervovom systéme (CNS), pacientky ktoré mali alebo majú systematickú chemoterapiu a pre kohortu B neboli vhodné ani pacientky liečené everolimom alebo fulvestrantom.

Hlavné ukazovatele štúdie [29]

- Primárnym ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (PFS).
- Hlavné sekundárne ukazovatele štúdie boli: OS; EORTC QLQ-C30 dotazník.

Opis populácie [31]

kohorta A

- Mediánový vek v čase začatia štúdie bol 54 rokov pre obe ramená, vek pacientok bol od 27 – 77 (32 – 83 pre intervenčné rameno, 27 – 77 pre placebo); metastatický karcinóm malo dokopy 94,8 % pacientov

⁸ Eastern Cooperative Oncology Group performance status

⁹ Eastern Cooperative Oncology Group performance status

(39,8 % pre novo diagnostikovaný a 57,0 % pre rekurentný metastatický karcinóm), iba 5,2 % (15) malo lokálne pokročilý karcinóm prsníka.

Kohorta B

- Mediánový vek v čase začatia štúdie bol 60 rokov pre obe ramená, vek pacientok bol od 30 – 80; metastatický karcinóm mali všetky pacientky; 80,1 % pacientok malo predchádzajúcu (neo)adjuvantnú endokrinnú terapiu; 82,1 % pacientok malo predchádzajúcu (neo)adjuvantnú chemoterapiu; 22,9 % pacientok dostávalo 2. líniu liečby.

Čas analýzy dát

- Dáta vychádzajú z priebežnej analýzy z 29.3.2019 s mediánom sledovania 16 mesiacov pre kohortu A a 12,2 mesiacov pre kohortu B

4.2.3. Výsledky abemaciclibu v porovnaní s F v štúdiu MONARCH 2

Mortalita (D0001)

V kombinácii A + F bol pozorovaný štatistický významný rozdiel v celkovom prežívaní oproti monoterapii s F. V ramene A + F majú pacientky medián prežívania 46,7 mesiacov oproti 37,3 v ramene s monoterapiou F (HR OS = 0,53; CI 0,61 – 0,95). Dáta sú zrelé, jedná sa o dôkaz vysokej kvality. Analýza bola vykonaná pre populáciu pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT). Prehľad výsledkov uvádzame v tabuľke nižšie.

Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie MONARCH 2 v ukazovateli mortalita.

	A + F (n=446)	F (n=223)
Čas analýzy*	47,7 mesiaca	
OS HR; (CI; p)	0,76 (0,61 – 0,95, p = 0,01)	
počet udalostí	211 (47,3 %)	127 (57,0 %)
Medián prežívania	46,7 mesiacov	37,3 mesiacov

* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania

Zdroj: [32]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

V kombinácii A + F bol pozorovaný štatistický významný rozdiel v prežívaní bez progresie oproti monoterapii s F. Dáta z PFS boli zrelé už pri prvej analýze pri 19,5-mesačnom mediáne sledovania. Tento účinok je konzistentný aj po 47,7-mesačnom mediáne sledovania (HR PFS = 0,55; CI 0,45 – 0,68, medián prežívania bez progresie 16,9 mesiacov pre A + F oproti 9,3 mesiacov pre F). Analýza bola vykonaná pre ITT populáciu. Prehľad výsledkov uvádzame v tabuľke nižšie.

Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie MONARCH 2 v ukazovateli morbidita.

	A + F (n=446)	F (n=223)	A + F (n=446)	F (n=223)
Čas analýzy	19,5 mesiaca		47,7 mesiaca	
PFS HR; (CI; p); počet udalostí	0,55 (0,45 - 0,68; p<0,001)		0,51 (0,45 - 0,67; p<0,001)	
	222 (49,8 %)	157 (70,4 %)	297 (66,6 %)	193 (86,5 %)
Medián prežívania bez progresie	16,4 mesiacov	9,3 mesiacov	16,9 mesiacov	9,3 mesiacov

Zdroj: [32, 33]

Kvalita života (D0012, D0013) [34]

Kvalita života bola meraná na začiatku štúdie, počas 2. cyklu, každé 2 cykly od cyklu 3 – 19 (cyklus má 28 dní), následne každé 3 cykly a približne 30 dní po vyradení. Nebol zistený štatisticky významný rozdiel vo všeobecnej kvalite života meranej pomocou dotazníka EQ-5D-5L, rozdiel zmeny od základnej hodnoty medzi ramenami je 0,01 (p = 0,313) pre indexovanú hodnotu a -1,05 (p = 0,354) pre vizuálnu analógovú škálu. V rámci dotazníkov EORTC QLQ-C30 a BR-23, nevoľnosť a zvracanie, nechúť do jedla a vedľajšie efekty systematickej terapie dosahujú medzi

skupinovú štatistickú významnosť, avšak nie v dostatočnej veľkosti aby boli zaradené ako klinicky významné, alebo stredne klinicky významné. Hnačky vychádzali štatisticky významné a preukazovali stredne významný klinický rozdiel. Pre celkový zdravotný stav nevyšiel štatisticky významný rozdiel. Rozdiely uvádzame v tabuľke nižšie.

Tabuľka 7: Rozdiel zmeny od základnej hodnoty pre obe ramená z klinickej štúdie MONARCH 2 merané dotazníkmi EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-B23 štatisticky významné vstupy.

	Rozdiel (kladná hodnota predstavuje negatívum A + F, záporná benefit)	p - hodnota
Celkový zdravotný stav	-1,5	0,23
Nevoľnosť a zvracanie	3,4	<0,001
Nechuť do jedla	5,3	<0,001
Vedľajšie efekty systematickej terapie	5,2	<0,001
Hnačka	25	<0,001

Zdroj: [34]

4.2.4. Výsledky abemaciklibu v porovnaní F v štúdiu MONARCH plus

Mortalita (D0001)

Dáta o OS nie sú zo štúdie MONARCH plus zverejnené.

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

V kombinácii A + F bol výrazne nižší počet PFS udalostí ako oproti ramenu s F. HR PFS je konzistentné s výsledkami v štúdiu MONARCH 2: HR 0,38 (95 % CI: 0,24 - 0,59). Analýza bola vykonaná pre ITT populáciu pri 16-mesačnom mediáne sledovania

Tabuľka 8: Výsledky klinickej štúdie MONARCH 3 v ukazovateli morbidita.

	A + F (n=328)	F (n=165)
Čas analýzy	12,2 mesiaca	11,1 mesiaca
PFS HR; (CI; p); počet udalostí	0,38 (0,24 - 0,59; p<0,001)	
	46 (44,2 %)	36 (67,9 %)
Medián prežívania	11,5 mesiacov	5,6 mesiacov
1 - ročné prežívanie bez progresie	49,1 %	28,9 %

Zdroj: [31]

Kvalita života (D0012, D0013) [29]

Kvalita života bola meraná na začiatku štúdie dvakrát (14 a 1 deň pred začatím štúdie), každé 2 cykly od cyklu 3 - 13 (cyklus má 28 dní), následne každé 3 cykly až do vyradenia. Z dotazníka EORTC QLQ-C30 vychádza ako najhorší parameter hnačka, so stredným klinickým dopadom, podobne ako v štúdiu MONARCH 2.

Tabuľka 9: Rozdiel zmeny od základnej hodnoty pre obe ramená z klinickej štúdie MONARCH plus merané dotazníkmi EORTC QLQ-C30 pre štatisticky významné vstupy.

	Rozdiel (kladná hodnota predstavuje negatívum A + F, záporná benefit)	p - hodnota
Nechuť do jedla	5,65	0,001
Hnačka	15,82	<0,001

Zdroj: [26]

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiadúce účinky.
- Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť A + F v porovnaní s F bola hodnotená na základe klinickej štúdie MONARCH 2, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientok, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (664 pacientok) zo štúdie MONARCH 2. Uvádzame aj výsledky zo štúdie MONARCH plus (204 pacientok).

4.3.3. Výsledky A + F v porovnaní s F

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Podľa EMA má abemaciklib akceptovateľný bezpečnostný profil, aj keď má navýšenú toxicitu oproti monoterapii F [34]. Porovnanie zo štúdie MONARCH 2 pre A + F voči F uvádzame nižšie:

- V ramene A + F malo viac pacientok nežiaduce účinky (AE) 3 a vyššieho stupňa (60,5 % s A + F vs 22,8 % s F).
- Predčasne v ramene A + F ukončilo liečbu 12,7 % pacientok oproti 4,4 % v ramene s F.
- Najčastejšie nežiaduce účinky spojené s liečbou boli pre A + ET hnačka (86 %), neutropénia (46 %), nevoľnosť (45 %), únava (40 %), bolesť brucha (35 %) anémia (29 %)
- Nastalo 9 úmrtí zapríčinených vedľajšími účinkami v ramene A + F oproti 2 úmrtiam v ramene F.
- Dôležité nežiaduce účinky sú neutropénia, hnačka, venózne tromboembolizmus (VTE), a zvýšenie aktivity aminotransferáz.
- Prehľad nežiadúcich účinkov je k dispozícii na obrázku nižšie.

Obrázok 1: Nežiadúce účinky v klinickej štúdií MONARCH 2

Table 3. Treatment-Emergent Adverse Events						
Adverse Event ($\geq 10\%$ in either arm)	CTCAE Grade, No. (%)					
	Abemaciclib + Fulvestrant (n = 441)			Placebo + Fulvestrant (n = 223)		
	All	3	4	All	3	4
Any	435 (98.6)	241 (54.6)	26 (5.9)	199 (89.2)	46 (20.6)	5 (2.2)
Diarrhea	381 (86.4)	59 (13.4)	0	55 (24.7)	1 (0.4)	0
Neutropenia	203 (46.0)	104 (23.6)	13 (2.9)	9 (4.0)	3 (1.3)	1 (0.4)
Nausea	199 (45.1)	12 (2.7)	—	51 (22.9)	2 (0.9)	—
Fatigue	176 (39.9)	12 (2.7)	—	60 (26.9)	1 (0.4)	—
Abdominal pain	156 (35.4)	11 (2.5)	—	35 (15.7)	2 (0.9)	—
Anemia	128 (29.0)	31 (7.0)	1 (0.2)	8 (3.6)	2 (0.9)	0
Leukopenia	125 (28.3)	38 (8.6)	1 (0.2)	4 (1.8)	0	0
Decreased appetite	117 (26.5)	5 (1.1)	0	27 (12.1)	1 (0.4)	0
Vomiting	114 (25.9)	4 (0.9)	0	23 (10.3)	4 (1.8)	0
Headache	89 (20.2)	3 (0.7)	—	34 (15.2)	1 (0.4)	—
Dysgeusia	79 (17.9)	—	—	6 (2.7)	—	—
Alopecia	69 (15.6)	—	—	4 (1.8)	—	—
Thrombocytopenia	69 (15.6)	9 (2.0)	6 (1.4)	6 (2.7)	0	1 (0.4)
Stomatitis	67 (15.2)	2 (0.5)	0	23 (10.3)	0	0
Constipation	60 (13.6)	3 (0.7)	0	30 (13.5)	1 (0.4)	0
ALT increased	59 (13.4)	17 (3.9)	1 (0.2)	12 (5.4)	4 (1.8)	0
Cough	59 (13.4)	0	—	25 (11.2)	0	—
Pruritus	57 (12.9)	0	—	13 (5.8)	0	—
Dizziness	55 (12.5)	3 (0.7)	—	13 (5.8)	0	—
AST increased	54 (12.2)	10 (2.3)	0	15 (6.7)	6 (2.7)	0
Blood creatinine level increased	52 (11.8)	4 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0
Arthralgia	51 (11.6)	1 (0.2)	—	32 (14.3)	1 (0.4)	—
Edema peripheral	51 (11.6)	0	—	15 (6.7)	0	—
Rash	49 (11.1)	5 (1.1)	0	10 (4.5)	0	0
URTI	49 (11.1)	0	0	17 (7.6)	2 (0.9)	0
Dyspnea	48 (10.9)	11 (2.5)	1 (0.2)	25 (11.2)	3 (1.3)	0
Pyrexia	48 (10.9)	2 (0.5)	1 (0.2)	13 (5.8)	1 (0.4)	0
Muscular weakness	47 (10.7)	4 (0.9)	—	13 (5.8)	0	—
Hot flush	46 (10.4)	0	—	22 (9.9)	0	—
Weight decreased	46 (10.4)	1 (0.2)	—	5 (2.2)	1 (0.4)	—
Back pain	42 (9.5)	3 (0.7)	—	28 (12.6)	2 (0.9)	—

Abbreviations: —, grade does not exist for this adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; URTI, upper respiratory tract infection.

Zdroj: [28]

Porovnanie zo štúdie MONARCH plus pre A + F voči F uvádzame nižšie:

- V ramene A + F malo viac pacientov nežiaduce účinky (AE) 3 a vyššieho stupňa (60,0 % s A + F vs 23,2 % s F).
- Najčastejšie nežiaduce účinky spojené s liečbou boli pre A + ET hnačka (80 %), neutropénia (80 %), leukopénia (76 %), anémia (62 %), trombocytopénia (44 %) a zvýšenie alanín aminotransferázy a aspartát aminotransferázy (35 %)
- Prehľad nežiadúcich účinkov je k dispozícii na obrázku 2.

Rozdiely výskytu nežiaducich účinkov pre MONARCH 2 a MONARCH plus hlavne čo sa týka neutropénie (46 % pre MONARCH 2 vs. 80 % pre MONARCH plus) sa z časti dajú vysvetliť iným reportovaním neutropénií medzi krajinami zapojenými v štúdiách. Stále však zostávajú najčastejšie vedľajšie účinky s najvyšším stupňom práve hnačky a neutropénia.

Obrázok 2: Nežiadúce účinky v klinickej štúdii MONARCH plus

Table 4.

Treatment-emergent adverse events.³

	Cohort A					
	Abemaciclib + NSAI (n = 205)			Placebo + NSAI (n = 99)		
	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	204 (99.5)	111 (54.1)	10 (4.9)	88 (88.9)	20 (20.2)	3 (3.0)
Neutropenia ^a	164 (80.0)	53 (25.9)	1 (0.5)	20 (20.2)	5 (5.1)	1 (1.0)
Diarrhea	164 (80.0)	8 (3.9)	0	16 (16.2)	1 (1.0)	0
Leukopenia ^c	156 (76.1)	26 (12.7)	1 (0.5)	27 (27.3)	2 (2.0)	0
Anemia	127 (62.0)	23 (11.2)	0	20 (20.2)	3 (3.0)	0
Thrombocytopenia ^d	91 (44.4)	11 (5.4)	0	7 (7.1)	2 (2.0)	0
ALT increased	71 (34.6)	11 (5.4)	1 (0.5)	23 (23.2)	1 (1.0)	0
AST increased	71 (34.6)	8 (3.9)	1 (0.5)	21 (21.2)	1 (1.0)	1 (1.0)
Fatigue	60 (29.3)	1 (0.5)	0	25 (25.3)	1 (1.0)	0
Nausea	55 (26.8)	0	1 (0.5)	19 (19.2)	0	0
Decreased appetite	48 (23.4)	0	0	11 (11.1)	1 (1.0)	0
Weight decreased	38 (18.5)	0	0	4 (4.0)	0	0
Abdominal pain	36 (17.6)	2 (1.0)	0	9 (9.1)	1 (1.0)	0
Lymphocytopenia ^e	34 (16.6)	12 (5.9)	0	4 (4.0)	1 (1.0)	0
Vomiting	32 (15.6)	3 (1.5)	1 (0.5)	13 (13.1)	0	0
Upper respiratory tract infection	31 (15.1)	0	0	22 (22.2)	1 (1.0)	0
Cough	31 (15.1)	0	0	9 (9.1)	0	0
Insomnia	25 (12.2)	0	0	18 (18.2)	0	0
Blood creatinine increased	24 (11.7)	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
Pain	21 (10.2)	0	0	7 (7.1)	0	0

The table shows treatment-emergent adverse events (all causality) occurring in at least 15% of patients in either treatment group of cohort A or cohort B.

^aData are no. (%).

^bCTCAE term neutrophil count decreased.

^cCTCAE term white blood cell count decreased.

^dCTCAE term platelet count decreased.

^eCTCAE term lymphocyte count decreased.

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CTCAE, common terminology criteria for adverse events; NSAI, non-steroidal aromatase inhibitor.

Zdroj: [31]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [20]

Liečbu liekom Verzenios by mali iniciovať a kontrolovať lekári so skúsenosťami v používaní protirakovinových liekov. Verzenios je na perorálne použitie. Dávka lieku sa môže užívať s jedlom aj bez jedla. Abemaciclib sa nemá užívať s grapefruitom ani s grapefruitovým džúsom. Pacienti majú užívať svoje dávky lieku každý deň približne v rovnakom čase. Tableta sa má prehltnúť vcelku (pacienti nesmú tablety pred prehltnutím žuť, drviť ani deliť).

Dávka abemaciclibu je 150 mg dvakrát denne. Liečba niektorých nežiaducich reakcií môže vyžadovať prerušenie užívania dávok/alebo zníženie dávkovania najprv na 100 mg dvakrát denne a potom na 50 mg dvakrát denne.

Celkový krvný obraz sa má sledovať pred začiatkom liečby liekom Verzenios, každé dva týždne v priebehu prvých dvoch mesiacov, raz mesačne v priebehu ďalších dvoch mesiacov a následne ako je klinicky indikované. Pred začiatkom liečby sa odporúča aby hematologické parametre dosahovali vhodnú úroveň na liečbu.

Liečba proti-hnačkovými liekmi sa má začať pri prvých známkach riedkej stolice.

Alanín aminotransferáza a aspartát aminotransferáza sa má monitorovať pred začiatkom liečby liekom Verzenios každé dva týždne v priebehu prvých dvoch mesiacov, jedenkrát v priebehu ďalších dvoch mesiacov a následne ako je klinicky indikované.

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, alebo že by si podávanie zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Pridanie abemaciclibu ku F preukázalo v klinických štúdiách MONARCH 2 a MONARCH plus štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy v OS a PFSOS.

Najnovšie dáta OS v MONARCH 2 pri 47,7-mesačnom mediáne sledovania vykazujú štatistickú významnosť. Pre MONARCH plus nie sú tieto dáta reportované, čo prináša miernu neistotu na základe možného bias v reportovaní výsledkov. V MONARCH 2 sú najnovšie dáta pri 47,7-mesačnom mediáne sledovania nasledovné: 46,7 mesiacov medián prežívania pre A + F a 37,3 mesiacov medián prežívania pre F (OS HR = 0,76; CI 0,61 – 0,95, p = 0,01). Dáta pre OS sa dajú považovať za zrelé (47,3 % udalostí v ramene A + F, 57 % v ramene F).

Najnovšie dáta o PFS v MONARCH 2 pri 47,7-mesačnom mediáne sú značne zrelé (66,6 % udalostí v ramene A + F a 86,5 % udalostí v ramene F). Pacientky užívajúce A + F dosiahli lepšie výsledky morbidít (PFS HR = 0,51; CI 0,45 – 0,67, p < 0,001) voči F. Medián prežívania bez progresie pre pacientky s A + F bol 16,9 mesiacov oproti 9,3 mesiacov pre F. MONARCH plus dosahuje podobné výsledky pri 12,2-mesačnom mediáne sledovania pre PFS (PFS HR = 0,38; CI 0,24 – 0,59) so zrelými dátami (44,2 % udalostí a medián prežívania bez progresie 11,5 mesiacov v A + F ramene a 67,9 % udalostí s mediánom prežívania 5,6 mesiacov pre F).

Kvalita života pri liečbe A + F voči F sa na základe výsledkov dotazníkov EQ-5D-5L a EORTC QLQ-C30 zdá byť približne rovnaká, s vyšším reportovaním hnačiek. Vysoký podiel hnačiek mohol odslepiť štúdiu, čo vnáša vyššie riziko bias pre výsledky kvality života.

Celková tolerovateľnosť liečby bola manažovateľná, hoci sa viaže s viacerými nežiadúcimi účinkami ako len F. V ramene A + F malo viac pacientov AE 3. a vyššieho stupňa (60,5 % s A + F vs 22,8 % s F). Najčastejší nežiaduci účinok - hnačka, sa dá manažovať konkominantnou liečbou proti-hnačkovými liekmi.

V štúdiách MONARCH 2 a MONARCH PLUS boli obsiahnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-2.

Medzi CDK4/6 inhibítormi nie je preukázaný štatisticky významný rozdiel v účinnosti v žiadnej z NMA identifikovanej prehľadom literatúry [35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52]. Zároveň sme neidentifikovali relevantné rozdiely v dizajne ich registračných štúdií, ktoré by mohli viesť k rozdielnym výsledkom v klinickej účinnosti. Kvôli nedostatku priamych porovnaní naprieč CDK4/6 inhibítormi nie je možné vyhodnotiť, ktorý má lepšiu účinnosť v hodnotenej indikácii.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia MONARCH 2

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu MONARCH 2 považujeme za dostatočne vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie A + F voči liečbe F, aj keď s istými neistotami. IQWiG¹⁰ v Nemecku vyhodnotil štúdiu MONARCH 2 s nízkym rizikom bias pre OS, PFS a predčasné ukončenie liečby kvôli nežiadúcim účinkom [53]. Poukázal však na neistotu výsledku, nakoľko časť pacientok (27 %) dostávala na začiatku vyššiu dávku ako tú, na ktorú je abemaciclib indikovaný (200 mg miesto 150 mg). Nie je dostupná analýza pre podskupiny pacientok s rôznou začiatčnou dávkou abemaciclibu. Kvalita dôkazu o patientskych vstupoch je tiež neistá, nakoľko štúdia mala vysoký podiel hnačiek v experimentálnom ramene a mohlo dôjsť k odslepeniu štúdie. Vyšší podiel predčasne ukončených liečob tiež môže viesť k vyššiemu riziku bias.

¹⁰ Institute for Quality and Efficiency in Health Care

Klinická štúdia MONARCH plus

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu MONARCH plus považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie A + F voči liečbe F, aj keď s istými neistotami hlavne pre patientsky hodnotené ukazovatele. Rozdiel mediánu sledovania medzi kontrolným a experimentálnym ramenom je 1,1 mesiaca, čo môže vnášať miernu neistotu do výsledkov. Aj pre túto štúdiu platí, že kvôli vysokému podielu hnačiek v experimentálnom ramene mohlo dôjsť k odslepeniu štúdie. Nepodarilo sa nám dohľadať informáciu o počte pacientov, ktorí ukončili predčasne liečbu pre nežiaduce účinky lieku (hnačka). Neidentifikovali sme iný typ biasu.

Externá validita

Klinická štúdia MONARCH 2

Klinická štúdia zahŕňa v sebe pacientky pre liečbu abemaciklibom vo veku 32 – 91 rokov, čo vnáša vyššiu neistotu efektivity liečby pre mladšie pacientky. Mediánový vek pacientok bol v štúdii 59 rokov. Tiež boli vo výrazne malej miere zastúpené pacientky s lokálne pokročilým nemetastickým karcinómom (18 pacientok 2,7 %), čo vnáša neistotu pre tieto podskupiny. V štúdii bolo zaradených 27 % pacientok v pre- a peri-menopauzálnom stave z celkového počtu (114 celkovo, 72 v experimentálnom ramene a 42 v kontrolnom). Nižší počet môže prinášať neistotu vo výsledku pre túto podskupinu. V dôsledku exklúzyvnych kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi, bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby, než boli pozorované v štúdii. Do klinickej štúdie neboli napríklad zahrnuté pacientky s viscerálnou krízou, lymfangiotickým šírením ochorenia leptomeningeálnu karcinomatózou, zápalovým typom karcinómu prsníka a metastázami v centrálnom nervovom systéme (CNS). Osobitne zmieňujeme, že do štúdie boli zaradení len pacienti vo výkonnostnom stave ECOG 0 a 1.

Klinická štúdia MONARCH plus

Klinická štúdia zahŕňa v sebe pacientky pre liečbu abemaciklibom v kohorte B vo veku 30 – 80 rokov, čo vnáša vyššiu neistotu efektivity liečby pre mladšie pacientky. Mediánový vek pacientok bol v štúdii 60 rokov. Štúdia MONARCH plus sa zamerala na centrá nachádzajúce sa v Číne, Brazílii, Indii a Južnej Afrike. Dáta z týchto krajín sú menej prenosné na slovenský kontext ako dáta zo štúdií vykonaných v Európe. Štúdia tiež neprebehla na pacientkach v pre- a peri-menopauzálnom stave. Tiež boli vo výrazne malej miere zastúpené pacientky s lokálne pokročilým nemetastatickým karcinómom (16), čo vnáša neistotu pre tieto podskupiny. V dôsledku exklúzyvnych kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi, bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby, než boli pozorované v štúdii. Do klinickej štúdie neboli napríklad zahrnuté pacientky s viscerálnou krízou, lymfangiotickým šírením ochorenia leptomeningeálnu karcinomatózou, zápalovým typom karcinómu prsníka a metastázami v centrálnom nervovom systéme (CNS). Osobitne zmieňujeme, že do štúdie boli zaradení len pacienti vo výkonnostnom stave ECOG 0, 1 a 2.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

Nie je preukázaný štatisticky významný rozdiel v účinnosti medzi CDK4/6 inhibítormi v žiadnej z NMA identifikovanej prehľadom literatúry [35 – 52]. Ani po oslovení zdravotných poisťovní sa nám nepodarilo získať informáciu od najväčšej zdravotnej poisťovne, v akej miere sa CDK4/6 inhibítory schvaľujú na výnimku. Nebolo preto možné zhodnotiť, či sú predpisované rutinne a v dostatočnom zastúpení, aby sa dali považovať za komparátor.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

V NIHO nastavení kombinácia A + F pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu držiteľa registrácie dosiahla ICUR voči monoterapii F vo výške ■■■ € / QALY, pričom prahová hodnota je 54 326 € / QALY. Požadovaná úhrada predstavuje ■■■ % zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 207,02 eur. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok A + F voči F. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia A + F dosahuje ICUR voči F vo výške 69,9-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur. A + F dosahuje klinický prínos voči komparátoru F (+■■■ QALY). Aby Verzenios bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za všetky požadované sily balenia, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 207,02 eur.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná veľká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ z nákladovo efektívnej úhrady, čo zodpovedá maximálnej úhrade vo výške ■■■ eur za všetky požadované sily balenia. Neistota vyplýva predovšetkým z dôvodu spojeného proporcionálneho modelovania a nepreskúmania podskupiny pacientov dostávajúcich nižšiu dávku abemaciklibu.

5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami z klinickej štúdie MONARCH 2 pri 47,7-mesačnom mediáne sledovania pre ITT populáciu s možnosťou pridania dát zo štúdie MONARCH plus pri 12,2-mesačnom mediáne sledovania pre kohortu B (pacientky dostávajúce A + F vs. F). Pre toto hodnotenie sú však relevantnejšie dáta zo štúdie MONARCH 2 a preto sa ďalej vyjadrujeme len k nim. Anglický inštitút NICE tiež hodnotil tento farmako-ekonomický model [26,54]. V Česku sa SÚKL k farmako-ekonomickému hodnoteniu nevyjadroval, nakoľko bol Verzenios uznaný ako látka s porovnateľnou účinnosťou s už preplácaným liečivom ribociklib a stačilo, aby bola uzavretá dohoda s rovnakou alebo nižšou úhradou ako ribociklib.

Vo výzve č.3 bolo DR umožnené, aby poskytol svoje vyjadrenie ku všetkým zmenám, ktoré NIHO do modelu zapracovalo. NIHO sa po detailnom zhodnutí s vyjadrením DR nestotožnilo a ponechalo navrhované zmeny, ktoré sú podrobne popísané a odôvodnené v časti 5. Reakciu DR a odpoveď NIHO uvádzame v časti 9.5.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť. Dĺžka jedného cyklu je 1 týždeň. V rámci stavu pred progresiou pacienti absolvujú liečbu, na ktorej zotrávajú určitý čas (ToT, z angl. Time on Treatment). Stav prežívania po progresii (PPS) je odvodený ako rozdiel medzi OS a PFS ($PPS = OS - PFS$).

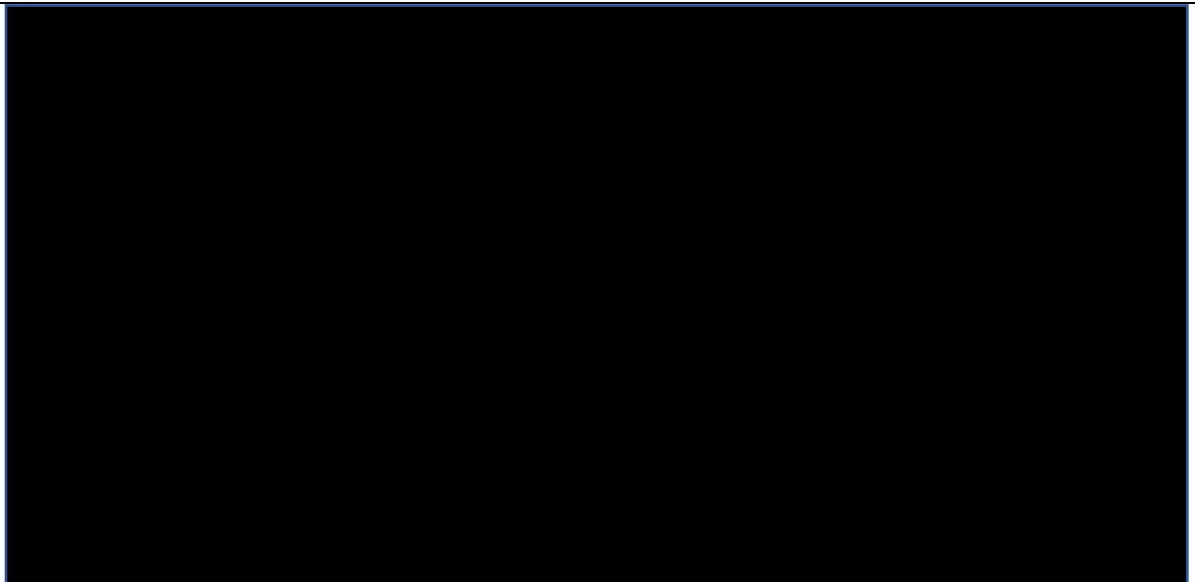
Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**, NICE akceptovalo rovnaký typ modelu [54, str. 28]. Jeho výsledky sú však z veľkej miery závislé od správnosti extrapolácií, viac v časti 5.2.4.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Zvolený bol časový horizont 20 rokov a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady. Model nepracuje s počiatkovým vekom, aj keď pracuje s dátami z klinickej štúdie, v ktorej mali pacienti mediánový vek 59 a 62 rokov pre ramená A + F a F. Pre výpočet BSA boli použité dáta zo štúdie MONARCH 2. V 1. výzve sme si od DR vyžiadali zapracovanie počiatkového veku a limitácie celkovou všeobecnou mortalitou v SR. DR túto limitáciu nezpracoval, nakoľko neočakáva, že celkové prežívanie pacientok s ABC prekročí všeobecnú mortalitu. DR tvrdenie dokazuje pomocou obrázka nižšie (Obrázok 3).

Obrázok 3 Modelové krivky OS spolu s mortalitou žien pre všeobecnú populáciu na SR od veku 60 rokov



Zdroj: DR odpoveď na výzvu č. 1

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu k údajom a začiatkovému veku uvádzame v bodoch nižšie:

- V hodnotení NICE bol akceptovaný 20-ročný časový horizont [54, str. 182]. Vzhľadom na závažnosť ochorenia považujeme tento údaj ako celoživotný časový horizont a očakávame, že model dostatočne zachytil všetky možné udalosti pri liečbe pacientok. Na konci horizontu ostáva v modeli menej ako 1 % pacientok.
- Použitá diskontácia vo výške 5 % je v súlade s legislatívnymi požiadavkami. Model nepracuje s počiatkovým vekom pacientok a nezohľadňuje tým pádom prirodzenú mortalitu v populácii. Štandardne by sa celkové prežívanie malo limitovať prežívaním v celkovej populácii s ohľadom na vek. Akceptujeme však vysvetlenie DR, a zároveň zahrnutie všeobecnej mortality do modelu by malo minimálny dopad na výslednú efektívnosť.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR predložil výsledky zo štúdie MONARCH 2 pri 47,7-mesačnom sledovaní pre ITT skupinu. Do ekonomického modelu vstupujú nežiadúce účinky odvodené z výsledkov MONARCH 2, do úvahy DR berie nežiadúce účinky stupňa 3 a viac, ktorých výskyt je viac ako 5 % v ktorejkoľvek zo štúdií použitej v FP-NMA. Pri 1. výzve sme si od DR vyžiadali aj analýzu scenára, kde sa použili dáta za podskupinu pacientok užívajúcich iba 150 mg dávku. DR tieto dáta odmietol zapracovať. Odkazuje sa pri tom na existenciu viacerých závažných štatistických a metodologických limitácií.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **akceptujeme s výhradami**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- ITT populáciu nepovažujeme za najvhodnejšiu pre informovanie extrapolácií, nakoľko v nej časť pacientok (27 %) brala vyššiu dávku abemaciklibu, ako bude predpisovaná v klinickej praxi. K úprave protokolu dávky pre všetky pacientky na 150 mg došlo približne po 6 mesiacoch od začatia štúdie [29]. Medián trvania zvýšenej dávky je podľa DR ■■■ dní. Požiadali sme preto DR o analýzu scenára na podskupine pacientok dostávajúcich iba 150 mg dávku. Efekt zvýšenej dávky počas niekoľkých mesiacov u týchto pacientok mohol pozitívne ovplyvniť klinickú efektívnosť liečby, ako aj skrátiť čas zotrvania na liečbe (ToT). DR odmietol zapracovať dáta z tejto populácie na základe rôznych štatistických limitácií, ako napr. neplánovanie analýzy tejto populácie, krátky čas sledovania a nízka celková dodatočná dávka, rozdiely medzi podskupinami v placebo skupine. DR tiež poukazuje na to, že ITT populácia bola akceptovaná v iných zahraničných inštitúciách. Akceptujeme, že analýza nepredpísaných podskupín je neštandardná, jej analýza však reaguje na neštandardnú a neočakávanú zmenu v dávkovaní. Tiež nepovažujeme za relevantný argument, že FDA alebo EMA akceptovali tieto dáta, nakoľko nespochybňujeme efektívnosť abemaciklibu, ale hodnotíme jeho nákladovú efektívnosť. NICE požadoval a preferoval použitie dát za podskupinu pacientok liečených iba 150 mg dávkou [26, str. 12]. DR preferoval použitie ITT populácie, ale dodal model so sprístupnenými analýzami pre túto podpopuláciu. Pre naše hodnotenie DR tieto dáta odmietol sprístupniť.
- DR zvolil metódu výberu AE, ktorá je zhodná s bežnou praxou (zarátanie AE s 5 % a viac výskytom) avšak zarátal každý AE vyskytujúci sa v tejto frekvencii pre aspoň jednu z intervencií obsiahnutej vo FP NMA. Nakoľko výsledky z FP-NMA nepovažujeme za relevantné, stačilo by použitie AE s 5 % a viac výskytom len zo štúdie MONARCH 2. Zahnutie týchto AE navyše však neberieme ako chybu, zároveň má prípadná zmena tohto nastavenia minimálny dopad na ICUR.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie (OS)

Presuny medzi stavmi sú dané OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov FP NMA (frakcionovaná polynomiálna sieťová meta-analýza). Metóda FP NMA modeluje logaritmickú funkciu hazardu pomocou frakčného polynómu. Zo zmeny parametrov o faktor liečby oproti referenčnej krivke sa dá následne vypočítať HR závislé od času (bežné HR analýzy predpokladajú proporcionalitu medzi krivkami a počítajú s konštantným HR). DR použitie FP NMA zdôvodňuje neproporcionalitou kriviek a preferenciou tejto metódy v hodnotení NICE. DR v modeli ako alternatívny scenár uvádza aj parametrizácie OS kriviek cez proporcionálne modelovanie (parametre krivky A + F sú zmenené len o faktor liečby oproti krivke F). Boli vybrané bežné parametrizácie pomocou exponenciálneho, Weibullovskeho, lognormálneho, loglogistického, gamma a Gompertz modelu.

V1. výzve sme DR vyzvali aby dodal aj samostatne modelované krivky pre A + F a F so štandardnými parametrizáciami spolu s AIC a BIC hodnotami. DR sa v odpovedi na výzvu trval na použití FP NMA a nové parametrizácie nedodal. V2. výzve sme DR znovu vyzvali na vykonanie parametrizácií, nakoľko FP NMA nepovažujeme za relevantnú a v prípade, že DR nie je schopný dodať nové parametrizácie, vyžiadali sme si AIC/BIC hodnoty pre už vykonané parametrizácie. DR ďalej trval na tom, že použitie FP metódy v tomto konkrétnom prípade považuje za metodicky vhodnejšie, avšak doplnil požadované AIC/BIC hodnoty (Tabuľka 10).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Použitie extrapolácie **neakceptujeme**. Použitie NMA považujeme za neopodstatnené, výsledky z vykonanej FP NMA tiež nedostatočne popisujú KM dáta (Obrázok 4 a Obrázok 5). Za NIHO scenár považujeme spojené modelovanie Weibull funkciou. Zmena tohto nastavenia oproti FP NMA pre OS a PFS zvyšuje ICUR o 10,9-tisíc € / QALY (Nakoľko model neumožňuje voľbu extrapolácií oddelene pre tieto dva ukazovatele, uvádzame zmenu ICUR spojenú so zmenou extrapolácie PFS a OS zároveň). Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- NMA analýzy majú zmysel pri porovnaní efektivity medzi intervenciou a komparátorom, s ktorým neexistujú priame porovnania alebo na syntézu priamych a nepriamych dôkazov. Bežne sa preferujú priame porovnania [55, riadok 109]. V kontexte žiadosti v SR však máme dôkazy z priameho porovnania A + F a F zo štúdie MONARCH 2 a MONARCH plus a iné nepriame dôkazy z obsiahnutých štúdií v NMA nevychádzajú. V NICE bola FP NMA preferovaný model [54, str. 172], avšak jediný komparátor v NICE hodnotení bol exemestán + everolimus, pre ktorý neexistovali priame porovnania [54, str. 158].
- Pre syntézu dôkazov zo štúdie MONARCH 2 a MONARCH plus by mohla byť vhodná metóda MA (meta-analýza), avšak MONARCH plus populáciu nepovažujeme za dostatočne podobnú slovenskej populácii. Tiež by boli potrebné použiť špeciálne metódy pre zohľadnenie syntézy malého počtu štúdií.
- Ideálne by sme preferovali samostatné parametrizácie modelov pre intervenciu a komparátor. Tieto DR ani po výzve nedodal.
- Rozhodnutie pre vhodnosť kriviek stála na vizuálnej vhodnosti a posúdení AIC/BIC hodnôt. Weibull a gamma krivka mali veľmi podobný priebeh, ale zvolili sme Weibull kvôli priaznivejším hodnotám AIC/BIC (Tabuľka 10).
- Podľa DR dáta MONARCH 2 v ukazovateli OS vykazovali známky neproporcionality, ale v globálnom teste Schoenfeldových reziduálov nebola neproporcionalita štatisticky významná [56]. Použitie spojeného modelovania považujeme za zdroj neistoty a preferovali by sme možnosť oddeleného modelovania OS.

Obrázok 4 Modelové krivky PFS pomocou FP NMA spolu s KM dátami



Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 5 Modelové krivky OS pomocou FP NMA spolu s KM dátami



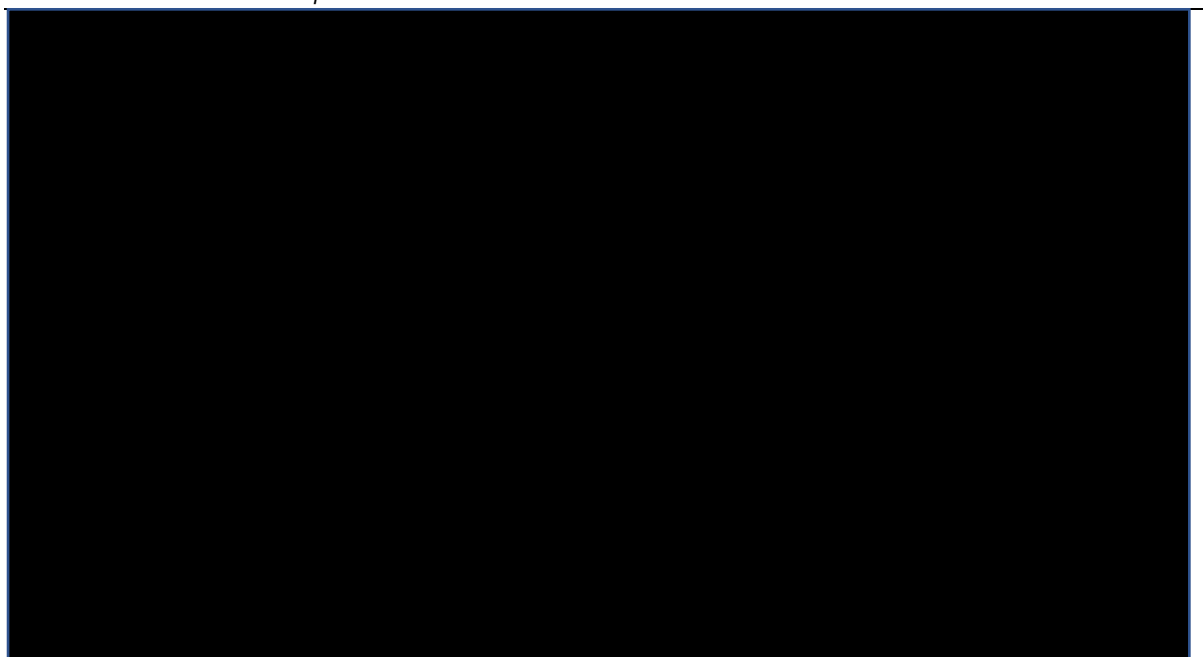
Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 6 Parametrizácie OS pre A + F s KM dátami



Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 7 Parametrizácie OS pre F s KM dátami



Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 10: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS

Funkcia	AIC	BIC
Weibull	■	■
Gamma	■	■
Loglogistická	■	■
Lognormálna	■	■
Exponenciálna	■	■
Gompertz	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe odpovede na výzvu č. 2

Prežívanie bez progresie (PFS)

DR extrapoluje PFS pomocou FP NMA podobným spôsobom a kvôli rovnakým dôvodom ako pri OS. Pred vykonaním parametrizácie KM dát DR upravuje KM dáta o efekt cenzúry (tzv. interval censoring), aby odstránil možný bias spôsobený dlhšími intervalmi medzi kontrolami. Úpravu vykonáva rozšírením cenzurovaného údaju ako jednej udalosti v čase na interval medzi dvoma návštevami lekára, v ktorom mohlo dôjsť k progresii. Vyhodnotenie dát bolo vykonané vykonávateľom klinickej štúdie, ako aj nezávislým centrom. DR používa dáta vyhodnotené vykonávateľom klinickej štúdie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

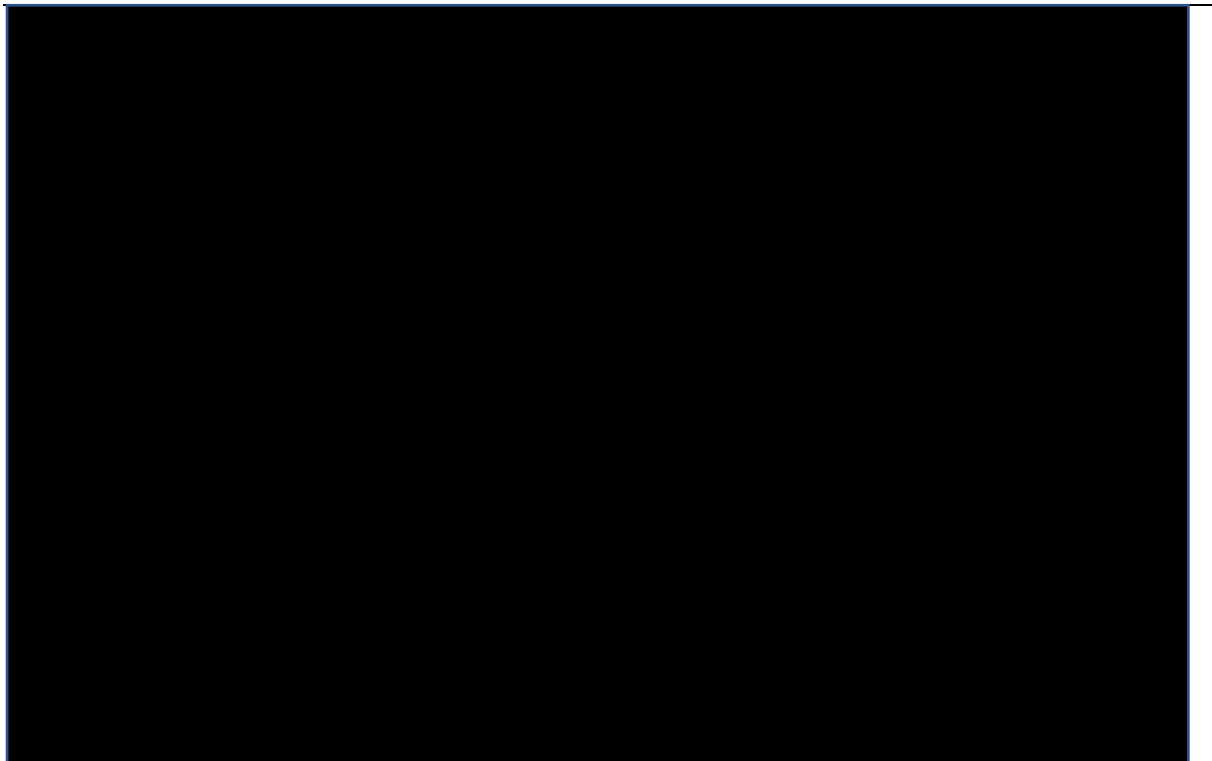
Nastavenie **neakceptujeme** z rovnakých dôvodov ako v predchádzajúcej časti o OS. Za preferované nastavenie považujeme spojené modelovanie parametrizáciou pomocou Weibullovej funkcie. Použitie tohto nastavenia oproti FP NMA pre PFS a OS zvyšuje ICUR o 10,9-tisíc € / QALY (Nakoľko model neumožňuje voľbu extrapolácií oddelene pre tieto dva ukazovatele, uvádzame zmenu ICUR spojenú so zmenou extrapolácie PFS a OS zároveň). Upravenie modelu o cenzúru **akceptujeme**. Vyhodnotenie dát podľa vykonávateľa klinickej štúdie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- Rozhodnutie pre vhodnosť kriviek stála na vizuálnej vhodnosti a posúdení hodnôt AIC/BIC (Tabuľka 11). Krivky, ktoré lepšie popisovali PFS pre A +F (Lognormálna, loglogistická) horšie popisovali KM dáta pre F

(Obrázok 8 a Obrázok 9). Zvolili sme Weibullovu krivku pre najpriaznivejšie hodnoty AIC/BIC a pre najlepší vizuálny fit pre KM dáta.

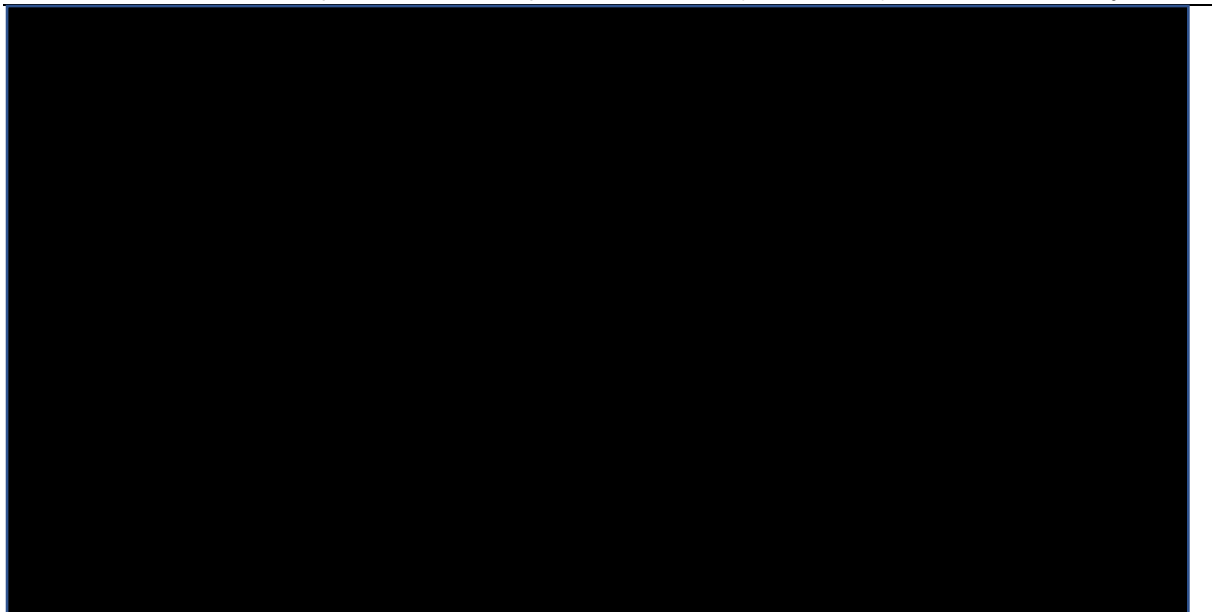
- DR nereportoval neproporcionalitu pre PFS, avšak spojené modelovanie stále považujeme za zdroj neistoty a preferovali by sme možnosť oddeleného modelovania PFS.
- Modelovanie s úpravou o efekt cenzúry sme akceptovali, na základe lepšieho vizuálneho opisu KM dát oproti parametrizácii neupravenou o cenzúru. V hodnotení NICE bola preferované modelovanie bez cenzúry, jednalo sa však o dáta pre 150 mg podpopuláciu [54, str. 70].

Obrázok 8 Parametrizácie PFS pre A + F s KM dátami, upravené o cenzúru, vyhodnotené vykonávateľom klinickej štúdie



Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný D

Obrázok 9 Parametrizácie PFS pre F s KM dátami, upravené o cenzúru, vyhodnotené vykonávateľom klinickej štúdie



Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS

Funkcia	AIC	BIC
Gompertz	■	■
Weibull	■	■
Gamma	■	■
Loglogistická	■	■
Lognormálna	■	■
Exponenciálna	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe odpovede na výzvu č. 2

Zotrvanie na liečbe (ToT)

DR modeluje zotrvanie na liečbe pomocou pomeru hazardov (HR) medzi PFS a ToT, ktoré získal kalibračným procesom zo štúdie MONARCH 2. Kalibrácia má priblížiť namodelovaný ToT liečby k publikovanému ToT. Využíva pri tom podiel medzi mediánom ToT publikovaným v štúdiách a mediánom PFS na odhadnutie HR, ktorý sa následne aplikuje na modelovanú PFS krivku pre danú liečbu. Tento spôsob DR zvolil preto, že v prípade uvažovania viacerých komparátorov neboli vždy publikované údaje na vytvorenie krivky ToT a jej extrapoláciu štandardným spôsobom. Modelované ToT nemohlo prekročiť modelované PFS.

V následnej línii DR odhaduje, že pacienti zotrvajú 37 % času z priemerného zotrvania v PPS, toto tvrdenie nepodložil dátami. Zotrvanie v následnej liečbe tak nie je závislé od predchádzajúcej liečby.

DR tiež ponúka možnosť spojeného modelovania KM dát zo štúdie MONARCH 2 parametrickými modelmi. V 1. výzve sme požiadali DR aby vykonal parametrizáciu KM dát separátne pre obe ramená.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Nepovažujeme za klinicky plauzibilné, aby sa ToT odhadoval pomocou HR, keď má DR prístup k priamym dátam. Preferujeme parametrické modelovanie pomocou lognormálnej krivky. Zmena nastavení zvyšuje ICUR o 12,9-tisíc € / QALY. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- Kalibráciu použitú v základnom nastavení považujeme za neistý odhad. Podobná kalibrácia bola použitá aj v hodnotení NICE [54, str. 153], avšak pre komparátor relevantný v Anglicku neboli dostupné priame dôkazy. Výsledné krivky získané touto metódou tiež vizuálne dostatočne neopisujú KM dáta (Obrázok 10).
- Považujeme za vhodnejšie priame parametrické modelovanie kriviek ToT dát prístupných DR z klinickej štúdie MONARCH 2.
- Rozhodnutie pre vhodnosť kriviek stálo na vizuálnej vhodnosti pre spojené modelovanie a posúdení hodnôt AIC/BIC (Obrázok 11, Obrázok 12, Tabuľka 12: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli ToT). Žiadna z kriviek dobre vizuálne nepopisovala A + F KM dáta. Lognormálna, loglogistická a gamma krivka dobre vizuálne popisovali KM dáta pre F. Zvolili sme lognormálnu extrapoláciu na základe najnižšej hodnoty AIC/BIC.
- DR nedodal analýzu proporcionality pre ToT ukazovateľ. Modelovanie proporcionálnym spojeným modelom považujeme za zdroj neistoty a preferovali by sme samostatné modelovanie oboch ramien.
- Nastavenie trvania následnej liečby 37 % času z priemerného zotrvania v PPS akceptujeme. Tento odhad bol akceptovaný aj v hodnotení NICE [54, str. 52]. Nastavenie tohto odhadu na 10 % by zvýšilo ICUR o 1,5-tisíc € / QALY, nastavenie na 50 % by zas znížilo ICUR o 720 €. Výber tohto odhadu berieme ako zdroj miernej neistoty.

Obrázok 10 Kalibrácia ToT pre A + F a F s KM dátami



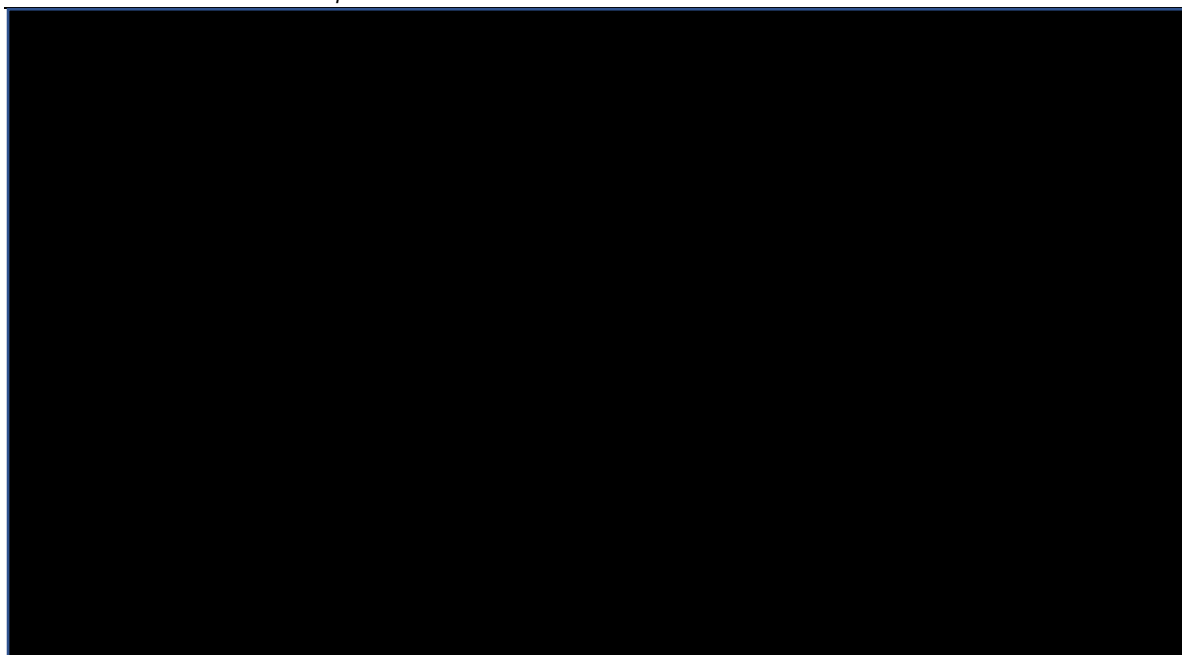
Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 11 Parametrizácie ToT pre A + F s KM dátami



Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 12 Parametrizácie ToT pre F s KM dátami



Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 12: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli ToT

Funkcia	AIC	BIC
Lognormálna	■	■
Gamma	■	■
Loglogistická	■	■
Weibull	■	■
Exponenciálna	■	■
Gompertz	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe odpovede na výzvu č. 2

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Model v sebe nezahŕňa možnosť aplikovať postupné vyprchanie prínosu intervencie voči komparátoru.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, je však spojené s neistotou, keďže predložené nastavenie modelu môže nadhodnocovať dlhodobý prínos abemaciklibu. Neistotu znižuje skutočnosť, že dáta o prínose sú zrelé a ukazujú nezmenšujúcu sa mieru efektu (krivky v PFS ani OS sa k sebe nepribližujú). V hodnotení NICE aspekt vyprchania prínosu nebol diskutovaný.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil údaje o kvalite života v dvoch stavoch: PFS (■) a PPS (■). Hodnota kvality života pre stav PFS vychádza priamo z údajov MONARCH 2 štúdie. Hodnotu pre PPS DR odvádza zo štúdie Lloyd, 2006 [57]. DR tiež dáva možnosť použiť novú analýzu z 2019 dát z MONARCH 2 pre PFS hodnoty (■). Dáta z analýz z klinickej štúdie pochádzajú z dotazníkov EQ-5D-5L, ktoré následne metódou „cross-walk“ boli transformované na EQ-5D-3L.

V 1. výzve sme žiadali vysvetlenie nepoužitia nových dát. DR uviedol, že v základnom scenári sa využili údaje z EQ5D-3L, pretože primárnym ukazovateľom štúdie MONARCH-2 bolo PFS. Je preto podľa DR odôvodnené použiť údaje o kvalite života získané v čase do dosiahnutia tohto ukazovateľa v štúdiu. Pacienti, ktorí sa liečili dlhšie (teda aj v roku

2019), podľa DR nemuseli vždy vyplniť údaje o kvalite života, preto aktualizované údaje z roku 2019 nemusia byť kompletne.

DR odrátava AE v prvom cykle od kvality života v závislosti od ich výskytu a trvania v liečenej populácii. Disutilita kvôli AE bola modelovaná v prvý cyklus podľa počtu pacientok s daným AE, trvania AE a hodnôt disutility. Hodnoty disutilít pre ostatné AE získal DR z rôznych zdrojov, prevažne z článku o kvalite života pri metastatickom obličkovom karcinóme Swinburn, 2010 [58] a článku o kvalite života pri rakovine prsníka [59]. Trvania disutilít získal DR prevažne z NICE hodnotenia pre liek na ne-Hodgkinov lymfóm [60]. DR disutility na základe veku populácie nezarátava.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie utilít v zdravotných stavoch **neakceptujeme**, údaje sme upravili. Zmena nastavení zvyšuje ICUR o 5,0-tisíc € / QALY. Nastavenie disutilít za AE akceptujeme. Podrobná diskusia je uvedená v bodoch nižšie:

- Hodnota utility v stave PPS vypočítaná na základe vzťahu publikovanom zo štúdie Lloyd, 2006 je pravdepodobne vypočítaná pre 40-ročné pacientky. Prevzali sme prepočet pre 60-ročné pacientky z hodnotenia palbociklibu [5].
- Pri hodnotení NICE bola použitá iná hodnota PPS utility zo štúdie Mitra, 2016 (0,670) [54, str. 191]. Z dôvodu konzistentnosti v rámci iných hodnotení NIHO týkajúcich sa liečby karcinómu prsníka a iných indikácií pre liek Verzenios preferujeme použiť prepočítanú hodnotu pre 60-ročné pacientky zo vzťahu publikovaného v Lloyd, 2006 (0,591) [5].
- Tiež neakceptujeme odpoveď DR na výzvu a poskytnuté vysvetlenie považujeme za nejasné. Naďalej preferujeme použiť novú analýzu 2019 z MONARCH 2 dát pre hodnoty utility PFS. Predpokladáme, že nevyplnenie dotazníkov významne neovplyvní výsledky a v aktualizovaných analýzach bude spolu viac meraní.
- Hodnoty utilít použitých v základnom scenári DR a hodnoty, ktoré preferujeme, uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 13).
- Zohľadnenie poklesu utilít z dôvodu nárastu veku považujeme za klinicky hodnovernejšie nastavenie modelu. Pokles sme zapracovali podľa prepočtu z Ara a Brazier, 2010 [61], konzistentne s ďalšími hodnoteniami NIHO. Po zapracovaní sa ICUR zvýšil o 346 € / QALY.

Tabuľka 13: Hodnoty utilít v DR a NIHO scenári

Stav	DR scenár	NIHO scenár
PFS	■	■
PPS	■	0,591

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.2.6. Náklady

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, nakoľko cyklus v modeli je dostatočne krátky na to, aby nebola potrebná. V súlade s postupom ERG v NICE hodnotení [54, str. 182] sme korekciu na polovicu cyklu odstránili, čo zvyšuje ICUR o 346 € / QALY.

Náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa 08/2022 Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL). Pre Verzenios používa náklad v hodnote ■ € na balenie, čo oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni 2 207,02 € predstavuje ■ % zľavu pri nulovom doplatku pacienta. Náklady na následnú liečbu boli vypočítané ako vážený priemer nákladov viacerých liekov/typov následnej liečby na základe ich zastúpenia. Pre určenie zloženia a zastúpenia následnej liečby DR

vychádza z analýzy spoločnosti Pharm-In, ktorá urobila prieskum v roku 2022 na 9 slovenských onkologických pracoviskách so špecializáciou na nádory prsníka [62]. Zloženie následnej liečby uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 14). DR predpokladá rovnaké zastúpenia následnej liečby u intervencie a komparátora.

Tabuľka 14: Zastúpenie následných liečob v PPS stave

Liečba	Zastúpenie	Typ
Everolimus + exemestán	■	Cielená terapia + ET
Kapecitabín	■	ChT
Fulvestrant	■	ET
Gemcitabín	■	ChT
Letrozol	■	ET
Paklitaxel	■	ChT
Vinorelbín	■	ChT
Tamoxifén	■	ET
Exemestán	■	ET
Bez liečby (iba BSC)	■	

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili, nejde však o významnú zmenu výsledku. Úpravy opisujeme v bodoch nižšie. Aktualizácia znižuje ICUR o približne ■ €.

- Jednotkové náklady relevantné pre ekonomický model sme porovnali s údajmi k 03/2022 v ZKL [63]. Zistili sme nižšiu aktuálnu úhradu pre liečivá fulvestrant, kapecitabín a epirubicín a inú silu lieku pre lieky everolimus a exemestán, ktorú sme aplikovali.
- Použitá frekvencia dávkovania sa zdá byť v súlade s klinickou praxou.

Ostatné náklady

DR v modeli počíta s nákladmi na zdravotné výkony v PFS a PPS stave, podporné lieky (BSC, z angl. best supporting care) podávané neliečeným pacientkam a pacientkam počas liečby, s nákladmi na hospitalizáciu a nákladmi na terminálnu starostlivosť. Náklady a frekvencie výkonov vychádzali z prieskumu od spoločnosti Pharm In [62] samostatne pre PFS a PPS stav. Miera hospitalizácií vychádzala z miery hospitalizácií v štúdiu MONARCH 2 počítaná dokopy pre ramená A + F a F. Náklady za hospitalizáciu a terminálnu liečbu vychádzali tiež z analýzy spoločnosti Pharm In [62]. V 1. výzve sme od DR požiadali, aby dodal do nákladov aj náklady za goserelín pre pre- a perimenopauzálne pacientky. DR túto požiadavku zapracoval.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Miera hospitalizácií bola počítaná dokopy pre ramená A + F a F v štúdiu MONARCH 2. Nakoľko sa javí rozdiel medzi týmito hodnotami ako významný, preferujeme aby sa hodnotila miera hospitalizácií oddelene. Zmena nastavenia vedie ku zvýšeniu ICUR o 303 €. V postupe DR sme nezistili ďalšie nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že nespotrebované lieky sa na konci cyklu vyhadzujú. Toto nastavenie nemá uplatnené pre svoj liek. Model tiež umožňuje nastavenie, pri ktorom sa odpad nezarátava (tzv. drug sharing).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Zahrnutie odpadu v základnom scenári by znamenalo, že nespotrebované balenia na konci klinického cyklu by sa odhadzovali. Toto pre lieky podávané orálne neplatí. Preferujeme nastavenie „drug sharing“, pri ktorom sa zahrnutie odpadu nepočíta. Zároveň sme do modelu zapracovali odpad za nespotrebované balenia na konci liečby pomocou zarátania polovice balenia abemaciklibu navyše do celkových nákladov (rátame, že v priemere každému pacientovi ostane nespotrebovaná polovica balenia abemaciklibu na konci liečby)

vynásobená podielom diskontovaných a nediskontovaných nákladov na lieky pre zohľadnenie diskontácie. Zmena nastavenia vedie k navýšeniu ICUR o ■■■ € / QALY.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý obsahuje viacero makier: pre počítanie výsledku, DSA analýzu, PSA analýzu a iné. Model však výsledok prepočítava relatívne rýchlo. Model má na vstupnej karte viacero možností analýzy na výber, avšak nie každá z vybraných možností je sfunkčnená. Celkovo však model považujeme za adekvátny pre porovnanie intervencie a komparátora v slovenskom kontexte.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme dodaný ekonomický model od DR pri dátach so 47,7-mesačným mediánom sledovania zo štúdie MONARCH 2 s použitím FP-NMA na extrapoláciu OS a PFS a kalibrácie HR pre odhadnutie ToT upravený o kalkuláciu s goserelínom. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 15: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	A + F	F	Rozdiel
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■	■■■
QALY			
pred progresiou	■■■	■■■	■■■
po progresii	■■■	■■■	■■■
zníženie kvôli AE	■■■	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■	■■■
Náklady			
PFS lieky	■■■	■■■	■■■
PFS podanie liekov	■■■	■■■	■■■
Úkony v PFS	■■■	■■■	■■■
PPS lieky a ich podanie	■■■	■■■	■■■
Úkony v PPS	■■■	■■■	■■■
BSC	■■■	■■■	■■■
AE	■■■	■■■	■■■
Hospitalizácia	■■■	■■■	■■■
Koniec života	■■■	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■	■■■
A + F vs , F			
Inkrementálne QALY			■■■
Inkrementálne náklady			■■■
ICUR			■■■
Násobok HDP			<u>3</u>
Prahová hodnota - v eur *			54 329,93 € / QALY

* doplnené NIHO – platí pre rok 2023

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

DR v základnom scenári predložil model, v ktorom ukazuje farmako-ekonomickú účinnosť intervencie voči komparátoru. Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Extrapolácie pomocou FP NMA sme nahradili parametrickými extrapoláciami. Pre PFS aj OS sme použili extrapoláciu Weibullovu funkciu.
- Kalibráciu ToT sme nahradili parametrickou extrapoláciou pomocou lognormálnej funkcie.
- Hodnotu kvality života v PFS sme modelovali pomocou nových dát (■) a PPS pomocou upravenej hodnoty 0,591 zo štúdie Lloyd, 2006 [57].
- Zohľadnili sme pokles utilít vplyvom rastúceho veku.
- Odstránili sme korekciu na polovicu cyklu.
- Aktualizovali sme náklady pre fulvestrant, kapecitabín, epirubicín a veľkosť balenia pre liek everolimus.
- Hospitalizácie sme modelovali oddelene pre intervenciu a komparátor.
- Zapracovali sme zohľadnenie odpadu alternatívnym spôsobom bližšie uvedeným v 5.2.6.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, kombinácia A + F dosahuje ICUR voči F na úrovni **69 949,26 € / QALY**, a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade ■ (prahová hodnota je 54 325,93 € / QALY).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Verzenio v kombinácii s fulvestrantom v indikácii pre skorý relaps alebo progresiu karcinómu prsníka z endokrinnnej terapie maximálne vo výške ■, čo znamená zľavu ■ oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 207,02 eur, respektíve zľavu ■ % oproti požadovanej úhrade ■ eur.

Výsledok NIHO je spojený s významnou neistotou, ktorá je prediskutovaná v časti nižšie.

Tabuľka 16: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	A + F	F	Rozdiel
Roky života (diskontované)	■	■	■
QALY			
pred progresiou	■	■	■
po progresii	■	■	■
zníženie kvôli AE	■	■	■
spolu	■	■	■
Náklady			
PFS lieky	■	■	■
PFS podanie liekov	■	■	■
Úkony v PFS	■	■	■
PPS lieky a ich podanie	■	■	■
Úkony v PPS	■	■	■
BSC	■	■	■
AE	■	■	■
Hospitalizácia	■	■	■
Koniec života	■	■	■
spolu	■	■	■
A +F vs. F			

Inkrementálne QALY			■
Inkrementálne náklady			■
ICUR			69 949,26 €
Násobok HDP			3
Prahová hodnota - v eur *			54 325,93 € / QALY

*platí pre rok 2023

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Aj pri uvedenej nákladovo efektívnej úhrade v NIHO nastavení (■) je prítomná neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú v klinickej praxi splnené.

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 17). Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Požadovaná dodatočná zľava z dôvodu neistoty je aplikovaná na maximálnu nákladovo efektívnu úhradu (■) z časti vyššie.

Tabuľka 17: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady
Nízka až mierna	■
Stredná	■
Vysoká	■

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri NIHO odporúčanej nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■ % z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO). Diskusiu uvádzame nižšie:

- DR odmietol poskytnúť alternatívny scenár, pri ktorom by sa vyhodnotila iba podskupina dostávajúca 150 mg dávku. NICE tiež považoval túto skupinu za vhodnejšiu a preferoval analýzy z nej. DR tieto analýzy NICE poskytol. DR ich pre naše hodnotenie odmietol dodať.
- DR nedodal samostatné parametrizácie pre OS, PFS a TTD krivky. V nastavení NIHO sme preferovali spojené proporcionálne modelovanie namiesto modelovania pomocou FP NMA podľa základného scenáru DR. Nakoľko nie pre každý ukazovateľ musí byť splnená podmienka proportionality, považujeme tento typ modelovania za neistý.
- Nezahrnutie vyprchania prínosu predstavuje zdroj neistoty. Nakoľko ale dáta sú už značne zrelé, a nevykazujú známky vyprchávania prínosu, považujeme túto neistotu za miernu.
- Dĺžka zotrvania na následnej liečbe 37 % tiež predstavuje zdroj neistoty. Nakoľko však zvyšovanie tohto parametru zvyhodňuje A + F a pacientky by skôr dostali ďalšiu liečbu, ako by strávili 63 % PPS stave bez nej, považujeme toto nastavenie za mierne konzervatívne.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil ekonomický model pri 47,7-mesačnom mediáne sledovania pacientov v štúdiu MONARCH 2. V predloženej základnej scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvyhodňovali výsledok A + F voči F. Medzi tieto nedostatky patrí extrapolácia prínosov PFS a OS pomocou FP NMA, kalibrácia ToT, hodnota kvality života v PFS a PPS stave, nezohľadnenie poklesu kvality života vekom, modelovanie

miery hospitalizácií dokopy a nezaráťanie odpadu. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie, v niektorom prípade aj na základe expertízy anglického inštitútu NICE.

A + F kombinácia preukázala klinický prínos voči štandardu liečby F (+ ■■■ QALY), kategorizovanie lieku Verzenios by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s BC na Slovensku.

A + F pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. A + F dosahuje ICUR voči F vo výške **69,9-tisíc eur / QALY** pričom prahová hodnota je **54,3-tisíc eur / QALY**. Aby Verzenios bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 207,02 eur, respektíve zľavu ■■■ % oproti požadovanej úhrade ■■■ eur.

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu spojeného proporcionálneho modelovania a nepreskúmania podskupiny dostávajúci nižšiu dávku abemaciklibu. Vzhľadom na túto neistotu odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ z nákladovo efektívnej úhrady v NIHO nastavení, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur a predstavuje celkovú zľavu oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni ■■■ %, respektíve zľavu oproti DR navrhovanej úhrade ■■■ %.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Pre indikáciu v tomto hodnotení predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Verzenios v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad A + F vo výške ■ mil. eur.

Odhad dopadu na rozpočet je spojený s veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientok a vývoja penetrácie lieku Verzenios. Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy bude sumárna úhrada VZP za Verzenios v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. eur, pričom čistý dopad kombinácie A + F bude ■ mil. eur.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predpokladal postupný prírastok nových pacientok v jednotlivých rokoch, so vstupom lieku Verzenios do kategorizácie od 04/2023. Tento predpoklad sme upravili s realističnejším predpokladom vstupu v 07/2023. DR používa prepočet použitých balení liekov z 28-dňového cyklu na mesiac (1,45 balenia pre A a 2 balenia pre F). Do výpočtu vstupujú nové pacientky, ktoré v modeli zotrávajú fixný počet mesiacov v závislosti od liečby (A + F alebo F). Mieru udržania sa na liečbe DR odvádzal z mediánových hodnôt zotrvania na liečbe pozorovaných v štúdiu MONARCH 2 (14 mesiacov pre A + F a 9 mesiacov pre F). Do modelu sú zarátané aj pacientky zotrávajúce na liečbe z predchádzajúcich rokov spred 1.4.2022 (pacientky liečené vo výnimkovom režime). Jednotkové náklady DR používa podľa navrhovanej úhrady a 8/2022 ZKL (■ € pre Verzenios a 109,16 € pre fulvestrant).

DR v dodaných podkladoch nevysvetlil presný spôsob, akým z údajov o výskyte ochorenia odvodil odhadované počty pacientok. Vyzvali sme preto DR (v rámci e-mailovej komunikácie č. 1), aby tieto odhady vysvetlil. DR odhaduje počet pacientok vhodných na liečbu liekom Verzenios s pokročilým karcinómom prsníka spolu za všetky indikácie a uplatňuje podiel medzi indikáciu abemaciclibu v kombinácii s IA pre 1. líniu ET senzitívneho ABC (indikácia B) a indikáciu abemaciclibu v kombinácii s F pre 1. a 2. líniu ET rezistentného ABC (indikácia C – toto hodnotenie) (Tabuľka 18). Odvodenie tohto podielu tiež nie je vysvetlené a jeho vysvetlenie sme si vyžiadali v e-mailovej komunikácii č. 1. DR v odpovedi vysvetlil, že ide o interný odhad, založený na skúsenosti DR s úhradou na základe výnimky zdravotných poisťovní a ďalej zo skúsenosti a preliečenosti CDK4/6i (v indikácii metastatického BC) v ostatných krajinách Európy. DR tiež odhaduje, že počet pacientok po kategorizácii sa zvýši 2 - 3x oproti počtu pacientok vo výnimkovom režime. DR uviedol, že tento odhad nie je založený na analýze Pharm In.

Tabuľka 18: Odhadované počty liečených pacientok podľa DR

	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Počet nových pacientok s ABC	■	■	■	■	■	■	■	■
Podiel nových pacientok pre túto indikáciu	■	■	■	■	■	■	■	■
Počet pokračujúcich pacientok	■	■	■	■	■	■	■	■
Spolu všetky pacientky	■	■	■	■	■	■	■	■

Zdroj: [2]

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhadu dopadu na rozpočet VZP podľa DR po úprave vstupu do kategorizácie v 07/2023 sú uvedené v tabuľke hore a v tabuľkách nižšie (Tabuľka 18; Tabuľka 19; Tabuľka 20). Sumy úhrad sa týkajú len tejto indikácie. Pri odhade s nepočíta s kategorizáciou ostatných CDK4/6 inhibítorov.

Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2023*	2024	2025	2026	2027
počet začínajúcich pacientok	■	■	■	■	■
počet pacientok z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
náklady na Verzenios	■	■	■	■	■
náklady na fulvestrant (v kombinácii s liekom Verzenios)	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad	■	■	■	■	■
náklady na fulvestrant bez lieku Verzenios	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■	■	■

*rátajú sa aj pacientky liečené na výnimku, náklady sa začnú rátať až od 7/2023

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
náklady na Verzenios	■	■	■
náklady na fulvestrant (v kombinácii s liekom Verzenios)	■	■	■
Spolu hrubý dopad	■	■	■
náklady na fulvestrant bez lieku Verzenios	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme odhady počtu pacientok, nakoľko nám neboli sprístupnené podklady, z ktorých boli odhadnuté. Preferujeme používať odhady nových pacientok podľa analýzy od spoločnosti Pharm In [3], ktorá j popísaná v časti 3.1.1.

Neakceptujeme tiež výpočet zotrvania pacientok na liečbe. Upravili sme model tak, aby pacientky zotrvali na liečbe podľa krivky ToT prebratej z NI O scenára z farmako-ekonomického modelu.

V scenári NIHO do výslednej odhadovanej populácie pacientiek, ktoré sú vhodné na liečbu Verzenios v kombinácii s F spadá celkovo ■ pacientok. Toto číslo preberáme priamo z analýzy Pharm In bez ďalších úprav. Bližšie podrobnosti sú uvedené v texte v časti 3.1.1.

Počet pacientok, ktoré dostávali liečivo na výnimku, DR taktiež nepodložil dátami. NIHO tento počet odhadol z ročného odhadu novodiagnostikovaných pacientov (■), ktorý bol upravený podľa zastúpenia liečebných režimov v druhej línii (21,98 % pre cikliby) vrátane pomeru zastúpenia jednotlivých ciklibov (■% pre abemaciklib). Teda ročný odhad je ■ pacientok z režimu na výnimky (Tabuľka 21).

DR nezohľadňuje v modeli s penetráciou trhu. Na základe toho, že ostatné CDK 4/6 inhibítory ešte nie sú kategorizované a že tento typu liečby na Slovensku chýba, odhadujeme 100% penetráciu od vstupu abemaciklibu do kategorizácie.

Zmeny vykonané v modeli uvádzame v bodoch nižšie:

- Úhrada fulvestrantu sa od 8/2022 zmenila a používame hodnotu 108,70 € za balenie.
- Upravili sme spôsob, akým sa modelovalo zotrvanie na liečbe v modeli.
- Zmenili sme odhadovaný vstup lieku Verzenios do kategorizácie na 07/2023.
- Zmenili sme počet pacientok vstupujúcich do modelu pre roky 2023 - 2027.

Tabuľka 21: Výpočet výnimkových pacientok na rok 2022 podľa NIHO

r.	hlavný údaj	hodnota	výpočet	zdroj
1	Pacientky vhodné na liečbu	■	-	Analýza Pharm In [3]
2	Zastúpenie ciklibov v liečbe v 1. línii	■	r1 * ■	Analýza Pharm In [62]
3	Zastúpenie lieku Verzenios medzi ciklibmi	■	r2 * ■	Odhad podľa spotreby balení z účtu poistenca [64]

Tabuľka 22: Odhadované počty liečených pacientok podľa NIHO

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Počet nových pacientok s ABC	■	■	■	■	■	■
Prírastok (medziročný) [65]	0 %	1,2 %	1,2 %	0,9 %	0,5 %	0,6 %
Počet pokračujúcich pacientok na liečbe s abemaciklibom	■	■	■	■	■	■
Spolu všetky pacientky	■	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Verzenios v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad A + F vo výške ■ mil. eur. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientok a vývoja penetrácie lieku Verzenios.

Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy bude sumárna úhrada VZP za Verzenios v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. eur, pričom čistý dopad kombinácie A + F bude ■ mil. eur.

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027
počet začínajúcich pacientok	■	■	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
náklady na fulvestrant (v kombinácii s liekom Verzenios)	■	■	■	■	■
náklady na fulvestrant bez lieku Verzenios	■	■	■	■	■

náklady na Verzenios pri požadovanej úhrade (■) (€)	■	■	■	■	■
náklady na Verzenios pri nákladovo efektívnej úhrade (■) (€)	■	■	■	■	■
náklady na Verzenios pri NIHO odporúčanej zľave (■) (€)	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (■) (€) (hrubý = náklady na Verzenios + náklady na fulvestrant v kombinácii)	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■) (€)	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri NIHO odporúčanej zľave (■) (€)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■) (€) (čistý = hrubý dopad – náklady na fulvestrant bez lieku Verzenios)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■) (€)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave (■) (€)	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
náklady na fulvestrant bez lieku Verzenios	■	■	■
náklady na fulvestrant (v kombinácii s liekom Verzenios)	■	■	■
náklady na Verzenios pri požadovanej úhrade (■) (€)	■	■	■
náklady na Verzenios pri nákladovo-efektívnej úhrade (■) (€)	■	■	■
náklady na Verzenios pri NIHO odporúčanej zľave (■) (€)	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (■) (€)	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■) (€)	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri NIHO odporúčanej zľave (■) (€)	■	■	■

Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■■■ €)	■■■	■■■	■■■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■■■ €)	■■■	■■■	■■■
Spolu čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave (■■■ €)	■■■	■■■	■■■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104)

Klinické dáta preukazujú prínos kombinácie A + F v PFS aj v OS. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie A + F. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Klinický odborník aj patientska organizácia amazonky OZ sa zhodujú, že inhibítory CDK4/6 sú celosvetovo štandardom liečby pokročilého karcinómu prsníka s expresiou hormonálnych receptorov. Frustrácia lekárov, najmä onkológov môže z dôvodu nekategorizácie lieku Verzenios narastať, nakoľko podľa klinického odborníka si pacientky liečbu liekom Verzenios žiadajú. Podľa OZ Amazonky klinickí onkológovia vystavujú žiadosti o výnimku pre liek Verzenios pre jednu pacientku aj opakovane, čo prispieva k administratívnej záťaži. Slovenská onkologická spoločnosť nás počas hodnotenia kontaktovala poštovou a mailovou komunikáciou, aby vyjadrili svoju žiadosť

o kategorizovanie všetkých CDK4/6 inhibítorov. Počas hodnotenia sme neidentifikovali ďalšie informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania lieku Verzenios na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Verzenios a zvyšné CDK4/6 inhibítory sú v súčasnosti hradené na výnimky. Odhad dopadu na rozpočet po kategorizácii bol diskutovaný v časti 6.

OZ Amazonky uvádza, že terajší prístup pacientov k lieku vo výnimkovom režime, je mnohokrát obmedzený neschválením výnimky zdravotnou poisťovňou a finančnou situáciou pacienta.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)

Verzenios je podávaný v tabletovej forme a teda nevytvára záťaž zdravotníckym pracovníkom. Avšak kvôli zvýšenému riziku hematologických nežiaducich účinkov sa odporúča vyhodnocovanie krvného obrazu pred začiatkom každého cyklu ako aj 15. deň v prvom cykle, čo zvyšuje organizačnú záťaž zdravotníckym pracovníkom oproti liečbe monoterapiou F.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia môže liečivo predpisovať onkológ. Hradenie liečby nemá podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. **Odporúčame úpravu indikačného obmedzenia tak, aby liečba abemaciclibom podliehala predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.**

Klinický odborník potvrdil, že liečivo by mal predpisovať klinický onkológ.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Respondentky OZ Amazonky mali s liekom Verzenios a inými inhibítormi CDK4/6 (Ibrance a Kisqali) dobré skúsenosti. Uvádzajú, že vďaka tejto liečbe pacientky pociťujú zlepšenú kvalitu života, čo sa odzrkadľuje na ich schopnosti pracovať či už na plný, alebo čiastočný úväzok a žiť takmer ako zdravý človek. Pacientky vidia v užívaní lieku Verzenios len výhody – oceňujú účinnosť a dobrú zvládnuteľnosť liečby, predĺženie života, počas ktorého môžu viesť takmer normálny život, pracovať a venovať sa rodine, z čoho vyplýva aj oddialenie nutnosti absolvovania chemoterapie. Ani jedna z dotazovaných pacientok nevidela nevýhody spojené s dostupnosťou lieku.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

OZ Amazonky poukazujú na to, že pacientky nemajú dostupnú terapiu v súlade s medzinárodnými štandardmi liečby hormonálne pozitívneho ABC. Tiež identifikovali ako dôvod neschválenia žiadosti na výnimku vyššiu líniu liečby.

7.3.3. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

OZ Amazonky uvádza ako hlavný prínos liečby skvalitnenie života takmer do takej miery ako pred ochorením, možnosť venovať sa rodine a pracovať. Pacientky nemajú obmedzenú schopnosť pracovať, pracujú ako zdraví ľudia, prípadne kvôli únave spojenej so zdravotným stavom pracujú na čiastočný úväzok.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Podľa OZ Amazonky by mal informácie o rizikách spojených s liečivom s pacientmi osobne komunikovať onkológ, personalizovane v závislosti od špecifik ich zdravotného stavu. Zároveň by ich mal upovedomiť o princípoch užívania lieku a zvládnutí nežiaducich účinkov.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Verzenios sa podáva dospelým pacientkam. Liek sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertílno m veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Ženy vo fertílno m veku musia počas liečby a po dokončení liečby aspoň 3 týždne užívať adekvátne metódy antikoncepcie. Pacientky užívajúce Verzenios by nemali dojčiť.

Verzenios sa má podávať opatrne pacientom so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene alebo obličiek, s dôsledným sledovaním prejavov toxicity.

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrujúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7): MUDr. Matej Palenčár
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Lucia Grajcarová, M.Sc.
Autor: Mgr. Ivan Piovarči, PhD.
Konzultácie: Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

Interná kontrola: Lucia Grajcarová, M.Sc.; MUDr. Matej Palenčár
Klinickí odborníci: Odborník A: ■■■

Pacientske organizácie: OZ Amazonky: ■■■

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Piovarči I., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D.; Liečivo abemaciclib (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. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 18C; 2023; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

8. Zdroje

- [1] ESMO; Karcinóm prsníka – Príručka pre pacientov; použité v: 09/2022 https://www.noisk.sk/files/2019/2019-06-25-23_53_esmo_pg_breast_rgb_slovak_web.pdf
- [2] DR; Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu liekov. Dokument predložený do verejnej časti kategorizácie; ID konania 26359
- [3] Ondrušová, M., Kyselicová, A., Bónová M.: Analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu abemaciclibom v indikácii liečby skorého a pokročilého karcinómu prsníka. Bratislava, Pharm-In 2022.
- [4] Zhang J, Lu CY, Chen CH, Chen HM, Wu SY. Effect of pathologic stages on postmastectomy radiation therapy in breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy and total mastectomy: A Cancer Database Analysis. *The Breast*. 2020;54:70-78. doi:10.1016/j.breast.2020.08.017
- [5] Seliga L., Kozak D., Palencar M.; Liečivo palbociclib (Ibrance) v kombinácii s inhibítorom aromatáz na liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho karcinómu prsníka v prvej línii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 15A; 2023; Bratislava: NIHO.
- [6] Piovarčí I., Grajcarová L., Palenčár M, Kozák D.; Liečivo abemaciclib (liek Verzenios) v kombinácii s inhibítorom aromatázy v 1. línii liečby u pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 18B; 2022; Bratislava: NIHO.
- [7] Mardiak J, Mego M, Palacka P a kol. Karcinóm prsníka. Univerzita Komenského v Bratislave 2012, ISBN: 978-80-223-3233-0; použité v: 10/2022; https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_kniznica/PDF/Elektronicke_knihy_LF_UK/Karcinom_prsnika.pdf
- [8] SEER; Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer; použité v: 10/2022; <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
- [9] Johnstone, PAS, Norton MS, Riffenburgh RH. Survival of patients with untreated breast cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 2000, 73(4): 273–277. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9098\(200004\)73:4<273::aid-jso15>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9098(200004)73:4<273::aid-jso15>3.0.co;2-h).
- [10] UpToDate: Taghian A., Merajver SD. Patient education: Locally advanced and inflammatory breast cancer (Beyond the Basics); 2022. <https://www.uptodate.com/contents/locally-advanced-and-inflammatory-breast-cancer-beyond-the-basics>
- [11] NHS; Overview: Breast cancer in women; 08/2022; <https://www.nhs.uk/conditions/breast-cancer/>
- [12] Breastcancer.org; Metastatic Breast Cancer; použité v 10/2022; <https://www.breastcancer.org/types/metastatic#section-symptoms-and-diagnosis-of-metastatic-breast-cancer>
- [13] Dančíková T. Karcinóm prsníka a kvalita života ženy. *Paliat. med. liec. boles.*, 2012, 5(2): 54–56.
- [14] Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., et al. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In *Annals of Oncology* (Vol. 30, Issue 8, pp. 1194–1220). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
- [15] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623-1649. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010
- [16] Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2021;32(12):1475-1495. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.019
- [17] ESMO; Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer; 08/2022; [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext)
- [18] ESMO-MSCB; Abemaciclib: First-line locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative.; použité v: 10/2022 <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-159-1>
- [19] Ondrušová, M., Bónová, M., Kyselicová, A., : Vybraný manažment liečby a nákladovosť zhubných nádorov prsníka na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2022
- [20] EMA; Verzenios - Súhrn charakteristík lieku; použité v: 10/2022 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_sk.pdf
- [21] EMA; Faslodex - Súhrn charakteristík lieku; použité v: 10/2022 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/faslodex-epar-product-information_sk.pdf
- [22] American Cancer Society; Hormone therapy for breast cancer; použité v: 10/2022 <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/hormone-therapy-for-breast-cancer.html>
- [23] ŠÚKL; Zoladex depot 3,6 mg implantát - Súhrn charakteristík lieku; použité v: 10/2022 https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=99174
- [24] ŠÚKL; Leuproreline Sandoz 5 mg implantát - Súhrn charakteristík lieku; použité v: 10/2022 https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=80455
- [25] Majercikova Z., Palencar M., Kozak D., Seliga L., Kralovicova K.; Liečivo ribociclib (Kisqali) v kombinácii s inhibítorom aromatázy v prvej línii liečby metastatického HR+/HER2- karcinómu prsníka. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 13A; 2023; Bratislava: NIHO.

- [26] NICE; Guidance. Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer [TA725]; použité v: 10/2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta725/resources/abemaciclib-with-fulvestrant-for-treating-hormone-receptorpositive-her2negative-advanced-breast-cancer-after-endocrine-therapy-pdf-82611195718597>
- [27] SUKL; NPM rozhodnutí Verzenio; použité v: 10/2022; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS286654%2F2020>
- [28] A Study of Abemaciclib (LY2835219) Combined With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer (MONARCH 2); použité v 10/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02246621>
- [29] ClinicalTrials.gov; A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer (MONARCH plus); použité v 10/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02763566>
- [30] Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *JCO*. 2017;35(25):2875-2884. doi:10.1200/jco.2017.73.7585
- [31] Zhang QY, Sun T, Yin YM, et al. MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:175883592096392. doi:10.1177/1758835920963925
- [32] Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):116. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782
- [33] Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *JCO*. 2017;35(25):2875-2884. doi:10.1200/jco.2017.73.7585
- [34] EMA; Assessment report – Verzenio; 2018; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verzenio-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [35] Federal Office of Public Health; Palbociclib (Ibrance®), ribociclib (Kisqali®) and abemaciclib (Verzenio®) for the treatment of hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor (HER2)-negative advanced breast cancer; 2021
- [36] Piezzo M, Chiodini P, Riemma M, et al. Progression-Free Survival and Overall Survival of CDK 4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6400. Published 2020 Sep 3. doi:10.3390/ijms21176400
- [37] Munzone E, Pagan E, Bagnardi V, et al. Systematic review and meta-analysis of post-progression outcomes in ER+/HER2- metastatic breast cancer after CDK4/6 inhibitors within randomized clinical trials. *ESMO Open*. 2021;6(6):100332. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100332
- [38] Leung JH, Leung HWC, Wang SY, et al. Efficacy and safety of CDK4/6 and PI3K/AKT/mTOR inhibitors as second-line treatment in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, HER-2-negative metastatic breast cancer: a network meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(8):949-957. doi:10.1080/14740338.2021.1931116
- [39] Li J, Huo X, Zhao F, et al. Association of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors With Survival in Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2030492]. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2020312. Published 2020 Oct 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.20312
- [40] Yang L, Xue J, Yang Z, et al. Side effects of CDK4/6 inhibitors in the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med*. 2021;10(5):5590-5599. doi:10.21037/apm-21-1096
- [41] Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1360-1369. doi:10.1016/S1470-2045(19)30420-6
- [42] Ding W, Li Z, Wang C, Ruan G, Chen L, Tu C. The CDK4/6 inhibitor in HR-positive advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(20):e10746. doi: 10.1097/MD.0000000000010746. PMID: 29768351; PMCID: PMC5976281.
- [43] Kassem L, Shohdy KS, Lasheen S, Abdel-Rahman O, Bachelot T. Hematological adverse effects in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer*. 2018;25(1):17-27. doi:10.1007/s12282-017-0818-4
- [44] Guo Q, Lin X, Ye L, et al. Comparative Efficacy of CDK4/6 Inhibitors Plus Aromatase Inhibitors Versus Fulvestrant for the First-Line Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. *Target Oncol*. 2019;14(2):139-148. doi:10.1007/s11523-019-00633-9
- [45] Huang HW, Huang LS, Xu QN, Wang HB, Li XY, Lin JZ. CDK4/6 inhibition versus mTOR blockade as second-line strategy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan;98(1):e13909. doi: 10.1097/MD.00000000000013909. PMID: 30608416; PMCID: PMC6344177.
- [46] El Rassy E, Bakouny Z, Assi T, Kattan J. Different inhibitors for the same target in metastatic luminal breast cancer: is there any difference?. *Future Oncol*. 2018;14(9):891-895. doi:10.2217/fo-2017-0532
- [47] Zhang Y, Ma Z, Sun X, Feng X, An Z. Interstitial lung disease in patients treated with Cyclin-Dependent Kinase 4/6 inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast*. 2022;62:162-169. doi:10.1016/j.breast.2022.02.011

- [48] Shimoi T, Sagara Y, Hara F, Toyama T, Iwata H. First-line endocrine therapy for postmenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer*. 2020 May;27(3):340-346. doi:10.1007/s12282-020-01054-7. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32043218; PMCID: PMC7196086.
- [49] Omarini C, Piacentini F, Sperduti I, et al. Combined endocrine approaches vs endocrine therapy alone as first line treatment in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2 negative, advanced breast cancer: to prescribe for the patient or the physician? A meta-analysis of phase II and III randomized clinical trials. *BMC Cancer*. 2020;20(1):418. Published 2020 May 13. doi:10.1186/s12885-020-06933-y
- [50] Li X, Beeghly-Fadiel A, Bhavnani SK, et al. Evaluation of Information Theoretic Network Meta-analysis to Rank First-Line Anticancer Regimens for Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Metastatic Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2022;5(4):e224361. Published 2022 Apr 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.4361
- [51] Desnoyers A, Nadler MB, Kumar V, Saleh R, Amir E. Comparison of treatment-related adverse events of different Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer: A network meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*. 2020;90:102086. doi:10.1016/j.ctrv.2020.102086
- [52] Rugo HS, Haltner A, Zhan L, et al. Matching-adjusted indirect comparison of palbociclib versus ribociclib and abemaciclib in hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2021;10(6):457-467. doi:10.2217/ce-2020-0272
- [53] IQWiG; Abemaciclib (breast cancer; combination with fulvestrant); Commission No. A18-73; 2019; použité v 10/2022; https://www.iqwig.de/download/a18-73_abemaciclib_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
- [54] NICE; Committee papers. Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy [TA579]; použité v: 12/2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta725/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-9253385534>
- [55] EUnetHTA 21; Methodological guideline; D4.3.2.: Direct and Indirect comparisons; 2022 www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2022/05/D4.3.2_GL_Comparisons_for-public-consultation.pdf?x69613
- [56] DR; Network meta-analysis of systemic anti-cancer treatment for patients with HR+/HER2- ABC who progressed on or immediately after (<12 months) adjuvant endocrine therapy or while receiving endocrine therapy for advanced disease or after prior endocrine therapy: HR based approach. Dokument predložený do verejnej časti kategorizácie; ID konania 26359
- [57] Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683-690. doi:10.1038/sj.bjc.6603326
- [58] Swinburn P et. al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Current Medical Research and Opinion*. 2010;26(5):1091-1096. doi:10.1185/03007991003712258
- [59] Hudgens S, Taylor-Strokes G, De Courcy J, et al. Real-World Evidence on Health States Utilities in Metastatic Breast Cancer Patients: Data from a Retrospective Patient Record Form Study and A Cross-Sectional Patient Survey. *Value in Health*. 2016;19(3):A157. doi:10.1016/j.jval.2016.03.1466
- [60] NICE; STA. Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence for pixantrone for the treatment of adults with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma [ID414]; použité v: 12/2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta306/documents/non-hodgkins-lymphoma-relapsed-refractory-pixantrone-monotherapy-cell-therapeutics2>
- [61] Ara R, Brazier JE. Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health*. 2010;13(5):509-518. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x
- [62] Ondrušová, M., Bónová, M., Kyselicová, A., : Vybraný manažment liečby a nákladovosť zhubných nádorov prsníka na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2022.
- [63] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.3.2023 – 31.3.2023; Časť I: Abecedný zoznam liekov; použité v 03/2022; <https://health.gov.sk/Clanok?lieky202205>.
- [64] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v sr, rok 2021, použité v: 12/2022 https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [65] NOR, NCZI; Vývoj a odhad incidencie (Absolútny počet); 12/2022; Nastavenia kritérií: Ukazovateľ (absolútny počet), Pohlavie (ženy), Rok od (2022), Rok do (2027), Diagnóza (ZN prsníka C50); [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovateľ%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22Z%22\],%22rok-od%22:2022,%22rok-do%22:2027,%22diagnoza%22:\[%22Z%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovateľ%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22Z%22],%22rok-od%22:2022,%22rok-do%22:2027,%22diagnoza%22:[%22Z%22]})

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odbornej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka A

Liek Verzenio (abemaciclib) na

indikácia A. Adjuvantnú liečbu v kombinácii s endokrinnou terapiou (tamoxifén, alebo inhibítory aromatázy) u pacientov (mužov aj žien) s včasným HR+/HER2- karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a vysokým rizikom recidívy.

indikácia B. Liečbu v kombinácii s inhibítormi aromatázy u žien s lokálne pokročilým/metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka, v 1. línii liečby s novodiagnostikovaným lokálne pokročilým/metastatickým karcinómom HR+/HER2- alebo u pacientok s relapsom/progresii ochorenia viac ako 12 mesiacov od ukončenia endokrinnnej liečby

indikácia C. Liečba v kombinácii s fulvestrantom u žien s lokálne pokročilým/metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka v 1. línii a 2. línii liečby u pacientok s relapsom/progresii ochorenia počas alebo do 12 mesiacov od ukončenia endokrinnnej liečby

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlasenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikładajte ho do dokumentu.
- Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O Vás

Vaše meno



Názov organizácie	
Pracovná pozícia	klinický onkológ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	indikácia A. 1. Relevantnými ukazovateľmi v adjuvantnej liečbe Ca prsníka sú prežívanie bez invazívneho relapsu, prežívanie bez vzdialeného relapsu a celkové prežívanie pacientov. 2. V adjuvantnej liečbe akýkoľvek rozdiel v prežívaní bez relapsu ochorenia po najrizikovejšom období t.j. 2 a viac rokov nad 3 % sa dá považovať za klinicky významný prínos. 3. Hodnotené liečivo dosiahlo v klinickom skúšaní fázy III výborné výsledky, rozdiel v prežívaní bez relapsu hodnotený v 3rokoch (36 mes.) na úrovni 5,7 % to je viac ako sa pozorovalo napríklad od axanovej chemoterapie u porovnateľnej vysokorizikovej skupiny pacientok. Klinicky sa dá očakávať významná redukcia relapsov a tým záchrana životov- z pacientok, ktoré relabujú napriek komplexnej neoadjuvantnej a adjuvantnej liečbe sa redukuje podaním hodnoteného lieku riziko relapsu o cca 1/3.
	indikácia B. 1. Predĺženie prežívania bez progresie ochorenia, predĺženie celkového prežívania, kvalita života pacientok. 2. Predĺženie prežívania nad 6mes s dobrou kvalitou života. 3. Áno jednoznačne, rozdiel v prežívaní bez progresie 13,4mesiaca
	indikácia C. 1. Predĺženie prežívania bez progresie ochorenia, predĺženie celkového prežívania, kvalita života pacientok. 2. Predĺženie prežívania nad 3mes s dobrou kvalitou života. 3. Áno jednoznačne, rozdiel v prežívaní bez progresie 7,1mesiaca a celkového prežívania 9,4mes.

<p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré. 	<p>indikácia A.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ťažká otázka vzhľadom na to, že nemáme aktuálne zaznamenané údaje o incidencii a prevalencia Ca prsníka v SR. Podľa nedávnej publikácie Doc. Ondrušovej v časopise Onkológia je odhadovaná incidencia Ca prsníka za rok 2020-3587 prípadov, rizikové štádiá (II a III) z ktorých cca vychádza podsupina pacientok, ktorá bude mať benefit z liečby je cca na úrovni 30 %, z toho hormonálne pozit. nádory môžu predstavovať cca 60 %- naozaj sa hýbeme vo veľkom odhade, ale vychádza z toho populácia cca 1500 pacientok. Z toho nie všetky pacientky splnia charakteristiku vysokého rizika, možno tretina pacientok.. Vo veľa prípadoch pôjde aj o staršie pacientky, ktoré aj vzhľadom na komorbidity a predpokladanú dĺžku ďalšieho života nebudú mať indikovanú intenzívnejšiu zaistovacu liečbu. Naozaj nie som špecialista na takéto odhady, ale asi niekoľko stoviek pacientok (do 400 ročne). 2. Vhodné nebude pre pacientky s komorbiditami najmä GITu ako ulcerózna kolitída, m.Crohn, chronické hnačky, syndróm dráždivého čreva. Starší a krehkí pacienti. Naopak predpokladám aj v zmysle princípov adjuvantnej liečby výraznejší benefit v mladšej vekovej podskupine s dlhšou expektanciou ďalšieho života.
	<p>indikácia B.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bohužiaľ nemám celoslovenské údaje o novodiagnostikovaných pacientach v IV.štádiu ochorenia ani relapsoch skorších štádií. Z celkového počtu pacientok vhodných na liečbu má iba malé percento kontraindikácie. 2. Benefituje celková populácia pacientok s nádormi HR+HER2-, výraznejšie rozdiely sa pozorujú v prognosticky horších podskupinách- napríklad viscerálne mts, u hodnoteného preparátu sa pozorovala účinnosť aj v CNS.
	<p>indikácia C.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bohužiaľ nemám celoslovenské údaje o novodiagnostikovaných pacientach v IV.štádiu ochorenia ani relapsoch skorších štádií. Z celkového počtu pacientok vhodných na liečbu má iba malé percento kontraindikácie. <p>Benefituje celková populácia pacientok s nádormi HR+HER2-, výraznejšie rozdiely sa pozorujú v prognosticky horších podskupinách- napríklad viscerálne mts, u hodnoteného preparátu sa pozorovala účinnosť aj v CNS.</p>
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>indikácia A. Žiadne. Ako klinický onkológ podávam liečbu prísne v súlade s SPC.</p>
	<p>indikácia B. Nemám vedomosť o iných indikáciách</p>
	<p>indikácia C. Nemám vedomosť o iných indikáciách</p>

<p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)? 	<p>indikácia A.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Veľká časť prípadov zachytená počas skríningu a preventívnych vyšetrení, zvyšok na základe klinických prejavov ochorenia s následnými cieľovými vyšetreniami. 2. Alternatívou je sólo hormonálna liečba. 3. Postupujeme na základe medzinárodných odporúčaní v súlade s výsledkami klinického výskumu a SPC. 4. Následná liečba po hodnotenom liečive je pokračovanie v adjuvantnej hormonálnej liečbe podľa voľby klinického onkológa, najčastejšie aromatázový inhibítor. V prípade relapsu ochorenia (ktorému sa liečbou snažíme vyhnúť) - je liečba doživotná- začína sa kombináciou hormonálnej liečby a inhibítorom CDK 4/6 ideálne v 1.línii paliat. liečby.
	<p>indikácia B.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnostikované ako de novo metastatické ochorenie, resp. ako relaps po liečbe primárneho ochorenia. V tomto prípade ide o pacientky, ktoré boli v adjuvantnej liečbe typicky liečené aromatázovým inhibítorom a relaps nastáva až neskôr po ukočení adjuvantnej liečby a pri ochorení nemajú prejavy viscerálnej krízy. 2. Aktuálne dostupná liečba je aromatázový inhibítor, komparátorom k liečbe abemaciklibom by mali byť však skôr aj kombinácie aromatázového inhibítora s inými inhibítormi CDK4/6 - ribociklib, palbociklib. Kombinácie aromatázového inhibítora s inhibítorom CDK4/6 sú považované za štandard liečby- ESMO, NCCN, ASCO odporúčania. 3. Na základe medzinárodných odporúčaní 4. Liečba II.línie najčastejšie fulvestrant sólo, resp. exemestan+everolimus, v prípade hrozby orgánového zlyhania chemoterapia.
	<p>indikácia C.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Progresia počas adjuvantnej hormonálnej liečby aromat. inhibítorom, alebo bezprostredne po nej, progresia po I.línii paliatívnej liečby na báze aromat. inhibítora. 2. fulvestrant sólo, exemestan+everolimus, chemoterapia 3. Riadime sa medzinárodnými odporúčaniami a dostupnosťou preparátov (napríklad na Slovensku nie je kategorizovaná možnosť fulvestrant+alpelisib pre PI3K mutované pacientky) 4. Po zlyhaní liečby najčastejšie chemoterapia (aj na základe prípadného predliečenia včasného ochorenia- napríklad antracyklíny, taxány, kapecitabín, eribulín a iné)

B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	indikácia A. Liečbu indikuje klinický onkológ, ide o perorálny preparát užívaný doma 2x denne, nežiaduce vedľajšie účinky sa typicky vyskytujú skoro na začiatku liečby, sú možné prerušenia a úpravy dávkovania. Na základe výsledkov klinickej štúdie MonarchE sa dá očakávať, že väčšina pacientok bude vedieť absolvovať 2 roky liečby (medián trvania liečby v štúdiu 23,7 mesiaca). Po iníciaľnom nastavení dávky sa môže interval kontrol predĺžiť- podľa údajov od kolegov zo zahraničia, ktorí majú liečbu k dispozícii- na 3 mesiace.
	indikácia B. klinický onkológ- liečba p.o. kontroly na začiatku liečby častejšie, následne dľa stavu
	indikácia C. klinický onkológ- liečba fulvestrantom i.m. vyžaduje počas celej liečby návštevy v mesačných interbaloch + dľa stavu
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	indikácia A. Dostupnosť hormonálnej liečby he dobrá, alternatívu k hodnotenej liečbe abemaciklibom, ktorá poskytuje obdobný benefit nemáme.
	indikácia B. Prístup k terap. alternatívam je dobrý.
	indikácia C. Prístup k terap. alternatívam je dobrý.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	indikácia A. Liečba je plne v súlade s mojím presvedčením. Vzhľadom na deklarované signifikantné výsledky je dostupná v zahraničí a pacienti sa jej na základe verejne dostupných informácií o účinnosti a dostupnosti mimo SR aktívne dožadujú.
	indikácia B. Liečba je plne v súlade s mojím presvedčením. Vzhľadom na deklarované signifikantné výsledky je dostupná v zahraničí a pacienti sa jej na základe verejne dostupných informácií o účinnosti a dostupnosti mimo SR aktívne dožadujú.
	indikácia C. Liečba je plne v súlade s mojím presvedčením. Vzhľadom na deklarované signifikantné výsledky je dostupná v zahraničí a pacienti sa jej na základe verejne dostupných informácií o účinnosti a dostupnosti mimo SR aktívne dožadujú.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	indikácia A. klinický onkológ
	indikácia B. klinický onkológ
	indikácia C. klinický onkológ
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	indikácia A. <ul style="list-style-type: none"> Nie.

	<p>indikácia B.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie.
	<p>indikácia C.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie, dosiahnuté výsledky, ktoré priniesli inhibítory CDK4/6 sa v onkológii považujú za prelomové a mala by byť vyvinutá snaha na dostupnosť liečby bez prekážok v tejto indikácii.
Hlavná správa	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <p>indikácia A.</p> <ul style="list-style-type: none"> Je potrebné si uvedomiť, že pri priaznivom bezpečnostnom profile (napríklad pri porovnaní s chemoterapiou) liečba abemaciklibom prináša výborné výsledky a na základe dostupných výsledkov zvýši počet pacientov bez relapsu ochorenia. Efekt liečby pretrváva aj po vysadení preparátu na úrovni dvoch rokov. Pri trojročnom sledovaní je rozdiel medzi kombinovanom liečbou s abemaciklibom a sólo hormonálnou liečbou ešte výraznejší. Ide o inovatívne biologikum, s ktorým máme skúsenosti v paliatívnej liečbe. V neoadjuvantnej a adjuvantnej intencii smerujeme k vyliečeniu pacientok a preto verím, že liečba v tejto indikácii bude veľkým prínosom. 	
<p>indikácia B.</p> <ul style="list-style-type: none"> Dosiahnuté výsledky v klinickom skúšaní, ktoré priniesli inhibítory CDK4/6- vrátane abemaciklibu sa v onkológii považujú za prelomové a mala by byť vyvinutá snaha na dostupnosť liečby bez prekážok v tejto indikácii. Profil toxicity je v starostlivosti klinického onkológa manažovateľný. Ide o perorálnu liečbu, ktorú pacientky považujú za preferovanú. 	
<p>indikácia C.</p> <ul style="list-style-type: none"> Výsledky v klinickom skúšaní sa v paliatívnej liečbe považujú za výborné, liečba dosahuje vysoký stupeň odporúčania, vrátane ESMO-MCBS skóre. Liečba by mala byť dostupná pre všetky pacientky s hormonálne rezist. relapsom ochorenia hneď v 1.línii a tiež pre všetky pacientky, ktoré boli pri nedostupnosti inhibítorov CDK4/6 liečebné v 1.línii sólo hormonálnou liečbou. Profil toxicity je v starostlivosti klinického onkológa manažovateľný a vysoko preferované pred chemoterapiou ktorú vieme na základe výsledkov prežívania bez progresie odsunúť o signifikantne dlhší čas v porovnaní s monoterapiou fulvestrantom. 	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup patientskej organizácie

Liek **Verzenio (abemaciklib)** u pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+/HER2-karcinómom prsníka

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.

Aby sme vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument Vyhlásenie o konflikte záujmov, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.

O vás

Vaše meno	■
Názov organizácie	OZ Amazonky
Pracovná pozícia	■
Krátky opis organizácie	<p>Pacientská organizácia sústreďujúca ženy s karcinómom prsníka. OZ Amazonky organizuje činnosť členiek občianskeho združenia, zabezpečuje pre ne aktivity zlepšujúce ich fyzickú aj psychickú kondíciu, stmeluje ich spolupatričnosť a vzájomnú podporu.</p> <p>Dlhodobou misiou OZ Amazonky je aj meniť a zlepšovať systém poskytovania zdravotnej starostlivosti pre pacientky s karcinómom prsníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • presadzujeme sfunkčnenie štátom riadeného skriningu, • angažujeme sa v zabezpečení dostupnosti inovatívnej liečby, • chceme, aby bola zabezpečená čo najvyššia kvalita života pacientok aj v pokročilom štádiu choroby.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Od pacientok, členiek OZ Amazonky s hormonálne závislým lokálne pokročilým, alebo metastatickým karcinómom prsníka. Medzi respondentky patrili pacientky

Život s ochorením

<p>A0005, A0004, H0002</p> <p>Keď pacient porovná život bez choroby s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?</p>	<p>Respondentky popísali výraznú zmenu a potrebu vyhľadať odborníka-psychológa, psychoterapeuta, väčšina z nich udáva dlhodobú únavu, niektoré sú PN, iné pracujú na skrátenej úvazok, časť pacientok ostalo vykonávať pracovné aktivity ako pred ochorením, aj keď sa u nich prejavuje výrazná únava, práca a normálne fungovanie v bežnom živote pre nich predstavuje určitú formu odpútania sa od ochorenia.</p>
---	---

<p>H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní, alebo profesionálni opatrovatelia?</p> <p>Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? A ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa u neho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko čo príbuzní opatrovatelia popisujú resp. uvádzajú.</p>	<p>Väčšina pacientok nepotrebuje opateru a sú schopné sa samé o seba postarať</p>
<p>Diagnostika a cesta pacienta</p>	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá stanovenie diagnózy od prejavenia sa prvých príznakov?</p>	<p>To je individuálne, pri prvej diagnostike je to väčšinou ultrazvuk, mammograf, MR prsníkov, biopsia, pri pokročilom ochorení, dochádza k zvýšeniu onkomarkerov, prípadne klinickým problémom a následná diagnostika CT, PET CT, MR, biopsia konkrétneho postihnutého miesta, kde došlo k vzdialenej recidíve, resp. denovo pokročilému ochoreniu. Dĺžka stanovenia diganózy je tiež individuálna-väčšinou trvá niekoľko týždňov až mesiacov.</p>
<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Väčšinou raz mesačne, krvný obraz, onkomarkery, biochémia, individuálne raz za niekoľko mesiacov, rok CT, MR, PET CT 2. Hormonálna liečba – letrozol, anastrozol, exemestan, chemoterapia, pri hormonálne pozitívnom karcinóme prsníka na celom svete sú základom a štandardom liečby CDK4-6 ihhibítory (Kisqali, Ibrance, Verzenios) 3. Únava, znížené biele krvinky, hnačky, liečba liekmi ibrance, kisqali a verzenios bola všeobecne u dotazovaných pacientok veľmi dobre tolerovaná a vďaka týmto liekom môžu pacientky fungovať takmer ako zdraví ľudia.
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Mnohé inovatívne lieky (medzi ne patria aj spomínané CDK4-6 inhibítory) nie sú na Slovensku pre všetky pacientky dostupné. Tieto lieky nie sú kategorizované, lekár musí vypísať žiadosť o výnimku, ktorá mnohokrát nie je schválená aj napriek tomu, že použitie lieku je v okolitých krajinách bežným štandardom a je súčasťou platných európskych postupov liečby. Pacientky sú v schválení mnohokrát obmedzované aj líniou liečby (vo vyšších líniách im liek poisťovňa neschválí) aj keď na základe biologických vlastností tumoru a metastáz a následného odporúčania onkológa je liek pre ne vhodný.</p> <p>Niektorým pacientkam liek nebol vôbec zdravotnou poisťovňou schválený, musia si zháňať peniaze, aby si ho mohli kúpiť, respektíve bol schválený na niekoľkonásobné podan žiadosti onkológom. Lepšiemu prístupu by pomohlo, aby lekár rozhodoval o vhodnosti liečby pre pacientov a nie zdravotné poisťovne.</p>
<p>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</p>	

<p>H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>Účinná a dobre zvládnuteľná liečba a oddialenie použitia chemoterapie, pacientky môžu na spomínanej liečbe viesť kvalitný život roky, ktorý im predĺži život a zabezpečí dobrú kvalitu, môžu pracovať, venovať sa rodine, dokážu plnohodnotne žiť. Ani jedna pacientka nevidí nevýhody dostupnosti daných liečiv, len pozitíva.</p>
<p>D0017 Ak má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie, alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>Pacienti, ktorí lieky brali, alebo berú sú spokojní s kvalitou života a tešia sa, že majú možnosť tejto liečby.</p>
<p>C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma ako riziko?</p>	<p>Riziká, samozrejme ako aj pri iných liečivách sú, no sú určite nižšie ako to je pri chemoterapiách. O rizikách s pridruženými ochoreniami má tieto informácie pacienti odovzdať onkológ personalizovane na zdravotný stav konkrétneho pacienta.</p>
<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je podľa Vás potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak ako je to potrebné?</p>	<p>Onkológ musí pacienta presne upovedomiť o užívaní lieku a zvládnutí vedľajších účinkov, napríklad prevencia hnačiek pri užívaní lieku Verzenios použitím lieku Loperamid.</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Prístupu lieku k pacientom zabraňuje mnohokrát neodôvodnené a neopodstatnené neschválenie výnimky zdravotnou poisťovňou a finančná situácia pacienta nedovoľuje si liek hrať v plnej platbe.</p>
<p>Spoločenské aspekty liečiva</p>	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Mnohé pacientky nemajú obmedzenú schopnosť pracovať, pracujú tak ako zdraví ľudia, prípadne kvôli únave pracujú na znížený úväzok.</p>
<p>D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplyva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>Liek je vo forme tabliet, čiže nie je nutné dochádzať na infúzie, alebo injekcie do nemocnice, čo veľmi dobre vplyva na psychiku pacientov. Pacienti môžu byť zapojení do bežného života, tak ako zdraví ľudia.</p>
<p>F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov alebo spoločnosť atď.?</p>	<p>Vidíme len prínosy, keďže pacienti sú schopní sa samí o seba postarať</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	

<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> <p>Ak je čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka, prosím napíšte to.</p>	
Hlavná správa	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás ťažké, požiadajte niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hodnotené liečivá sú zlatým štandardom liečby hormonálne závislého karcinómu prsníka celosvetovo už roky, a preto si myslíme, že aj slovenské pacientky si tento liek zaslúžia. • O tom, či je liek pre pacientky vhodný a potrebný by mal rozhodnúť onkológ a nie zdravotná poisťovňa. • Nemalo by byť obmedzenie v indikácii liečiv, teda ak je pacientka aj vo vyššej línii liečby a brala aj chemoterapiu a onkológ rozhodne, že by mohla z liečiv benefitovať, liek by mala dostať. • Vedľajšie účinky liečiva, riziká, presné dávkovanie musí odsledovať a odkomunikovať onkológ. • Veríme, že liečivá budú čoskoro kategorizované a dostupné pre pacientky, ktoré ich potrebujú. 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva abemaciklib v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 výziev v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. a 4 e-mailových žiadostí o súčinnosť. Hodnotenia v tejto indikácii sa týkali 2 výzvy a 2 e-mailové komunikácie. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie. Počas hodnotenia boli hodnotené aj iné indikácie pre abemaciklib. V tejto časti sa venujeme iba komunikácii ohľadom predmetnej indikácie v tomto hodnotení.

Výzva číslo 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 6.12.2022	Odpoveď DR Dátum odpovede: 5.1.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Nanovo pripraviť oddelené extrapolácie PFS, OS a ToT na základe KM dát z klinickej štúdie MONARCH 2. Dodať k nim AIC, BIC a grafické znázornenia spolu s dátami KM a všeobecnej mortality.	DR uviedol, že krivky OS a PFS neboli vzhľadom na nesplnenie predpokladu proporcionality rizík odhadované pomocou štandardných parametrických funkcií, ale pomocou FP NMA. DR tiež uvádza, že FP NMA bola vykonaná, aby sa dali porovnať ciklily medzi sebou.	Odpoveď neakceptujeme . Keďže DR má k dispozícii dáta z priameho porovnania zo štúdie, aj v prípade neproporcionality rizík by najvhodnejším spôsobom bolo modelovanie parametrizáciou každého ramena samostatne – tento scenár by sme preferovali. Avšak neproporcionality nepovažujeme za výrazne problematickú, keďže v testovaní nebola štatisticky významná pre PFS a OS. Z tohto dôvodu sme preferovali použitie spojené modelovanie dát z priameho porovnania pred nepriamym porovnaním. Viac informácií uvádzame v sekcii 5.2.4
Zpracovať limitáciu OS všeobecnou mortalitou	DR uviedol, že všeobecná mortalita nebola v modeli zohľadnená, pretože sa očakávalo, že jej vplyv na výsledky analýzy bude zanedbateľný. DR toto tvrdenie preukázal graficky.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť výber zdroja váhy kvality života (utility) a prečo sa nepoužíva možnosť EQ5D-3L 2019 data update ale EQ5D-3L.	DR vysvetlil, že v základnom scenári sa využili údaje z EQ5D-3L, pretože primárnym ukazovateľom štúdie MONARCH-2 bolo PFS. Podľa DR je preto odôvodnené použiť údaje o kvalite života získané v čase vyhodnotenia primárneho ukazovateľa v štúdiu. DR tiež uvádza, že pacienti, ktorí sa liečili dlhšie (teda aj v roku 2019), nemuseli vždy vyplniť údaje o kvalite života, preto aktualizované údaje z roku 2019 nemusia byť kompletne.	Odpoveď neakceptujeme . Vysvetlenie DR považujeme za nejasné. Predpokladáme, že nevyplnenie dotazníkov významne neovplyvní výsledky a dokopy bude v aktualizovanej analýze viac meraní. Viac informácií uvádzame v sekcii 5.2.5
Pripraviť analýzu scenára, v ktorom do modelu vstupujú dáta len za podskupinu pacientok na indikovanej dávke (150 mg).	DR uviedol, že použitie klinických údajov iba pre populáciu užívajúcu 150 mg abemaciklibu nie je správne, pretože pri zväžení iba tejto populácie existuje množstvo závažných štatistických a metodologických limitácií.	Odpoveď akceptujeme s výhradami . Viac informácií uvádzame v sekcii 5.2.3
Doplniť do modelu náklady na liečbu agonistom LHRH pre pre- a perimenopauzálne ženy	DR zapracoval použitie goserelínu pre obe ramená.	Odpoveď akceptujeme .

Emailová žiadosť o súčinnosť číslo 1

Požadované doplnenia Dátum poslania e-mailu: 7.12.2022	Odpoveď DR Dátum odpovede: 14.12.2022	Vyhodnotenie odpovede DR
Vysvetliť výber hodnôt počtu nových pacientok v modeli dopadu na rozpočet.	DR vysvetlil, že odhad pacientok nebol stavaný na odhade pacientok od spoločnosti Pharm In. (kde ide o maximálny odhad pacientok vhodných na indikovanú liečbu) a ďalej zdôvodnil, že odhad vychádza zo skúsenosti s úhradou na základe výnimky zdravotných poisťovní a ďalej zo skúsenosti a preliečenosti CDK4/6i (v indikácii MBC) v ostatných krajinách Európy.	Odpoveď neakceptujeme . DR vychádzal z vlastných interných zdrojov, ktoré nie je možné overiť. Preferujeme pri odhade počtu liečených pacientok vychádzať z odhadu spoločnosti Pharm In. Výpočet populácie sme navyše upravili tak, aby viac odpovedal populácii vymedzenej v NIHO navrhovanej indikácii. V priebehu hodnotenia NIHO zároveň nie je jasné, v akých indikáciách budú ostatné ciklily hrazené a s akou úhradou. V odhade NIHO teda počítame so 100 % penetráciou trhu abemaciklibu. Viac informácií uvádzame v sekcii 6.3.1
Bližšie vysvetliť hodnoty podielu pacientok vhodných pre indikáciu B a indikáciu C	DR odôvodnil výber pomeru pacientok ako odhad na základe predchádzajúcich vstupov.	Odpoveď neakceptujeme . Ako sme uviedli v predchádzajúcej odpovedi, preferujeme použitie odhadov z populácie pacientok vhodných na liečbu z analýzy Pharm In. Viac informácií uvádzame v sekcii 6.3.1
Vysvetliť výpočet pacientok za rok 2023, kedy sa zarátavali aj pacientky z marca, napriek odhadu kategorizácie lieku v apríli.	DR vysvetlil, že zarátavanie pacientok z marca je technická chyba, nevlýva však na výsledný dopad na rozpočet (iba na počet liečených pacientok).	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť prítomnosť pacientok v modeli dopadu na rozpočet pre indikácie A a C a vyjasnenie, ktoré indikácie sú k 12/2022 preplácané poisťovňami na výnimky.	DR uviedol, že v indikácii B sú pacientky liečené na výnimku od decembra 2020. Tiež uviedol, že pre indikáciu C sú liečené od januára 2022 a v indikácii A od októbra/novembra 2022 a následne aktualizoval počet pacientok pre indikáciu A.	Odpoveď akceptujeme .

Emailová žiadosť o súčinnosť číslo 2

Požadované doplnenia Dátum poslania e-mailu: 4.1.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 14.12.2022	Vyhodnotenie odpovede DR
Informovanie DR o pláne uverejnenia výzvy, v ktorej sa budú požadovať najnovšie dáta a zmena modelu.	DR odmietol zapracovať najnovšie dáta. DR tiež uviedol, že nové dáta vykazujú lepšie výsledky a predložené modely sú konzervatívne.	Odpoveď akceptujeme . Vyzvali sme DR, že ak nechce zmeniť svoje stanovisko, môžu ho použiť ako oficiálnu odpoveď na žiadosť o súčinnosť.

Výzva číslo 2 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 10.1.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 8.2.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Nanovo pripraviť oddelené extrapolácie PFS, OS a ToT. Dodať k nim AIC, BIC a grafické znázornenia spolu s dátami KM a všeobecnej	DR sa odkazuje na svoju predchádzajúcu odpoveď o neproporcionalite rizík a faktu, že FP NMA bola posudzovaná a	Odpoveď neakceptujeme . Máme za to, že porovnania v zahraničí využívali iný komparátor a teda FP NMA mohla byť metodicky

mortality (upresnené odôvodnenie žiadosti vo Výzve č.1)	akceptovaná napríklad aj v hodnotení NICE.	vhodnejšia. Pre priame porovnanie na Slovensku však považujeme za vhodnejšie parametrické modelovanie pomocou bežných metód. Viac informácií uvádzame v sekcii 5.2.4.
Dodať AIC/BIC k už vyhotoveným parametrizáciám chýbajúcim v dokumente „M2 - doplnok k modelu - vyber kriviek“.	DR doplnil AIC/BIC dáta, analýzy testovania proporcionality a Cox-Snell reziduály.	Odpoveď akceptujeme .

Výzva číslo 3 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 9.3.2023	Dátum odpovede: 10.3.2023	
Podat' vyjadrenie k náhrade extrapolácie PFS a OS pomocou FP NMA neparametrické extrapolácie v nastavení NIHO (bližšie sekcia 5.2.4).	DR trvá na argumentoch použitých v odpovedi na výzvu č. 1 a 2 a na použití pôvodného modelu bez zmeny nastavení. DR argumentuje neproporcionalitou kriviek a akceptovaním týchto metódy FP NMA v hodnotení NICE a iných HTA organizácií.	Odpoveď neakceptujeme , ponechávame nastavenie NIHO. Preferujeme použitie dostupného priameho porovnania oproti NMA metóde. Sieť v FP NMA neobsahuje žiadne nové nepriame dôkazy o účinnosti abemaciklibu voči fulvestrantu. Z dôvodu neistoty splnenia podmienok proporcionality by sme preferovali oddelené modelovanie, toto však DR odmietol poskytnúť (výzva č. 1 a 2). Avšak neproporcionalitu nepovažujeme za výrazne problematickú, keďže v testovaní nebola štatisticky významná pre PFS a OS. Z tohto dôvodu sme preferovali použitie spojené modelovanie dát z priameho porovnania pred nepriamym porovnaním. Viac informácií uvádzame v sekcii 5.2.4
Podat' vyjadrenie k zmene extrapolácie ToT z kalibrácie na parametrické modelovanie v nastavení NIHO (bližšie sekcia 5.2.6).	DR považuje všetky nastavenia v pôvodnom modeli za metodicky správne. Bližšie sa ku konkrétnej zmene nevyjadril.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podat' vyjadrenie k zmene hodnoty kvality života v PFS a PPS stavoch v nastavení NIHO (bližšie sekcia 5.2.5).	DR považuje všetky nastavenia v pôvodnom modeli za metodicky správne. Bližšie sa ku konkrétnej zmene nevyjadril.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podat' vyjadrenie k zohľadneniu poklesu utilít vplyvom zvyšujúceho sa veku v nastavení NIHO (bližšie sekcia 5.2.5).	DR považuje všetky nastavenia v pôvodnom modeli za metodicky správne. Bližšie sa ku konkrétnej zmene nevyjadril.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podat' vyjadrenie k odstráneniu korekcie na polovicu cyklu v nastavení NIHO (bližšie v sekcii 5.2.6).	DR považuje všetky nastavenia v pôvodnom modeli za metodicky správne. Bližšie sa ku konkrétnej zmene nevyjadril.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podat' vyjadrenie k aktualizácii úhrad a veľkosti balenia liekov v následnej liečbe v nastavení NIHO (bližšie v sekcii 5.2.6).	DR považuje všetky nastavenia v pôvodnom modeli za metodicky správne. Bližšie sa ku konkrétnej zmene nevyjadril.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podat' vyjadrenie k modelovaniu hospitalizácii oddelene v nastavení NIHO (bližšie v sekcii 5.2.6).	DR považuje všetky nastavenia v pôvodnom modeli za metodicky správne. Bližšie sa ku konkrétnej zmene nevyjadril.	Ponechávame nastavenie NIHO.

<p>Podat' vyjadrenie k zohľadneniu odpadu v nastavení NIHO (bližšie v sekcii 5.2.6).</p>	<p>DR považuje všetky nastavenia v pôvodnom modeli za metodicky správne. Bližšie sa ku konkrétnej zmene nevyjadril.</p>	<p>Ponechávame nastavenie NIHO.</p>
<p>Podat' vyjadrenie k zmene indikačného obmedzenia na len metastatické pacientky (bližšie v sekcii)</p>	<p>DR sa vyjadril, že počet pacientiek s lokálne pokročilý karcinóm prsníka (LABC) v štúdií MONARCH 2 bol 16 (3,6 %). DR tiež argumentuje, že pacientky s diagnózou neliečiteľného LABC sú v ESMO odporúčaniami liečené rovnako ako v metastatickom štádiu. DR navrhuje upresniť v indikácii, že ide iba o pacientky s neliečiteľným LABC.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme. Upresnili sme neliečiteľné pacientky na neoperovateľné.</p>
<p>Podat' vyjadrenie k odhadovanému dopadu na rozpočet podľa NIHO (bližšie v sekcii 6.3)</p>	<p>DR sa k odhadovanému dopadu na rozpočet nevyjadril.</p>	<p>Ponechávame nastavenie NIHO.</p>