

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

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

**Číslo žiadosti:**

26359

26358

26357

**ATC skupina:**

L01EF03

**ŠÚKL kód:**

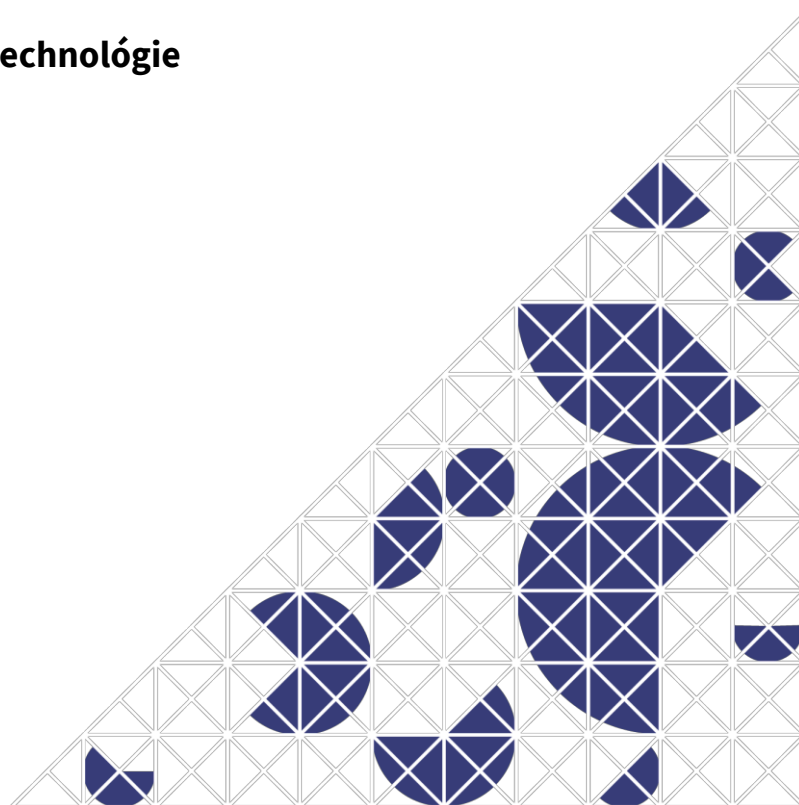
0226D

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: 18A/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 .....	13
2.1. Výskumné podotázky.....	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie .....	14
3. Úvod .....	16
3.1. Zdravotný problém a klinická prax .....	16
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie .....	22
4. Hodnotenie klinického prínosu .....	25
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu .....	25
4.2. Klinická účinnosť.....	25
4.3. Bezpečnosť.....	29
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu .....	31
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	33
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	33
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	33
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	42
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	46
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	47
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	47
6.2. Základný scenár predložený DR .....	47
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	48
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	51
7.1. Etická analýza .....	51
7.2. Organizačné aspekty .....	52
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	52
7.4. Právne aspekty.....	53
8. Zdroje .....	55
9. Apendix .....	57
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov .....	57
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov .....	57
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	62
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov .....	66
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	67

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria (pacienti vhodní na ASCT).....	10
Tabuľka 2: Výpočet populácie pacientok vhodných na adjuvantnú liečbu liekom Verzenios podľa DR .....	18
Tabuľka 3 Rozdelenie pacientov podľa liečby v SK kontexte.....	21
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	26
Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie monarchE v ukazovateli mortalita .....	28
Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie monarchE v ukazovateli morbidita.....	28
Tabuľka 7: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli IDFS.....	36
Tabuľka 8: Podiely pacientov pre NMR a MR stav podľa liečob .....	37
Tabuľka 9: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OSwdr .....	37
Tabuľka 10: Podiel pacientov v podstavoch v NMR.....	38
Tabuľka 11: Podiel liečob v ETR a ETS stave a počet rokov strávených v konkrétnom podstave .....	38
Tabuľka 12: Hodnoty utilít v DR a NIHO scenári .....	40
Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli.....	40
Tabuľka 14: Zastúpenie liečob v 2. A vyššej línii .....	42
Tabuľka 15: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO .....	44
Tabuľka 16: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	46
Tabuľka 17: Odhadované počty liečených pacientok podľa DR.....	47
Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky .....	48
Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia .....	48
Tabuľka 20: Odhadované počty liečených pacientok podľa NIHO.....	49
Tabuľka 21: Podiel liečiv v ET, ich úhrady a počet balení na mesiac .....	49
Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky.....	49
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na obdobia .....	50

## Obrázky

Obrázok 1 Odporúčaná (neo)-adjuvantná liečba podľa typu karcinómu prsníka.....	20
Obrázok 2: EQ-5D-5L výsledky z dotazníku a vizuálnej škály .....	29
Obrázok 3: Nežiadúce účinky v klinickej štúdií monarchE .....	30
Obrázok 4 Schéma farmako-ekonomického modelu.....	35
Obrázok 5 Weibull a log-logistická parametrizácia pre IDFS pre A + ET a ET s KM dátami.....	36
Obrázok 6 Weibull a 2-uzlový spline parametrizácie pre TTD pre ET pri intervencii a ET ako komparátor s KM dátami .....	41

## Použité skratky

A	abemaciclib
ABC	pokročilý karcinóm prsníka
AE	nežiaduce účinky
AIC	Aikakeho informačné kritérium
AJCC	American joint comittee 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)
CADTH	Canada's Drug and Health Technology Agency
CDK	ciklín závislá kináza
ChT	chemoterapia
CI	konfidenčný interval
CNS	centrálne nervová sústava
CT	výpočtová tomografia
DR	držiteľ registrácie
DRFS	prežívanie vzdialených relapsov
DSA	deterministická analýza senzitivity
EBC	Včasný karcinóm prsníka
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
ETR	Endokrinná terapia rezistentná
ETS	endokrinná terapia senzitivná
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	inhibitory aromatázy
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. incremental cost-utility ratio)
IDFS	prežívanie bez invazívneho ochorenia
ILD	intersticiálna choroba pľúc
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
MR	metastatická rekurencia
MRI	zobrazovanie magnetickou rezonanciou
MZ	Ministerstvo zdravotníctva
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Sieťová meta-analýza
NMR	nemetastatická rekurencia
NSAI	nesteroidné inhibitory aromatázy

ONK	onkológ
OS	celkové prežívanie
OZ	Občianske združenie
pALN	pozitívne axilárne lymfatické uzliny
pALN	proximálne auxiliárne lymfatické uzliny
PET	pozitrónová emisná tomografia
PFS	prežívanie bez progresie
PgR	progesterónový receptor
PPS	prežívanie po progresii
PSA	pravdepodobnostná analýza senzitivity
PSM	model rozdeleného prežívania (z angl. partitioned 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 tamoxifénom alebo inhibítormi aromatázy na adjuvantnú liečbu pacientov s včasným HR+/HER2- karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a vysokým rizikom recidívy, **pokiaľ** držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ eur za všetky požadované sily balenia, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární 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 stredná 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 z extrapolácie nezrelých dát a odhadu celkového prínosu v OS.

- **Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia** o vety:
  - „Liečba abemaciclibom v kombinácii s tamoxifénom, alebo inhibítormi aromatázy podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“ a
  - „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0-1.“

### Odôvodnenie

- **Karcinóm prsníka (BC) je celosvetovo najčastejším nádorovým ochorením u žien a aj najčastejšou príčinou úmrtia žien v súvislosti s onkologickým ochorením.** Včasný karcinóm prsníka sa považuje za liečiteľný, avšak až 20 % pacientok bude mať rekurenciu do 10 rokov od diagnózy. Riziko rekurencie je závislé aj od počtu napadnutých lymfatických uzlín. Rekurencia ochorenia v metastatickom štádiu sa považuje za nevyliciteľnú, pacientky sú liečené nekuratívnu liečbou. Nástup ochorenia je spájaný s výrazne zhoršenou kvalitou života vo všetkých aspektoch a vytvára psychickú záťaž nielen na pacientky, ale aj blízkych, ktorí sa snažia ich podporovať a pomáhať im.

**Klinický odborník a Slovenská onkologická spoločnosť by privítali kategorizáciu abemaciclibu v indikácii adjuvantnej liečby včasného karcinómu prsníka (EBC),** čím by sa zmenšila frustrácia s administratívnou vybavovaním výnimiek na liečivo, ktoré sa v zahraničí používa ako štandard liečby a bolo by prístupnejšie väčšiemu počtu pacientok.

- NIHO navrhuje **zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia** o celkový zdravotný stav pacientov, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Verzenios sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-1, nakoľko v štúdií monarchE boli obsiahnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-1.
- **Pridanie abemaciclibu (A) k endokrinatej terapii (ET) nepreukázalo v klinickej štúdií monarchE v ukazovateli mortalita štatisticky významné prínosy. V štúdií monarchE kombinácia A + ET preukázala štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy vo výsledkoch morbidita. V rámci adjuvantnej liečby je bežným postupom akceptovať ukazovatele morbidita ako surrogátne ukazovatele pre mortalitu. Kvalita života nebola štatisticky významne zmenená. Bezpečnostný profil kombinácie A + ET bol v porovnaní s monoterapiou ET manažovateľný, častejšie nežiaduce účinky pri A+F boli najmä hnačky a neutropénia.**
  - **Kombinácia A + ET nepreukázala zlepšenie v mortalite** (monarchE HR [CI, p]; 0,929 [0,748 – 1,153, p = 0,5], medián sledovania 42 mesiacov) v štúdií monarchE pri mediáne sledovania 27,7 mesiaca bola 2-ročná miera celkového prežívania 92,6 % pre rameno A + ET a 89,6 % pre monoterapiu ET. Dáta o OS sú ešte značne nezrelé. NICE a SÚKL akceptovali, že takýto výsledok vzhľadom na krátkosť mediánu sledovania je očakávateľný. V rámci adjuvantnej liečby je bežným postupom akceptovať ukazovatele morbidita ako surrogátne ukazovatele pre mortalitu.
  - **Kombinácia A + ET preukázala štatisticky významné zlepšenie v prežívaní bez invazívneho ochorenia (IDFS) a v prežívaní bez vzdialenej rekurencie (DRFS)** (IDFS - HR [CI,

p]; 0,66 [0,58 – 0,76, p < 0,001]). V štúdií monarchE pri mediáne sledovania 42 mesiacov bola 4-ročná miera IDFS v ramene A + ET 85,8 % a pre monoterapiu ET 79,4 %. V ukazovateli DRFS boli dosiahnuté podobné, klinicky relevantné a štatisticky významné výsledky.

- **Kombinácia A + ET nezmenila štatisticky významne kvalitu života** oproti monoterapii ET.
- **Bezpečnostný profil pre A + ET** bol manažovateľný, s prevažne zvýšenými hnačkami a neutropéniami v ramene A + ET.

- **V NIHO nastavení kombinácia A + ET pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V pôvodnom nastavení modelu držiteľa registrácie dosiahol A + ET voči monoterapii ET ICUR na úrovni ■■■ €/ QALY. Prahová hodnota je 54,3-tisíc €/ QALY. Požadovaná úhrada predstavuje ■■■ zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 207,02 eur. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvyhodňovali výsledok A + ET voči ET. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

**Podľa NIHO nastavenia A + ET dosahuje ICUR voči ET vo výške 57,1-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur. A + ET dosahuje klinický prínos voči komparátoru ET (+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 ■■■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 207,02 eur.**

**Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná stredne 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 extrapolácie nezrelých dát a odhadu celkového prínosu v OS.

- **Pre indikáciu v tomto hodnotení (adjuvantná liečba) 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 dopade na rozpočet považujeme za veľkú a spočíva najmä v odhade počtu liečených pacientok a penetrácie lieku Verzenios. Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy bude sumárna úhrada VZP za Verzenios v danej indikácii (adjuvantná liečba) v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ mil. eur, pričom čistý dopad kombinácie A + ET bude ■■■ mil. eur.

#### Poznámka

- 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

<b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>	31.08.2022
<b>Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	07.09.2022
<b>Zverejnenie projektového protokolu</b>	14.10.2022
<b>Prerušenie konania č. 1</b>	07.12.2022 – 05.01.2023 (06.12.2022 bola zverejnená výzva č. 1, 05.01.2023 DR odpovedal na výzvu)
<b>Prerušenie konania č. 2</b>	11.01.2023 – 08.02.2023 (10.01.2023 bola zverejnená výzva č. 2, 08.02.2023 DR odpovedal na výzvu)
<b>Prerušenie konania č. 3</b>	10.03.2023 – 10.03.2023 (9.03.2023 bola zverejnená výzva č. 3, 10.03.2023 DR odpovedal na výzvu)
<b>Vydanie odporúčania</b>	16.3.2023
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	130 dní

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

1. Je liečivo abemaciklib (liek Verzenios) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s včasným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a vysokým rizikom recidívy účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. 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 (pacienti vhodní na ASCT)

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacienti s včasným karcinómom prsníka s pozitívou hormonálnych receptorov (HR+) a negatívnou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (HER2) s pozitívnymi uzlinami a vysokým rizikom recidívy (buď <math>\geq 4</math> pozitívne axilárne lymfatické uzliny (pALN), alebo 1 – 3 pALN a aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: veľkosť nádoru <math>\geq 5</math> cm alebo histologický stupeň 3. )</li> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: C50.-</li> <li>• MeSH<sup>2</sup>: Breast Neoplasms</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abemaciklib je indikovaný 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 <math>\geq 4</math> pALN, alebo 1 – 3 pALN a aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: veľkosť nádoru <math>\geq 5</math> cm alebo histologický stupeň 3.</li> <li>• U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná terapia kombinovať s agonistom LHRH.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• v kombinácii s endokrinnou liečbou tamoxifénom, alebo inhibítormi aromatázy na adjuvantnú liečbu pacientov (žien aj mužov) s včasnými štádiami HR+/HER2-karcinómu prsníka s pozitívnymi uzlinami a s vysokým rizikom recidívy. Vysoké riziko recidívy je definované klinickými a patologickými znakmi: buď <math>\geq 4</math> pALN, alebo 1 – 3 pALN a aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: veľkosť nádoru <math>\geq 5</math> cm alebo histologický stupeň 3. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pokiaľ nedôjde k recidíve ochorenia, je adjuvantná liečba abemaciklibom hradená na obdobie dvoch rokov.</li> </ul> </li> <li>• Hradená liečba nepodlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).</li> </ul>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Abemaciklib</b> je silný a selektívny inhibítor cyklín-dependentných kináz 4 a 6 (CDK4 a CDK6). Abemaciklib zabraňuje fosforylácii proteínu retinoblastómu a blokuje</li> </ul>

<sup>1</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

<sup>2</sup> Medical Subject Headings; nadpisy medicínskych pojmov; slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach

	<p>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 abemaciclibu je 150 mg 2x denne. Pri vysokej miere nežiaducich účinkov sa môže znížiť dávkovanie na 100 mg 2x denne alebo 50 mg 2x denne. Liek sa má užívať nepretržite počas dvoch rokov alebo dovtedy, kým nedôjde k recidíve ochorenia alebo neprijateľnej toxicite.</p> <p><b>Endokrinná terapia:</b> ET, s ktorou je abemaciclib indikovaný môže byť tamoxifén, alebo niektorý z inhibítorov aromatázy (letrozol, anastrozol, exemestán)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tamoxifén</b> je inhibítor estrogénu. Vo všeobecnosti sa dávka tamoxifénu pohybuje medzi 20 – 40 mg tamoxifénu denne.</li> <li>• <b>Letrozol</b> je nesteroidový inhibítor aromatázy. Odporúčaná dávka letrozolu je 2,5 mg jedenkrát denne.</li> <li>• <b>Anastrozol</b> je nesteroidový inhibítor aromatázy. Odporúčaná dávka anastrozolu je jedna 1 mg tableta jedenkrát denne.</li> <li>• <b>Exemestán</b> je ireverzibilný steroidný inhibítor aromatázy, štruktúrou podobný prirodzenému substrátu androstendiónu. Odporúčaná dávka exemestánu je jedna 25 mg tableta užívaná perorálne jedenkrát denne pokiaľ možno po jedle.</li> <li>• Pri adjuvantnom a dlhodobom adjuvantnom používaní má endokrinná liečba pokračovať buď 5 rokov, alebo do recidívy nádoru, podľa toho, čo nastane skôr. Pri adjuvantnom používaní možno tiež zvážiť sekvenčný plán liečby (IA 2 roky, potom tamoxifén 3 roky)</li> </ul> <p>MeSH: abemaciclib, tamoxifen, letrozole, anastrozole, exemestane</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tamoxifén</li> <li>• letrozol</li> <li>• anastrozol</li> <li>• exemestán</li> </ul> <p>MeSH: tamoxifen, letrozole, anastrozole, exemestane</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IDFS</b> (invasive disease-free survival; prežívania bez invazívneho ochorenia)</li> <li>• <b>DRFS</b> (distant relapse-free survival; prežívanie bez vzdialených relapsov)</li> </ul> <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (health related quality of life; kvalita života spojená so zdravotným stavom) meraná cez EORTC QLQ-C30<sup>3</sup> a EQ-5D-3L</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events)</li> <li>• Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events).</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p>

<sup>3</sup> EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; dotazník má 30 otázok).

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)          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>

## 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.
- Vstup 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 (NICE<sup>4</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstup 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, SÚKL).
- 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 hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

<sup>4</sup> National Institute for Health and Care Excellence

*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 klásť 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](https://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 (DK, MP, LG).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie monarchE bolo prebrané z hodnotenia NICE.

### 2.4. Oslovení odborníci a patientske 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 vyhľadane 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. OZ Amazonky nám nedodali hodnotenie pre konkrétnu indikáciu v tomto hodnotení a jeho vstup je zohľadnený pre indikáciu B a C.

### 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. Farnafirmy 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 odporúčime 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 postmenopauzálnych žien 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 expsie 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 sa označuje ako včasný, ak sa nádor nerozšíril za lymfatické uzliny v podpazuší (tiež ako štádium 0-IIA karcinómu prsníka). Podľa klinickej odborníčky sa za včasný karcinóm prsníka v rámci indikácie považujú aj pacientky s lokálne pokročilým (štádium III.) operovateľným karcinómom prsníka.



### Cielová populácia (A0007, A0023) [3]

Držiteľ registrácie (DR) požaduje úhradu pre pacientov liečených na včasný HR+/HER2- karcinóm prsníka s pozitívnymi uzlinami a s vysokým rizikom recidívy. Vysoké riziko recidívy je pre hradenú liečbu definované buď patologicky potvrdeným nádorovým postihnutím buď  $\geq 4$  pozitívne axilárne lymfatické uzliny (pALN), alebo 1 – 3 pALN a aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: veľkosť nádoru  $\geq 5$  cm alebo histologický stupeň 3. Pokiaľ nedôjde k recidíve ochorenia, je adjuvantná liečba abemaciclibom hradená na obdobie dvoch rokov. U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná liečba inhibítormi aromatázy kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

**DR odhaduje maximálny počet pacientov s vhodnou indikáciou pre liečbu s liekom Verzenio na Slovensku v roku 2022 na [ ] liečených pacientov.** 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 vo vekovej kategórii. Odhaduje sa, 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 Jiaqiang Z. a kol.

Pre hodnotenú indikáciu sa do úvahy brali prevalentné pacientky v štádiu I-IIIb, ktoré dostávajú endokrinnú terapiu (ET), počas roka neprogredujú, majú vysoké riziko rekurencie, sú diagnostikované za rok 2021 a nedostávajú dlhšiu ako 12-týždňovú terapiu. Počty pacientok, ktoré majú vysoké riziko rekurencie, určil kvalitatívny prieskum vybranej starostlivosti pri pacientkach s karcinómom prsníka tiež vykonaným firmou Pharm-In. V ramene novodiagnostikovaných pacientok sa tiež využil kvalitatívny prieskum na určenie podielu pacientok v typoch a subtypoch rakoviny. Z prieskumu tiež vyplýva, že abemaciclib by odborníci predpísali 39,36% pacientkam spĺňajúcim indikačné obmedzenia. Výpočet výsledného podielu zo začiatkových vstupov uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 2).

Odhad počtu pacientok je zatažený neistotou, 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 však nie sú založené na štatistickom pozorovaní a jedná sa o názor týchto 9 odborníkov, čo tiež môže vnášať neistotu do výsledného odhadu počtu pacientov.

DR v odhade liečených pacientok zarátava aj pacientky v IIIa a IIIb štádiu, ktoré nespĺňajú definíciu včasného karcinómu prsníka. Na základe výpočtu a v súlade s populáciou z nosnej klinickej štúdie monarchE je zrejmé, že ide o liečbu všetkých operovateľných karcinómov prsníka, čo je v súlade s tým, ako by liek predpisoval klinický odborník. K metodike danej analýzy nemáme iné výhrady. Výpočet pacientov ďalej využívame pri odhade dopadu na rozpočet v sekcii 6.3.1.

Klinický odborník uvádza, že na Slovensku nemáme aktuálne údaje o incidencii a prevalencii karcinómu prsníka, odkazuje sa na ten istý zdroj dát ako DR. Klinický odborník tiež uvádza, že nie všetky pacientky splnia charakteristiku vysokého rizika. Uvádza hlavne staršie pacientky s komorbiditami, ktoré aj na základe predpokladanej dĺžky života nebudú mať indikovanú intenzívnejšiu zaisťovaciu liečbu.

Tabuľka 2: Výpočet populácie pacientok vhodných na adjuvantnú liečbu liekom Verzenios podľa DR

Kritéria cieľovej populácie podľa indikácie monarchE	%	Absolútny počet
Počet všetkých prevalentných pacientok so zhubným nádorom prsníka v r. 2021		
Z toho pacientky s HR+ HER2- karcinómom		
Klinické štádium (KŠ) I-II (a)		
KŠ III		
→ Z toho III.a+III.b (b)		
Medzisúčet I.-III.b KŠ (a+b)		
Z toho pacientky, ktoré v rámci (neo)adjuvantnej liečby dostávajú endokrinnú terapiu (ET)		
Z toho pacientky, ktoré počas roka neprogredujú do III.c-IV. KŠ		
Z toho pacientky s vysokým rizikom rekurencie		
Z toho pacientky vhodné na liečbu liekom Verzenios		
Z toho pacientky novodiagnostikované za posledný rok		
Z toho pacientky, ktoré nedostali dlhšiu ako 12-týždňovú adjuvantnú endokrinnú liečbu		
<b>Cieľová populácia z prevalentného ramena</b>		
Počet všetkých novodiagnostikovaných pacientok so zhubným nádorom prsníka v r. 2022		
Z toho pacientky s HR+ HER2- karcinómom		
Klinické štádium (KŠ) I-II (j)		
KŠ III		
→ Z toho III.a+III.b (k)		
Medzisúčet I.-III.b KŠ (j+k)		
Z toho pacientky, ktoré sú v rámci (neo)adjuvantnej liečby vhodné na ET		
Z toho pacientky s vysokým rizikom rekurencie		
Z toho pacientky vhodné na liečbu liekom Verzenios pre skorý karcinóm prsníka		
<b>Cieľová populácia z novodiagnostikovaného ramena</b>		
<b>Cieľová populácia</b>		

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 [4].

#### 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 % [5].

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 [6].

### **Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200)**

EBC sa považuje za liečiteľné ochorenie a cieľom adjuvantnej liečby je znížiť čo najviac riziko recidívy choroby. Medzi začiatkové symptómy môže patriť [1]:

- Hrčka v prsníku
- Zmena vo veľkosti a tvare prsníka
- Vťahovanie 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

Včasnú štádiu karcinómu prsníka sú v súčasnej dobe liečené prevažne s kuratívnym zámerom, pričom pokiaľ je to možné, pristupuje sa k lokoregionálnej chirurgickej liečbe a na podklade rizikových faktorov, stagingu a citlivosti nádoru je ďalej zvolená (neo)adjuvantná terapia a rádioterapia. Aj napriek tomu, že 5-ročná pravdepodobnosť prežitia dosahuje u včasných štádií karcinómu prsníka 86 % - 99 %, k rekurencii ochorenia dochádza v časovom horizonte 5 rokov u cca 10 % a v časovom horizonte 10 rokov až u cca 20 % pacientok. Riziko rekurencie u EBC závisí aj od počtu napadnutých pridružených uzlín. Rozsah nádorového postihnutia je prediktívnym faktorom absolútneho rizika rekurencie. Vyšší počet postihnutých uzlín a veľkosť tumoru zároveň predstavujú silné prediktory výskytu vzdialenej rekurencie. V prípade nádorového postihnutia  $\geq 4$  uzlín je 5-ročná pravdepodobnosť vzdialenej rekurencie na úrovni 22 % a 10-ročná na úrovni 36 %, oproti 6 %, resp. 11 % v prípade žiadnej postihnutej uzliny a 10 %, resp. 19 % v prípade 1-3 postihnutých uzlín [2].

### **3.1.3. Cesta pacienta**

#### **Diagnostika ochorenia (A0024) [7]**

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 (nízkodávkové 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.

Klinický odborník v danej indikácii popisuje, že pacientky sú diagnostikované z veľkej časti počas skríningu a preventívnych vyšetrení, zvyšok pacientok na základe klinických prejavov ochorenia s následnými cieľenými vyšetreniami.

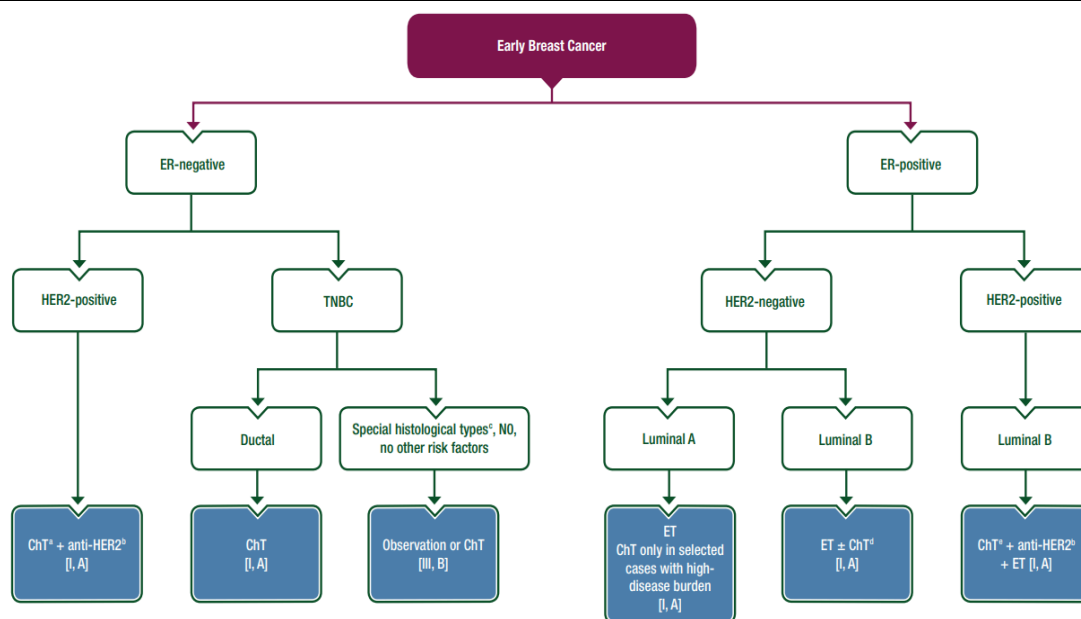
### Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025)

Po stanovení diagnózy EBC sa väčšine pacientok odporúča podstúpiť chirurgický zákrok. Tento zákrok môže byť operácia zachovávajúca prsník, alebo úplná mastektómia. Postoperačná rádioterapia je odporúčaná každému pacientovi, ktorý podstúpil operáciu zachovávajúcu prsník. Pacienti ďalej môžu dostávať neoadjuvantnú systémovú liečbu pred operáciou alebo adjuvantnú liečbu po operácii na zníženie rizika rekurencie. Jeden z dôležitých faktorov pre určenie následnej terapie je prítomnosť alebo neprítomnosť HR a HER2 receptorov. V ďalšej časti sa budeme hlavne venovať hlavne terapii s HR+ a HER2- receptormi, na základe požadovanej indikácie od DR.

#### Medzinárodné odporúčania [7, 2]

Pre väčšinu HR+/HER2- typov sa odporúča endokrinná terapia (ET), alebo ET a chemoterapia (ChT). Chemoterapia sa odporúča len pri vysokej záťaži ochorenia, vyššom riziku rekurencie, odhadovanej odpovedi na ET a pri patientskych preferenciách. Odporúčanú terapiu podľa typu karcinómu uvádzame na obrázku (Obrázok 1).

Obrázok 1 Odporúčaná (neo)-adjuvantná liečba podľa typu karcinómu prsníka



Zdroj: [7]

V zmysle odborných odporúčaní podľa ESMO v prípade HR+/HER2- skorých karcinómov prsníka sa za štandard endokrinnnej terapie považuje

- u premenopauzálnych žien tamoxifén podávaný po dobu 5-10 rokov, v prípade vysoko rizikových pacientok môže byť zvažovaná výmena tamoxifénu za inhibítory aromatázy (IA) so súčasťou supresiou ovariálnych funkcií.
- u postmenopauzálnych pacientok tamoxifén a inhibítory aromatázy, s odporúčením nasadenia IA po 2-3 rokoch užívania tamoxifénu, prípadne (anastrozol a letrozol) po ukončení 5 rokov liečby tamoxifénom v zmysle predĺženej adjuvancie.
- u mužských pacientov postihnutých karcinómom prsníka tamoxifén, nakoľko IA majú zníženú účinnosť.

Optimálna dĺžka adjuvantnej terapie nie je v súčasnosti známa, podávanie inhibítorov aromatázy po dobu dlhšiu ako 5 rokov je však asociované iba s minimálnym klinickým benefitom.

Chemoterapia je skôr odporúčaná pri HR-, HER2+ karcinómoch. Pre lumenálny B subtyp rakoviny prsníka sa odporúča chemoterapia v (neo)adjuvantnej liečbe. Najpoužívanejší režim chemoterapie sú antracyklíny a/alebo taxány, aj keď pre niektorých pacientov sa ešte používa metotrexát + 5-fluorouracil + cyklofosamid. V roku 2022 vydala americká spoločnosť klinickej onkológie (ASCO) odporúčanie pre použitie abemaciclibu v kombinácii s endokrinnou terapiou pre včasný HR+/HER2- karcinóm prsníka s pozitívnymi uzlinami, s vysokým rizikom recidívy a Ki-67 skóre viac ako 20% [8].

V rámci ESMO ešte nie je abemaciclib uvedený ako odporúčané liečivo pre adjuvantnú liečbu, ESMO odporúčania sú však z roku 2020. V rámci ESMO škály veľkosti klinického benefitu (ESMO-MCBS) má abemaciclib hodnotu A, čo je najvyššia možná hodnota na škále (škála má tri stupne: A, B a C), ktorá implikuje významný benefit liečiva v danej indikácii a berie sa ako klinicky relevantný výsledok [9].

#### Klinická prax na Slovensku [10]

Klinická prax na Slovensku podľa DR tiež nasleduje štandardy ESMO pre EBC z roku 2020. DR predpokladá počet liečených pacientov v danej populácii na základe analýzy Pharm-In, spol. s.r.o. *Vybraný manažment liečby a nákladovosť zhubných nádorov prsníka na Slovensku*. Najčastejšie budú pacienti liečení letrozolom alebo anastrozolom (IA liečba), alebo následne tamoxifénom (Tabuľka 1).

Klinický odborník uvádza, že v praxi sa postupuje na základe medzinárodných odporúčaní a SPC. Alternatívnou liečbou ku A + ET udáva monoterapiu ET. Ako následnú liečbu indikuje pokračovanie v ET, najčastejšie inhibítory aromatázy. Po zlyhaní adjuvantnej liečby označuje klinický odborník ďalšiu liečbu ako doživotnú a indikuje v 1. línii paliatívnej liečby inhibítor aromatázy spolu s CDK 4/6 inhibítorom.

*Tabuľka 3 Rozdelenie pacientov podľa liečby v SK kontexte*

Liečba	Podiel pacientov
Letrozol, anastrozol	69,26%
Tamoxifén	21,70%
Exemestán	9,02%
Rutinný dohľad (bez liečby)	0,02%
<b>Spolu</b>	<b>100%</b>

## 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 má viesť k potlačaniu rastu nádoru [11].

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.

Endokrinná terapia: ET, s ktorou je abemaciclib indikovaný môže byť tamoxifén, alebo niektorý z inhibítorov aromatázy (letrozol, anastrozol, exemestán)

Tamoxifén je nesteroidná látka na báze trifenyletylénu, ktorá v rôznych tkanivách vykazuje široké spektrum antiestrogénnych účinkov a má takisto estrogénu podobné farmakologické účinky. U pacientok s karcinómom prsníka pôsobí tamoxifén v tkanive nádoru predovšetkým ako antiestrogén tým, že zabraňuje väzbe estrogénu na estrogénny receptor. U žien s pozitívnymi estrogénymi receptormi/neznámymi nádormi prsníka, doplnková liečba tamoxifénom preukázala výrazné zníženie recidív ochorenia a skvalitnenie 10-ročného prežívania, tento efekt bol výrazne vyšší pri päť ročnej liečbe ako pri 1 alebo 2 ročnej liečbe. Vo všeobecnosti sa dávka tamoxifénu pohybuje medzi 20 – 40 mg tamoxifénu denne. [12].

Letrozol je nesteroidový inhibítor aromatázy. Inhibuje enzým aromatázu kompetitívnou väzbou na hém cytochrómu P 450 aromatázy, čo má za následok zníženie biosyntézy estrogénov vo všetkých tkanivách, v ktorých je aromatáza prítomná. Odporúčaná dávka letrozolu je 2,5 mg jedenkrát denne [13].

Anastrozol je silný a vysoko selektívny nesteroidný inhibítor aromatázy. Rovnako ako letrozol znižuje koncentráciu estrogénov v tele inhibíciou aromatázy. Odporúčaná dávka anastrozolu je jedna 1 mg tableta jedenkrát denne [14].

Exemestán je ireverzibilný steroidný inhibítor aromatázy, štruktúrou podobný prirodzenému substrátu androstendiónu. Odporúčaná dávka exemestánu je jedna 25 mg tableta užívaná perorálne jedenkrát denne pokiaľ možno po jedle [15].

Agonisti hormónu uvoľňujúceho luteinizačného hormón (LHRH) utlmujú činnosť vaječníkov 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 [16]. 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 [17]. 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 [18].

Pri adjuvantnom a dlhodobom adjuvantnom používaní má endokrinná liečba pokračovať buď 5 rokov, alebo do recidívy nádoru, podľa toho, čo nastane skôr. Pri adjuvantnom používaní možno tiež zvážiť sekvenčný plán liečby (IA 2 roky, potom tamoxifén 3 roky) [13].

### **Komparátory (B0001)**

Z hľadiska komparátorov uvádza ako vhodnú monoterapiu endokrinné liečby, ktorá je v indikácii v kombinácii s abemaciklibom. DR uvádza, že v reálnej praxi sa na Slovensku používajú liečivá nasledovne: letrozol/anastrozol (69 %), tamoxifén (22 %) a exemestán (9 %). Popis liečiv bol uvedený v predchádzajúcej sekcii. Dávkovanie DR predpokladá rovnaké ako je uvedené v SPC liekov. S uvedeným komparátorom súhlasíme.

Ďalšia adjuvantná liečba odporúčaná hlavne pre luminálny B podtyp HR+/HER2- BC je chemoterapia. Táto liečba sa však často používa spolu s endokrinnou liečbou a abemaciklib + ET nebude priamo nahrádzať chemoterapiu v liečebnom procese, preto ju nepovažujeme za relevantný komparátor.

### **3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [11]**

Verzenio 50/100/150 mg sa podáva perorálne 2x denne. Abemaciklib sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. ET sa tiež podáva perorálne. Konkrétne dávkovanie ET je spomenuté v sekcii 3.2.1.

Liečba pre- a perimenopauzálnych pacientov abemaciklibom v kombinácii s IA má zahŕňať aj agonistu LHRH v súlade s miestnou klinickou praxou. Pre administráciu liečiv nie je potrebný trénovaný personál a pacient po poučení ich môže používať aj v domácom prostredí.

Klinický odborník udáva, že liečbu indikuje klinický onkológ a následne je daný preparát braný perorálne 2x denne doma pacientkou samotnou. Klinický odborník tiež poukazuje na dôležité kontroly u lekára, zo začiatku častejšie, následne podľa stavu. Liečba má trvať 2 roky a podľa klinického odborníka sa interval kontrol dá predĺžiť až na 3 mesiace.

### **3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [11]**

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  $\geq 4$  pALN, alebo 1 – 3 pALN a aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: veľkosť nádoru  $\geq 5$  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:

- v kombinácii s endokrinnou liečbou tamoxifénom, alebo inhibítormi aromatázy na adjuvantnú liečbu pacientov (žien aj mužov) s včasnými štádiami HR+/HER2- karcinómu prsníka s pozitívnymi uzlinami a s vysokým rizikom recidívy. Vysoké riziko recidívy je pre hradenú liečbu definované rovnako ako v registrácii EMA uvedenej v predchádzajúcej sekcii
  - Pokiaľ nedôjde k recidíve ochorenia, je adjuvantná liečba abemaciklibom hradená na obdobie dvoch rokov.
- Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).

Žiadaná indikácia je v súlade s indikáciou v EMA registrácii.

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

### 3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu za jedno balenie so 42 tabletami o sile 50/100/150 mg vo výške ■■■ eur/balenie. Táto úhrada je nižšia o ■■■, ako maximálna cena v lekárni, ktorá je 2207,01 eur/balenie. Táto cena predpokladá nulový doplatok pacienta [2].

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 20/07/2022 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu v indikácii prípade dodržania dohodnutej zľavy [19].
- SÚKL v 06/03/2023 vydal kladné hodnotenie pre rozšírenie úhrady lieku Verzenio na predmetnú indikáciu [20].

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

### 3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [2]

DR očakáva zlepšenie prežívania bez invazívneho ochorenia (IDFS) pridaním abemaciklibu (primárny ukazovateľ) ku ET. Podobný účinok predpokladá pre prežívanie bez vzdialených relapsov (DRFS).

Klinický odborník vidí klinický prínos v relatívne dlhšom rozdiel prežívania bez relapsu (5,7 %). Poukazuje, že je to viac ako sa dalo pozorovať u axanovej chemoterapie.



## 4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na 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 frekvencie 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 endokrinatej terapii (ET) nepreukázalo v klinickej štúdií monarchE v ukazovateli mortalita štatisticky významné prínosy. V štúdií monarchE kombinácia A + ET preukázala štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy vo výsledkoch morbidity. Kvalita života nebola štatisticky významne zmenená. Bezpečnostný profil kombinácie A + ET bol v porovnaní s monoterapiou ET manažovateľný s najčastejšími zvýšenými nežiaducimi udalosťami hnačiek a neutropénií.**

- **Kombinácia A + ET nepreukázala zlepšenie v mortalite** (monarchE HR [CI, p]; 0,929 [0,748 – 1,153, p = 0,5], medián sledovania 42 mesiacov) v štúdií monarchE pri mediáne sledovania 27,7 mesiaca bola 2-ročná miera celkového prežívania 92,6 % pre rameno A + ET a 89,6 %. Dáta o OS sú ešte značne nezrelé. NICE a SÚKL akceptovali, že takýto výsledok vzhľadom na krátkosť mediánu sledovania je očakávateľná. V rámci adjuvantnej liečby je bežným postupom akceptovať ukazovatele morbidity ako surrogátne ukazovatele pre mortalitu.
- **Kombinácia A + ET preukázala štatisticky signifikantné zlepšenie v prežívaní bez invazívneho ochorenia (IDFS) a v prežívaní bez vzdialenej rekurencie (DRFS)** (monarchE, IDFS – HR [CI, p]; 0,66 [0,58 – 0,76, p < 0,001], DRFS – HR [CI, p]; 0,66 [0,57 – 0,77, p < 0,0001] pre medián sledovania 42 mesiacov pre celú ITT populáciu). V štúdií monarchE pri mediáne sledovania 42 mesiacov bola 4-ročná miera IDFS v ramene A + ET 85,8 % a pre monoterapiu ET 79,4 %. Pre DRFS bola 4-ročná miera prežívania pre ten istý medián sledovania 88,4 % v ramene A + ET oproti 82,5 % v ramene monoterapie ET.
- **Kombinácia A + ET nezmenila štatisticky významne kvalitu života** oproti monoterapii ET.
- **Bezpečnostný profil pre A + ET vs. ET** bol manažovateľný, s prevažne zvýšenými hnačkami a neutropéniami.

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 0-1, nakoľko v štúdií monarchE boli obsiahnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-1.

### 4.2. Klinická účinnosť

#### 4.2.1. Hodnotené ukazovatele

V rámci klinickej účinnosti boli v súlade s PICO hodnotené ukazovatele úmrtnosti:

- **celkové prežívanie (OS)**, čo je čas od randomizácie po smrť z akýchkoľvek príčin.

Hodnotili sa aj ukazovatele morbidít:

- **prežívanie bez invazívneho ochorenia (IDFS)**, čo je čas od randomizácie po jednu z nasledujúcich udalostí: ipsilaterálna invazívna rekurencia nádoru prsníka, regionálna invazívna rekurencia nádoru prsníka, vzdialená rekurencia nádoru prsníka, kontralaterálna invazívna rakovina prsníka, druhá primárna neprsníková invazívna rakovina a smrť z akýchkoľvek príčin.
- **prežívanie bez vzdialenej rekurencie (DRFS)**, čo je čas od randomizácie po vzdialenú rekurenciu, alebo smrť z akýchkoľvek príčin

Hodnotili sa aj ukazovatele kvality života t.j. funkcie pacienta merané pomocou dotazníkov **FACT – B**, **FACT – ES** a **FACIT – F**:

- **FACT – B** je 37 položkový dotazník na meranie 5 dimenzií (fyzická, sociálna, emočná, funkčná a špecifická pre karcinóm prsníka) u pacientov s karcinómom prsníka.
- **FACT – ES** je 46 položkový dotazník na meranie 5 dimenzií (fyzická, sociálna, emočná, funkčná a špecifická pre endokrinné symptómy) u pacientov s endokrinnými symptómami z čoho bolo vybraných 19 otázok.
- **FACIT – F** je 40 položkový dotazník, ktorý hodnotí únavu a jej dopad na funkciu a denné činnosti z čoho bolo vybraných 13 otázok.

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.

Treba spomenúť, že IDFS je len surogátny ukazovateľ za OS, čo znamená, že jeho relevancia sa odvíja od jeho prepojenia k OS. IDFS má výhodu v tom, že dáta rýchlejšie dosiahnu hodnotiteľnú úroveň, zatiaľ čo dáta z OS bývajú často značne nezrelé pri hodnotení.

#### 4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli randomizované klinické štúdie (RCTs), ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s včasným karcinómom prsníka, ktorí brali abemaciklib v kombinácii s endokrinnou terapiou (tamoxifén, alebo inhibítory aromatázy) v adjuvantnej liečbe. Komparátor v štúdiu mohla byť v súlade s PICO endokrinná terapia. MonarchE [21] bola identifikovaná ako jediná relevantná klinická štúdia pre požadovanú kombináciu a indikáciu. DR žiadosť o kategorizáciu postavil práve na výsledkoch štúdie monarchE.

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT03155997	monarchE	abemaciklib + ET	ET	5637/5120*	06/2029

Zdroj: [21]

\*Počet pacientov zaradených celkovo do štúdie/počet pacientov v kohorte 1 použitej na ďalšie analýzy

#### Popis klinickej štúdie monarchE (hlavná štúdia v predloženej farmako-ekonomickom rozbere)

Základná charakteristika štúdie [11, 21, 22]

- monarchE je kontrolovaná, randomizovaná nezaslepená klinická štúdia fázy 3 u 5 637 pacientov s včasným karcinómom prsníka s vysokým rizikom recidívy. Pacienti boli rozdelení do dvoch kohort na základe rôznej definície vysokého rizika recidívy. Pre toto hodnotenie a ďalšie analýzy je relevantná hlavne 1. kohorta, v ktorej bolo zúčastnených 5 120 ľudí. Definícia vysokého rizika bola rovnaká, ako je uvedená v indikačnom obmedzení.
- Pacienti boli rozdelení do dvoch ramien. V intervenčnom ramene pacienti (n = 2555) dostávali kombináciu abemaciklibu s endokrinnou terapiou z toho asi 30.8% užívalo tamoxifén a 69.2% užívalo IA. Pre pacientky

s postmenopauzálnym statusom bola pridružená liečba u 11% tamoxifénom a u 89% IA. V ramene komparátora (n = 2 565) bola pacientom podávaná ET v monoterapii. Abemaciclib bol podávaný v orálnej forme, v celkovej dĺžke 2 rokov. ET sa ďalej podávala ďalších 3-8 rokov.

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie [21]

- Štúdia zahŕňala pacientov bez ohľadu na menopauzálny status vo veku viac ako 18 rokov s patologicky potvrdeným HR+/HER2- nemetastatickým karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami. V 1. kohorte bol vysoké riziko rekurencie definovaný ako  $\geq 4$  pALN, alebo 1 – 3 pALN a aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: veľkosť nádoru  $\geq 5$  cm alebo histologický stupeň 3. Medzi inklúzne kritéria tiež patrilo vykonanie chirurgického zákroku za kuratívny účelom, ECOG<sup>5</sup> skóre 0-1. Pacientky mohli dostávať ET 12 týždňov pred randomizáciou.
- Do štúdie nemohli byť zaradení pacienti s metastatickým ochorením, s predchádzajúcou diagnózou karcinómu prsníka, tehotné a laktujúce ženy a pacienti s venóznymi príhodami (VTE), náhlou srdcovou príhodou, synkopami spôsobenými kardiovaskulárnymi problémami a ventrikulárnou arytmiou.

Hlavné ukazovatele štúdie [21]

- Primárnym ukazovateľom bolo prežívanie pacientov bez invazívneho ochorenia (IDFS) definované podľa systému STEEP<sup>6</sup>
- Hlavné sekundárne ukazovatele štúdie boli: OS; prežívanie bez vzdialenej rekurencie (DRFS); FACT – B<sup>7</sup> dotazník pre patientske vstupy; EQ-5D-5L dotazník

Opis populácie [2]

- Mediánový vek v čase začatia štúdie bol 51 rokov a priemerný vek bol 52,2 rokov; skoro 100 % pacientov malo ECOG výkonnostný stav v rozmedzí 0 – 1; štádium ochorenia I. – II. Malo 20,4% pacientov, štádium III. 79,3%; v premenopauzálnom stave bolo 43,4% pacientov, v postmenopauzálnom stave 56,6%; 15,2% pacientov malo vek nad 64 rokov (780 pacientov); 98,7% pacientov malo chemoterapiu ako (neo)adjuvantnú liečbu. Mužov bolo len 0,6% z celkovej populácie (32).

Čas analýzy dát

- DR predložil v rámci popisu prínosu vo FER výsledky štúdie pri 27,7-mesačnom mediáne sledovania z prvej dodatočnej analýzy (AFU1) z údajov k 1.4.2021, existujú tiež dáta z júna 2022. Najnovšie dáta sú zo 42-mesačného mediánu sledovania [22, 23].
- Dáta z klinickej štúdie boli vydané vo finálnej analýze primárneho ukazovateľa (PO) z 8.7.2020 pri mediáne sledovania 19,1 mesiacov. Tejto analýze ešte predchádzala priebežná analýza (IA2) zo 16.3.2020 pri mediáne pozorovania 15,5 mesiaca.

### 4.2.3. Výsledky

#### Mortalita (D0001)

Výsledný HR OS pre kombináciu abemaciclibu + ET (A + ET) pri mediáne sledovania 27,7 mesiacov v porovnaní s ET je 0,93 (CI 0,78 – 1,40), čo znamená, že nie je štatisticky významný rozdiel medzi OS týchto skupín. Nakoľko je medián sledovania z analýzy z 1.4.2021 27,7 mesiacov a prežívanie pacientov s včasným karcinómom prsníka je relatívne dlhé, relevantné dáta sa dajú očakávať až o 3 – 7 rokov neskôr. Analýza bola vykonaná pre populáciu pacientov, ktorých bolo úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) v 1. kohorte štúdie. Existujú novšie dáta z mediánu sledovania 42 mesiacov pre celú ITT populáciu. HR OS vykazuje pri naivnom porovnaní lepšie výsledky (HR OS [CI, p]; 0,93 [0,75 – 1,15; p = 0,5]), stále však nedosahuje štatistickú signifikanciu. Ďalšie podrobnosti o výsledkoch sú k dispozícii v tabuľke nižšie.

<sup>5</sup> Eastern Cooperative Oncology Group performance status

<sup>6</sup> Standardized Definitions for Efficacy End Points

<sup>7</sup> Functional Assessment of Illness - Breast

Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie monarchE v ukazovateli mortalita.

	A + ET* (n=2 555)	ET* (n=2 565)	A + ET** (n=2 808)	ET** (n=2 829)
Čas analýzy	27,7 mesiaca		42 mesiacov	
OS HR; (CI; p); počet udalostí	1,044 (0,78 – 1,40)		0,929 (0,748 – 1,153; p = 0,5)	
	90 (3,5%)	88 (3,4%)	157 (5,6 %)	173 (6,1%)
2-ročná miera OS (CI)	92,6% (91,4 – 93,5)	89,6% (88,3 – 90,8)	-	-

\* 1.kohorta, \*\*analýza pre celú ITT populáciu

Zdroj: [22, 23]

### Morbidity (D0005, D0006, D0011)

Výsledný HR v ukazovateli IDFS pre kombináciu A + ET v porovnaní s ET pre medián sledovania 27,7 mesiaca je 0,68 (CI 0,57 – 0,81), čo znamená, že skupina s A + ET mala nižšiu mieru inváznych rekurencí ochorenia (218 (8,5%) v ramene A + ET oproti 318 (12,4%) v ramene ET). Absolútny rozdiel miery IDFS medzi ramenami časom narastá (3 % pre 2-ročnú mieru, 5,9 % pre 3-ročnú mieru a 6,4 % pre 4-ročnú mieru, 4-ročná miera je však pre celú ITT populáciu). Výsledný HR v ukazovateli DRFS tiež vykazuje štatisticky významné zlepšenie pre rameno A + ET vs. ET (HR [CI]; 0,69 [0,57 – 0,83]). Analýza bola vykonaná pre ITT populáciu v 1. kohorte štúdie. Existujú dáta z dlhšieho sledovania (medián sledovania 42 mesiacov) vykonané pre celú ITT populáciu. IDFS aj DRFS vykazuje lepšie výsledky ako predchádzajúca analýza (IDFS HR [CI; p]; 0,66 [0,58 – 0,76; p < 0,001], DRFS HR [CI; p]; 0,66 [0,57 – 0,77; p < 0,0001]). Ďalšie podrobnosti o výsledkoch sú k dispozícii v tabuľke nižšie.

Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie monarchE v ukazovateli morbidita.

	A + ET (n=2 555)	ET (n=2 565)	A + ET* (n=2 808)	ET* (n=2 829)
Čas analýzy	27,7 mesiaca		42 mesiacov	
IDFS HR; (CI; p); počet udalostí	0,68 (0,57 – 0,81)		0,664 (0,578 – 0,762; p<0,001)	
	218 (8,5%)	318 (12,4%)	-	-
2 – ročná miera IDFS (CI)	92,6% (91,4 – 93,5)	89,6% (88,3 – 90,8)	-	-
3 – ročná miera IDFS (CI)	88,6% (86,7 – 90,1)	82,9% (80,7 – 84,8)	-	-
4 – ročná miera IDFS (CI)	-	-	85,8 % (84,2 -87,3)	79,4 % (77,5 – 88,1)
DRFS HR; (CI; p); počet udalostí	0,69 (0,57 – 0,83)		0,659 (0,567 – 0,767, p < 0,0001)	
	191 (7,5 %)	278 (10,8 %)		
2-ročná miera DRFS (CI)	94,1 % (93,2 – 95,0)	91,6 % (90,5 – 92,6)		
3-ročná miera DRFS (CI)	90,3 % (88,6 – 91,8)	86,1 % (84,2 – 87,9)		
4-ročná miera DRFS (CI)	-	-	88,4 %	82,5 %

\* 1.kohorta, \*\*analýza pre celú ITT populáciu

Zdroj: [22, 24, 23]

### Kvalita života (D0012, D0013) [25, 26]

Kvalita života bola meraná pomocou EQ-5D-5L a FACT – B, FACT – ES a FACIT – F dotazníkov. Nebol zistený štatisticky významný rozdiel vo všeobecnej kvalite života meranej pomocou dotazníka EQ-5D-5L, hodnoty boli porovnateľné (Obrázok 2). FACT – B, FACT – ES a FACIT – F dotazník meral kvalitu života spojenú so zdravím (HRQoL), liečbou vyvolané symptómy a záťaž vedľajších účinkov. Z patientskych výstupov vychádzali výsledky v oboch ramenách rovnako, okrem vstupu ohľadom hnačky, ktorá bola viac hlásená v ramene s abemaciclibom.

Obrázok 2: EQ-5D-5L výsledky z dotazníku a vizuálnej škály

	Arm A Abemaciclib + ET N=2555			Arm B ET Alone N=2565			Arm A vs Arm B
	N	Mean (SD)	Change from Baseline, LS Mean (SE)	N	Mean (SD)	Change from Baseline, LS Mean (SE)	LS Mean Change Difference (SE)
<b>EQ-5D-5L Health State Index (UK)</b>							
Baseline	213 6	0.79 (0.17)	NA	214 1	0.78 (0.17)	NA	NA
Visit 6 (3 months)	205 1	0.78 (0.17)	-0.01 (0.00)	204 1	0.77 (0.18)	-0.01 (0.00)	0.00 (0.00)
Visit 9 (6 months)	198 6	0.78 (0.18)	-0.01 (0.00)	200 3	0.78 (0.18)	-0.01 (0.00)	0.00 (0.00)
Visit 15 (12 months)	190 1	0.78 (0.18)	-0.01 (0.00)	188 6	0.78 (0.18)	-0.01 (0.00)	0.00 (0.00)
Visit 21 (18 months)	127 8	0.77 (0.19)	-0.02 (0.00)	125 5	0.78 (0.19)	-0.01 (0.00)	-0.01 (0.00)
All post-baseline	NE	NE	-0.01 (0.00)	NE	NE	-0.01 (0.00)	0.00 (0.00)
<b>EQ-5D-5L Visual Analogue Scale Score</b>							
Baseline	213 8	78.03 (15.91)	NA	214 6	78.07 (15.40)	NA	NA
Visit 6 (3 months)	204 1	77.13 (16.12)	-1.06 (0.27)	205 2	79.19 (15.27)	0.95 (0.27)	-2.01 (0.39)
Visit 9 (6 months)	199 5	78.56 (15.51)	0.16 (0.28)	201 9	80.25 (15.13)	1.89 (0.28)	-1.73 (0.39)
Visit 15 (12 months)	190 3	79.25 (15.64)	0.66 (0.29)	188 1	80.46 (14.97)	2.00 (0.29)	-1.34 (0.41)
Visit 21 (18 months)	126 6	79.14 (15.28)	0.39 (0.34)	126 5	80.94 (15.39)	2.04 (0.34)	-1.65 (0.48)
All post-baseline	NE	NE	0.04 (0.23)	NE	NE	1.72 (0.23)	-1.68 (0.32)

Abbreviations: ET = endocrine therapy; EQ-5D-5L = EuroQol 5-dimension 5-level questionnaire; IDFS = invasive disease-free survival; LS Mean = least-squares mean; N = number of patients in the safety population; NA = not applicable; NE = not evaluated; SD = standard deviation; SE = standard error; VAS = visual analogue scale.

Data cutoff: 08 July 2020.

Zdroj: [25]

### 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 + ET v porovnaní s ET bola hodnotená na základe klinickej štúdie monarchE, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2.2. Skúmaná populácia zahŕňala pacientov, ktorí mali aspoň jednu dávku abemaciclibu.

#### 4.3.3. Výsledky

## Komparatívna bezpečnosť (C0008) [26]

Abemaciclib v adjuvantnej liečbe včasného karcinómu má podobný bezpečnostný profil ako abemaciclib pre liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu. Porovnanie A + ET voči ET uvádzame nižšie:

- V ramene A + ET malo viac pacientov nežiaduce účinky (AE) 3 a vyššieho stupňa (49,7% s A + ET vs 16,3% s ET).
- Predčasne pre 1. kohortu v ramene A + ET ukončilo liečbu 17,8% pacientov a oproti 17% v placebo ramene
- Najčastejšie nežiaduce účinky spojené s liečbou boli pre A + ET gastrointestinálne problémy (hnačka, bolesť brucha, nevoľnosť) – 90% a hematologické problémy (neutropénia, leukopénia, anémia) – 60%
- Nastalo 24 smrť zapríčinených vedľajšími účinkami v ramene A + ET oproti 14 smrtiam v ramene ET. Tieto úmrtia boli spojené so signifikantnými komorbiditami.
- Dôležité nežiaduce účinky sú neutropénia, zvýšená miera infekcií, hnačka, venóznym tromboembolizmus (VTE), intersticiálna choroba pľúc (ILD) a zvýšenie aktivity aminotransferáz
- Prehľad nežiadúcich účinkov je k dispozícii na obrázku 3.

Obrázok 3: Nežiaduce účinky v klinickej štúdii monarchE

	Abemaciclib + ET (N = 2791)				ET alone (N = 2800)			
	Any grade	G1	G2	G ≥ 3	Any grade	G1	G2	G ≥ 3
<b>≥10% in the abemaciclib + ET arm</b>								
Patients with ≥1 AE, n (%)	2745 (98.4)	165 (5.9)	1192 (42.7)	1388 (49.7)	2486 (88.8)	634 (22.6)	1396 (49.9)	456 (16.3)
Diarrhea	2331 (83.5)	1255 (45.0)	857 (30.7)	219 (7.8) <sup>b</sup>	242 (8.6)	184 (6.6)	52 (1.9)	6 (0.2)
Infections <sup>c</sup>	1429 (51.2)	245 (8.8)	1029 (36.9)	155 (5.6)	1102 (39.4)	229 (8.2)	790 (28.2)	83 (3.0) <sup>d</sup>
Neutropenia	1278 (45.8)	178 (6.4)	554 (19.8)	546 (19.6)	157 (5.6)	66 (2.4)	68 (2.4)	23 (0.8)
Fatigue	1133 (40.6)	632 (22.6)	421 (15.1)	80 (2.9)	499 (17.8)	378 (13.5)	117 (4.2)	4 (0.1)
Nausea	824 (29.5)	623 (22.3)	187 (6.7)	14 (0.5)	252 (9.0)	198 (7.1)	52 (1.9)	2 (0.1)
Anemia	681 (24.4)	383 (13.7)	241 (8.6)	57 (2.0)	104 (3.7)	75 (2.7)	19 (0.7)	10 (0.4)
Headache	546 (19.6)	415 (14.9)	123 (4.4)	8 (0.3)	421 (15.0)	321 (11.5)	95 (3.4)	5 (0.2)
Vomiting	491 (17.6)	375 (13.4)	101 (3.6)	15 (0.5)	130 (4.6)	98 (3.5)	29 (1.0)	3 (0.1)
Stomatitis <sup>e</sup>	385 (13.8)	309 (11.1)	72 (2.6)	4 (0.1)	151 (5.4)	133 (4.8)	18 (0.6)	0 (0.0)
Thrombocytopenia	373 (13.4)	276 (9.9)	61 (2.2)	36 (1.3)	52 (1.9)	40 (1.4)	8 (0.3)	4 (0.1)
Decreased appetite	329 (11.8)	243 (8.7)	70 (2.5)	16 (0.6)	68 (2.4)	53 (1.9)	13 (0.5)	2 (0.1)
Alopecia	313 (11.2)	283 (10.1)	30 (1.1)	N/A	75 (2.7)	68 (2.4)	7 (0.3)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increase (ALT)	343 (12.3)	184 (6.6)	82 (2.9)	77 (2.8)	157 (5.6)	113 (4.0)	25 (0.9)	19 (0.7)
Aspartate aminotransferase increase (AST)	330 (11.8)	220 (7.9)	58 (2.1)	52 (1.9)	137 (4.9)	103 (3.7)	19 (0.7)	15 (0.5)
Rash	312 (11.2)	239 (8.6)	61 (2.2)	11 (0.4)	127 (4.5)	104 (3.7)	23 (0.8)	0 (0.0)
<b>Other AEs of interest—composite terms</b>								
VTE <sup>f</sup>	71 (2.5)	2 (0.1)	31 (1.1)	38 (1.4) <sup>h</sup>	17 (0.6)	0 (0.0)	9 (0.3)	8 (0.3)
PE <sup>g</sup>	28 (1.0)	N/A	N/A	28 (1.0) <sup>i</sup>	4 (0.1)	N/A	N/A	4 (0.1)
ILD <sup>j</sup>	89 (3.2)	44 (1.6)	34 (1.2)	11 (0.4)	37 (1.3)	26 (0.9)	10 (0.4)	1 (0.0)
Pneumonitis	49 (1.8)	21 (0.8)	21 (0.8)	7 (0.3)	10 (0.4)	7 (0.3)	3 (0.1)	0 (0.0)
Radiation pneumonitis	25 (0.9)	13 (0.5)	10 (0.4)	2 (0.1)	15 (0.5)	9 (0.3)	5 (0.2)	1 (0.0)
Increased transaminases <sup>k</sup>	433 (15.5)	241 (8.6)	94 (3.4)	98 (3.5)	209 (7.5)	143 (5.1)	38 (1.4)	28 (1.0)

Zdroj: [26]

## Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [11]

Liečbu Verzeniom 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 Verzeniom, 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 Verzeniom každé dva týždne v priebehu prvých dvoch mesiacov, jedenkrát v priebehu ďalších dvoch mesiacov a tak, 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 klinickému prínosu

### 4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Pridanie abemaciclibu ku ET preukázalo v klinickej štúdií monarchE štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy v IDFS a DRFS. Prínos v ukazovateli OS nemal štatistickú významnosť.

Pre OS najnovšie dáta zo štúdie monarchE pre celú ITT populáciu pri 42-mesačnom mediáne sledovania nevykazujú štatistickú významnosť (HR OS [CI, p]; 0,93 [0,75 – 1,15; p = 0,5]). Počet udalostí OS je 5,6 % v ramene A + ET vs. 6,1 % v ramene ET. DR reportuje výsledky z mediánu sledovania 27,7 mesiacov pre kohortu 1 (HR OS [CI]; 1,0 [0,78 – 1,40]). Dáta pre OS sú ešte značne nezrelé. Nakoľko ale ide o liek v adjuvantnej liečbe, takýto výsledok pri tak krátkom sledovaní je očakávateľný.

Najnovšie dáta IDFS a DRFS zo štúdie monarchE pre celú ITT populáciu pri 42-mesačnom mediáne sledovania tiež ešte nie sú zrelé. Pre IDFS (IDFS HR [CI, p]; 0,66 [0,58 – 0,76; p < 0,001]) je 4-ročná miera IDFS 85,8 % pre rameno A + ET vs. 79,4 % pre rameno monoterapie ET. Pre DRFS (DRFS HR [CI, p]; 0,66 [0,57 – 0,77; p < 0,0001]) je 4-ročná miera DRFS 88,4 % pre rameno A + ET vs. 82,5 % pre rameno monoterapie ET. DR reportuje výsledky z mediánu sledovania 27,7 mesiacov pre kohortu 1 (IDFS HR [CI]; 0,68 [0,57 – 0,81], DRFS HR [CI]; 0,69 [0,57 – 0,83]). 3-ročná miera IDFS pri 27,7 mesačnom mediáne sledovania je 88,6 % vs. 82,9 % (A + ET vs. ET) a pre DRFS 90,3 % vs. 86,1 % (A + ET vs. ET).

Kvalita života pri liečbe A + ET voči ET sa na základe výsledkov dotazníkov EQ-5D-5L a FACT dotazníkov zdá byť približne rovnaká, s vyšším reportovaním hnačiek, avšak vysoký podiel hnačiek mohol odslepiť štúdiu, čo vnáša vyššie riziko bias pre výsledky HRQoL.

Celková tolerovateľnosť liečby bola manažovateľná, hoci sa viaže s viacerými nežiadúcimi účinkami ako len monoterapia ET. V ramene A + ET malo viac pacientov AE 3. a vyššieho stupňa (49,7% s A + ET vs 16,3% s ET). Najčastejší nežiadúci účinok – hnačka, sa dá manažovať konkomitantnou liečbou proti-hnačkovými liekmi.

V štúdií monarchE boli obsiahnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-1.

### 4.4.2. Validita klinických dát

#### Interná validita

##### Klinická štúdia monarchE

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu monarchE považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie A + ET voči liečbe ET. Kvalita dôkazu je spojená s miernou neistotou, nakoľko štúdia nebola zaslepená. NICE konštatoval užitočnosť štúdie s určitými obavami ohľadom rizika bias práve kvôli nezaslepenosti štúdie. Vo zvyšných piatich hodnotených faktoroch rizika bias hodnotil NICE riziko bias ako nízke [27, str. 271]. Nevýhoda FACT – B, FACT – ES FACIT – F dotazníkov bola ich nízka frekvencia, ktorá nedokázala zachytiť pacientske vstupy 3 mesiace od začatia terapie. Kvalita dôkazu o HRQoL má vysokú mieru bias, nakoľko štúdia nebola zaslepená.

## Externá validita

### Klinická štúdia monarchE

Externú validitu klinickej štúdie považujeme za dobrú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Štúdia bola rozdelená na dve kohorty, v závislosti od definície vysokého rizika recidívy. Nakoľko v 2. kohorte je definícia určená testom, ktorý na Slovensku nie je bežnou klinickou praxou, 1. kohorta sa považuje za viac zodpovedajúcu nášmu kontextu. Klinická štúdia zahŕňa v sebe pacientov vo veku 23 – 89, čo hodnotíme ako dostatočné rozpätie. Priemerný vek je 52,2 rokov. V štúdiu bolo pozorovaných iba 32 mužov, čo prináša značnú neistotu pre túto populáciu. Väčšina pacientov tiež podstúpila (neo)adjuvantnú chemoterapiu a rádioterapiu, takže účinok pre pacientov nevhodných podstúpiť chemoterapiu alebo rádioterapiu je spojený s neistotou. Je tiež neisté, ako veľmi reprezentuje výber ET v kombinácii s abemaciclibom v štúdiu slovenskú klinickú prax, hlavne čo sa týka postmenopauzálnych pacientov, ktoré dostávali v 89% prípadoch IA.

V dôsledku exklúzných kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi, bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdiu. Do klinickej štúdie neboli napríklad zahrnutí pacienti s predošlým karcinómom prsníka, venóznymi príhodami (VTE), náhlou srdcovou príhodou, synkopami spôsobenými kardiovaskulárnymi problémami a ventrikulárnou arytmiou. Osobitne zmiňujeme, že do štúdie boli zaradení len pacienti vo výkonnostnom stave ECOG 0 a 1.

### **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 iba nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.



## 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 + ET pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V pôvodnom nastavení modelu držiteľa registrácie dosiahol A + ET voči monoterapii ET ICUR na úrovni ■■■ € / QALY. Prahová hodnota je 54,3-tisíc € / QALY. Požadovaná úhrada predstavuje ■■■ % 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 + ET voči ET. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

**Podľa NIHO nastavenia A + ET dosahuje ICUR voči ET vo výške 57,1-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur.. A + ET dosahuje klinický prínos voči komparátoru ET (■■■ 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 stredne 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 extrapolovania nezrelých dát a odhadu celkového prínosu OS.

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami z monarchE pri 27,7-mesačnom mediáne sledovania. V rámci modelu tiež využíva dáta z modelov s výsledkami zo štúdií MONARCH 2 (47,7 mesiacov medián sledovania) a MONARCH 3 (26,7 mesiacov medián sledovania). Tieto modely sú bližšie prediskutované v hodnotení pre indikáciu B (MONARCH 3) [28] a pre indikáciu C (MONARCH 2) [29]. Pre monarchE existujú novšie dáta z neskoršej analýzy z mediánu sledovania 42 mesiacov. V e-mailovej komunikácii č.2 sme DR avizovali potrebu zapracovať najnovšie dáta do farmako-ekonomických modelov. DR v odpovedi preukázal, že nové dáta vykazujú lepšie výsledky a teda modely predložené so staršími dátami predstavujú konzervatívnejší odhad nákladovej účinnosti. Hodnotili sme preto model so staršími dátami, k nastaveniam sa vyjadrujeme nižšie.

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 kohortový Markov model. Prechodové pravdepodobnosti odhaduje z parametrizácií a preto je model podobný modelu rozdeleného prežívania (v angl. partition survival model, PSM). Model má 5 stavov: bez invazívneho ochorenia (IDFS), nemetastatická rekurencia (NMR), remisia po NMR (REM), metastatická rekurencia (MR) a smrť (Oswdr). Popis modelu je uvedený na obrázku nižšie (Obrázok 4).

**IDFS** je stav, v ktorom vstupujú pacientky do modelu. Všetky pacientky užívajú ET počas 5 rokov a pacientky v ramene s A + ET užívajú A najviac 2 roky. Ďalej môžu pokračovať do stavu NMR, MR, alebo smrti.

**NMR** bol modelovaný ako tunelový stav a delí sa na podstavy: ďalší primárny novotvar, lokoregionálna rekurencia a kontralaterálna rekurencia. Ich podiely sú uvedené v sekcii 5.2.4 v tabuľke nižšie (Tabuľka 10). Primárny novotvar nebol ďalej modelovaný, pre pacientov čo do tohto stavu vstúpili, bola do nákladov zarátaná cena diagnostiky a títo pacienti opúšťali model (ďalej negenerovali v modeli ani náklady ani prínosy). DR vysvetľuje, že tento stav nemodeluje kvôli nedostatku dát a zjednodušeniu modelu. V stave lokoregionálnej a kontralaterálnej rekurencie pacienti mohli kedykoľvek zomrieť, alebo zotrvať 12 mesiacov a potom sa presúvali do stavu REM.

**REM** všetky pacientky odchádzajúce z NMR stavu, ktoré nezomreli, prichádzajú do stavu REM. V stave REM zostávajú, kým neprejdú do stavu MR (recidíva) alebo do stavu smrti.

Stav **MR** je modelovaný ako absorpčný stav, ktorý sa ďalej delil na rekurenciu senzitívnu (ETS) a rezistentnú (ETR) na endokrinnú terapiu. Pacienti vstupovali do ETR MR alebo ETS MR podľa toho, z ktorého cyklu vstupovali do MR. Všetci pacienti, ktorí vstúpili do MR do 72 mesiacov od začiatku modelovania, vstupovali do ETR, všetci ostatní do ETS.

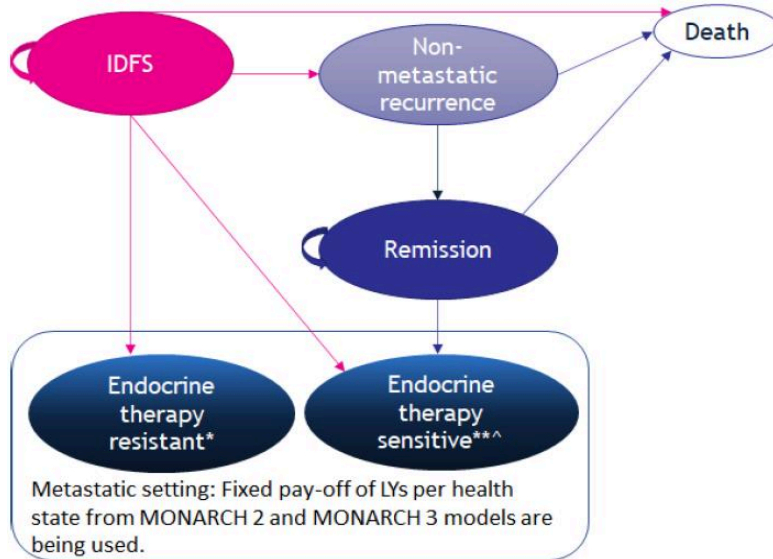
V stave **smrti** sa zarátavajú len úmrtia, ktoré nastali zo stavov IDFS, NMR a REM a ide o tzv. celkové prežívanie bez vzdialenej rekurencie (v angl. Overall survival without distant recurrence, OSwdr). Úmrtia, ktoré nastávajú v MR stave sú zohľadnené pripočítaním priemernej dĺžky života pacienta v konkrétnom MR stave vo chvíli, keď pacient do tohto stavu vstupuje. Celkové prežívanie pacientov v tomto modeli je tak modelované alternatívnym spôsobom namiesto bežnej krivky OS (viac nižšie).

Dĺžka jedného cyklu je 28 dní.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ modelu **akceptujeme**. Anglický inštitút NICE [27, str. 317] a český SÚKL [20, str. 12] sa vyjadrovali k rovnakému farmako-ekonomickému modelu s rovnakým komparátorom, aký DR predložil na Slovensku s dátami pre monarchE z 27,7-mesačného mediánu sledovania.

Obrázok 4 Schéma farmako-ekonomického modelu



Zdroj: [2]

### 5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Zvolený bol časový horizont 49 rokov. Diskontná sadzba bola zvolená vo výške 5% pre prínosy aj náklady. Počiatkový vek je nastavený na 52,2 rokov. Model počíta s priemernou výškou 161,71 cm a váhou 71,48 kg. Model počíta s pomerom žien a mužov 99,4% : 0,6 %. Dodané údaje sú prebraté zo štúdie monarchE. DR obmedzuje celkové prežívanie všeobecnou mortalitou. Rovnako používa zarátanie zníženia kvality života v dôsledku zvyšujúceho sa veku.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. Časový horizont je rovnaký, ako bol predložený NICE [27, str. 322] a SÚKL [20, str. 12]

### 5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami z monarchE pri 27,7-mesačnom mediáne sledovania, ktoré informujú IDFS, NMR a REM stavy. V rámci modelu tiež využíva dáta z modelov s výsledkami zo štúdií MONARCH 2 (47,7 mesiacov medián sledovania) a MONARCH 3 (26,7 mesiacov medián sledovania), ktoré informujú MR stav. Existujú novšie dáta pre štúdie monarchE (42 mesačný medián sledovania) a MONARCH 3 (70,2 mesačný medián sledovania). Po e-mailovej komunikácii a výzve na súčinnosť DR odmietol zapracovať najnovšie dáta pre obe štúdie.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **akceptujeme s výhradami**. Preferujeme hodnotiť model na základe najnovších dostupných dát. Akceptujeme však, že pre monarchE vykazujú najnovšie dáta vyšší prínos abemaciclibu, neočakávame teda, že by poskytnutý model podával významne odlišné výsledky, viac v časti 5.2.1. V prípade štúdie MONARCH 3 je nevyužitie najnovších dát neistejšie, bližšiu diskusiu uvádzame v sekcii 5.2.3 v hodnotení NIHO pre indikáciu B. V modeli pre indikáciu A je však jeho dopad zanedbateľný, keďže tieto dáta vstupujú až do následnej línie.

### 5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

#### Prežívanie bez invazívneho ochorenia (IDFS)

DR modeloval IDFS stav pomocou spojeného modelovania log-logisticou krivkou. Zo stavu IDFS bolo možné prejsť do stavu MR, NMR, alebo smrti. Časť pacientov, ktorí odišli z IDFS stavu, išli priamo do stavu smrť (OSwdr, viac

nižšie). Zvyšok pacientov sa rozdelil medzi stavy NMR a MR. Podiel pacientov pokračujúcich do stavov MR a NMR sa líšil medzi ramenami a vychádzal z dát z monarchE, tieto podiely sú konštantné v čase (Tabuľka 8). Pravdepodobnosti prechodu do MR a NMR stavov sú kombináciou extrapolácie IDFS a podielov pacientok v týchto stavoch. Extrapolácia IDFS bola limitovaná všeobecnou mortalitou.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber log-logistickej funkcie **akceptujeme** v súlade s NICE hodnotením [19, str. 11]. SÚKL preferoval výber Weibullovej funkcie [20, str. 12]. Potenciálna zmena na Weibullovu funkciu by znížila ICUR o 5,4-tisíc € / QALY. Výber parametrizácie je spojený s neistotou. Obe funkcie majú nízke hodnoty AIC/BIC (Tabuľka 7) a dobrú podobnosť s KM dátami (Obrázok 5). Log-logistickú krivku považujeme za konzervatívnejší scenár vzhľadom na dopad na ICUR. Weibullova funkcia je konzervatívnejší výber ohľadom prežívania pacientok. Spojené modelovanie akceptujeme, podľa údajov v hodnotení NICE bola splnená podmienka proporcionality [27, str. 323]. Preferovali by sme samostatné modelovanie, ak sú k dispozícii dáta z priameho porovnania, a to aj napriek proporcionality v súlade s odporúčaniami NICE DSU [30]. Dáta sú stále nezrelé a extrapolácia IDFS tak predstavuje neistotu.

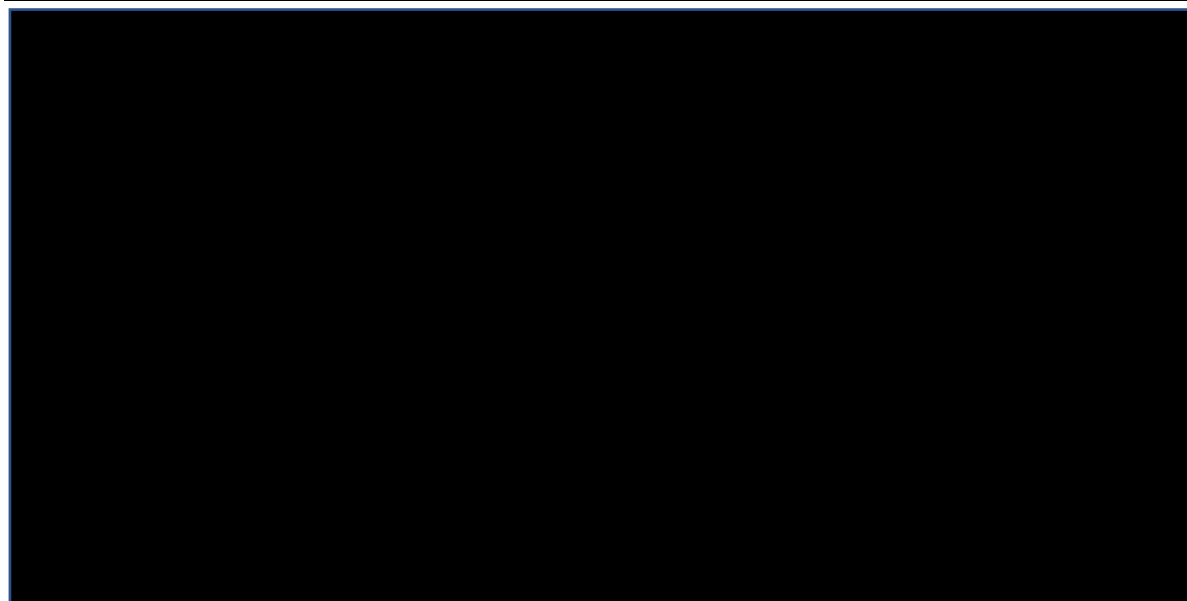
Podiely pacientov prechádzajúcich do NMR a MR stavu **akceptujeme**.

Tabuľka 7: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli IDFS

Funkcia	AIC	BIC
Weibull	■	■
<b>Loglogistická</b>	■	■
Gamma	■	■
Generalizovaná gamma	■	■
Exponenciálna	■	■
Lognormálna	■	■
Gompertz	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov od DR

Obrázok 5 Weibull a log-logistická parametrizácia pre IDFS pre A + ET a ET s KM dátami



Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov od DR

Tabuľka 8: Podiely pacientov pre NMR a MR stav podľa liečob

	A + ET	ET
Podiely pre NMR	■	■
Podiely pre MR	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov od DR

### Prežívanie bez vzdialenej rekurencie (OSwdr)

DR modeloval OSwdr pomocou spojenej exponenciálnej funkcie. Následne z extrapolácie odvodil pravdepodobnosť úmrtia, ktorú používal v každom cykle pre pacientov odchádzajúcich z IDFS, NMR a REM. Nakoľko ide o modelovanie exponenciálnou funkciou, je táto pravdepodobnosť konštantná (■ %). Pravdepodobnosť úmrtia bola limitovaná všeobecnou mortalitou.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber exponenciálnej krivky **akceptujeme** na základe AIC/BIC hodnôt (Tabuľka 9). Pre vizuálne posúdenie fitu extrapolácie by sme preferovali zohľadniť KM dáta pre OSwdr, ktoré však DR nedodal. Avšak z dôvodu malého počtu pacientov, ktorí zomrú mimo metastatickej rekurencie, akceptujeme extrapoláciu na základe AIC/BIC hodnôt. Extrapolácia exponenciálnou funkciou v hodnotení nerozporoval NICE [27, str. 323] ani SÚKL. Preferovali by sme samostatné modelovanie, ak sú k dispozícii dáta z priameho porovnania, a to aj napriek proporcionalite v súlade s odporúčaniami NICE DSU [30].

Je dôležité poznamenať, že tento parameter nie je zhodný so štandardným ukazovateľom celkové prežívanie (OS), pretože nezahŕňa pacientov, ktoré zomierajú po rekurencii. OS dáta zo štúdie monarchE sú ešte značne nezrelé (časť 4.4.1). Dá sa očakávať, že preukázaný prínos v IDFS a menšia pravdepodobnosť prechodu do MR stavu v ramene A + ET pozitívne ovplyvní aj výsledné prežívanie v porovnaní s komparátorom, je s tým však spojená neistota. Dobať dát za OS sa očakáva v priebehu 5 – 10 rokov od začiatku štúdie v roku 07/2017 [19, str. 10].

Tabuľka 9: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OSwdr

Funkcia	AIC	BIC
<b>Exponenciálna</b>	■	■
Lognormálna	■	■
Loglogistická	■	■
Weibull	■	■
Gompertz	■	■
Gamma	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov od DR

### Nemetastatická rekurencia (NMR)

Časť pacientov odchádzajúca zo stavu IDFS, ktorá nezomrela, sa presunula do stavu nemetastatickej rekurencie (NMR) (Tabuľka 8).

Podiel pacientov v tomto stave je určený z dát z monarchE. DR modeloval 3 typy nemetastatickej rekurencie: lokoregionálna rekurencia, kontralaterálna rekurencia a ďalší primárny novotvar. DR modeloval lokoregionálnu a kontralaterálnu rekurenciu ako tunelový stav, v ktorom pacienti zotrúvali 12 mesiacov, po ktorých sa automaticky presunuli do remisie. Počas 12 mesiacov v stave mohli zomrieť podľa pravdepodobnosti odhadnutej z OSwdr. Dĺžka 12 mesiacov v tunelovom stave je odvodená z hodnotenia NICE liečiva trastuzumab (TA632). Stav ďalšieho primárneho novotvaru bol z dôvodu zjednodušenia a nedostatku dát modelovaný ako absorpčný stav, pacienti ďalej nepokračovali v modeli a negenerujú prínosy ani náklady. Podiel pacientov v každom stave uvádzame v tabuľke a pochádza z dát z klinickej štúdie monarchE, tieto podiely sú konštantné v čase (Tabuľka 10).

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Modelovanie NMR stavu **akceptujeme**. NICE a SÚKL tiež nemali výhrady k modelovaniu tohto stavu.

Tabuľka 10: Podiel pacientov v podstavoch v NMR

Stav	A + ET	ET
Lokoregionálna NMR	■	■
Kontralaterálna NMR	■	■
Ďalší primárny novotvar	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov od DR

## Remisia (REM)

Do stavu REM prechádzali živí pacienti po 12 mesiacoch zo stavov NMR lokoregionálnej a kontralaterálnej rekurencie. Pacienti mali každý cyklus konštantnú pravdepodobnosť zomrieť (získanú z modelovaného OSwdr), alebo prejsť do MR ETS stavu (z hodnotenia NICE z TA632 liečiva trastuzumab [31]). Pravdepodobnosť prechodu zo stavu REM do stavu MR vychádza zo stredného času do progresie (7,6 rokov) prepočítanej na pravdepodobnosť prechodu v cykle (0,76 %) a je konštantná v čase.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Modelovanie stavu remisia **akceptujeme**. NICE a SÚKL tiež nemali výhrady k modelovaniu tohto stavu.

## Metastatická rekurencia (MR)

Do stavu metastatickej rekurencie DR modeluje vstup pacientov z IDFS stavu alebo z remisie. Podľa cyklu (času), v ktorom prichádzali do stavu, boli pacienti rozdelení do ETR, alebo ETS stavu (72 cyklov do ETS stavu, t.j. rok od skončenia 5 ročnej ET terapie). MR stavy fungovali ako absorpčné stavy, každý pacient vstupujúci do stavu dostal započítané kvalitné roky života (QALY) a náklady za lieky. Prežívanie v rôznych stavoch (PFS a PPS pre ETR stav z MONARCH 2 a PFS1, PFS2 a PPS pre ETS stav z MONARCH 3) bolo závislé od typov liečby v týchto stavoch a podiele pacientov na týchto typoch liečby. Podiel liečob v ETR a ETS stavoch, ako aj počet rokov získaných v daných podstavoch uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 11). Podiely liečob DR získal z analýzy Pharm In [32].

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Modelovanie metastatickej rekurencie **akceptujeme**. SÚKL nemal výhrady k modelovaniu stavu MR. V NICE evidence review group (z angl. skupina na preskúmanie dôkazov, ERG) navrhoval použitie vyprchania účinku aj pre pravdepodobnosť prechodu do MR stavu. K tomuto nastaveniu sa viac vyjadrujeme v sekcii nižšie pojednávajúcej o strate efektu.

Rozdelenie liečob **akceptujeme**. Počet rokov získaných v daných podstavoch **neakceptujeme**. Tieto dĺžky sú informované z modelov pre MONARCH 3 (indikácia B) a MONARCH 2 (indikácia C) dáta. Uvedené modely sme upravovali v samostatných hodnoteniach v rámci projekcii dlhodobých prínosov a podľa týchto zmien upravujeme nastavenia rokov v indikácii A. Zmena nastavenia vedie ku zvýšeniu ICUR o 130 € / QALY.

Tabuľka 11: Podiel liečob v ETR a ETS stave a počet rokov strávených v konkrétnom podstave

ETR	Podiel liečob	PFS (roky)		PPS (roky)			
		DR	NIHO	DR	NIHO		
Exemestán-everolimus	5,1%	■	■	■	■		
Fulvestrant	58,8%	■	■	■	■		
Kapecitabín	30,3%	■	■	■	■		
Exemestán	5,9%	■	■	■	■		
ETS	Podiel liečob	PFS1 (roky)		PFS2 (roky)		PPS (roky)	
		DR	NIHO	DR	NIHO	DR	NIHO
NSAI	5,1%	■	■	■	■	■	■
Tamoxifén	58,8%	■	■	■	■	■	■
Fulvestrant	30,3%	■	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov od DR

## Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Model zahŕňa možnosť aplikovať postupné vyprchanie prínosu intervencie voči komparátoru. Nábeh vyprchávania je nastavený na 96 mesiacov (8 rokov) a následne lineárnym priebehom sa mení pravdepodobnosť IDFS a OSwdr udalosti v ramene A + ET počas ďalších 215 mesiacov, kým sa nedostane na rovnakú pravdepodobnosť ako v ET (spolu približne 26 rokov, kým prínos úplne nevymizne). Prvých 8 rokov do začiatku vyprchávania je založený na výsledkoch pri dlhodobom sledovaní pacientov na tamoxiféne a arimidexe [33]. V približne 26. roku sa riziko IDFS pretne s rizikom úmrtia v bežnej populácii.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Preferujeme nastavenie začiatku vyprchávania efektu od 4. roku liečby po ďalších 5 rokov (9 rokov spolu). Nastavenie tohto času vyprchávania prínosu zvýšilo ICUR o 15,3-tisíc € / QALY. Tiež sme upravili model tak, aby vyprchávanie efektu ovplyvnilo aj pravdepodobnosť prechodu do NMR stavu. Nastavenie vyprchávania efektu aj pre pravdepodobnosť prechodu do MR stavu zvýšilo ICUR o 300 € / QALY. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Vyprchanie prínosu v adjuvantnej liečbe je bežné nastavenie, nakoľko liečivá sa neberú do konca života (iba do 2 rokov pre A a 5 rokov pre ET).
- SÚKL [20, str. 13] trval na nastaveniach začiatku vyprchávania prínosu 3 roky od začiatku modelu s postupným vyprchávaním ďalších 5 rokov (spolu 8 rokov). V hodnotení NICE [19, str. 12] ERG tiež považoval tento scenár ako základný. NICE hodnotil viacero rôznych scenárov a vyhodnotil, že pri väčšine scenárov je abemaciklib v adjuvantnej liečbe stále nákladovo výhodný. Nie sú k dispozícii jasné dôkazy o tom, ako dlho efekt zlepšenia prežívania v populácii vydrží. Nakoľko existujú dôkazy, že k vyprchávaniu efektu od 3. roku ešte nedošlo (nové dáta z mesačného mediánu 42 mesiacov oproti 27,7 mesiacov), preferujeme nastavenie začiatku vyprchávania efektu od 4. roku liečby po ďalších 5 rokov (9 rokov spolu).
- DR v odpovedi na výzvu č. 3 v reakcii na nastavenie NIHO trval na pôvodnom nastavení. Ako dôvod uviedol, že disponuje novšími dátami, ktoré potvrdzujú prehĺbenie efektu aj po 5 roku liečby. Dáta, ktoré dodal však nedosahujú 5 rokov. Z hľadiska toho, že KM dáta môžu byť nepresné pri chvostoch, považujeme 4 roky potvrdeného efektu za vhodný údaj, ktorý tieto dáta poskytujú.
- V modeli nastavenie vyprchávania efektu ovplyvňuje iba IDFS a OSwdr pravdepodobnosti. Upravili sme model aby vyprchávanie efektu ovplyvnilo aj pravdepodobnosť prechodu do MR stavu. Toto nastavenie preferovala ERG skupina v NICE hodnotení [27, str. 363] a považujeme ho za klinicky vierohodnejšie.

### 5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 12), v závislosti od stavu pacienta. Pre IDFS DR prebral hodnoty z monarchE. Pre NMR stav prebral pre prvé 3 mesiace hodnotu z literatúry [34] a zvyšných 9 mesiacov berie hodnotu z IDFS stavu pričom používa vážený priemer týchto hodnôt. V stave REM používa rovnakú hodnotu kvality života ako v stave IDFS. Pre stavy ETR a ETS používa DR preferované stavy z hodnotenia NICE v indikácii B a v indikácii C.

DR odrátava disutility v dôsledku AE v prvom cykle od kvality života v závislosti od ich výskytu a trvania v liečenej populácii. DR zahŕňa všetky AE stupňa III/IV s väčším podielom výskytu ako 1 %. 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 sa odkazuje na žiadosť v indikácii B.

DR zarátava disutility za vek podľa prepočtu z Ara a Brazier, 2010 [35] pre pacientky s počiatočným vekom 52,2 rokov.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie hodnôt kvality života pre IDFS, NMR a REM ako aj zníženie kvality života v dôsledku AE a vek **akceptujeme**. Rovnaké nastavenia boli akceptované v NICE [27, str. 336-337]. Nastavenia pre MR–ETR a MR–ETS **neakceptujeme**, hodnoty sme upravili tak, aby boli v súlade s hodnotami používanými v indikácii B (MR - ETS) a indikáciu C (MR - ETR) s úpravami NIHO. Zmena nastavení kvality života znižuje ICUR o 460 € / QALY.

Tabuľka 12: Hodnoty utilít v DR a NIHO scenári

Stav	DR scenár	NIHO scenár
IDFS	■	■
Remisia	■	■
NMR	■	■
<b>MR - ETR</b>		
-PFS	■	■
-PPS	■	0,591
<b>MR - ETS</b>		
-PFS1	■	■
-PFS2	■	■
-PPS	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov od DR

## 5.2.6. Náklady

### Zotrvanie na liečbe v 1. línii (TTD)

DR modeluje zotrvanie na liečbe ET tak v ramene A+ET, ako aj v ramene monoterapia ET, oddelenými Weibullovými funkciami. Pre liečbu A používa KM dáta priamo zo štúdie monarchE bez extrapolácie (hoci vo farmako-ekonomickom modeli uvádza, že používa generalizovanú gamma funkciu). DR používa pravidlo, pri ktorom sa liečba A prestane užívať po 2 rokoch a liečba ET po 5 rokoch.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Použitie KM dát pre modelovanie TTD v ramene abemaciklibu bez extrapolácie **akceptujeme**. Extrapolácie Weibullovými funkciami **neakceptujeme**. Zmena extrapolácie z Weibull na 2–uzlové spline krivky zvyšuje ICUR o 367 € / QALY. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Použitie KM dát bez extrapolácie pre rameno A preferoval ERG v NICE hodnotení [27, str. 363]. SÚKL toto nastavenie nerozporoval.
- V NICE hodnotení boli použité 2–uzlové spline krivky [27 str. 326] pre extrapoláciu TTD1 kriviek ET v oboch ramenách. Tieto modely lepšie opisujú KM dáta pre komparátor (Obrázok 6) a majú lepšie AIC/BIC hodnoty (Tabuľka 13).

Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli

Funkcia	ET - intervencia		ET - komparátor	
	AIC	BIC	AIC	BIC
<b>2 uzlový spline</b>	■	■	■	■
1 uzlový spline	■	■	■	■
Lognormálna	■	■	■	■
Loglogistická	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■
Exponenciálna	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov od DR



Obrázok 6 Weibull a 2-uzlový spline parametrizácie pre TTD pre ET pri intervencii a ET ako komparátor s KM dátami



Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov od DR

### Korekcia na polovicu cyklu

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

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. 28-dňový cyklus je dostatočne dlhý na to, aby bola korekcia na polovicu cyklu zmysluplná. Upravili sme hodnotenie aj na základe hodnotenia NICE [27, str. 322]. Zmena nastavenia zvyšuje ICUR o 350 € / QALY.

### Náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa 08/2022 Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL). Pre Verzenios používa náklady v hodnote ■■■ € na balenie, čo oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni 2 207,02 € predstavuje ■■■ % zľavu pri nulovom doplatku pacienta.

Náklady na následné liečby 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 [10]. Zloženie následnej liečby od 2. a vyššej línie uvádzame v tabuľke nižšie (*Tabuľka 14*). DR predpokladá rovnaké zastúpenia následnej liečby nezávisle od liečby v 1. línii.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili, nejde však o významnú zmenu výsledku. Úprav opisujeme v prvom bode nižšie. Aktualizácia znižuje ICUR o menej ako ■■■ € / QALY.

- Jednotkové náklady relevantné pre ekonomický model sme porovnali s údajmi k 12/2022 v ZKL [36]. Zistili sme nižšiu aktuálnu úhradu pre liečivá fulvestrant a kapecitabín, ktorú sme aplikovali.
- Použitá frekvencia dávkovania sa zdá byť v súlade s klinickou praxou.

Tabuľka 14: Zastúpenie liečob v 2. A vyššej línii

ETR – 2. Línia		ETS – 2. Línia		ETS – 3. Línia	
Kapecitabín	■	Fulvestrant	■	Fulvestrant	■
Paklitaxel	■	Anastrozol	■	Anastrozol	■
Vinorelbín	■	Letrozol	■	Letrozol	■
Fulvestrant	■	Exemestán	■	Exemestán	■
Letrozol	■	Tamoxifén	■	Tamoxifén	■
Exemestán	■	Exemestán – everolimus	■	Exemestán – everolimus	■
Everolimus	■	Kapecitabín	■	Kapecitabín	■
Germacibín	■	Paklitaxel	■	Paklitaxel	■
Tamoxifén	■	Docetaxel	■	Docetaxel	■
Bez liečby	■	Eribulín	■	Eribulín	■
		Bez liečby	■	Bez liečby	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov od DR

## Ostatné náklady

DR v modeli počíta s nákladmi na zdravotné výkony v IDFS, NMR, MR stave a v stave remisie. DR tiež zarátava podporné lieky (BSC z angl. best supporting care) podávané neliečeným pacientkam a pacientkam počas liečby a náklady za terminálnu starostlivosť. DR liečbu BSC nezarátava v stavoch MR-ETR PPS a MR-ETS PFS2. DR tiež sčítava cenu za BSC na mesiac každý cyklus. Náklady a frekvencie výkonov vychádzali z prieskumu od spoločnosti Pharm-In [10] samostatne pre všetky stavy a ich podstavy. Na to, aby sa vyhol dvojitému započítaniu nákladov, DR nemodeluje hospitalizácie oddelene od výkonov. Cena terminálnej liečby vychádzala tiež z analýzy spoločnosti Pharm In [10].

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie nákladov na zdravotné výkony a terminálnu starostlivosť **akceptujeme**. V e-mailovej komunikácii sme sa pýtali na dôvod nezarávania BSC v stavoch MR-ETR PPS a MR-ETS PFS2 a tiež na dôvod používania nákladov na mesiac v 28-dňových cykloch. DR odpovedal, že toto nastavenie by musel bližšie preskúmať a že pravdepodobne nebude mať významný dopad na ICUR. Odpoveď DR a spôsob zahrnutia nákladov na BSC **akceptujeme**, je spojené s miernou neistotou.

## Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR nezahŕňa náklady na nespotrebované balenia.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Preferujeme zahrnúť odpad za nespotrebované balenia na konci liečby pomocou zarátania polovice balenia abemaciklibu navyše do celkových nákladov (rátame, že v priemere polovici pacientov ostane nespotrebované balenie abemaciklibu na konci liečby). Toto balenie je ešte vynásobené 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 prepočítava výsledok priamo v tabuľke. Výsledok model prepočítava rýchlo. Nenašli sme problémy s fungovaním modelu.

## 5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

### 5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme dodaný ekonomický model pri dátach s 27,6-mesačným mediánom sledovania zo štúdie monarchE. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 13: výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	A + ET	ET	Rozdiel
Roky života (nediskontované)	■	■	■
<b>QALY</b>			
Bez invazívneho ochorenia	■	■	■
Nemetastatická rekurencia	■	■	■
<i>Další primárny novotvar</i>	■	■	■
<i>(Loko)regionálna NMR</i>	■	■	■
<i>Kontralaterálna NMR</i>	■	■	■
Remisia	■	■	■
Metastatická rekurencia - ET-rezistentná	■	■	■
<i>Iniciálna liečba (PFS)</i>	■	■	■
<i>Následná liečba (PPS)</i>	■	■	■
Metastatická rekurencia - ET-senzitívna	■	■	■
<i>Iniciálna liečba (PFS)</i>	■	■	■
<i>Prvá následná liečba (PFS-2)</i>	■	■	■
<i>Ďalšia následná liečba (PPS)</i>	■	■	■
Disutilita z nežiaducich udalostí	■	■	■
<b>spolu</b>	■	■	■
<b>Náklady</b>			
<b>Náklady na lieky v predmetastatickom štádiu</b>	■	■	■
Náklady na lieky	■	■	■
Náklady na BSC	■	■	■
<b>Náklady na manažment ochorenia v predmetastatickom štádiu</b>	■	■	■
Bez invazívneho ochorenia	■	■	■
Nemetastatická rekurencia	■	■	■
<i>(Loko)regionálna NMR</i>	■	■	■
<i>Kontralaterálna NMR</i>	■	■	■
Remisia	■	■	■
<b>Náklady v metastatickom štádiu</b>	■	■	■
Metastatická rekurencia - ET-rezistentná	■	■	■
<i>Iniciálna liečba (PFS)</i>	■	■	■
<i>Následná liečba (PPS)</i>	■	■	■
Metastatická rekurencia - ET-senzitívna	■	■	■
<i>Iniciálna liečba (PFS)</i>	■	■	■
<i>Prvá následná liečba (PFS2)</i>	■	■	■
<i>Ďalšia následná liečba (PPS)</i>	■	■	■
<b>Iné náklady</b>	■	■	■
Terminálne štádium	■	■	■
Nežiaduce udalosti	■	■	■
<b>spolu</b>	■	■	■
<b>A + ET vs. ET</b>			
Inkrementálne QALY			■
Inkrementálne náklady			■

<b>ICUR</b>				■
Prahová hodnota - násobok *				■
Prahová hodnota - v eur *				■

\* doplnené NIHO

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

### 5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

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):

- Upravili sme počet rokov v následných líniách podľa upravených modelov v hodnoteniach indikácie B a C.
- Zmenili sme modelovanie vyprchania prínosu na začiatok po 4 rokoch od začiatku liečby a koniec prínosu po ďalších 5 rokoch (spolu 9 rokov)
- Upravili sme modelovanie vyprchania efektu tak, aby zasahoval aj do pravdepodobnosti prechodu do MR stavu
- Upravili sme hodnoty kvality života pre MR stav podľa hodnotení v indikáciách B a C
- Zmenili sme modelovanie TTD pre ET v intervenčnom ramene aj ramene komparátora na 2-uzlové spline krivky
- Pridali sme korekciu na polovicu cyklu
- Aktualizovali sme náklady na fulvestrant a kapecitabín podľa ZKL ku 12/2022
- Zapracovali sme zohľadnenie odpadu spôsobom bližšie uvádzaným v sekcii 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 + ET dosahuje ICUR voči ET na úrovni 57 157,78 € / QALY, a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade ■ (prahová hodnota je ■ € / QALY).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Verzenios v kombinácii s endokrinnou terapiou v indikácii pre skorý relaps alebo progresiu karcinómu prsníka z endokrinnou terapiou 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 so strednou neistotou, ktorá je prediskutovaná v časti nižšie.

Tabuľka 15: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	A + ET	ET	Rozdiel
Roky života (nediskontované)	■	■	■
<b>QALY</b>			
Bez invazívneho ochorenia	■	■	■
Nemetastatická rekurencia	■	■	■
<i>Další primárny novotvar</i>	■	■	■
<i>(Loko)regionálna NMR</i>	■	■	■
<i>Kontralaterálna NMR</i>	■	■	■
Remisia	■	■	■
Metastatická rekurencia - ET-rezistentná	■	■	■
<i>Iniciálna liečba (PFS)</i>	■	■	■
<i>Následná liečba (PPS)</i>	■	■	■
Metastatická rekurencia - ET-senzitívna	■	■	■
<i>Iniciálna liečba (PFS)</i>	■	■	■
<i>Prvá následná liečba (PFS-2)</i>	■	■	■

Ďalšia následná liečba (PPS)	■	■	■
Disutilita z nežiaducich udalostí	■	■	■
<b>spolu</b>	■	■	■
<b>Náklady</b>			
<b>Náklady na lieky v predmetastatickom štádiu</b>	■	■	■
Náklady na lieky	■	■	■
Náklady na BSC	■	■	■
Náklady na ET počas NMR	■	■	■
<b>Náklady na manažment ochorenia v predmetastatickom štádiu</b>	■	■	■
Bez invazívneho ochorenia	■	■	■
Nemetastatická rekurencia	■	■	■
Ďalší primárny novotvar (diagnostika)	■	■	■
(Loko)regionálna NMR	■	■	■
Kontralaterálna NMR	■	■	■
Remisia	■	■	■
<b>Náklady v metastatickom štádiu</b>	■	■	■
Metastatická rekurencia - ET-rezistentná	■	■	■
Iniciálna liečba (PFS)	■	■	■
Následná liečba (PPS)	■	■	■
Metastatická rekurencia - ET-senzitívna	■	■	■
Iniciálna liečba (PFS)	■	■	■
Prvá následná liečba (PFS2)	■	■	■
Ďalšia následná liečba (PPS)	■	■	■
<b>Iné náklady</b>	■	■	■
Terminálne štádium	■	■	■
Nežiaduce udalosti	■	■	■
<b>spolu</b>	■	■	■
<b>A + ET vs. ET</b>			
Inkrementálne QALY			■
Inkrementálne náklady			■
<b>ICUR</b>			<b>57 157,78 € / QALY</b>
Prahová hodnota - násobok *			3
Prahová hodnota - v eur *			54 325,93 € / QALY

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. 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 16: 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 strednú. To znamená, že vnímame stredné 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:

- V modeli boli použité staršie dáta. DR preukázal že novšie dáta vykazujú relatívne zlepšenie v IDFS u intervencie A+E. Použitie starších dát je preto možné považovať za konzervatívne, čo vytvára pozitívne riziko a znižuje neistotu nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi.
- Je neisté ako veľmi sa prínos v IDFS prejaví na OS. Štatisticky signifikantné IDFS, DRFS a rovnako aj zlepšenie prežívania pri naivnom porovnaní je pozitívnym indikátorom efektu liečby pre OS. Napriek tomu, že je bežným postupom akceptovať IDFS ako surogátny ukazovateľ v adjuvantnom nastavení, považujeme jeho použitie za významný prvok neistoty.
- Dáta IDFS sú ešte značne nezrelé a ich extrapolácie neisté. V NIHO nastavení bola použitá extrapolácia, ktorá je konzervatívnejšia vzhľadom na výsledok, avšak celkovú neistotu považujeme stále za vysokú.
- Dĺžka pretrvávania efektu po liečbe tiež nie je istá, neistotu sme však znížili úpravou nastavenia na konzervatívnejšie.

## 5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil ekonomický model pri 27,6-mesačnom mediáne sledovania pacientov v štúdií monarchE. V rámci modelu tiež využíva dáta z modelov s výsledkami zo štúdií MONARCH 2 (47,7 mesiacov medián sledovania) a MONARCH 3 (26,7 mesiacov medián sledovania) pre modelovanie MR stavu. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok A + ET voči ET. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

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

A + ET pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. A + ET dosahuje ICUR voči ET vo výške **57,1-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.

**Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná stredne 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 znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■ eur a predstavuje celkovú zľavu oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni ■ % a 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

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 + ET vo výške ■ mil. eur. Sumy úhrad sa týkajú len tejto indikácie. 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 + ET 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 realistickejším predpokladom vstupu od 07/2023. DR počíta iba s nákladmi na Verzenios. Do výpočtu vstupujú nové pacientky, ktoré v modeli zotrávajú fixný počet mesiacov v (19,0 ako priemerná hodnota cyklov prepočítaná na mesiac). Do modelu sú zarátané aj pacientky zotrávajúce na liečbe z predchádzajúcich rokov spred 1.4.2022 (prevalentné pacientky liečené vo výnimkovom režime). Jednotkové náklady DR používa podľa navrhovanej úhrady (■ € pre Verzenios). DR nezapočítaval cenu ET s vysvetlením, že sa ku liečbe pridáva. Nakoľko dĺžka zotrvania pacientok je v DR modeli pre obe ET rovnaká, medzi hrubým a čistým dopadom by nebol rozdiel.

DR v dodaných podkladoch nevysvetlil presný spôsob, akým z údajov o výskyte ochorenia (časť 3.1.1) odvodil odhadované počty pacientok vhodných na liečbu liekom Verzenios. Vyzvali sme preto DR (v rámci e-mailovej komunikácie č. 1), aby tieto odhady vysvetlil. DR uviedol, 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 A) v ostatných krajinách Európy. DR tiež odhaduje, že počet pacientok po kategorizácii sa zvýši 2 - 3x oproti počtu pacientok vo výnimkovom režime. DR zároveň dodal aktualizovanú tabuľku pacientok s EBC vhodných pre Verzenios. DR tiež uviedol, že odhad počtu pacientok v analýze dopadu na rozpočet nie je založený na analýze Pharm In (časť 3.1.1).

Tabuľka 17: Odhadované počty liečených pacientok podľa DR

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Počet nových pacientok s EBC	■	■	■	■	■	■
Počet pokračujúcich pacientok	■	■	■	■	■	■
<b>Spolu všetky pacientky</b>	■	■	■	■	■	■

Zdroj: [2]

#### 6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR po úprave vstupu do kategorizácie v 07/2023 sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 18, Tabuľka 19). Sumy úhrad sa týkajú len tejto indikácie.

Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2023*	2024	2025	2026	2027
počet začínajúcich pacientok	■	■	■	■	■
počet pacientok z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
<b>náklady na Verzenios (dopad na rozpočet)</b>	■	■	■	■	■

\*rátajú sa aj pacientky liečené na výnimku, náklady sa začnú rátať až od 07/2023

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

Tabuľka 19: 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	■	■	■
<b>náklady na Verzenios (dopad na rozpočet)</b>	■	■	■

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]. Pacientky vstupujúce za roky 2022 – jún 2023 preberáme z odhadov DR. Pre ostatné roky používame počet pacientok vhodných na liečbu za rok 2022 podľa analýzy Pharm In. (■) rozdelený rovnomerne na rok. Detaily výpočtu sú uvedené vyššie v časti 3.1.1.. Počet pacientok v rokoch 2023-2027 ďalej upravujeme o medziročný prírastok incidentných pacientok vychádzajúci z predpokladanej incidencie C50 karcinómu prsníka NOR SR u žien v rokoch 2023 – 2027, ktorý sa pohyboval v rozmedzí 0,5 % – 1,2 %. Počet pacientok vstupujúcich do modelu sumarizujeme v tabuľke nižšie (Tabuľka 20). Do výpočtu nezarátavame prevalentné pacientky (pacientky, ktoré sú teraz liečené na EBC a po kategorizácii sa im k ET pridá liečba liekom Verzenios), nakoľko nemáme informácie, v akom čase od nábehu na monoterapiu ET je možné začať liečbu liekom CDK4/6 inhibítorom.

**Neakceptujeme** tiež výpočet zotrvania pacientok na liečbe. Upravili sme model tak, aby pacientky zotrvali na liečbe podľa krivky zotrvania na liečbe prevzatej z NIHO scenára z farmako-ekonomického modelu. Zároveň zohľadňujeme maximálne trvanie liečby podľa dávkovania, rovnaké ako vo farmako-ekonomickom modeli (2 roky pre A a 5 rokov pre ET). Podiel liečiv v ET, ich úhrady a počet balení na mesiac udávame v tabuľke nižšie (Tabuľka 21).

DR v modeli nezohľadňuje penetráciu trhu. Na základe toho, že ostatné CDK 4/6 inhibítory nemajú v tejto indikácii preukázanú účinnosť a abemaciklib sa iba pridáva ku ET, odhadujeme 100% penetráciu abemaciklibu od vstupu do kategorizácie.

#### Zmeny vykonané v modeli uvádzame v bodoch nižšie:

- Upravili sme spôsob, akým sa modelovalo zotrvanie na liečbe v modeli.
- Zmenili sme odhadovaný vstup lieku Verzenios do kategorizácie na júl.
- Zmenili sme počet pacientok vstupujúcich do modelu pre roky 2023-2027.
- Pridali sme zarátanie nákladov pre endokrinnú liečbu podávanú pre rameno komparátora a pre rameno intervencie.



Tabuľka 20: Odhadované počty liečených pacientok podľa NIHO

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Počet nových pacientok s EBC	■	■	■	■	■	■
Prírastok (medziročný) [37]	0 %	1,2 %	1,2 %	0,9 %	0,5 %	0,6 %
Počet pokračujúcich pacientok na liečbe s abemaciclibom	■	■	■	■	■	■
<b>Spolu všetky pacientky</b>	■	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 21: Podiel liečiv v ET, ich úhrady a počet balení na mesiac

	Cena balenia	Veľkosť balenia	Počet balení / mesiac	Podiel
<b>Letrozol</b>	12,81 €	30	1,01	34,6%
<b>Anastrozol</b>	7,82 €	30	1,01	34,6%
<b>Tamoxifén</b>	8,55 €	100	0,61	21,7%
<b>Exemestán</b>	19,77 €	30	1,01	9,0%

Zdroj: ZKL 03/2023 a SPC pre lieky [12, 13, 14, 15]

### 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 + ET vo výške ■ mil. eur. Odhad 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 + ET bude ■ mil. eur.

Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027
počet začínajúcich pacientok	■	■	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
náklady na ET (v kombinácii s liekom Verzenios)	■	■	■	■	■
Náklady na ET bez lieku Verzenios	■	■	■	■	■
<b>náklady na Verzenios pri požadovanej úhrade (■ €)</b>	■	■	■	■	■
<b>náklady na Verzenios pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)</b>	■	■	■	■	■
<b>náklady na Verzenios pri NIHO odporúčanej zľave (■ €)</b>	■	■	■	■	■
<b>Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (■ €)</b> (hrubý = náklady na Verzenios + náklady na ET v kombinácii)	■	■	■	■	■
<b>Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)</b>	■	■	■	■	■

<b>Spolu hrubý dopad pri NIHO odporúčanej zľave (■) (€)</b>	■	■	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■) (€)</b> (čistý = hrubý dopad – náklady na ET bez lieku Verzenios)	■	■	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■) (€)</b>	■	■	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave</b>	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na obdobia

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

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

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

<b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Výskumná otázka</b>
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
<b>Etická analýza</b>	
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?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
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?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
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?
<b>Právne aspekty</b>	
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 + ET v IDFS. Rovnako v naivnom porovnaní znižuje podiel pacientov prechádzajúcich do MR a mieru prežívania. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie A + ET. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

#### 7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Klinický odborník sa vyjadril, že inhibitory CDK4/6 sú celosvetovo štandardom liečby včasného karcinómu prsníka s expresiou hormonálnych receptorov a vysokým rizikom rekurencie. Frustrácia lekárov, najmä onkológov môže z dôvodu nekategorizácie lieku Verzenios narastať, nakoľko podľa klinického odborníka si pacienti liečbu liekom Verzenios žiadajú. Slovenská onkologická spoločnosť nás počas hodnotenia kontaktovala poštovou a mailovou komunikáciou, aby vyjadrili svoju žiadosť o kategorizovanie všetkých CDK4/6 inhibítorov. Klinický odborník pripomína, že Verzenios v danej indikácii nemá alternatívu a jeho zámer je vyliečiť pacientky. Počas hodnotenia sme

neidentifikovali ďalšie informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania lieku Verzenios na vzťah lekára a pacienta.

### **7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)**

Verzenios je podľa DR v súčasnosti hradený na výnimky od roku 2022. Odhad dopadu na rozpočet po kategorizácii bol diskutovaný v časti 6.

Výnimkový režim môže niektorým pacientom predĺžiť alebo zamedziť prístup k liečivu kvôli zvýšenej administratívnej záťaži.

## **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 na hematologické nežiadúce účinky 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 ET.

### **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)**

Neobdržali sme vstup od patientskej organizácie, ktorý by sa venoval konkrétne tejto indikácii. Respondentky OZ Amazonky mali s liekom Verzenios a inými inhibítormi CDK4/6 (Ibrance a Kisqali) v indikácii pokročilého karcinómu prsníka dobré skúsenosti.

Na základe dlhšieho IDFS odhadujeme, že Verzenios má pozitívny vplyv aj pre pacientky v tejto indikácii.

### **7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)**

Nemáme informácie o prístupe pacientov ku liečivu na výnimky. Klinický odborník uvádza, že nie je alternatíva pre Verzenios v danej indikácii, nakoľko sa pridáva ku ET a ostatné CDK 4/6 inhibítory ešte nemajú preukázanú účinnosť v danej indikácii.

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

Nemáme vstup od pacientov o vplyve na každodenný život v danej indikácii. Klinický odborník uvádza, že vedľajšie účinky sú zvládateľné a že časom ustupujú.

### **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 pacientske skupiny (C0005, F0005)**

Verzenios sa podáva dospelým pacientom. Liek sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku.

nepoužívajúcich antikoncepciu. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a po dokončení liečby aspoň 3 týždne užívať adekvátne metódy antikoncepcie. Pacientky užívajúce Verzenios by nemali dojsť.

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 ošetrojúcim 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](mailto:kancelaria@niho.sk)

### Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Piovarči I., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D.; Liečivo abemaciclib (liek Verzenios) v kombinácii s tamoxifénom alebo inhibítormi aromatázy na adjuvantnú liečbu pacientov s včasným HR+/HER2- karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a vysokým rizikom recidívy. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 18B; 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 patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedi 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](http://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](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 neverejnej časti kategorizácie; ID konania 26359
- [3] Ondrušová, M., Kyselíková, 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] Mardiak J, Megó M, Palacká 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](https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_kniznica/PDF/Elektronicke_knihy_LF_UK/Karcinom_prsnika.pdf)
- [5] SEER; Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer; použité v: 10/2022; <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
- [6] Johnstone PAS, Norton MS, Riffenburgh RH. Survival of patients with untreated breast cancer. J Surg Oncol. 2000;73(4):273-277. doi:10.1002/(sici)1096-9098(200004)73:4<273::aid-jso15>3.0.co;2-h
- [7] Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2019;30(8):1194-1220. doi:10.1093/annonc/mdz173
- [8] Giordano SH, Freedman RA, Somerfield MR. Abemaciclib With Endocrine Therapy in the Treatment of High-Risk Early Breast Cancer: ASCO Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Rapid Recommendation Update. JCO. 2022;40(3):307-309. doi:10.1200/jco.21.02677
- [9] ESMO-MSCB; Abemaciclib: In combination with endocrine therapy is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with hormone receptor positive, HER2- negative, node positive early breast cancer at high risk of recurrence and a Ki-67 score >20% In pre or perimenopausal women, aromatase inhibitor endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone agonist.; použité v: 10/2022 <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-307-1>
- [10] Ondrušová, M., Bónová, M., Kyselíková, A., : Vybraný manažment liečby a nákladovosť zhubných nádorov prsníka na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2022
- [11] EMA; Verzenio - Súhrn charakteristík lieku; použité v: 10/2022 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenio-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenio-epar-product-information_sk.pdf)
- [12] ŠÚKL; Tamoxifén Sandoz - Súhrn charakteristík lieku; použité v: 10/2022 [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=58701](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=58701),
- [13] ŠÚKL; Letrozole Pharmacenter - Súhrn charakteristík lieku; použité v: 10/2022 [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=75539](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=75539)
- [14] ŠÚKL; Anastrozol Ebewe - Súhrn charakteristík lieku; použité v: 10/2022 [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=4699C](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=4699C)
- [15] ŠÚKL; Exemestan Mylan - Súhrn charakteristík lieku; použité v: 10/2022 [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=05311](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=05311)
- [16] 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>
- [17] 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](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=99174)
- [18] 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](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=80455)
- [19] NICE; Abemaciclib with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence; použité v: 10/2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta810/chapter/1-Recommendations>
- [20] SUKL; ROZHODNUTÍ; spisové číslo: SUKLS90660/2022; použité v: 3/2023; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/doc.php?id=681214105>
- [21] ClinicalTrials.gov; Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer (monarchE); použité v 10/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03155997>.
- [22] Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. Annals of Oncology. 2021;32(12):1571-1581. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.015
- [23] Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2023;24(1):77-90. doi:10.1016/s1470-2045(22)00694-5

- [24] O'Shaughnessy JA, Johnston S, Harbeck N, et al. Abstract GS1-01: Primary outcome analysis of invasive disease-free survival for monarchE: abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy for high risk early breast cancer. *Cancer Research*. 2021;81(4\_Supplement):GS1-01-GS1-01. doi:10.1158/1538-7445.sabcs20-gs1-01
- [25] EMA; Assessment report – Verzenios; 2020; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- [26] Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Annals of Oncology*. 2022;33(6):616-627. doi:10.1016/j.annonc.2022.03.006
- [27] NICE; Committee papers. Abemaciclib in combination with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2negative, node-positive early breast cancer [ID3857]; 2021; použité v 10/2021; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta810/evidence/committee-papers-pdf-11137628269>
- [28] 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.
- [29] Piovarčí 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; 2022; Bratislava: NIHO.
- [30] Latimer, N.; NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data. Report by the Decision Support Unit; 2011; Použité v 03/2023; [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf\\_NBK395885.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf).
- [31] NICE; Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer; použité v: 02/2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta632>
- [32] Ondrušová, M., Bónová, M., Kyselíková, A., : Vybraný manažment liečby a nákladovosť zhubných nádorov prsníka na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia, [www.pharmin.sk](http://www.pharmin.sk), 2022.
- [33] Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *The Lancet*. 2005;365(9453):60-62. doi:10.1016/s0140-6736(04)17666-6
- [34] Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res*. 2007;16(6):1073-1081. doi:10.1007/s11136-007-9202-8
- [35] 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
- [36] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2022 – 31.5.2022; Časť I: Abecedný zoznam liekov; použité v 05/2022; <https://health.gov.sk/Clanok?lieky202205>.
- [37] 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 Verzenios (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 *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na [www.niho.sk](http://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 neprikladajte 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

<b>Vaše meno</b>	■
<b>Názov organizácie</b>	■

<b>Pracovná pozícia</b>	klinický onkológ
<b>Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:</b>	<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):
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b> 1. <b>Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</b> 2. <b>Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</b> 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	<b>indikácia A.</b> 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. <b>indikácia B.</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 <b>indikácia C.</b> 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.
<b>A0023</b> 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.	<b>indikácia A.</b> 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,

	<p>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 zaisťovaciu liečbu. Naozaj nie som špecialista na takéto odhady, ale asi niekoľko stoviek pacientok (do 400 ročne).</p> <p>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> <p><b>indikácia B.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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.</li> </ol> <p><b>indikácia C.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ol> <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><b>A0001</b> Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p><b>indikácia A.</b> Žiadne. Ako klinický onkológ podávam liečbu prísne v súlade s SPC.</p> <p><b>indikácia B.</b> Nemám vedomosť o iných indikáciách</p> <p><b>indikácia C.</b> Nemám vedomosť o iných indikáciách</p>

<p><b>A0025, A0024, B0001</b> Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</li> <li>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</li> <li>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</li> <li>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</li> </ol>	<p><b>indikácia A.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Veľká časť prípadov zachytená počas skríningu a preventívnych vyšetrení, zvyšok na základe klinických prejavov ochorenia s následnými cieľovými vyšetreniami.</li> <li>2. Alternatívou je sólo hormonálna liečba.</li> <li>3. Postupujeme na základe medzinárodných odporúčaní v súlade s výsledkami klinického výskumu a SPC.</li> <li>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.</li> </ol>
	<p><b>indikácia B.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>2. Aktuálne dostupná liečba je aromatázový inhibítor, komparátorom k liečbe abemaciclibom 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.</li> <li>3. Na základe medzinárodných odporúčaní</li> <li>4. Liečba II.línie najčastejšie fulvestrant sólo, resp. exemestan+everolimus, v prípade hrozby orgánového zlyhania chemoterapia.</li> </ol>
	<p><b>indikácia C.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Progresia počas adjuvantnej hormonálnej liečby aromat. inhibítorom, alebo bezprostredne po nej, progresia po I.línii paliatívnej liečby na báze aromat. inhibítora.</li> <li>2. fulvestrant sólo, exemestan+everolimus, chemoterapia</li> <li>3. Riadime sa medzinárodnými odporúčaniami a dostupnosťou preparátov (napríklad na Slovensku nie je kategorizovaná možnosť fulvestrant+alpelisib pre PI3K mutované pacientky)</li> <li>4. Po zlyhaní liečby najčastejšie chemoterapia (aj na základe prípadného predliečenia včasného ochorenia- napríklad antracyklíny, taxány, kapecitabín, eribulín a iné)</li> </ol>

<b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	<b>indikácia A.</b> 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.
	<b>indikácia B.</b> klinický onkológ- liečba p.o. kontroly na začiatku liečby častejšie, následne dľa stavu
	<b>indikácia C.</b> klinický onkológ- liečba fulvestrantom i.m. vyžaduje počas celej liečby návštevy v mesačných interbaloch + dľa stavu
<b>Etické a organizačné aspekty</b>	
<b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	<b>indikácia A.</b> Dostupnosť hormonálnej liečby he dobrá, alternatívu k hodnotenej liečbe abemaciklibom, ktorá poskytuje obdobný benefit nemáme.
	<b>indikácia B.</b> Prístup k terap. alternatívam je dobrý.
	<b>indikácia C.</b> Prístup k terap. alternatívam je dobrý.
<b>F0007</b> 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.	<b>indikácia A.</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.
	<b>indikácia B.</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.
	<b>indikácia C.</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.
<b>G0009</b> Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	<b>indikácia A.</b> klinický onkológ
	<b>indikácia B.</b> klinický onkológ
	<b>indikácia C.</b> klinický onkológ
<b>Ďalšie problémy</b>	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<b>indikácia A.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie.</li> </ul>

	<p><b>indikácia B.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie.</li> </ul>
	<p><b>indikácia C.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>
<b>Hlavná správa</b>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <p><b>indikácia A.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>	
<p><b>indikácia B.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>	
<p><b>indikácia C.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>	
<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](http://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"> <li>• presadzujeme sfunkčnenie štátom riadeného skriningu,</li> <li>• angažujeme sa v zabezpečení dostupnosti inovatívnej liečby,</li> <li>• chceme, aby bola zabezpečená čo najvyššia kvalita života pacientok aj v pokročilom štádiu choroby.</li> </ul>
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahnuté v tomto vstupe?	Od pacientok, členiek OZ Amazonky s hormonálne závislým lokálne pokročilým, alebo metastatickým karcinómom prsníka. Medzi respondentky patrili pacientky

#### Život s ochorením

<b>A0005, A0004, H0002</b> 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?	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><b>H0002</b>          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><b>Diagnostika a cesta pacienta</b></p>	
<p><b>A0024</b>          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 diagnózy je tiež individuálna-väčšinou trvá niekoľko týždňov až mesiacov.</p>
<p><b>A0025</b>          Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často?</li> <li>2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú?</li> <li>3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Väčšinou raz mesačne, krvný obraz, onkomarkery, biochémia, individuálne raz za niekoľko mesiacov, rok CT, MR, PET CT</li> <li>2. Hormonálna liečba – letrozol, anastrozol, exemestan, chemoterapia, pri hormonálne pozitívnom karcinóme prsníka na celom svete sú základom a štandardom liečby CDK4-6 inhibítory (Kisqali, Ibrance, Verzenios)</li> <li>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.</li> </ol>
<p><b>H0201</b>          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 podanie žiadosti onkológom. Lepšiemu prístupu by pomohlo, aby lekár rozhodoval o vhodnosti liečby pre pacientov a nie zdravotné poisťovne.</p>
<p><b>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</b></p>	



<p><b>H0100</b> 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><b>D0017</b> 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><b>C0005 , F0005</b> 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><b>H0203</b> 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><b>H0012</b> 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><b>Spoločenské aspekty liečiva</b></p>	
<p><b>D0014</b> 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><b>D0016</b> 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><b>F0011</b> 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><b>Ďalšie problémy</b></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>	
<b>Hlavná správa</b>	
<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"> <li>• 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.</li> <li>• O tom, či je liek pre pacientky vhodný a potrebný by mal rozhodnúť onkológ a nie zdravotná poisťovňa.</li> <li>• 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.</li> <li>• Vedľajšie účinky liečiva, riziká, presné dávkovanie musí odsledovať a odkomunikovať onkológ.</li> <li>• Veríme, že liečivá budú čoskoro kategorizované a dostupné pre pacientky, ktoré ich potrebujú.</li> </ul>	
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 komunikácií. Tohto hodnotenia sa týkali 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 komunikácií ohľadom predmetnej indikácie v tomto hodnotení.

### Emailová žiadosť o súčinnosť číslo 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania e-mailu: 7.12.2022	Dátum odpovede: 14.12.2022	
Vysvetliť výber hodnôt počtu nových pacientok v modeli dopadu na rozpočet.	DR odôvodnil, 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 <b>neakceptujeme</b> . DR vychádzal z vlastných interných zdrojov, ktoré nie je nami možné overiť. Preferujeme pri odhade počtu liečených pacientok vychádzať z odhadu spoločnosti Pharm In. Výpočet populácie sme ešte upravili, aby viac odpovedal populácii vymedzenej v NIHO navrhovanej indikácii. V odhade NIHO teda počítame so 100 % penetráciou trhu abemaciklibu. 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 Verzenios v apríly.	DR vysvetlil, že zarátavanie pacientok z marca je technická chyba, nevplyva však na výsledný dopad na rozpočet (iba na počet liečených pacientok).	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .
Vysvetliť prítomnosť pacientok v modeli dopadu na rozpočet pre indikácie A a C a vyjasnenie, ktoré indikácie sú ku 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 <b>akceptujeme</b> .

### Emailová žiadosť o súčinnosť číslo 3

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania e-mailu: 18.1.2023	Dátum odpovede: 25.1.2023	
Vysvetliť prečo KM dáta pre ET nejdú cez 2 roky.	DR vysvetlil, že extrapolácie pre ET sú modelované cez 2 roky na 5 rokov.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .
Vysvetliť prečo model nepracuje s dekrementami QALY pre I/II stupeň AE.	DR uviedol, že nie je štandardná prax zarátavať disutility pre I/II stupeň AE a ich zarátanie by malo malý vplyv na výsledný ICER.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .
Vysvetliť prečo je v modeli prepočítaná cena konkomitantnej liečby na mesiac, keď sa násobí s počtom pacientov na cyklus.	DR uviedol, že sa všeobecne nedá očakávať veľký vplyv na výsledný ICER a vysvetlil, že náklady na „background“ liečbu za mesiac sú vypočítané tak, že sa zohľadní % pacientov užívajúcich každú „background“ liečbu a administratívne náklady na 1 cyklus. V sheete „Costs total“ sú	Odpoveď <b>akceptujeme</b> z dôvodu malého dopadu na výsledný ICUR.

	však celkové náklady (po half-cycle korekcii) v zdravotnom stave IDFS a v rámci ETR/ETS vypočítané s prihliadnutím k ďalším prvkom, ako je mortalita, diskontovanie a prerušenie/ ukončenie liečby.	
Vysvetliť nezarávanie konkomitantnej ceny v ETR – PPS a ETS – PFS2 stavoch.	DR poznamenal, že sa nedá očakávať významný vplyv tohto nastavenia a uvádza, že určenie správnosti metodológie by vyžadovalo bližšie preverenie zo strany DR.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> . Nevidíme významný potenciál v dopade na ICUR pri zmene tohto nastavenia.
Vysvetliť pripočítanie fulvestrantu v 2. a 3. línii k následným liečbam.	DR vysvetlil, že ide o tzv. loading dose (nástupovú dávku) používanú v praxi.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> .
Vysvetliť, prečo do modelu nevstupujú náklady na hospitalizácie a návštevy u onkológa.	DR uviedol, že jeden z dôvodov je predchádzanie tzv. double counting (pripočítanie ceny dvojmo). DR tiež uviedol, že je ochotný metodologický správnosť bližšie preveriť.	Odpoveď <b>akceptujeme</b> . Je však možné, že časť nákladov spojených s pobytom v nemocnici sa takýmto spôsobom nezaráva. Treba však poznamenať, že pacienti v adjuvantnej liečbe nekončia tak často hospitalizovaný.

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 úprave počtu rokov strávených v ďalších líniiach v MR stave podľa indikácií B a C. (bližšie sekcia 5.2.4).	DR považuje všetky nastavenia v pôvodnom modeli za metodicky správne. Bližšie sa ku konkrétnej zmene nevyjadril.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podat' vyjadrenie k úprave vyprchania prínosu na začiatok vyprchávania pri 4 rokoch a na úplné vytratenie efektu o ďalších 5 rokov (dokopy 9 rokov, bližšie sekcia 5.2.4).	DR považuje všetky nastavenia v pôvodnom modeli za metodicky správne. Argumentuje, že disponuje dátami kde i po 5 rokoch narastá prínos liečby abemaciklibom.	Odpoveď <b>neakceptujeme</b> . Odhad vyprchávania začínajúceho pri 8 rokoch a končiaceho pri 27 považujeme za prílišne optimistický scenár. Preferujeme nastavenie použité SÚKL a preferované NICE ERG, upravené o 1 rok z dôvodu existencie novších dát. DR argumentuje, že disponuje novšími dátami, ktoré potvrdzujú prehĺbenie efektu aj po 5 roku liečby. Dáta, ktoré dodal však nedosahujú 5 rokov. Z hľadiska toho, že KM dáta môžu byť nepresné pri chvostoch, považujeme 4 roky potvrdeného efektu za vhodný údaj, ktorý tieto dáta poskytujú. Viac v časti 5.2.4)
Podat' vyjadrenie k úprave modelu aby vyprchanie efektu zasahovalo aj do pravdepodobnosti prechodu do MR stavu (bližšie sekcia 5.2.4).	DR považuje všetky nastavenia v pôvodnom modeli za metodicky správne. Bližšie sa ku konkrétnej zmene nevyjadril.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podat' vyjadrenie k zmenám hodnôt kvality života v MR 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 zmene extrapolácie TTD pre ET na 2-uzlové spline krivky 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.

<p>Podat' vyjadrenie k pridaniu korekcie na polovicu cyklu 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 aktualizácii úhrad liekov v následnej liečbe 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 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>