

Liečivo ribociklib (Kisqali) v kombinácii s inhibítorom aromatázy v prvej línii liečby metastatického HR+/HER2- karcinómu prsníka

Hodnotenie zdravotníckej technológie

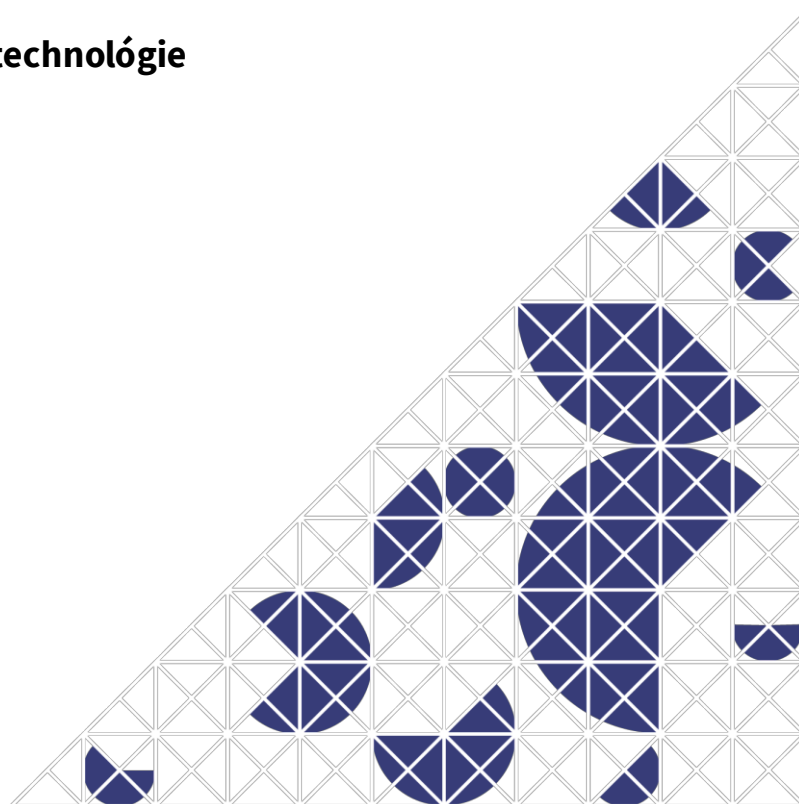
Číslo žiadosti:
26190

ATC skupina:
L01EF02

ŠÚKL kód:
5087C

Publikované dňa:
4.1.2023

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: 13A/2022

Obsah

| | |
|--|----|
| Záver odborného hodnotenia..... | 7 |
| Časový prehľad priebehu hodnotenia..... | 10 |
| 1. Predmet hodnotenia..... | 11 |
| 1.1. Výskumné otázky..... | 11 |
| 1.2. Inklúzne kritéria..... | 11 |
| 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..... | 23 |
| 4. Hodnotenie klinického prínosu..... | 27 |
| 4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu..... | 27 |
| 4.2. Klinická účinnosť..... | 28 |
| 4.3. Bezpečnosť..... | 34 |
| 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu..... | 38 |
| 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti u postmenopauzálnych pacientiek..... | 41 |
| 5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti..... | 41 |
| 5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu pre postmenopauzálnu pacientku (E0012, E0013)..... | 41 |
| 5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu pre postmenopauzálnu pacientku (E0006)..... | 50 |
| 5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti..... | 53 |
| 6. Hodnotenie nákladovej efektívnosti u pre- a perimenopauzálnych pacientiek..... | 54 |
| 6.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti..... | 54 |
| 6.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)..... | 54 |
| 6.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)..... | 54 |
| 6.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti..... | 55 |
| 7. Hodnotenie dopadu na rozpočet..... | 56 |
| 7.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet..... | 56 |
| 7.2. Základný scenár predložený DR..... | 56 |
| 7.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO..... | 59 |
| 8. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty..... | 62 |
| 8.1. Etická analýza..... | 62 |
| 8.2. Organizačné aspekty..... | 63 |
| 8.3. Sociálno-pacientske aspekty..... | 63 |
| 8.4. Právne aspekty..... | 64 |
| 9. Zdroje..... | 67 |
| 10. Apendix..... | 70 |
| 10.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov..... | 70 |
| 10.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov..... | 70 |
| 10.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov..... | 73 |
| 10.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov..... | 79 |
| 10.5. Komunikácia s držiteľom registrácie..... | 80 |

Tabuľky

| | |
|--|----|
| Tabuľka 1: PICO – inklúzne kritériá (ribociklib + inhibítor aromatázy, HR+/HER2- mBC, 1. línia)..... | 11 |
| Tabuľka 2: Prevalentné zastúpenie klinických štádií u pacientiek..... | 17 |
| Tabuľka 3: Zastúpenie liečebných režimov v prvej línii liečby pokročilého HR+/HER2- BC..... | 21 |
| Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií..... | 29 |
| Tabuľka 5: Časy dátových analýz..... | 32 |
| Tabuľka 6: Výsledky v ukazovateli mortalita – OS..... | 33 |

| | |
|--|----|
| Tabuľka 7: Výsledky v ukazovateli morbidita – PFS..... | 33 |
| Tabuľka 8: Výsledky v ukazovateli morbidita – ORR..... | 34 |
| Tabuľka 9: Sumár nežiaducich účinkov s výskytom nad 20 resp. 15 %..... | 36 |
| Tabuľka 10: Sumár najčastejších nežiaducich účinkov stupňa 3 a 4..... | 36 |
| Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS..... | 43 |
| Tabuľka 12: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS..... | 45 |
| Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli TTD..... | 46 |
| Tabuľka 14: Hodnoty utilít jednotlivých zdravotných stavov vstupujúcich do ekonomického modelu..... | 47 |
| Tabuľka 15: Hodnoty utilít jednotlivých zdravotných stavov vstupujúcich do ekonomického modelu v NIHO nastavení..... | 48 |
| Tabuľka 16: Percentuálne zastúpenie a dĺžka liečby terapeutickými režimami v 2. línii liečby..... | 49 |
| Tabuľka 17: Percentuálne zastúpenie a dĺžka liečby terapeutickými režimami v 3. línii liečby..... | 49 |
| Tabuľka 18: Výsledky základného scenára predloženého DR..... | 51 |
| Tabuľka 19: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO..... | 52 |
| Tabuľka 20: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty..... | 53 |
| Tabuľka 21: Výpočet populácie pacientiek vhodných na prvolíniovú liečbu liekom Kisqali..... | 57 |
| Tabuľka 22: Predpoklad DR o počet pacientiek liečených Kisqali v rokoch 2023 – 2027..... | 58 |
| Tabuľka 23: Predpoklad DR o spotrebe balení v rokoch 2023 - 2027..... | 58 |
| Tabuľka 24: Predpoklad DR o dopadoch na rozpočet, rozpočítané na roky..... | 59 |
| Tabuľka 25: Predpoklad DR o dopadoch na rozpočet, rozpočítané na obdobia..... | 59 |
| Tabuľka 26: Odhad medziročného nárastu novo diagnostikovaných pacientiek..... | 61 |
| Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky..... | 61 |
| Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia..... | 61 |
| Tabuľka 29: Komunikácia s DR..... | 80 |

Obrázky

| | |
|--|----|
| Obrázok 1: Dizajn štúdie MONALEESA-2..... | 30 |
| Obrázok 2: Dizajn štúdie MONALEESA-7..... | 31 |
| Obrázok 3: Prehľad parametrizácii pre ukazovateľ OS v NIHO nastavení..... | 44 |
| Obrázok 4: Prehľad parametrizácii pre ukazovateľ PFS v NIHO nastavení..... | 45 |
| Obrázok 5: Prehľad parametrizácií v NIHO nastavení pre ukazovateľ TTD..... | 46 |

Použité skratky

| | | |
|---------|---|--|
| aBC | pokročilý karcinóm prsníka | advanced breast cancer |
| AIC | Akaikovo informačné kritérium | Akaike information criterion |
| AST | aspartátaminotransferáza | aspartate aminotransferase |
| ATC kód | anatomickeo-terapeuticko-chemický kód | The Anatomical Therapeutic Chemical code |
| BC | karcinóm prsníka | breast cancer |
| BIC | Bayesovské informačné kritérium | Bayesian information criterion |
| BPI-SF | stručný dotazník bolesti (skrátaná forma) | Brief Pain Inventory (Short Form) |
| BRCA1/2 | gén nádoru prsníka 1/2 | breast cancer 1/2 gene |
| BSC | najlepšia podporná liečba | best supportive care |
| CDK4/6 | cyklín dependentná kináza 4 alebo 6 | cyclin-dependent kinase 4 or 6 |
| CI | konfidenčný interval | confidence interval |
| CNS | centrálny nervový systém | central nervous system |
| CT | počítačová tomografia | computed tomography |
| CYP3A4 | cytochróm P450 3A4 | cytochrome P450 3A4 |
| DPH | daň z pridanej hodnoty | |
| DR | držiteľ registrácie | |
| DRG | skupiny súvisiacich diagnóz | diagnosis-related group |

| | | |
|-----------|--|---|
| ECOG | metóda hodnotenia zdravotného stavu onkologických pacientov | Eastern Cooperative Oncology Group performance status |
| EKG | elektrokardiogram | |
| EMA | Európska lieková agentúra | European Medicines Agency |
| EORTC | dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou; 30 otázok | European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire |
| QLQ-C30 | | |
| EQ-5D-3L | 5-dimenzionálny, 3-levelový dotazník EuroQol skupiny | 5-dimension, 3-level EuroQol group Questionnaire |
| EQ-5D-5L | 5-dimenzionálny, 5-levelový dotazník EuroQol skupiny | 5-dimension, 5-level EuroQol group Questionnaire |
| ER | estrogénový receptor | estrogene receptor |
| ESMO | Európska spoločnosť pre klinickú onkológiu | European Society for Medical Oncology |
| ESMO-MCBS | ESMO Stupnica veľkosti klinického prínosu | ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale |
| ET | endokrinná terapia | endocrine therapy |
| FER | farmakoekonomický rozbor | |
| GIT | gastrointestinálny trakt | gastrointestinal tract |
| GOS | goserelín | goserelin |
| HER2- | receptor 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor negatívny | human epidermal growth factor receptor 2 negative |
| HR | pomer rizík | hazard ratio |
| HR+ | hormonálny receptor pozitívny | hormone receptor positive |
| HRQoL | kvalita života spojená so zdravotným stavom | health related quality of life |
| HT | hormonálna terapia | hormonal therapy |
| HTA | Hodnotenie zdravotníckych technológií | Health Technology Assessment |
| IA | inhibítor aromatázy | |
| ICUR | pomer inkrementálnych nákladov a prínosov | incremental cost-utility ratio |
| ILD | intersticiálne pľúcne ochorenie | interstitial lung disease |
| ITT | úmysel liečiť | intention to treat |
| KM | Kaplan–Meierove | Kaplan–Meier |
| KŠ | klinické štádium | |
| LET | letrozol | letrozole |
| LHRH | hormón uvoľňujúci luteinizačný hormón | luteinising hormone releasing hormone |
| Lpr | Liga proti rakovine | |
| mBC | metastatický karcinóm prsníka | metastatic breast cancer |
| MeSH | Nadpisy medicínskych pojmov | Medical Subject Heading |
| MKCH-10 | Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia | |
| MMG | mamografia | |
| mOS | medián celkového prežívania | median of overall survival |
| mPFS | medián prežívania bez progresie | median of progression free survival |
| MR | magnetická rezonancia | |
| MZ SR | Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky | |
| NCCN | Národná komplexná onkologická sieť | National Comprehensive Cancer Network |
| NCZI | Národné centrum zdravotníckych informácií | |
| NGS | sekvenovanie novej generácie | next-generation sequencing |
| NICE | Anglický HTA inštitút | National Institute for Health and Care Excellence |
| NIHO | Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve | |
| NSAI | nesteroidné inhibítory aromatázy | non steroidal aromatase inhibitors |
| ONK | onkológ | |
| OPS | Odborná pracovná skupina | |
| ORR | miera objektívnej odpovede | objective response rate |
| OS | celkové prežívanie | overall survival |
| OZ | občianske združenie | |
| p | p-hodnota | p value |
| PALB2 | gén kódujúci väzobného partnera a lokalizátora BRCA2 proteínu | partner and localizer of BRCA2 gene |
| PARP | poly (ADP-ribóza) polymeráza | Poly (ADP-ribose) polymerase |

| | | |
|---------------|---|---|
| PBO | placebo | placebo |
| PBO+LET | placebo + letrozol | placebo + letrozole |
| PBO+NSAI+GOS | placebo + NSAI + goserelín | placebo + NSAI + goserelin |
| PD | progredujúce ochorenie | progressed disease |
| PET | pozitrónová emisná tomografia | positron emission tomography |
| PF | bez progresie | progression free |
| PFS | prežívanie bez progresie | progression free survival |
| PIK3CA | gén pre katalytickú podjednotku alfa fosfatidylinozitol-4,5-bisfosfát 3-kinázy | phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha gene |
| pKP | pokročilý karcinóm prsníka | |
| PR | progesterónový receptor | progesterone receptor |
| PSM | model rozdeleného prežívania | partition survival model |
| QALY | rok života v štandardizovanej kvalite | quality-adjusted life year |
| QTcF | korigovaný QT interval podľa Fridericia | the corrected QT interval by Fridericia |
| Rb | retinoblastómový proteín | retinoblastoma protein |
| RCT | randomizovaná kontrolovaná štúdia | randomized controlled studie |
| RDI | relatívna intenzita dávky | relative dose intensity |
| RECIST | kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch | response evaluation criteria in solid tumors |
| RIBO | ribociklib | ribociclib |
| RIBO+LET | ribociklib + letrozol | ribociclib + letrozole |
| RIBO+NSAI+GOS | ribociklib + NSAI + goserelín | ribociclib + NSAI + goserelin |
| RTG | röntgen | |
| SOS | Slovenská onkologická spoločnosť | |
| SPC | Súhrn charakteristických vlastností lieku | summary of product characteristics |
| SÚKL | český Štátny ústav pre kontrolu liečiv | |
| tbl flm | filmom obalené tablety | |
| TEN | toxická epidermálna nekrolýza | toxic epidermal necrolysis |
| TNM | klasifikácia nádorov - veľkosť tumoru (T), rozšírenie do uzlín (N) a metastázovanie (M) | cancer staging system - original tumor (T), cancer spread to the nearby nodes (N), metastases (M) |
| TTD | dĺžka zotrvania na liečbe | time to treatment discontinuation |
| USG | ultrasonografia | |
| VZP | verejné zdravotné poistenie | |
| 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 Kisqali v prvej línii liečby HR+/HER2- karcinómu prsníka, pokiaľ nedôjde k zmene indikačného obmedzenia podľa NIHO návrhu nižšie. Navrhovaná neverejná výška úhrady ■■■ € za balenie spĺňa kritéria nákladovej efektívnosti v populácii postmenopauzálnych pacientiek podľa §7 ods. 2 zákona 363/2011 Z.z. Maximálna nákladovo efektívna úhrada je v tomto prípade úhrada ■■■ € za balenie.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri vyššie uvedenej úhrade naďalej spojený so stredne veľkou mierou neistoty. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame dohodnúť s DR úhradu maximálne vo výške ■■■ € za balenie, čo predstavuje dodatočnú ■■■ %-nú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady.

- **Navrhované indikačné obmedzenie podľa NIHO:**
Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu **postmenopauzálnych žien s metastatickým karcinómom prsníka** s pozitivitou hormonálnych receptorov (HR) a negativitou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) v kombinácii s inhibítorom aromatázy v prvej línii liečby.

Odôvodnenie

- **Nie je možné stanoviť nákladovú efektívnosť lieku Kisqali v populácii pre- a perimenopauzálnych pacientiek z dôvodu nezpracovania najnovších dát držiteľom registrácie (DR) do modelu.** DR po výzve na opravu č. 1 predložil farmakoekonomický model s výsledkami zo štúdie MONALEESA-7 pri 19,2-mesačnom mediáne sledovania. Novšie dáta (publikované) pri 53,5-mesačnom mediáne pre OS poukazujú na horší výsledok kombinácie RIBO+NSAI+GOS, ako naznačovali skoršie dáta, ktoré DR zapracoval v modeli. V rámci výzvy na opravu č. 1 sme od DR, z dôvodov vyplývajúcich z klinickej účinnosti spomenutých vyššie, požadovali, aby v modeli DR zapracoval novšie, najzrelšie dáta (53,5-mesačný medián sledovania, publikované pre ukazovateľ OS, nepublikované pre PFS). DR požadovaný model s novšími dátami nedodal, čo zdôvodnil krátkosťou času a procesnou náročnosťou. Staršie dáta ponechané v modeli predpokladajú väčší klinický prínos v celkovom prežívaní RIBO+LET+GOS voči komparátoru v porovnaní s novšími, teda zrelšími dátami. Na zapracovanie nových výsledkov do modelu je nutné mať dáta na úrovni pacientov (Kaplan-Meierove dáta), ktorými NIHO nedisponuje. Preto nie je možné stanoviť, či navrhovaná neverejná výška úhrady ■■■ € za balenie pre pre- a perimenopauzálnu pacientku spĺňa kritériá nákladovej efektívnosti podľa §7 ods. 2 zákona 363/2011 Z.z., prípadne aká výška zľavy by bola potrebná. Predpokladáme, že novšie dáta môžu podstatne znížiť maximálnu možnú výšku úhrady za balenie Kisqali pre splnenie nákladovej efektívnosti. Predpokladáme tiež, že toto potrebné zníženie úhrady nie je možné plne zachytiť ani v dodatočnej zľave z dôvodu neistoty, ktorú NIHO v hodnotení štandardne popisuje.

NIHO vidí klinický prínos Kisqali v indikácii pre pre- a perimenopauzálnu pacientku vyplývajúci z klinických dát, avšak kvôli rozhodnutiu DR nezpracovať najnovšie dáta pre túto populáciu pacientov do farmakoekonomického modelu, NIHO nemá k dispozícii potrebné podklady, aby mohol vypracovať a zverejniť odborné hodnotenie.

- **Karcinóm prsníka (BC) je celosvetovo najčastejším nádorovým ochorením u žien a aj najčastejšou príčinou úmrtia žien v súvislosti s onkologickým ochorením.** Metastatický karcinóm prsníka sa považuje za nevyliciteľný, pacientky sú liečené nekuratívnu liečbou. Nástup ochorenia je spájaný s výrazne zhoršenou kvalitou života vo všetkých aspektoch a vytvára psychickú záťaž nielen na pacientky, ale aj blízkych, ktorí sa snažia ich podporovať a pomáhať im.
- **Liečebná kombinácia RIBO+NSAI+GOS v klinickej štúdii MONALEESA-7 dosiahla u pre- a perimenopauzálnych pacientiek s metastatickým BC na základe HR pre OS a PFS lepšie výsledky oproti PBO+NSAI+GOS.**

Novšie dáta poukazujú na zhoršenie klinického prínosu v ukazovateli celkového prežívania u sledovanej populácie pacientiek. Analýzou dát po 34,6-mesačnom mediánovom sledovaní pacientiek **nebol mOS** v ramene pacientiek dostávajúcich RIBO+NSAI+GOS **stanovený** a u pacientiek, ktoré dostávali PBO+NSAI+GOS bol **mOS 40,7 mesiacov. HR pre OS je 0,70; CI 95 % (0,50 - 0,98)**. Dáta sú však nezrelé a spojené s neistotou. Novšie výsledky získané analýzou pre- a perimenopauzálnych pacientiek po mediáne dĺžky sledovania 53,5 mesiacov bol **mOS** v ribociklibovom ramene **58,7 mesiacov** a v placebovom ramene **47,7 mesiacov; HR pre OS 0,798; 95% CI (0,615 - 1,035)**, rozdiel nie je štatisticky signifikantný.

Novšie dáta naznačujú ■■■ v klinickom prínose v ukazovateli PFS u liečebnej kombinácie RIBO+NSAI+GOS oproti PBO+NSAI+GOS. Prežívanie bez progresie bolo hodnotené v populácii pre- a perimenopauzálnych pacientiek po 19,2-mesačnom mediánovom sledovaní. U pacientiek užívajúcich RIBO+NSAI+GOS bol **mPFS 27,5 mesiacov** a **13,8 mesiacov** u pacientiek užívajúcich PBO+NSAI+GOS; **HR pre PFS 0,57; 95 % CI (0,44 - 0,74)**. Najnovšie výsledky analýzy PFS boli doplnené DR po výzve na opravu č. 1. Po 53,5-mesačnom mediánovom sledovaní bol **mPFS** u pre- a perimenopauzálnych pacientiek v ribociklibovom ramene **■■■ mesiacov** oproti **■■■ mesiacom** u pacientiek užívajúcich placebo; **HR pre PFS ■■■**. Rozdiel medzi intervenciou a komparátorom je štatisticky signifikantný pri oboch analýzach.

- **Liečebná kombinácia RIBO+LET v klinickej štúdii MONALEESA-2 dosiahla u postmenopauzálnych pacientiek s metastatickým BC na základe HR pre OS a PFS lepšie výsledky oproti PBO+LET.** Analýzou dát po 80-mesačnom mediáne sledovania bol **mOS** v ribociklibovom ramene **69,3 mesiacov** oproti **51,4 mesiacom** v placebo ramene; **HR pre OS 0,76; 95 % CI (0,63 - 0,93; p = 0,008)**. **mPFS** bol po analýze najnovších dát pri mediáne dĺžky sledovania 80 mesiacov u postmenopauzálnych pacientiek, ktoré užívali liečebnú kombináciu RIBO+LET **■■■** vs. **■■■** v skupine pacientiek dostávajúcich PBO+LET; **HR pre PFS ■■■**. Najnovšie výsledky analýzy PFS boli dodané DR v rámci odpovede na výzvu č. 1.
- **Administrácia ribociklibu bola spojená s vyššou toxicitou ako liečba letrozolom/NSAI+GOS.** V otázke bezpečnosti bol častým dôvodom zníženia dávky ribociklibu nežiaduci účinok. Závažné nežiaduce účinky stupňa 3 a 4 boli častejšie u pacientiek, ktoré dostávali v liečebnej kombinácii ribociklib. Závažné nežiaduce účinky vyskytujúce sa vo viac ako 5 % prípadov boli u pre- a perimenopauzálnych aj postmenopauzálnych pacientiek neutropénia a leukopénia. V placebo skupinách bol výskyt týchto nežiaducich účinkov minimálny. Z dôvodu nežiaducich účinkov došlo u približne 50 % postmenopauzálnych pacientiek v ribociklibovom ramene k zníženiu dávky ribociklibu (z toho až v 61,5 % prípadov kvôli neutropénii) a u 35 % pre- a perimenopauzálnych pacientiek, ktoré dostávali ribociklib (v 31 % prípadov išlo o neutropéniu).
- **Kisqali v kombinácii s inhibítorom aromatázy (letrozolom) v prvolíniovej liečbe postmenopauzálnych žien s metastatickým HR+/HER2- BC spĺňa pri požadovanej výške úhrady legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** Držiteľ registrácie predložil ekonomický model postavený na výsledkoch klinickej štúdie MONALEESA-2 (po 80-mesačnom mediáne dĺžky sledovania), do ktorej boli zaradené iba postmenopauzálny pacientky. V pôvodnom nastavení dosiahla kombinácia RIBO+LET voči LET ICUR na úrovni **■■■ €/1 QALY**. V predloženej modeli NIHO identifikoval viacero nedostatkov, ktoré zvýhodňovali výsledok RIBO+LET voči komparátoru. Tieto nedostatky sme upravili, aby model bližšie zodpovedal klinickej praxi (podrobnosti sú v časti 5). Na základe NIHO hodnotenia dosahuje RIBO+LET voči monoterapii LET výsledný ICUR vo výške **52 843 €/1 QALY**, pričom prahová hodnota je **54 127,60 €/1 QALY**.

Výsledok nákladovej efektívnosti je spojený so stredne veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu nepočítania s postupným vyprchaním prínosu a z dôvodu nevhodného postupu pri počítaní kvality života po progresii. Vzhľadom na túto neistotu a s prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Zz odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške **■■■ %**, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni **■■■ €**.

- **Pri nákladovo efektívnej úhrade** je predpokladaná sumárna úhrada zo zdrojov VZP za Kisqali v treťom roku (25. – 36. mesiac) **■■■ mil. €**. Pri splnení nami odporúčanej **■■■ %-nej** zľavy bude sumárna úhrada

VZP za Kisqali v populácii postmenopauzálnych žien v prvej línii liečby HR+/HER2- mBC v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. €.

Dopad na rozpočet je však spojený s neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientiek pre danú indikáciu.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

| | |
|--|--|
| Podanie žiadosti o kategorizáciu | 29.7.2022 |
| Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie | 30.7.2022 |
| Zverejnenie projektového protokolu | 12.9.2022 |
| Prerušenie konania č. 1 | 19.10.2022 – 16.11.2022 (dňa 18.10.2022 bola zverejnená výzva na súčinnosť č. 1; 16.11.2022 DR na výzvu odpovedal) |
| Vydanie odporúčania | 4.1.2023 |
| Celkové trvanie hodnotenia | 130 dní |

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Je liečivo ribociklib (liek Kisqali) v kombinácii s inhibítorom aromatázy (RIBO+LET) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte prvej línie liečby u pacientkej populácie s HR+/HER2- metastatickým karcinómom prsníka účinnejšie a bezpečnejšie na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo ribociklib (liek Kisqali) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva ribociklib (liek Kisqali)?

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – inklúzne kritériá (ribociklib + inhibítor aromatázy, HR+/HER2- mBC, 1. línia)

| | |
|------------------------------------|--|
| Populácia (z angl. Population) | <p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ženy s metastatickým karcinómom prsníka s pozitívou hormonálnych receptorov (HR) a negatívnou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (HER2) [HR+/HER2- mBC]. • MKCH-10¹: C50.- • MeSH²: Breast Neoplasms <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kisqali je indikovaný na liečbu žien, s pozitívou hormonálnych receptorov (HR) a negatívnou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka v kombinácii s inhibítorom aromatázy alebo fulvestrantom ako začiatočná terapia na endokrinnnej báze alebo u žien, ktoré dostávali predchádzajúcu endokrinnú terapiu. • U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná terapia kombinovať s agonistom LHRH. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liečivo ribociklib v kombinácii s inhibítorom aromatázy v prvej línii liečby pacientiek s HR+/HER2- mBC. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ). |
| Intervencia (z angl. Intervention) | <ul style="list-style-type: none"> • Ribociklib je selektívny, orálne podávaný inhibítor cyklín dependentných kináz 4 alebo 6 (CDK4/6). Inhibíciou CDK4/6 sa má zabrániť progresii bunkového cyklu z G1 do syntetickej fázy a v konečnom dôsledku proliferácii buniek. Užíva sa v dávke 600 mg (tri 200 mg filmom obalené tablety) jedenkrát denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby, čo predstavuje kompletný cyklus trvajúci 28 dní. Liečba má pokračovať tak dlho, kým sa pozoruje klinický prínos z terapie alebo kým sa |

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

² [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

| | |
|---|---|
| | <p>nevyskytne neakceptovateľná toxicita. Dávka ribociklibu sa môže v zmysle Súhrnnej charakteristiky lieku (SPC) znížiť na 400 mg alebo 200 mg/deň.</p> <ul style="list-style-type: none"> DR žiada o kategorizáciu liečiva v kombinácii s inhibítorom aromatázy. Na Slovensku sú zo zdrojov verejného zdravotného poistenia hradené tri aromatázové inhibítory – letrozol, anastrozol a exemestán. V slovenskej praxi je najviac zastúpený letrozol. Letrozol sa má v kombinácii s ribociklibom (RIBO+LET) užívať perorálne raz denne nepretržite počas 28-dňového cyklu v dávke 2,5 mg. U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná terapia kombinovať s agonistom LHRH. <p>MeSH³: ribociclib, letrozole, anastrozole, exemestane</p> |
| Komparátor (z angl. Control) | <ul style="list-style-type: none"> DR uvádza ako jediný relevantný komparátor letrozol. Odporúčaná dávka je 1 tableta (2,5 mg) 1x denne. <p>Údaje o vhodnosti komparátorov budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p> <p>MeSH³: letrozole</p> |
| Ukazovatele (z angl. Outcomes) | |
| Klinická účinnosť | <p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie) ORR (objective response rate; miera objektívnej odpovede) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> HRQoL (health related quality of life; kvalita života spojená so zdravotným stavom) meraná cez EORTC QLQ-C30³ a EORTC QLQ-BR23⁴. <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p> |
| Bezpečnosť | <p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p> |
| Dizajn štúdií (z angl. Study design) | |
| Klinická účinnosť | <p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> |
| Bezpečnosť | <p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> |
| Ekonomické hodnotenie | Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie |
| Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty | Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia |

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

⁴ EORTC QLQ-BR23 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou prsníka (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast; dotazník má 23 otázok).

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

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

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a metaanalýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmakoekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmakoekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu použijeme aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).

⁵ National Institute for Health and Care Excellence

- 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, poukazovať 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

V dňoch 5.-6.9.2022 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 6.9.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Boli nájdené dve relevantné klinické štúdie.

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

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

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe NIHO (<https://niho.sk/>) dňa 12.9.2022.

V rámci zapojenia odborníkov boli 9.9.2022 oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcu Slovenskej onkologickej spoločnosti (SOS) a hlavného odborníka MZ pre klinickú onkológiu. Do hodnotenia sa zapojil zástupca SOS.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a kontaktované 8.9.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 4 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, Amazonky a Nie rakovine). Do hodnotenia sa zapojilo občianske združenie (OZ) Liga proti rakovine (Lpr) a Amazonky.

Vysvetlenie ku používaniu začernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu

zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

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

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

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

3.1.1. Ochorenie a cieľová populácia

Predmetné ochorenie (A0002)

Karcinóm prsníka (BC) je definovaný ako malígne bujnenie v tkanive prsníka [1]. Toto ochorenie postihuje predovšetkým ženy a podľa najnovších celosvetových štatistík sú karcinómy prsníka (po nemelanómových nádoroch kože) najčastejšie diagnostikovaným onkologickým ochorením a hlavnou príčinou úmrtí na rakovinu u ženskej populácie [2]. U mužov sa BC vyskytuje iba sporadicky (0,5 – 1 % zo všetkých prípadov) [3].

Na základe molekulárnej charakteristiky existujú štyri hlavné podtypy karcinómu prsníka definované podľa prítomnosti hormonálnych receptorov (HR) a receptor pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER2) [4]:

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

Najrozšírenejším podtypom je práve luminálny podtyp A (72,6 %), nasleduje triple-negatívny podtyp (11,3 %) a luminálny podtyp B (11,2 %). Najmenej rozšíreným je HER2-obohatený podtyp (4,8 %) [5].

Pokročilý karcinóm (aBC) zahŕňa neoperovateľný lokálne pokročilý karcinóm a metastatický karcinóm (mBC) so sekundárnym rozsevom do kostí, pľúc alebo pečene. Viac ako dve tretiny aBC tvorí práve HR+/HER2-karcinóm prsníka [6].

Hormonálne receptory ER a PR sú jadrové transkripčné faktory, ktoré po hormonálnej stimulácii riadia expresiu génov zodpovedných za onkogenézu nádorových buniek [7]. HR+ BC tvoria približne 78 % zo všetkých BC, z toho HR+/HER2- BC je zastúpený väčšinou [5, 8].

Proteín HER2, membránová tyrozínkináza, je považovaný za jeden z prognostických a prediktívnych faktorov pri rakovine prsníka. Amplifikácia génu pre HER2 a následná nadprodukcia proteínu HER2 je spojená s dôležitými dráhami zodpovednými za proliferáciu a prežívanie nádorových buniek [9]. HER2+ BC (bez ohľadu na prítomnosť HR) tvoria približne 14 % zo všetkých BC [8].

Cieľová populácia (A0007, A0023)

Karcinóm prsníka je celosvetovo jedným z najčastejšie diagnostikovaných onkologických ochorení u žien [2]. Inak tomu nie je ani na Slovensku; z posledných zaznamenaných údajov incidencie nádorových ochorení z roku 2012 vyplýva, že BC bol druhou najčastejšie diagnostikovanou malignitou (po nemelanómových zhubných nádoroch kože) s absolútnou incidenciou 2 947 pacientiek, čo predstavuje 18,1 % z celkového počtu 16 280 nových prípadov [10]. V súčasnosti sa predpokladá rovnaký trend. Podľa odhadu Národného onkologického registra (NOR) na základe dát od Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) je incidencia BC na Slovensku v roku 2022 v absolútnom počte 3 677 pacientiek [11]. BC je u ženskej populácie zaradený na prvé miesto v úmrtnosti; v roku 2012 s touto diagnózou zomrelo 826 žien [12], v roku 2020 až 1 035 pacientiek [13].

Držiteľ registrácie požaduje úhradu ribociklibu pre dospelé pacientky s metastatickým HR+/HER2- BC v kombinácii s inhibítorom aromatázy v 1. línii liečby metastatického ochorenia. Podľa neverejnej analýzy Pharm-In, spol. s.r.o. z júna 2022 (*Analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu ribociklibom v indikácii liečby pokročilého karcinómu prsníka*), s cieľom predikovať chýbajúce epidemiologické indikátory pri karcinóme prsníka v SR prospektívne do aktuálneho obdobia a zhodnotiť veľkosť celkovej cieľovej populácie s pokročilým a metastatickým karcinómom prsníka, ktorá spĺňa kritéria pre liečbu liekom Kisqali podľa navrhovaných indikačných obmedzení, ktorú dal vypracovať a k žiadosti o kategorizáciu dodal DR, veľkosť populácie pacientiek vhodných na liečbu ribociklibom v prvej línii liečby v kombinácii s inhibítorom aromatázy predstavuje v SR v odhadoch pre rok 2022 $n = 621$ pacientiek [1, 14]. Postup, ktorý bol pre výpočet cieľovej populácie zvolený je uvedený v stati 7.2.1.

Veľkosť populácie pacientiek vhodných na liečbu ribociklibom identifikovaná vypracovanou analýzou, ktorú dodal DR, bola namodelovaná na základe dát z NOR SR, Štatistického úradu SR a zahraničných dát (ČR). Na doplnenie údajov bol zrealizovaný aj prierezový kvalitatívny prieskum, do ktorého sa zapojilo celkovo 6 odborníkov so skúsenosťami v manažmente pacientiek s BC. Celkový počet dispenzarizovaných pacientiek predstavoval 1946 chorých. Populácia bola identifikovaná ako súčet predpokladaných prevalentných pacientiek za rok 2021 a novo diagnostikovaných pacientiek v roku 2022 vhodných na terapiu ribociklibom v daných indikáciách [14].

Na výpočet absolútnej prevalencie sa použil model založený na Weibullovom rozdelení s očistením o strednú dĺžku života vo veku x . Odhad prevalencie pacientiek s karcinómom prsníka v SR pre r. 2021 tak predstavuje $n = 34\,533$ chorých. Percentuálny podiel prevalentných pacientiek podľa klinických štádií nie je v SR publikovaný národnými registrami. Preto sa podielové zastúpenie klinických štádií malo prevziať z výročnej publikácie Českej onkologickej spoločnosti za rok 2018 (tabuľka 2) [15].

Tabuľka 2: Prevalentné zastúpenie klinických štádií u pacientiek

| Klinické štádium | Zastúpenie [%] |
|------------------|----------------|
| I.+ II. | ■ |
| III. | ■ |
| IV. | ■ |
| neznáme | ■ |

Zdroj: [14]

Zatriedenie prevalentných pacientiek s BC III. klinického štádia do podštádií IIIa-IIIc malo byť prevzaté zo zahraničnej publikácie „*The TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition. 2016*“ [16]. Slovenský kontext bol zohľadnený na základe informácií o percentuálnom zastúpení manažmentu liečby získaných z vyššie spomenutého kvalitatívneho výskumu, ktorého výsledky nie sú verejne dostupné. Nakoľko ale nemáme k dispozícii iný, relevantnejší zdroj dát, nastavenie akceptujeme.

Na odhad zastúpenia jednotlivých klinických štádií (I-IV) BC u novo diagnostikovaných pacientiek s BC na Slovensku za rok 2022 bol použitý jednoduchý lineárny model aplikovaný na dostupné dáta pre ženské pohlavie v období 2000-2012 [14]. Jedná sa o analýzu vypracovanú spoločnosťou Pharm-In (*Vybrané deskriptívne epidemiologické charakteristiky zhubného nádoru prsníka v SR, 2021*) [17]. Predikovaná populácia novo diagnostikovaných pacientiek NOR SR v roku 2022 predstavovala 3 677 chorých. Metóda modelovania nie je známa [14], zdroj

považujeme za hodnoverný a údaj akceptujeme. Rovnako ako pre identifikáciu podštádií IIIa-IIIc v roku 2021, aj pre rok 2022 DR použil TNM klasifikáciu a údaje z kvalitatívneho prieskumu.

Nakoľko DR žiada o kategorizáciu lieku v indikácii pre pacientov s metastatickým ochorením (štádium IV) a nie pre pacientov s pokročilým BC (štádium IIIc a IV) ako sa definuje cieľová populácia vo vypracovanej analýze [14], máme za to, že cieľová populácia bude menej početná.

Klinický odborník odhaduje počet pacientov vhodných na liečbu okolo 600.

3.1.2. Charakteristika ochorenia

Rizikové faktory ochorenia (A0003)

Ženské pohlavie a vyšší vek sa radia medzi hlavné rizikové faktory pre vznik BC [18]. Ďalšími rizikovými faktormi sú [18, 19]:

- predchádzajúca história benígneho alebo malígneho ochorenia prsníka
- rodinná anamnéza BC u príbuzných z 1. stupňa
- denzné tkanivo v prsníku
- administrácia hormonálnej liečby v menopauze
- vystavenie ionizujúcemu žiareniu
- obezita v postmenopauzálnom období
- vysoká postava
- skoré menarché a neskorá menopauza
- nuliparita, 1. pôrod v neskorom veku (po 35. roku života), absencia kojenia
- fajčenie, konzumácia alkoholu

Medzi protektívne faktory zaraďujeme fyzickú aktivitu, kojenie, rodičovstvo, či reguláciu hmotnosti v menopauze [19].

Prirodzený priebeh ochorenia (A0004)

Pokiaľ sa ochorenie zachytí včas, je vyliečiteľné s veľmi dobrou prognózou. Väčšina pacientiek s BC v I. štádiu prežíva 5 rokov od stanovenia diagnózy (99,1 %). S agresivitou nádoru sa šanca na 5-ročné prežívanie výrazne znižuje. V III. (pokročilý BC) a IV. (metastatický BC) štádiu je 5-ročné prežívanie pacientiek 86,1 % resp. 30 % [20].

Hoci sa metastatický karcinóm prsníka považuje za nevyliečiteľný a pacientky sú liečené tzv. nekuratívnou liečbou, vďaka dostupnosti účinnejších systémových terapií vrátane endokrinnéj terapie (ET) pri liečbe hormonálne citlivého (HR+) BC došlo k významnému zlepšeniu prežívania a kvality života [21].

Podľa občianskych združení Amazonky a Liga proti rakovine sa pacientkam po diagnostikovaní ochorenia výrazne zmenil život k horšiemu a museli vyhľadať odbornú pomoc (psychológ, psychiater), či pomoc pacientskych organizácií.

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200)

Karcinóm prsníka je charakterizovaný viacerými symptómami, avšak prvým nápadným príznakom je zvyčajne hrčka alebo lokálne zhrubnutie tkaniva v prsníku [22]. Ďalšie symptómy pacientov s karcinómom prsníka sú [22, 23]:

- zmena vo veľkosti a tvare prsníka
- vŕhovanie kože
- vtiahnutá bradavka
- vyrážka na bradavke
- výtok z bradavky, niekedy s prímiesou krvi
- opuch alebo hrčka v pazuche
- pretrvávajúca bolesť alebo nepríjemný pocit v prsníku
- začervenanie na koži prsníka
- zhrubnutie kože

V poslednom štádiu (metastatický BC) najčastejšie metastázuje do kostí, pľúc, mozgu a pečene [24].

Medzi možné prejavy metastatického ochorenia patrí [24]:

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

Príznaky metastatického BC môžu byť veľmi odlišné v závislosti od lokalizácie metastáz.

Onkologická diagnóza a jej manažment vždy predstavuje enormnú nielen fyzickú, ale aj psychickú záťaž na pacienta a jeho blízkych. Kvalitu života onkologických pacientov jednoznačne ovplyvňuje strach zo smrti alebo relapsu ochorenia. Navyše, pri pacientkach trpiacich karcinómom prsníka je špecifickým následkom liečby strata alebo deformácia prsníka, symbolu ženskosti, ktorá má výrazný dopad na sebavedomie ženy z dôvodu osobného pocitu zníženej fyzickej príťažlivosti, čo následne môže ovplyvniť nadväzovanie známostí, či sexuálny život. S pocitom menejcennosti a neustálym strachom sa potom spája vyvinutie depresie, úzkosti, poruchy spánku, či znížený a peťt [25].

Podľa zapojených patientskych organizácií pacientky udávajú dlhodobú únavu, s čím je spojená neschopnosť pracovať, pacientky prípadne pracujú na čiastočný úväzok. Podľa OZ Amazonky je ale väčšina pacientiek schopná sa o seba postarať a nepotrebujú opateru. OZ Lpr uvádza, že ochorenie vytvára psychickú záťaž aj na partnerov a rodinu pacientov, ktorí sa snažia ich podporovať. Zároveň dodáva, že je potrebná pomoc odborného personálu.

3.1.3. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [19, 23, 26]

Úvod

Diagnostika BC zahŕňa klinické vyšetrenie, zobrazovacie vyšetrenia, biopsiu nádorového tkaniva, prípadne lymfatickej uzliny a špecifické histologické a genetické laboratórne vyšetrenia.

Klinické vyšetrenie

Počas klinického vyšetrenia lekár vyšetří prsníky a lymfatické uzliny. V prípade podozrivého nálezu lekár odporučí zobrazovacie vyšetrenie.

Zobrazovacie vyšetrenia

Medzi zobrazovacie vyšetrenia prsníkov zaradujeme mamografiu (MMG), ultrasonografiu (USG) a magnetickú rezonanciu (MR). MMG pre účely diagnostiky je detailnejšia a trvá dlhšie než preventívna alebo skriningová mamografia. USG umožňuje zistiť charakter prítomnej masy. USG však nemusí byť schopné odlíšiť tuhé a tekutinou vyplnené ložisko, a to obzvlášť v prípadoch, ak je drobné alebo uložené hlboko. MMG vyšetrenie je menej efektívne u žien s denzným prsným tkanivom (premenopauzálne ženy), u nich by malo byť MMG vyšetrenie doplnené USG. MR nie je súčasťou bežného vyšetrenia a býva použitá v špecifických prípadoch, napríklad, ak výsledky MMG a USG vyšetrenia nie sú konkluzívne. Pozitívne alebo podozrivé nálezy sú indikované na biopsiu.

Biopsia

Analýza biptickej vzorky je jediný diagnostický test, ktorým je možné definitívne potvrdiť diagnózu rakoviny prsníka. Pri pozitívnom náleze sa môže vykonať biopsia sentinelovej lymfatickej uzliny, ktorá sa vyšetrí na prítomnosť rakovinových buniek, aby sa potvrdila alebo vylúčila prítomnosť metastáz v lymfatických uzlinách ešte pred začatím liečby.

Laboratórne vyšetrenia

Biopické vzorky potenciálneho nádoru a lymfatickej uzliny sa analyzujú laboratórne. V prípade pozitívneho nálezu sa pokračuje v identifikácii typu a štádia rakoviny. 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. Okrem HER2 statusu sa pri diagnóze BC zisťuje status hormonálnych receptorov (pozitívita/negatívita progesterónových a estrogénových receptorov). Rovnako ako pri HER2 statuse, aj analýza pozitivity resp. negativity HR receptorov napomáha určeníu najvhodnejšej diagnózy. V špecifických prípadoch sa robia testy proliferačných markerov, či ďalšie genetické testy.

Podľa klinického odborníka ochorenie diagnostikuje praktický lekár, onkológ alebo iný špecialista.

Podľa zapojených OZ pacientky pri diagnostike ochorenia absolvujú mnoho vyšetrení – mamografia, sonografia, MR vyšetrenie prsníkov, ultrazvuk, diagnostika pomocou počítačovej tomografie (CT), pozitronovej emisnej tomografie (PET/CT), biopsia postihnutého miesta, odbery krvi a následné testy. OZ Amazonky uvádza, že dĺžka stanovenia diagnózy je individuálna – pacientky uviedli obdobie niekoľkých týždňov až mesiacov. Respondentka OZ Lpr uviedla, že jej diagnóza bola stanovená po 2-3 mesiacoch.

Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025)

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

Medzinárodné odporúčania

- **ESMO**

metastatický HR+/HER2- BC[6, 27]

1. línia liečby

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

2. línia liečby

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

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

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

Klinická prax na Slovensku

DR ku žiadosti o kategorizáciu dodal neverejnú analýzu z júla 2022 od spoločnosti Pharm-In, spol. s r.o. (*Vybraný manažment liečby a nákladovosť zhubných nádorov prsníka na Slovensku*) vypracovanú s cieľom zistiť údaje o zastúpení jednotlivých liečebných režimov v klinickej praxi, na základe ktorej uvádza predpokladané podiely liečebných režimov na Slovensku uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 3). Najväčší podiel má kombinovaná terapia v zložení inhibítora aromatázy + inhibítora CDK4/6 (50,84 %), chemoterapia (14,32 %) a monoterapia inhibítormi aromatázy (14,07 %). Údaje boli zbierané, validované a vyhodnocované počas obdobia november – december 2021 vo forme tzv. Delphi panelu. Do štúdie sa zapojilo 28 odborníkov z 22 onkologických centier a ambulancií v SR a 6 odborníkov s predpokladanými najväčšími skúsenosťami s manažmentom liečby u pacientiek s BC na Slovensku [1,28]. Máme za to, že validita získaných dát sa ťažko posudzuje nakoľko názory expertov sú v hierarchii relevantnosti zdrojov v medicíne založenej na dôkazoch na najnižšom stupni. Navyše, DR neuvádza zastúpenie liečebných režimov pri liečbe metastatického BC (štádium IV) v slovenskej klinickej praxi, pojednáva o liečebných možnostiach pokročilého BC, čo nie je úplne v súlade s požadovanou indikáciou.

Tabuľka 3: Zastúpenie liečebných režimov v prvej línii liečby pokročilého HR+/HER2- BC

| Liečebný režim | Podiel pacientiek s HR+/HER2- aBC v 1. línii liečby |
|---|---|
| inhibítora aromatázy (letrozol/anastrozol/exemestán) | 14,07 % |
| inhibítora aromatázy + inhibítora CDK4/6 (ribociklib/palbociklib/abemaciklib) | 50,84 % |
| tamoxifén | 2,58 % |
| exemestán + everolimus** | 3,17 % |
| fulvestrant*** | 2,88 % |
| fulvestrant + inhibítora CDK4/6 (ribociklib/palbociklib/ abemaciklib)* | 9,29 % |
| bevacizumab + chemoterapia | 2,23 % |
| Chemoterapia (monochemoterapia aj kombinovaná chemoterapia) | 14,32 % |
| Spolu | 100 % |

* kombinácie s CDK4/6 inhibítormi sú hrazené na základe výnimky ZP; ** podľa indikačného obmedzenia je everolimus hrazený primárne v 2. línii; *** fulvestrant je primárne indikovaný v 2. línii liečby alebo u pacientiek so skorým relapsom
Zdroj: [1]

Podľa klinického odborníka sa v tejto indikácii štandardne využívajú monoterapie aromatázovými inhibítormi (letrozol, anastrozol, exemestán) a fulvestrantom. Následná liečba zahŕňa ďalšie cykly hormonálnej terapie napr. fulvestrantom, prípadne pri prítomnosti *PIK3CA* mutácie alpelisib v kombinácii a fulvestrant (táto kombinácia nie je v SR kategorizovaná).

Pacientka z OZ Lpr absolvovala ožarovanie, chemoterapiu a bližšie nešpecifikované terapie podávané vo forme tabliet. Bolo uvedené, že s užívaním liečby sú zároveň spojené rôzne nežiaduce účinky (napr. zvýšenie hmotnosti). Pacientky, ktoré sa zapojili do hodnotenia cez OZ Amazonky uvádzajú ako najčastejšiu liečbu hormonálnu terapiu (letrozol, anastrozol, exemestán), či chemoterapiu. Zároveň spolu s OZ Lpr poukazujú na problém nedostupnosti terapie CDK4/6 inhibítormi, ktorá je vo svete štandardom liečby HR+ BC.

V rámci sledovania zdravotného stavu pacientov a účinnosti liečby pacientky absolvujú pravidelné kontroly u lekára. Respondentka OZ Lpr uviedla, že v polročných intervaloch absolvuje odbery krvi a iné kontroly. Respondentky OZ Amazonky uviedli, že väčšinou raz mesačne absolvujú krvné vyšetrenie (krvný obraz, onkomarkery, biochémia), ďalšie kontroly sú absolvované individuálne (CT, MR, PET/CT) podľa potreby raz za niekoľko mesiacov/rok.

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)

Ribociclib (RIBO) je selektívny, orálne podávaný inhibítor cyklín dependentných kináz 4 alebo 6 (CDK4/6). Ich inhibícia zabráni väzbe na cyklín D a tvorbe komplexov CDK4/6+cyklín D, čo spôsobí, že tumor supresorový retinoblastómový proteín (Rb) nebude aktivovaný. Tak sa má zabrániť progresii bunkového cyklu z G1 do syntetickej fázy a v konečnom dôsledku proliferácii buniek [29, 30].

Podľa hodnotenia ESMO je klinický prínos (pre kombináciu s inhibítormi aromatázy) u postmenopauzálnych pacientiek s HR+/HER2- s doposiaľ neliečeným aBC ohodnotený ESMO-MCBS⁶ skóre 3 (z max. 5 bodov), čo je považované za mierny klinický prínos a u premenopauzálnych žien (pre kombináciu s endokrinnou terapiou) skóre 5, čo je považované za významný klinický prínos [1, 31].

Ribociclib je primárne eliminovaný hepatálnym metabolizmom najmä prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4). Súbežné podávanie inhibítorov CYP3A4 sa neodporúča z dôvodu predĺženej expozícia liečiva v tele, s čím je následne spojená jeho zvýšená toxicita [32].

Goserelín (GOS) patrí do skupiny analógov LHRH. U žien suprimuje produkciu pohlavných hormónov (najmä estrogénu), a preto je indikovaný na liečbu pre- a perimenopauzálnych pacientiek s karcinómom prsníka s pozitívnou HR receptorov [44].

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

Komparátory (B0001)

Podľa DR je už v súčasnosti štandard liečby použitie CDK4/6 inhibítorov v kombinácii s inhibítorom aromatázy (50,84 %), pričom CDK4/6 inhibítory sú pacientkam uhrádzané na základe udelenej výnimky zdravotných poisťovní. Ani po oslovení zdravotných poisťovní sa nám nepodarilo získať informáciu od najväčšej zdravotnej poisťovne, v akej miere sa CDK4/6 inhibítory schvaľujú na výnimku. Nebolo preto možné zhodnotiť, či sú predpisované rutinne a v dostatočnom zastúpení, aby sa dali považovať za komparátor. DR ako komparátora zvolil letrozol (LET) [1]. Okrem letrozolu sú z prostriedkov verejného zdravotného poistenia hradené aj ďalšie inhibítory aromatázy – anastrozol a exemestán. Výber iba jedného z nich (letrozolu) akceptujeme, nakoľko je podľa dát od zdravotných poisťovní zasielaných do NCZI podľa § 15 ods. 6 zákona č. 581/2004 Z. z. o zdravotných poisťovniach, dohľade nad zdravotnou starostlivosťou a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov a v zmysle

⁶ ESMO-MCBS z angl. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale – Stupnica veľkosti klinického prínosu (skóre 1-2 – nepatný prínos, skóre 3 – mierny klinický prínos, skóre 4-5 – významný klinický prínos).

zákona č. 153/2013 Z. z. o národnom zdravotníckom informačnom systéme a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov najpoužívanejším aromatázovým inhibítorom [33]. DR však neuvádza zastúpenie liečebných režimov pri liečbe metastatického BC (štádium IV) v slovenskej klinickej praxi a pojednáva o liečebných možnostiach pokročilého BC, čo nie je úplne v súlade s požadovanou indikáciou, liečebné postupy v praxi nemusia zodpovedať uvedenému percentuálnemu zloženiu manažmentu liečby, vyvolávajú istú mieru neistoty.

Letrozol je nesteroidný inhibítor enzýmu aromatáza, ktorá je zodpovedná za syntézu estrogénu [34].

Podľa klinického odborníka sa v tejto indikácii štandardne využívajú monoterapie aromatázovými inhibítormi (letrozol, anastrozol, exemestán) a fulvestrantom.

3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [1, 32]

Odporúčaná denná dávka ribociklibu je 600 mg (tri 200 mg filmom obalené tablety) jedenkrát denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby, čo predstavuje kompletný cyklus trvajúci 28 dní. Liečba má pokračovať tak dlho, kým sa pozoruje klinický prínos z terapie alebo kým sa nevyskytne neakceptovateľná toxicita. Kisqali sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Dávka ribociklibu sa môže v zmysle SPC znížiť na 400 mg alebo 200 mg/deň.

Letrozol sa má v kombinácii s ribociklibom (RIBO+LET) užívať perorálne raz denne nepretržite počas 28-dňového cyklu v dávke 2,5 mg.

Liečba pre- a perimenopauzálnych žien schválenými kombináciami Kisqali má zahŕňať aj agonistu LHRH v súlade s miestnou klinickou praxou. Goserelín (GOS) sa u pre- a perimenopauzálnych žien podáva vo forme implantátu [44]. Aplikuje sa počas prvého dňa každého 28-dňového cyklu subkutánne (3,6 mg) [1, 41].

Podľa klinického odborníka sa liečba užíva ambulantne na onkologických pracoviskách SR, s dostupnosťou vo verejnej lekární.

3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [35]

Liek Kisqali (liečivo ribociklib) bol registrovaný Európskou liekovou agentúrou (EMA) pod číslom EMEA/H/C/004213 dňa 22.8.2017. Je indikovaný na liečbu žien, s pozitivitou hormonálnych receptorov a negativitou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (HR+/HER2-), lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka v kombinácii s inhibítorom aromatázy alebo fulvestrantom ako začiatočná terapia na endokrinnnej báze alebo u žien, ktoré dostávali predchádzajúcu endokrinnú terapiu.

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

3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [1]

Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu žien s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov a negativitou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (**HR+/HER2**) v kombinácii s inhibítorom aromatázy v prvej línii liečby **metastatického ochorenia**.

U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná terapia kombinovať s agonistom LHRH.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
Navrhované preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ)

Podľa klinického odborníka by mal byť liek Kisqali indikovaný aj v neoadjuvantnej liečbe C50, sarkómov s CDK4/6 dereguláciou na podklade NGS (sekvenácia novej generácie), ER+ karcinómoch maternice a v adjuvantnej liečbe v kombinácii s hormonálnou terapiou u pacientiek so skorým HR+/HER2- BC (klinická štúdia NATALEE, NCT03701334). Zároveň uvádza, že preskripcia lieku by mala byť obmedzená na klinického onkológa.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

Držiteľom registrácie navrhovaná úhrada za 1 balenie obsahujúce 63x200 mg filmom obalených tabliet je ■■■ €, čo predstavuje ■■■ %-nú zľavu z maximálnej ceny lieku vo verejnej lekárni (2 111,48 €) odvodenú z úradne určenej ceny [1].

V podobnej indikácii držiteľ registrácie žiadal o kategorizáciu už dvakrát a to pod starým ATC kódom (L01XE42). Prvá žiadosť (ID návrhu 15853) bola DR podaná 30.5.2019 [36], druhá 19.3.2020 (ID návrhu 18465) [37].

- *ID 15853 [36]*

DR žiadal o kategorizáciu lieku Kisqali pre pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka v kombinácii s inhibítorom aromatázy v prvej línii na liečbu postmenopauzálnych žien, s pozitívitou hormonálnych receptorov (HR) a negatívnou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (human epidermal growth factor receptor 2, HER2).

DR identifikoval ako relevantné komparátory letrozol (inhibítor aromatázy), tamoxifén, fulvestrant a chemoterapiu. V medicínskom stanovisku odborná pracovná skupina (OPS) odporučila zaradiť liek Kisqali do Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL). OPS pre farmakoeconomiku na základe posúdenie farmakoeconomického rozboru neodporučila zaradiť Kisqali do ZKL. Neistotu vyjadrili v nedostatočnosti podkladov potrebných pre akceptovanie účinnosti liečby na celkové prežívanie. V konaní o zaradenie Kisqali do zoznamu kategorizovaných liekov preto v predmetnej indikácii MZ SR rozhodlo žiadosti nevyhovieť.

- *ID 18465 [37]*

DR žiadal o kategorizáciu lieku Kisqali indikovaný pre liečbu žien s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s pozitívitou hormonálnych receptorov (HR) a negatívnou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) ako liek v prvej línii v kombinácii s inhibítorom aromatázy. U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná terapia kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

DR identifikoval dva relevantné komparátory – letrozol (inhibítor aromatázy) a chemoterapiu, doplnkovo pridal liečivá fulvestrant a tamoxifén. Výber bol odôvodnený rutinným využívaním v klinickej praxi na Slovensku. V medicínskom stanovisku OPS znovu odporučila zaradiť liek Kisqali do ZKL, nakoľko podľa ich slov je tento liek štandardom v liečbe v danej indikácii, vedie ku oddialeniu progresie choroby, zlepšeniu odpovede a prežívaniu pacientiek, má dobrú toleranciu a zachováva kvalitu života. Odborná pracovná skupina pre farmakoeconomiku na základe posúdenie farmakoeconomického rozboru prijala záver, že liek nespĺňa farmakoeconomické kritériá pre zaradenie do ZKL voči letrozolu, ale spĺňa ich v porovnaní s chemoterapiou. OPS pre farmakoeconomiku konštatovala, že nemá dostatok lokálnych dát, ktoré by umožňovali posúdiť, ktorá z liečebných alternatív je štandardom liečby, ktorú by posudzovaný liek v bežnej terapeuticko-praxi nahradil. V konaní o zaradenie Kisqali do zoznamu kategorizovaných liekov preto v predmetnej indikácii MZ SR rozhodlo žiadosti nevyhovieť.

Úhrada lieku v iných európskych štátoch:

- *Anglicko*

V Anglicku je Kisqali hradený za podmienok neverejnej výšky zľavy [38].

- *Česko*

Predmetná indikácia je v procese hodnotenia, český SÚKL vo svojej správe odporúča ďalej úhradu z prostriedkov verejného zdravotného poistenia nepriznať [39].

Podľa klinického odborníka je súčasné nezaradenie lieku Kisqali do ZKL významným problémom nakoľko je všade vo svete štandardom v liečbe aBC a je dožadovaný pacientkami. Rovnako to vidí OZ Amazonky a jeho respondentky. Uviedli, že inovatívne liečivá, medzi ktoré zaraďujú aj CDK4/6 inhibítory (ribociklib, palbociklib a abemaciklib) nie sú na Slovensku hradené. Lekár musí vypísať žiadosť o výnimku, ktorá ale často nie je schválená, a tak si pacientka musí zabezpečiť financie na liečbu sama. OZ Amazonky zároveň uvádza, že k lepšiemu manažmentu liečby by pomohlo, keby o vhodnosti liečby rozhodoval lekár a nie zdravotná poisťovňa. Podobné stanovisko zaujalo aj OZ Liga proti rakovine – apeluje na nedostupnosť a vysokú cenu onkologickej liečby.

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002)

DR kategorizáciou lieku Kisqali predpokladá naplnenie nenaplnenej liečebnej potreby v terapii pre-/peri- a postmenopauzálnych pacientiek s HR+/HER2- aBC, nakoľko Kisqali v kombinácii s inhibítorom aromatázy (RIBO+LET/RIBO+NSAI+GOS) podľa DR preukázal významné prínosy v dĺžke prežívania bez progresie (PFS) a tiež významné predĺženie celkového prežívania (OS) [1].

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 s ochorením? |
| Bezpečnosť | |
| Element ID | Výskumná otázka |
| C0008 | Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi? |
| C0002 | Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta? |
| C0004 | Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase, alebo v inom kontexte? |
| C0007 | Sú predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa? |

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Liečebná kombinácia RIBO+LET/RIBO+NSAI+GOS preukázala u pacientiek s HR+/HER2- metastatickým BC v klinických štúdiách MONALEESA-2 a -7 významné prínosy v klinicky relevantných ukazovateľoch PFS a OS. Pacientky užívajúce ribociklib v kombinácii s LET alebo NSAI+GOS dosiahli lepšie výsledky v OS a PFS ako tie, ktoré užívali placebo. U postmenopauzálnych pacientiek boli tieto rozdiely štatisticky významné v oboch ukazovateľoch. U pre- a perimenopauzálnych žien užívajúcich RIBO+NSAI+GOS sa jednalo o štatisticky významné zlepšenie v ukazovateli PFS, v ukazovateli OS nebol rozdiel medzi intervenciou a komparátorom štatisticky významný.

V MONALEESA-7 bol pri 34,6-mesačnom mediánovom sledovaní **mOS** u ribociklibového ramena nestanoviteľný a u pacientiek dostávajúcich PBO+NSAI+GOS **40,7 mesiacov**; HR pre OS je **0,70**; **CI 95 % (0,50 - 0,98)**. Dáta sú však nezrelé a spojené s neistotou. Pri mediáne dĺžky sledovania 53,5 mesiacov bol **mOS 58,7 mesiacov** u pacientiek dostávajúcich RIBO+NSAI+GOS vs. **47,7 mesiacov** v placebo skupine; **HR pre OS 0,798**; **95% CI (0,615 - 1,035)**. Rozdiel nie je štatisticky významný.

PFS bol v klinickej štúdii MONALEESA-7 hodnotený po 19,2-mesačnom mediáne sledovania. U pacientiek užívajúcich RIBO+NSAI+GOS bol **mPFS 27,5 mesiacov** a **13,8 mesiacov** u pacientiek užívajúcich PBO+NSAI+GOS; **HR pre PFS 0,57**; **95 % CI (0,44 - 0,74)**. Najnovšie výsledky analýzy PFS boli doplnené DR po výzve na opravu č. 1. Po 53,5-mesačnom mediánovom sledovaní bol **mPFS** u pre- a perimenopauzálnych pacientiek v ribociklibovom ramene **mesiacov** oproti **mesiacom** u pacientiek užívajúcich placebo; **HR pre PFS**.

U postmenopauzálnych pacientiek v klinickej štúdii MONALEESA-2 bol **mOS** po 80-mesačnom mediáne sledovania **63,9 mesiacov** v ribociklibovom ramene vs. **51,4 mesiacov** v placebo skupine; **HR pre OS 0,76**; **95 % CI (0,63 - 0,93; p=0,008)**.

mPFS bol po analýze najnovších dát pri mediáne dĺžky sledovania 80 mesiacov u postmenopauzálnych pacientiek, ktoré užívali liečebnú kombináciu RIBO+LET **mesiacov vs. mesiacov** v skupine pacientiek dostávajúcich PBO+LET; **HR pre PFS**. Najnovšie výsledky analýzy PFS boli dodané DR v rámci odpovede na výzvu č. 1.

Údaje o celkovej miere odpovede (**ORR**) pre- a perimenopauzálnych (39,1 % vs. 29,1 %; bez štatistickej významnosti) aj postmenopauzálnych pacientiek (42,5 % vs. 28,7 %; $p = 9,18 \times 10^{-5}$) na liečbu favorizujú ribociklib voči komparátoru.

Výrazné rozdiely v kvalite života u postmenopauzálnych pacientiek dostávajúcich monoterapiu letrozolom a dvojkombináciu ribociklibu s letrozolom neboli zaznamenané. Štatisticky významná bola redukcia bolesti (až o viac ako 5 bodov) v ribociklibovom ramene. Premenopauzálny ženy v ribociklibovom ramene pocítovali nezmenenú úroveň HRQoL v priemere o 10 mesiacov dlhšie ako pacientky dostávajúce PBO+NSAI+GOS. Lepšie výsledky v prípade ďalších dôležitých symptómov (únava, bolesť) boli rovnako zaznamenané u pacientiek, ktoré dostávali RIBO+NSAI+GOS.

V otázke bezpečnosti bol častým dôvodom zníženia dávky ribociklibu nežiaduci účinok. Závažné nežiaduce účinky stupňa 3 a 4 boli častejšie u pacientiek, ktoré dostávali v liečebnej kombinácii ribociklib. Závažné nežiaduce účinky vyskytujúce sa vo viac ako 5 % prípadov boli u pre- a perimenopauzálnych aj postmenopauzálnych pacientiek neutropénia a leukopénia. V placebo skupinách bol výskyt týchto nežiaducich účinkov minimálny. Z dôvodu nežiaducich účinkov došlo u približne 50 % postmenopauzálnych pacientiek v ribociklibovom ramene k zníženiu dávky ribociklibu (až v 61,5 % prípadov kvôli neutropénii) a u 35 % pre- a perimenopauzálnych pacientiek, ktoré dostávali ribociklib (v 31 % prípadov išlo o neutropéniu).

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

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

V klinickej účinnosti boli v súlade s PICO hodnotené ukazovatele mortality (OS), morbidity (PFS, ORR) a kvality života. Ukazovatele kvality života, fungovania, symptómov ochorenia a vedľajších účinkov súvisiacich s liečbou boli hodnotené pomocou základných dotazníkov kvality života Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (EORTC QLQ-C30; v3.0) a dotazníka špecifického pre rakovinu prsníka (EORTC QLQ-BR23; v1.0).

Celkové prežívanie pacientov (OS) je čas od zaradenia pacienta do štúdie po jeho smrť z akejkoľvek príčiny.

Prežívanie bez progresie (PFS) je čas od zaradenia pacienta do štúdie po progresiu ochorenia. Progresia ochorenia je definovaná pomocou rádiologických kritérií RECIST 1.1 (response evaluation criteria in solid tumors, kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch). Za progresiu ochorenia je považované zväčšenie veľkostí súčtu meraných lézií o 20%, najmenej o 5mm oproti najmenej hodnote v priebehu liečby hodnotenou intervenciou.

Miera celkovej odpovede pacienta (ORR) je podiel pacientov, ktorí dosiahli v období sledovania kompletnú, alebo čiastočnú remisiu ochorenia.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientiek s HR+/HER2- pokročilým karcinómom prsníka. Komparátorom v štúdiu mohol byť v súlade s PICO inhibítor aromatázy, nakoľko je letrozol na Slovensku najrozšírenejším aromatázovým inhibítorom, bol identifikovaný ako relevantný komparátor. Sumár výsledku vyhľadávania je k dispozícii v tabuľke nižšie. MONALEESA-2 [40] a MONALEESA-7 [41] boli identifikované ako relevantné klinické štúdie pre požadovanú indikáciu.

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

| NCT číslo | Akronym | Intervencia | Komparátor | Celkový počet pacientiek | Ukončenie | Cieľová populácia |
|-------------|-------------|------------------|------------------|--------------------------|--------------------|--|
| | | Počet pacientiek | Počet pacientiek | | | |
| NCT01958021 | MONALEESA-2 | RIBO+LET | PBO+LET | 668 | 31. august 2022 | postmenopauzálne ženy s HR+/HER2- aBC |
| | | 334 | 334 | | | |
| NCT02278120 | MONALEESA-7 | RIBO+NSAI+GOS | PBO+NSAI+GOS | 672 (495)* | 30. september 2022 | pre- a perimenopauzálne ženy s HR+/HER2- aBC |
| | | 248 | 247 | | | |

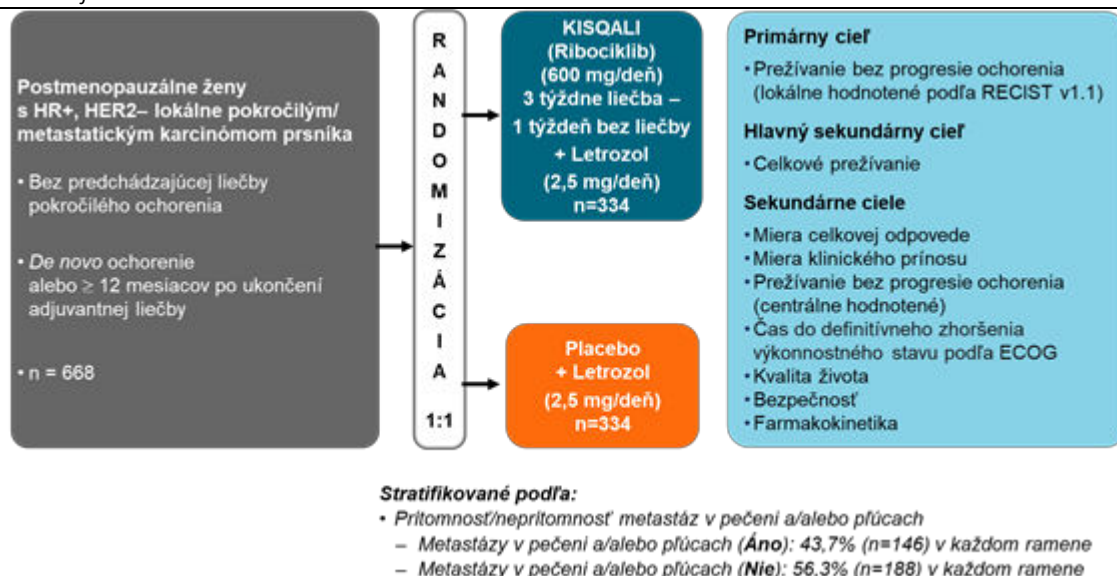
RIBO+LET – ribociklib+letrozol, RIBO+NSAI+GOS – ribociklib +nesteroidný inhibítoraromatázy (nesteroidný aromatázový inhibítor letrozol alebo anastrozol) + goserelín (je podávaný pre- a perimenopauzálnym ženám pre potlačenie produkcie pohlavných hormónov), *frakcia pacientiek dostávajúca RIBO/PBO+NSAI+GOS Zdroj: [1, 40, 41]

Popis klinických štúdií

Základná charakteristika

- **MONALEESA-2 a -7** sú medzinárodné, multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrované štúdie fázy III, do ktorých sa zapojili **postmenopauzálne a pre- a perimenopauzálne ženy s HR+/HER2- pokročilým karcinómom prsníka**, ktoré nedostávali žiadnu predchádzajúcu liečbu pokročilého ochorenia.
- Štúdie **MONALEESA-2** sa zúčastnili postmenopauzálne pacientky s HR+/HER2- aBC, ktoré boli randomizované do dvoch ramien v pomere 1:1. V prvom ramene (n = 334) boli pacientky liečené v 28 dňových cykloch kombináciou ribociklib (v dávke 600 mg denne počas 3 týždňov nasledovaných týždňovou pauzou v liečbe) a letrozol (2,5 mg denne). V druhom ramene (n = 334) boli pacientky liečené kombináciou placebo s letrozolom (2,5 mg denne) [1, 42, 43]. Štúdie **MONALEESA-7** sa zúčastnili pre- a perimenopauzálne pacientky (n = 672) s HR+/HER2- aBC, ktoré boli randomizované do dvoch ramien v pomere 1:1. V prvom ramene boli pacientky liečené v 28-dňových cykloch kombináciou ribociklib (v dávke 600 mg denne počas 3 týždňov nasledovaných týždňovou pauzou v liečbe) s tamoxifénom (20 mg denne) alebo s nesteroidným aromatázovým inhibítorom (NSAI) – letrozolom (2,5 mg denne) alebo anastrozolom (1 mg denne). V druhom ramene boli pacientky liečené kombináciou placebo s tamoxifénom (20 mg denne) alebo s NSAI – letrozolom (2,5 mg denne) alebo anastrozolom (1 mg denne). Všetkým pacientkam bol počas prvého dňa každého 28-dňového cyklu subkutánne podaný goserelín (3,6 mg) [1, 41]. Goserelín suprimuje produkciu pohlavných hormónov (najmä estrogénu) u pre- a perimenopauzálnych pacientiek [44]. Výber aromatázového inhibítora (letrozol alebo anastrozol), ktorý sa mal použiť v štúdií, bol ponechaný na rozhodnutí investigátora [45]. Pre hodnotenie relevantnou populáciou v klinickej štúdií MONALEESA-7 boli pacientky, ktoré dostávali liečebnú kombináciu RIBO+NSAI+GOS (n = 248) a pacientky, ktoré dostávali PBO+NSAI+GOS (n = 247).
- Liečba v oboch štúdiách trvala až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity, smrti alebo ukončenia liečby z akéhokoľvek iného dôvodu. Randomizácia bola stratifikovaná podľa prítomnosti alebo neprítomnosti metastáz v pečeni a/alebo pľúcach, predchádzajúcej endokrinnéj terapie a endokrinného partnera. Pacientky, ktoré prerušili liečbu ribociklibom alebo placebom, mohli pokračovať v liečbe letrozolom [43, 45]. Prechod na liečbu ribociklibom z placebo (crossover) nebol povolený [1, 43, 45]. Dizajn štúdií je zobrazený nižšie (Obrázok 1 a Obrázok 2) [1].

Obrázok 1: Dizajn štúdie MONALEESA-2



Zdroj: [1]

Kritériá pre zaradenia pacientiek do štúdií

- Pre štúdiu **MONALEESA-2** boli vhodnými pacientkami ženy po menopauze s potvrdeným HR+/HER2- recidivujúcim alebo metastatickým karcinómom prsníka [40, 42, 43], pre štúdiu **MONALEESA-7** boli vhodnými pacientkami ženy pred menopauzou vo veku 18 – 59 rokov s potvrdeným, HR+/HER2- recidivujúcim alebo metastatickým karcinómom prsníka [41, 45].
Pacientky nedostali predchádzajúcu systémovú liečbu pokročilého ochorenia, museli mať skóre výkonnostného stavu podľa ECOG⁷ 0 alebo 1 a primeranú funkciu kostnej drene a orgánov spolu s merateľným ochorením podľa RECIST verzia 1.1⁸, alebo aspoň jednu prevažne lytickú kostnú léziu [40, 41, 42, 43, 45].
- Pacientky, ktoré podstúpili predchádzajúcu liečbu ochorenia akýmkoľvek inhibítorom CDK4/6 alebo systémovou chemoterapiou alebo hormonálnou terapiou pre pokročilé ochorenie, neboli do štúdií zaradené. Pacientky, ktoré boli v minulosti liečené neoadjuvantnou alebo adjuvantnou terapiou nesteroidnými inhibítormi aromatázy alebo tamoxifénom, mohli byť zaradené do štúdie, ak u nich trvalo obdobie bez ochorenia viac ako 12 mesiacov. Do štúdie neboli zaradené pacientky s inflamatórnym BC, metastázami v CNS, dysfunkciou alebo kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze, porušenou funkciou GIT alebo malabsorbciou liekov a pacientky, ktoré majú súčasne malígne ochorenie alebo malígne ochorenie v priebehu 3 rokov od randomizácie, s výnimkou adekvátne liečeného bazocelulárneho karcinómu kože, skvamocelulárneho karcinómu kože, nemelanómového karcinómu kože alebo kuratívne resektovaného karcinómu krčka maternice [1, 40, 41, 43, 45]. Do štúdie **MONALEESA-7** zároveň neboli zaradené postmenopauzálne, tehotné a dojčiacie ženy.

Hlavné ukazovatele štúdií

- Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie – PFS lokálne hodnotené podľa kritérií RECIST (verzia 1.1)⁸. Sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli celkové prežívanie (OS), celková miera odpovede (ORR), bezpečnosť a znášanlivosť [1, 40, 41].

Opis populácie

- Pacientky zaradené do štúdie **MONALEESA-2** mali medián veku 62 rokov (rozmedzie 23 až 91). 44,2 % pacientiek bolo vo veku 65 rokov a starších, vrátane 69 pacientiek starších ako 75 rokov. Pacientky zahŕňali belošky (82,2 %), aziatky (7,6 %) a černošky (2,5 %). Všetky pacientky mali výkonnostný stav podľa ECOG 0

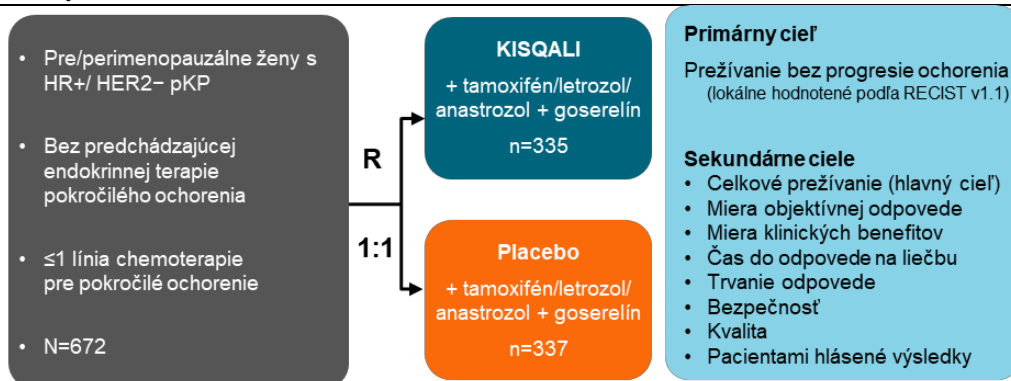
⁷ ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group performance status – metóda hodnotenia celkového stavu/stavu telesnej výkonnosti onkologického pacienta v škále 0 (plne aktívny) – 5 (mŕtvy)

⁸ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, verzia 1.1

alebo 1. V ramene s Kisqali, 46,6 % pacientiek dostávalo chemoterapiu v (neo)adjuvantnom nastavení a 51,3 % dostávalo antihormonálnu terapiu v (neo)adjuvantnom nastavení pred vstupom do štúdie, 34,1 % pacientiek bolo *de novo*, 22,0 % pacientiek malo iba ochorenie kostí a 58,8 % pacientiek malo viscerálne ochorenie. Pacientky s predchádzajúcou (neo)adjuvantnou liečbou s anastrozomom alebo letrozolom museli ukončiť túto liečbu najneskôr 12 mesiacov pred randomizáciou [32]. Medián veku v skupine ribociklib + letrozol bol na začiatku štúdie 62 rokov a u pacientiek, ktoré dostávali placebo v kombinácii s letrozolom 63 rokov. Inklúznym kritériom pre zapojenie sa do štúdie bol pokročilý HR+/HER2- BC. Štádium IV malo 99,7 % pacientiek v ribociklibovom ramene a 99,1 % pacientiek v placebo skupine. V ribociklibovej skupine ECOG skóre 0 malo 205 pacientiek (61,4 %) a skóre 1 malo 129 pacientiek (38,6 %), v placebo skupine bolo do štúdie zaradených 202 pacientiek (60,5 %) s ECOG⁷ skóre 0 a 132 pacientiek (39,5 %) s ECOG⁷ skóre 1 [46].

- Pacientky zaradené do štúdie **MONALEESA-7** mali medián veku 44 rokov (rozmedzie 25 až 58) a 27,7 % pacientiek bolo mladších ako 40 rokov. Väčšina zahrnutých pacientiek boli belošky (57,7 %), aziatky (29,5 %) alebo černošky (2,8 %) a takmer všetky pacientky (99,0 %) mali pri vstupe výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1. Pred vstupom do štúdie, z týchto 672 pacientiek, 14 % dostalo predchádzajúcu chemoterapiu pri metastatickom ochorení, 32,6 % dostalo chemoterapiu v adjuvantnom a 18,0 % v neoadjuvantnom režime; 39,6 % dostalo endokrinnú terapiu v adjuvantnom režime a 0,7 % v neoadjuvantnom režime. 40,2 % pacientiek malo metastatické ochorenie *de novo*, 23,7 % malo iba ochorenie kostí a 56,7 % malo viscerálne ochorenie. Štádium IV malo 99,7 % pacientiek v ribociklibovom aj v placebovom ramene. V ribociklibovej skupine ECOG⁷ skóre 0 malo 245 pacientiek (73 %) a skóre 1 malo 87 pacientiek (26 %), v placebo skupine bolo do štúdie zaradených 255 pacientiek (76 %) s ECOG skóre 0 a 78 pacientiek (23 %) s ECOG⁷ skóre 1 [32, 41, 50].

Obrázok 2: Dizajn štúdie MONALEESA-7



Randomizácia – 1:1 Stratifikované podľa prítomnosti alebo absencie metastáz v pečeni a / alebo v pľúcach, predchádzajúcej chemoterapie pre pokročilého ochorenia a endokrinného partnera (tamoxifén vs. nesteroidný inhibítor aromatázy)

- Metastázy v pečeni a / alebo v pľúcach (**ĀNO**): 51% (n=343)
- Metastázy v pečeni a / alebo v pľúcach (**NIE**): 49% (n=329)
- Predchádzajúca chemoterapia pre pokročilého ochorenia (**ĀNO**): 14% (n=94)
- Predchádzajúca chemoterapia pre pokročilého ochorenia (**NIE**): 86% (n=578)
- Endokrinný partner – **Tamoxifén**: 26% (177)
- Endokrinný partner – **Nesteroidný inhibítor aromatázy**: 74% (495)

pKP - pokročilý karcinóm prsníka

Zdroj: [1]

Čas analýzy dát

Analýzy dát získaných v klinických štúdiách MONALEESA-2 a -7 boli vykonávané priebežne. Doposiaľ najnovšou analýzou prežívania pacientiek zaradených do klinickej štúdie MONALEESA-2 je analýza po mediáne dĺžky sledovania 80 mesiacov, u pre- a perimenopauzálnych pacientiek (MONALEESA-7) išlo o 53,5-mesačné obdobie sledovania (medián). U postmenopauzálnych žien boli ukazovatele prežívania bez progresie, celková odpoveď na liečbu a kvalita života analyzované po 26,4 mesiacoch (medián dĺžky sledovania). U pre- a perimenopauzálnych žien sa ukazovatele PFS a ORR stanovili po mediáne sledovania 19,2 mesiacov. Sumár hodnotenia kvality života bol vytvorený po 34,6 mesiacoch sledovania (medián). Prehľad vykonaných analýz je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka

5). V rámci výzvy na opravu číslo 1 sme vyzvali DR, aby doplnil najnovšie výsledky mPFS z klinických štúdií MONALEESA-2 a -7. Pristúpili sme však k ich začleneniu, nakoľko tieto výsledky neboli doteraz publikované a DR ich označil za dôverné.

Tabuľka 5: Časy dátových analýz

| Pre- a perimenopauzálne ženy (MONALEESA-7) | | Postmenopauzálne ženy (MONALEESA-2) | |
|--|---------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Medián dĺžky sledovania | Dátum ukončenia zberu dát | Medián dĺžky sledovania | Dátum ukončenia zberu dát |
| <i>Mortalita (OS)</i> | | | |
| 19,2 mesiacov | 20. august 2017 | 26,4 mesiacov | 2. január 2017 |
| 34,6 mesiacov | 30. november 2018* | ~ 80 mesiacov | 10. jún 2021 |
| 53,5 mesiacov | 29. jún 2020** | | |
| <i>Morbidita (PFS)</i> | | | |
| 19,2 mesiacov | 20. august 2017*** | 15,3 mesiacov | 29. január 2016 [†] |
| | | 26,4 mesiacov | 2. január 2017 |
| 53,5 mesiacov | 29. jún 2020 [‡] | ~ 80 mesiacov | 10. jún 2021 [‡] |
| <i>Účinnosť (ORR)</i> | | | |
| 19,2 mesiacov | 20. august 2017 | 26,4 mesiacov | 2. január 2017 |
| <i>Kvalita života</i> | | | |
| 34,6 mesiacov | 30. november 2018 | 26,4 mesiacov | 2. január 2017 |

*Zbieranie údajov pre túto analýzu sa prerušilo po 89 zaznamenaných úmrtiach. **Nakoľko v konečnej analýze nebol dosiahnutý medián OS, bola vykonaná analýza dodatočných výsledkov pre OS s rozšírenou dobou sledovania. ***Vykonanie analýzy bolo naplánované v čase potvrdenia progresie alebo úmrtia u 318 pacientiek. [†]Vykonanie analýzy bolo naplánované v čase potvrdenia progresie alebo úmrtia u 211 pacientiek, v dôsledku omeškania dodania údajov zo všetkých centier sa analýza vykonala použitím údajov 243 pacientiek. [‡]Odpoveď na výzvu číslo 1 od DR zo dňa 16.10.2022.

Zdroje: MONALEESA-7 [1, 32, 47, 48, 49, 50, 53]; MONALEESA-2 [1, 46, 51, 52, 54]

4.2.3. Výsledky

Mortalita (D0001)

V skupine pacientiek užívajúcich liečebné kombinácie RIBO+LET (postmenopauzálne ženy) alebo RIBO/NSAI+GOS (pre- a perimenopauzálne ženy), bol pozorovaný výrazne nižší počet úmrtí v porovnaní s placebom. Hodnoty celkového mediánu prežívania (mOS) favorizujú liečebnú kombináciu s ribociklibom. U pre- a perimenopauzálnych pacientiek bol mOS po 34,6-mesačnom mediánovom sledovaní nestanoviteľný u pacientiek dostávajúcich RIBO+NSAI+GOS oproti pacientkam, ktoré dostávali placebo (40,7 mesiacov); HR pre PFS je 0,70; CI 95 % (0,50 - 0,98). Po 53,5 mesiacoch (medián dĺžky sledovania) bol mOS 58,7 mesiacov v ribociklibovom ramene a 47,7 mesiacov v placebovej skupine; HR pre OS 0,798; 95 % CI (0,615 - 1,035). U postmenopauzálnych žien bol po 80 mesiacoch od randomizácie (medián dĺžky sledovania) mOS v ribociklibovom ramene 63,9 mesiacov oproti 51,4 mesiacom u pacientiek dostávajúcich PBO+LET; HR pre OS 0,76; CI 95 % (0,63 - 0,93; p = 0,008). Sumár výsledkov v populácii, ktorých bol úmysel liečiť (ITT) je uvedený nižšie (Tabuľka 6) [1, 52, 48].

Tabuľka 6: Výsledky v ukazovateli mortalita – OS

| | RIBO+NSAI+GOS (n = 248) | PBO+NSAI+GOS (n = 247) | RIBO+LET (n = 334) | PBO+LET (n = 334) |
|-----------------------------------|--|---------------------------|---|----------------------|
| | Pre- a perimenopauzálna pacientky (MONALEESA-7) | | Postmenopauzálna pacientky (MONALEESA-2) | |
| Medián dĺžky sledovania [mesiace] | 34,6 | | 80 | |
| Medián OS (95 % CI) [mesiace] | NS (NS - NS) | 40,7 (37,4 - NS) | 63,9 (52,4 - 71,0) | 51,4 (47,2 - 59,7) |
| Δ medián OS [mesiace] | NS | | 12,5 | |
| OS HR (95 % CI; p) | 0,70 (0,50 - 0,98) | | 0,76 (0,63 - 0,93; 0,008) | |
| Počet udalostí (%) | 61 (24,6) | 80 (32,4) | 181 (54,2) | 219 (65,6) |
| Medián dĺžky sledovania [mesiace] | 53,5 | | | |
| Medián OS (95 % CI) [mesiace] | 58,7 | 47,7 | | |
| Δ medián OS [mesiace] | 11 | | | |
| OS HR (95 % CI; p) | 0,798 (0,615 - 1,035) | | | |
| Počet udalostí (%) | 107 (43) | 120 (49) | | |

RIBO+NSAI+GOS – ribociklib + nesteroidný aromatázový inhibítor (letrozol alebo anastrozol) + goserelín, RIBO+LET – ribociklib + letrozol, PBO - placebo, NS - nestanoviteľný, CI – konfidenčný interval, HR – pomer rizík, p – p-hodnota

Zdroje: MONALEESA-7 [1, 32, 47, 48]; MONALEESA-2 [1, 52]

Morbidity (D0005, D0006, D0011)

Primárnym ukazovateľom klinického prínosu bol PFS [1]. Medián prežívania bez progresie (mPFS) bol v oboch sledovaných súboroch u pacientiek užívajúcich ribociklib výrazne predĺžený, u postmenopauzálnych žien aj so štatistickou signifikanciou. U pre- a perimenopauzálnych žien bol mPFS v ribociklibovom ramene 27,5 mesiacov a v placebovom ramene 13,8 mesiacov HR pre PFS 0,57; 95 % CI (0,44 – 0,74). U postmenopauzálnych pacientiek užívajúcich ribociklib bol mPFS 25,3 mesiacov a u pacientiek dostávajúcich placebo 16,0 mesiacov; HR pre PFS je 0,568 (0,4570 - 0,704; 9,63x10⁻⁸). Po výzve číslo 1 dodal DR výstupy najnovších analýz mPFS z oboch klinických štúdií. Po 53,5 mesačnom sledovaní pre- a perimenopauzálnych žien v MONALEESA-7 medián PFS – mesiacov u pacientiek užívajúcich RIBO+NSAI+GOS vs. mesiacov v placebo skupine. U postmenopauzálnych pacientiek zúčastnených v klinickej štúdiu MONALEESA-2 bol po mediánovej dĺžke sledovania približne 80 mesiacov mPFS v ribociklibovom ramene mesiacov a v PBO+LET ramene mesiacov. Sumár výsledkov v populácii, ktorých bol úmysel liečiť (ITT) je uvedený nižšie (Tabuľka 7) [1, 51, 50, 53].

Tabuľka 7: Výsledky v ukazovateli morbidita – PFS

| | RIBO+NSAI+GOS (n = 248) | PBO+NSAI+GOS (n = 247) | RIBO+LET (n = 334) | PBO+LET (n = 334) |
|-----------------------------------|--|---------------------------|--|----------------------|
| | Pre- a perimenopauzálna pacientky (MONALEESA-7) | | Postmenopauzálna pacientky (MONALEESA-2) | |
| Medián dĺžky sledovania [mesiace] | 19,2 | | 26,4 | |
| Medián PFS (95 % CI) [mesiace] | 27,5 (19,1 - ND) | 13,8 (12,6 - 17,4) | 25,3 (23,0 - 30,3) | 16,0 (13,4 - 18,2) |
| Δ medián PFS [mesiace] | 13,7 | | 9,3 | |
| PFS HR (95 % CI; p) | 0,57 (0,44 - 0,74) | | 0,568 (0,4570 - 0,704; 9,63x10 ⁻⁸) | |
| Počet udalostí (%) | 92 (37,1) | 132 (53,4) | 140 (41,9) | 205 (61,4) |
| Medián dĺžky sledovania [mesiace] | 53,5 [†] | | | |
| Medián PFS (95 % CI) [mesiace] | | | | |
| Δ medián PFS [mesiace] | | | | |
| PFS HR (95 % CI; p) | | | | |
| Počet udalostí (%) | | | | |

RIBO+NSAI+GOS – ribociklib + nesteroidný aromatázový inhibítor (letrozol alebo anastrozol) + goserelín, RIBO+LET – ribociklib + letrozol, ND – nedeterminovaný, PBO - placebo, CI – konfidenčný interval, HR – pomer rizík, p – p-hodnota,

[†]Odpoveď na výzvu číslo 1 od DR zo dňa 16.10.2022.

Zdroje: MONALEESA-7 [1, 50, 53]; MONALEESA-2 [1, 51]

Medzi sekundárne ukazovatele morbidity bola zaradená miera celkovej odpovede (ORR) v populácii pacientiek s merateľným ochorením, rovnako bol tento ukazovateľ stanovený aj pre celý sledovaný súbor pacientiek. Miera celkovej odpovede (Tabuľka 8) bola u pre- a perimenopauzálnych žien (medián dĺžky sledovania 19,2 mesiacov, [50]) a postmenopauzálnych žien (medián dĺžky sledovania 26,4 mesiacov, [51]), ktoré dostávali ribociklib (39,1 % a 42,5 %) lepšia ako v spárovaných placebo skupinách (29,1 % a 28,7 %). U postmenopauzálnych žien bol rozdiel

charakterizovaný štatistickou signifikanciou $p < 0,001$; u pre- a perimenopauzálnych žien štatistická signifikancia nebola vyjadrená [1, 32, 51].

Tabuľka 8: Výsledky v ukazovateli morbidita – ORR

| | RIBO+NSAI+GOS (%, 95 % CI) | PBO+NSAI+GOS (%, 95 % CI) | p-hodnota |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|-------------------------|
| | Pre- a perimenopauzálna pacientky (MONALEESA-7) | | |
| Analýza celého súboru | n = 248 | n = 247 | |
| Miera celkovej odpovede (ORR) | 39,1 (33,0 – 45,2) | 29,1 (23,5 – 34,8) | |
| Pacientky s merateľným ochorením | n = 192 | n = 199 | |
| Miera celkovej odpovede | 50,5 (43,4 – 57,6) | 36,2 (29,5 – 42,9) | |
| | RIBO+LET (%, 95 % CI) | PBO+LET (%, 95 % CI) | p-hodnota |
| | Postmenopauzálna pacientky (MONALEESA-2) | | |
| Analýza celého súboru | n = 334 | n = 334 | |
| Miera celkovej odpovede | 42,5 (37,2 – 47,8) | 28,7 (23,9 – 33,6) | 9,18 x 10 ⁻⁵ |
| Pacientky s merateľným ochorením | n = 257 | n = 245 | |
| Miera celkovej odpovede | 54,5 (48,4 – 60,6) | 38,8 (32,7 – 44,9) | 2,54 x 10 ⁻⁴ |

p-hodnoty sú získané z jednostranného Cochranovho-Mantenovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu

RIBO+NSAI+GOS – ribociklib + nesteroidný aromatázový inhibítor (letrozol alebo anastrozol) + goserelín, RIBO+LET – ribociklib + letrozol, PBO - placebo, CI – konfidenčný interval, ORR – miera celkovej odpovede

Zdroje: MONALEESA-7 [1, 32]; MONALEESA-2 [1, 32, 51]

Kvalita života (D0012, D0013)

Ukazovatele kvality života, fungovania, symptómov ochorenia a vedľajších účinkov súvisiacich s liečbou boli hodnotené pomocou základných dotazníkov kvality života Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (EORTC QLQ-C30; v3.0) a dotazníka špecifického pre rakovinu prsníka (EORTC QLQ-BR23; v1.0). Pacientky boli požiadané, aby vyplnili oba dotazníky na začiatku každej návštevy pri skríningu, každých 8 týždňov počas prvých 18 mesiacov, potom každých 12 týždňov až do progresie ochorenia, smrti, straty pacientky zo sledovania alebo stiahnutia informovaného súhlasu pacientky, či prerušenia liečby. Po progresii pacientky dotazník nevyplňali.

- **pre- a perimenopauzálna pacientky**

Nezmenenú úroveň kvality života spojenú so zdravím (HRQoL) pocítovali pacientky v ribociklibovom ramene v priemere o 10 mesiacov dlhšie ako pacientky dostávajúce PBO+NSAI+GOS (medián 34,2 vs. 23,3 mesiacov). Lepšie výsledky v prípade ďalších dôležitých symptómov (únava, bolesť) boli rovnako zaznamenané u pacientiek, ktoré dostávali RIBO+NSAI+GOS [49].

- **postmenopauzálna pacientky**

Počas liečby sa celkové skóre HRQoL (so zdravím spojená kvalita života) udržiavalo v oboch ramenách na podobných hodnotách. Rozdiely v HRQoL medzi ramenami boli menšie ako minimálne klinicky významné zmeny (5 - 10 bodov). V prípade dôležitých symptómov ochorenia (únava, nevoľnosť a vracanie) neboli zaznamenané štatisticky významné zmeny. Klinicky významné zlepšenie v skóre bolesti (> 5 bodov) bolo zaznamenané u pacientiek, ktoré dostávali kombináciu RIBO+LET [1, 54].

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 kombinácie RIBO+LET oproti monoterapii letrozolom (PBO+LET) a RIBO+NSAI+GOS oproti PBO+NSAI+GOS bola analyzovaná v klinických štúdiách MONALEESA-2 a MONALEESA-7. Obe štúdie sú opísané v podkapitole 4.2.2.

MONALEESA-2

Bezpečnosť bola analyzovaná v analýze k 29. januáru 2016 [1, 46] a k 2. januáru 2017 [51] u 334 pacientiek liečených kombináciou RIBO+LET a u 330 pacientiek liečených kombináciou PBO+LET. Medián sledovania od randomizácie po prvú analýzu bol 15,3 mesiacov [1, 46] a po druhú analýzu 26,4 mesiacov [1, 51]. DR v žiadosti uviedol dáta z prvej v poradí. V podkapitole 4.3.3 uvádzame výsledky druhej analýzy. Do analýzy boli použité dáta od pacientiek, ktoré dostali aspoň jednu dávku stanoveného liečebného režimu a podstúpili aspoň jedno hodnotenie bezpečnosti [46].

MONALEESA-7

Bezpečnosť bola analyzovaná v analýze k 20. augustu 2017; medián sledovania od randomizácie = 19,2 mesiacov [50] a analýze k 30. novembru 2018; medián sledovania od randomizácie = 34,6 mesiacov [47] a v dodatočnej analýze ku 29. júnu 2020 s mediánom dĺžky sledovania 53,5 mesiacov [48]. DR v žiadosti neuviedol žiadny sumár bezpečnosti. V hodnotení uvádzame výsledky z analýzy s mediánom sledovania 19,2 mesiacov [50]. Uvedené nežiaduce účinky sú rozdelené podľa závažnosti a % výskytu u pacientiek v ribociklibovom (+ NSAI/tamoxifén + GOS) a placebovom ramene (+ NSAI/tamoxifén + GOS), tabuľka sumarizujúca nežiaduce účinky v podskupine pacientiek, ktoré užívali RIBO+NSAI+GOS alebo PBO+NSAI+GOS nie je dostupná.

4.3.3. Výsledky

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Zo všetkých nežiaducich účinkov sa u postmenopauzálnych pacientiek v ribociklibovom ramene najčastejšie vyskytovala neutropénia (76,9 %), nevoľnosť (53,3 %) a únava (41,3 %) a v placebo skupine stuhnutie kĺbov (32,7 %), únava (32,4 %) a nevoľnosť (30,6 %; Tabuľka 9). U pre- a perimenopauzálnych pacientiek sa v ribociklibovom ramene najčastejšie vyskytovala neutropénia (75,8 %), zároveň pacientky najčastejšie pociťovali návaly tepla (34,0 %) a nevoľnosť (31,6 %). V placebo skupine boli najčastejšími nežiaducimi účinkami návaly tepla (33,5 %), stuhnutosť kĺbov (27,3 %) a únava (24,6 %; Tabuľka 9). Závažné nežiaduce účinky stupňa 3 a 4 boli častejšie u pacientiek, ktoré dostávali v liečebnej kombinácii ribociklib. Závažné nežiaduce účinky vyskytujúce sa vo viac ako 5 % prípadov boli u pre- a perimenopauzálnych aj postmenopauzálnych pacientiek neutropénia, leukopénia a abnormality vo výsledkoch pečeňových testov, u pre- a perimenopauzálnych pacientiek išlo o zvýšené hladiny enzýmu aspartátaminotransferáza (AST; Tabuľka 10) [51, 50].

Najčastejším dôvodom pre ukončenie liečby bola progresia ochorenia. U postmenopauzálnych pacientiek dostávajúcich kombináciu RIBO+LET išlo o 26 % prípadov, a u 43,7 % pacientiek dostávajúcich kombináciu PBO+LET. Ďalej to bol výskyt nežiaducich účinkov (7,5 % v ribociklibovom ramene a 2,1 % v placebo ramene), ale aj odstúpenie od liečby na základe rozhodnutia pacienta resp. lekára (6,6 % v ribociklibovom ramene a 7,8 % v placebo ramene). V ribociklibovej skupine došlo k prerušeniu dávky ribociklibu u 257 pacientiek (76,9 %) a letrozolu u 132 pacientiek (39,5 %). Naopak, v placebovej skupine bola prerušená dávka placeba 134 pacientkám (40,6 %) a letrozolu 107 pacientkám (32,4 %). K zníženiu dávky došlo u 53,9 % pacientiek v skupine s ribociklibom a u 7,0 % pacientiek v skupine s placebom, najčastejšie pre nežiaduce udalosti (u 169 [50,6 %] a 14 [4,2 %] pacientiek). Najčastejšou nežiaducou udalosťou, ktorá viedla k zníženiu dávky, bola neutropénia (u 104 pacientov dostávajúcich ribociklib a u žiadneho pacienta dostávajúceho placebo) [46].

Najčastejším dôvodom ukončenia liečby u pre- a perimenopauzálnych pacientiek bola progresia ochorenia u 122 (36 %) z 335 pacientiek v skupine s ribociklibom a u 174 (52 %) z 337 pacientiek v skupine s placebom; rozhodnutie pacienta/lekára u 22 (7 %) a 27 (8 %) pacientiek a nežiaduce udalosti u 12 (4 %) a 10 (3 %) pacientiek v ribociklibovom a placebovom ramene. K prerušeniu dávky ribociklibu alebo placeba došlo u 255 (77 %) z 333 pacientiek dostávajúcich ribociklib, a u 126 (38 %) z 335 pacientiek, ktoré dostávali placebo. K zníženiu dávky ribociklibu alebo placeba došlo u 117 (35 %) pacientiek, ktoré dostávali ribociklib, a u 21 (6 %) pacientiek, ktoré dostávali placebo, najčastejšie z dôvodu nežiaducich účinkov (u 104 [31 %] a 17 [5 %] pacientiek) [50].

Tabuľka 9: Sumár nežiaducich účinkov s výskytom nad 20 resp. 15 %

| Nežiaduce účinky (%) Všetky stupne závažnosti (> 20 %) | RIBO+LET n = 334 | PBO+LET n = 334 | Nežiaduce účinky (%) Všetky stupne závažnosti (> 15 %) | RIBO+NSAI/ tamoxifén+GOS n = 335 | PBO+NSAI/ tamoxifén+GOS n = 337 |
|---|---|--------------------|---|--|---------------------------------------|
| | Postmenopauzálna pacientky (MONALEESA-2) | | | Pre- a perimenopauzálna pacientky (MONALEESA-7) | |
| Neutropénia | 257 (76,9) | 19 (5,8) | Neutropénia | 254 (75,8) | 26 (7,7) |
| Nevôľnosť | 178 (53,3) | 101 (30,6) | Nevôľnosť | 106 (31,6) | 66 (19,6) |
| Únava | 138 (41,3) | 107 (32,4) | Únava | 79 (23,9) | 83 (24,6) |
| Hnačka | 128 (38,3) | 81 (24,5) | Hnačka | 68 (20,3) | 6 (1,8) |
| Alopécia | 115 (34,4) | 53 (16,1) | Alopécia | 63 (18,8) | 39 (11,6) |
| Zvracanie | 112 (33,5) | 55 (16,7) | Zvracanie | 64 (19,1) | 56 (16,6) |
| Stuhnutie kĺbov | 111 (33,2) | 108 (32,7) | Stuhnutie kĺbov | 100 (29,8) | 92 (27,3) |
| Leukopénia | 110 (32,9) | 15 (4,5) | Leukopénia | 105 (31,3) | 19 (5,6) |
| Zápcha | 93 (27,8) | 71 (21,5) | Zápcha | 55 (16,4) | 42 (12,5) |
| Bolesť hlavy | 90 (26,9) | 69 (20,9) | Bolesť hlavy | 77 (23) | 82 (24,3) |
| Návaly tepla | 82 (24,6) | 84 (25,5) | Návaly tepla | 114 (34,0) | 113 (33,5) |
| Bolesť chrbta | 81 (24,3) | 67 (20,3) | Bolesť chrbta | 60 (17,9) | 65 (19,3) |
| Kašeľ | 77 (23,1) | 70 (21,2) | Kašeľ | 50 (15) | 39 (11,6) |
| Vyrážka | 74 (22,2) | 29 (8,8) | | | |
| Anémia | 71 (21,3) | 19 (5,8) | Anémia | 70 (20,9) | 34 (1) |
| Znížený apetít | 69 (20,7) | 52 (15,8) | | | |
| Abnormality vo funkčných pečeňových testoch | 67 (20,1) | 21 (6,4) | | | |

RIBO+NSAI/tamoxifén+GOS – ribociklib + nesteroidný aromatázový inhibítor (letrozol alebo anastrozol)/tamoxifén + goserelín, RIBO+LET – ribociklib + letrozol, PBO - placebo
Zdroj: MONALEESA-2 [51]; MONALEESA-7 [50]

Tabuľka 10: Sumár najčastejších nežiaducich účinkov stupňa 3 a 4

| Nežiaduce účinky (%) Stupeň 3,4 (> 5 %) | RIBO+LET n = 334 | PBO+LET n = 334 | Nežiaduce účinky (%) Stupeň 3,4 (> 5 %) | RIBO+NSAI/ tamoxifén+GOS n = 335 | RIBO+NSAI/tamoxifén +GOS n = 337 |
|---|---|--------------------|--|--|--|
| | Postmenopauzálna pacientky (MONALEESA-2) | | | Pre- a perimenopauzálna pacientky (MONALEESA-7) | |
| Neutropénia | 208 (62) | 4 (1,2) | Neutropénia | 203 (60,5) | 12 (3,6) |
| Leukopénia | 71 (21,3) | 3 (0,9) | Leukopénia | 48 (14,3) | 4 (1,2) |
| Abnormality vo funkčných pečeňových testoch | 34 (10,2) | 8 (2,4) | ↑ ALT | 12 (5) | 2 (1) |

RIBO+NSAI/tamoxifén+GOS – ribociklib + nesteroidný aromatázový inhibítor (letrozol alebo anastrozol)/tamoxifén + goserelín, RIBO+LET – ribociklib + letrozol, PBO - placebo
Zdroj: MONALEESA-2 [51]; MONALEESA-7 [50]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [32]

Liečbu liekom Kisqali má začať lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorovej liečby. Užíva sa raz denne v dávke 600 mg po dobu 21 dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby. Tablety sa užívajú s jedlom alebo bez jedla. Majú sa prehltnúť celé a nemajú sa žuvať, drviť alebo deliť pred prehĺtnutím. Kisqali sa má používať spolu s 2,5 mg letrozolu alebo iného inhibítora aromatázy (s 1 mg anastrozolu). Keď sa Kisqali používa v kombinácii s inhibítorom aromatázy, inhibítor aromatázy sa má užívať perorálne raz denne nepretržite počas 28-dňového cyklu. Údaje z klinickej štúdie u pacientiek s karcinómom prsníka a populačná farmakokinetická analýza ukázali, že medzi ribociklibom a letrozolom nie je žiadna lieková interakcia po súbežnom podaní týchto liekov. Upre- a perimenopauzálnych žien sa pre supresiu tvorby pohlavných hormónov využíva napr. subkutánne podávaný goserelín (každých 28 dní).

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotný spôsob podávania liečiva bol spojený s vážnymi rizikami pre pacienta, alebo že by si podávanie zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie.

Ribociklib je primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4. Preto lieky, ktoré môžu ovplyvniť aktivitu enzýmu CYP3A4, môžu zmeniť farmakokinetiku ribociklibu. Pacientky je potrebné informovať, aby sa vyhli grepu alebo grepovému džúsu. Je o nich známe, že inhibujú enzýmy cytochrómu CYP3A4 a môžu zvýšiť expozíciu ribociklibu.

Liečba je riziková z hľadiska potenciálnych chýb v dennom užívaní tabliet v domácom prostredí (v štandardnom dávkovaní je potrebné naraz užiť 3 tablety), obzvlášť v kombinácii s nežiadúcimi účinkami, ako sú nevoľnosť a zvracanie. Ak pacientka po užití dávky vracia alebo dávku vynechá, nemá užiť v ten istý deň dodatočnú dávku. Nasledujúca predpísaná dávka sa má užiť vo zvyčajnom čase.

Liečba závažných alebo netolerovateľných nežiaducich reakcií si môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby, zníženie dávky (na 400 alebo 200 mg/deň) alebo ukončenie liečby liekom Kisqali. Pred začatím liečby liekom Kisqali:

- je potrebné vyšetriť krvný obraz – po začatí liečby sa má kompletný krvný obraz sledovať každé 2 týždne počas prvých 2 cyklov, na začiatku každého cyklu počas nasledujúcich 4 cyklov a potom podľa klinickej potreby.
- majú pacientky podstúpiť funkčné vyšetrenie pečene – po začatí liečby sa majú testy funkcie pečene urobiť každé 2 týždne počas prvých 2 cyklov, na začiatku každého cyklu počas nasledujúcich 4 cyklov a potom podľa klinickej potreby. V prípade zistených abnormalít je potrebné častejšie sledovanie.
- je potrebné urobiť EKG vyšetrenie – po začatí liečby sa má EKG opakovať približne na 14. deň prvého cyklu a na začiatku druhého cyklu a potom podľa klinickej potreby. V prípade predĺženia QTcF počas liečby sa odporúča častejšie sledovanie EKG.

Vzhľadom na variabilitu medzi pacientkami odporúčaná úprava dávky nemusí byť optimálna u všetkých pacientiek

- U pacientiek s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U pacientiek s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča začiatková dávka 200 mg. Kisqali sa neskúmala u pacientiek s rakovinou prsníka s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Odhaduje sa, že odporúčaná začiatková dávka 200 mg pre pacientky s ťažkou poruchou funkcie obličiek bude mať za následok približne o 45% nižšiu expozíciu v porovnaní so štandardnou začiatkovou dávkou u pacientiek s normálnou funkciou obličiek. Účinnosť pri tejto začiatkovej dávke sa neskúmala. Opatrnosť je potrebná u pacientiek s ťažkou poruchou funkcie obličiek s dôkladným sledovaním prejavov toxicity. Bezpečnostný profil bol vo všeobecnosti zhodný vo všetkých kohortách definovaných podľa funkcie obličiek.
- U pacientiek s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky. U pacientiek so stredne ťažkou (trieda B podľa Childa-Pugha) a ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) sa môže zvýšiť (menej ako 2-násobne) expozícia ribociklibu a odporúča sa začiatková dávka 400 mg Kisqali raz denne.
- Bezpečnosť a účinnosť lieku Kisqali u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.
- U pacientiek starších ako 65 rokov nie je potrebná úprava dávky. Zo všetkých pacientiek, ktoré dostali Kisqali v štúdiách MONALEESA-2 a MONALEESA-3, bol reprezentatívny podiel pacientiek vo veku ≥ 65 a ≥ 75 rokov. Nepozorovali sa žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti a účinnosti Kisqali medzi týmito pacientkami a mladšími pacientkami.

ILD/pneumonitída bola hlásená pri inhibítoroch CDK4/6 vrátane Kisqali. V klinických štúdiách fázy III (MONALEESA-2, MONALEESA-7 a MONALEESA-3) bola ILD hlásená v skupine liečenej liekom Kisqali (akýkoľvek stupeň 0,3 %, vrátane 0,1 % stupeň 3), bez prípadov v skupine liečenej placebom. Pneumonitída (akýkoľvek stupeň 0,6 % oproti 0,4 %) bola hlásená v skupine liečenej liekom Kisqali aj v skupine placebo, v uvedenom poradí, bez udalostí stupeň 3 alebo stupeň 4 v oboch liečených skupinách. Na základe závažnosti ILD/pneumonitídy, ktorá môže byť fatálna, môže byť potrebné prerušenie dávkovania, zníženie dávky alebo ukončenie liečby s liekom Kisqali. U pacientov je potrebné sledovať pľúcne príznaky svedčiace o ILD/pneumonitíde, ktoré môžu zahŕňať hypoxiu, kašeľ a dýchavičnosť a dávka sa má upraviť.

Pri liečbe s Kisqali bola hlásená toxická epidermálna nekrolýza (TEN). Ak sa objavia prejavy a príznaky poukazujúce na závažné kožné reakcie (napr. progresívne rozšírené kožné vyrážky, často s pluzgiermi alebo léziami na slizniciach), Kisqali sa má okamžite vysadiť.

Ženy vo fertílno m veku majú byť poučené, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby liekom Kisqali a počas minimálne 21 dní po užití poslednej dávky.

Kisqali obsahuje sójový lecitín. Pacienti, ktorí sú precitlivení na arašidy alebo sóju, nesmú užívať Kisqali.

K dispozícii sú iba obmedzené skúsenosti s hlásenými prípadmi predávkovania liekom Kisqali. V prípade predávkovania sa môžu vyskytnúť symptómy ako nauzea a vracanie. Okrem toho sa môžu vyskytnúť hematologická toxicita (napr. neutropénia, trombocytopenia) a prípadné predĺženie QTc. Vo všetkých prípadoch predávkovania sa má začať podľa potreby všeobecná podporná liečba.

U goserelínu bolo hlásené poranenie v mieste podania injekcie, zahŕňajúce prípady bolesti, hematómu, krvácania a cievneho poranenia. Postihnutých pacientov je potrebné sledovať pre prejavy a príznaky abdominálneho krvácania. Vo veľmi zriedkavých prípadoch chyba podania viedla k vaskulárnemu poraneniu a hemoragickému šoku, ktorý vyžadoval transfúzie krvi a chirurgický zákrok. Mimoriadna opatrnosť je potrebná pri podaní pacientom s nízkym BMI a/alebo pacientom užívajúcim celú dávku antikoagulačného lieku [44].

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Pridanie ribociklibu ku aromatázovým inhibítorm u pacientiek s HR+/HER2- metastatickým BC preukázalo v klinických štúdiách MONALEESA-2 a -7 významné prínosy v klinicky relevantných ukazovateľoch. Pacientky užívajúce ribociklib v kombinácii s LET alebo NSAI+GOS dosiahli lepšie výsledky v OS a PFS ako tie, ktoré užívali placebo. U postmenopauzálnych pacientiek boli tieto rozdiely štatisticky významné v oboch ukazovateľoch. U pre- a perimenopauzálnych žien užívajúcich RIBO+NSAI+GOS sa jednalo o štatisticky významné zlepšenie v ukazovateli PFS, v ukazovateli OS nebol rozdiel medzi intervenciou a komparátorom štatisticky signifikantný.

Pri porovnaní najnovších výsledkov s tými skoršie publikovanými došlo k preukázateľnému **■** v klinickom prínose liečebnej kombinácie RIBO+NSAI+GOS oproti placebo v ukazovateľoch OS a PFS pri liečbe pre- a perimenopauzálnych pacientiek. V MONALEESA-7 bol pri 34,6-mesačnom mediánovom sledovaní **mOS** u ribociklibového ramena nestanoviteľný a u pacientiek dostávajúcich PBO+NSAI+GOS **40,7 mesiacov**; HR pre OS je **0,70; CI 95 % (0,50 - 0,98)**. Dáta však sú nezrelé a spojené s neistotou. Pri mediáne dĺžky sledovania 53,5 mesiacov bol **mOS 58,7 mesiacov** u pacientiek dostávajúcich RIBO+NSAI+GOS vs. **47,7 mesiacov** v placebo skupine; **HR pre OS 0,798; 95% CI (0,615 - 1,035)** rozdiel nie je štatisticky signifikantný. PFS bol v klinickej štúdii MONALEESA-7 hodnotený po 19,2-mesačnom mediáne sledovania. U pre- a perimenopauzálnych pacientiek užívajúcich RIBO+NSAI+GOS bol **mPFS 27,5 mesiacov** a **13,8 mesiacov** u pre- a perimenopauzálnych pacientiek užívajúcich PBO+NSAI+GOS; **HR pre PFS 0,57; 95 % CI (0,44 - 0,74)**. Najnovšie výsledky analýzy PFS boli doplnené DR po výzve na opravu č. 1. Po 53,5-mesačnom mediánovom sledovaní bol mPFS u pre- a perimenopauzálnych pacientiek v ribociklibovom ramene **■ mesiacov** oproti **■ mesiacom** u pacientiek užívajúcich placebo; **HR pre PFS ■**.

U postmenopauzálnych pacientiek v klinickej štúdii MONALEESA-2 bolo celkové prežívanie analyzované po mediánovej dĺžke sledovania 80 mesiacov. V ribociklibovom ramene bol **mOS 63,9 mesiacov** vs. **51,4 mesiacov** v placebo skupine; **HR pre OS 0,76; 95 % CI (0,63 - 0,93; p = 0,008)**. Ukazovateľ morbidity - PFS bol u postmenopauzálnych pacientiek hodnotený po 26,4 mesiacoch (medián dĺžky sledovania). **mPFS** bol u pacientiek užívajúcich RIBO+LET **25,3 mesiacov** vs. **16,0 mesiacov** u postmenopauzálnych pacientiek v placebo skupine; **HR pre PFS 0,568; 95 % CI (0,4570 - 0,704; p < 0,0001)**. Rozdiel je štatisticky signifikantný. Najnovšie výsledky po 80-mesačnom sledovaní boli DR dodané v rámci odpovede na výzvu č. 1. U postmenopauzálnych pacientiek, ktoré

užívali liečebnú kombináciu RIBO+LET bol mPFS ■■■ mesiacov vs. ■■■ mesiacov v skupine pacientiek dostávajúcich PBO+LET; **HR pre PFS** ■■■.

Údaje o celkovej miere odpovede (ORR) pre- a perimenopauzálnych (39,1 % vs. 29,1 %; bez štatistickej významnosti) aj postmenopauzálnych pacientiek (42,5 % vs. 28,7 %; $p = 9,18 \times 10^{-5}$) na liečbu favorizujú ribociklib voči placebo.

Výrazné rozdiely v kvalite života u postmenopauzálnych pacientiek dostávajúcich PBO+LET a RIBO+LET neboli zaznamenané. Štatisticky významná bola redukcia bolesti (až o viac ako 5 bodov) v ribociklibovom ramene. Premenopauzálné ženy v ribociklibovom ramene pocítovali nezmenenú úroveň HRQoL v priemere o 10 mesiacov dlhšie ako pacientky dostávajúce PBO+NSAI+GOS. Lepšie výsledky v prípade ďalších dôležitých symptómov (únavu, bolesť) boli rovnako zaznamenané u pacientiek, ktoré dostávali RIBO+NSAI+GOS.

Z dôvodu nežiaducich účinkov došlo u približne 50 % postmenopauzálnych pacientiek v ribociklibovom ramene k zníženiu dávky ribociklibu (až v 61,5 % prípadov kvôli neutropénii) a u 35 % pre- a perimenopauzálnych pacientiek, ktoré dostávali ribociklib (v 31 % prípadov išlo o neutropéniu).

Nie je preukázaný štatisticky signifikantný rozdiel v účinnosti medzi CDK4/6 inhibítormi v žiadnej z NMA identifikovanej prehľadom literatúry [55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72]. Zároveň sme neidentifikovali relevantné rozdiely v dizajne ich registračných štúdií, ktoré by mohli viesť k rozdielnym výsledkom v klinickej účinnosti. Kvôli nedostatku priamych porovnaní naprieč CDK4/6 inhibítormi nie je možné vyhodnotiť, ktorý má lepšiu účinnosť v hodnotenej indikácii.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Randomizované kontrolované klinické štúdie **MONALEESA-2** a **-7** považujeme za vhodné pre analýzu prínosu kombinácií RIBO+LET alebo RIBO+NSAI+GOS oproti PBO+LET alebo PBO+NSAI+GOS u postmenopauzálnych a pre- a perimenopauzálnych žien s metastatickým HR+/HER2- BC. NICE vo svojej správe analyzovali riziko bias iba pri klinickej štúdii **MONALEESA-2**. V 1 zo siedmich aspektov bolo konštatované riziko bias ako nejasné, pri ostatných aspektoch ako nízke [38 (str. 510-511)]. Napriek dvojito-zaslepanej povahe vidí NICE riziko nezaslepenia pacientov a hodnotiacich lekárov z dôvodu častého výskytu neutropénie ako nežiaduceho účinku v ribociklibovom ramene (76,9 %) oproti placebo (5,8 %). Celkovo NICE konštatoval dobrú kvalitu dizajnu štúdie s nízkym celkovým rizikom bias. Rovnako ako pri štúdii **MONALEESA-2**, aj v štúdii **MONALEESA-7** je riziko nezaslepenia v dôsledku častej neutropénie v ribociklibovom ramene (77,9 %) oproti pacientkam dostávajúcim placebo (10,7 %) možným zdrojom bias.

Externá validita [40, 41]

Externú validitu štúdií považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovaným indikačným obmedzeniam úhrady v slovenskom kontexte.

Do štúdie **MONALEESA-2** boli zaradené postmenopauzálné pacientky a pacientky v premenopauzálnom veku s vyvolanou amenoreou trvajúcou aspoň 12 mesiacov. Na vyvolanie ovariálnej supresie však v tomto skúšaní nie je povolená liečba agonistom LHRH (napr. goserelínom alebo leuprolidom). Túto skutočnosť považujeme za nedostatok štúdie, nakoľko u mladých pacientiek je čoraz častejšou požiadavkou zachovanie fertility po absolvovaní protinádorovej liečby a práve LHRH analógy spôsobujú dočasné a reverzibilné obmedzenie funkcie ovárií [73]. Do štúdie **MONALEESA-7** boli zaradené pre- a perimenopauzálné pacientky. Na vyvolanie ovariálnej supresie bola v tomto skúšaní zahrnutá liečba agonistom LHRH – goserelínom. Tento postup je v súlade so žiadosťou DR – v predmetnej indikácii uvádza možnosť kombinácie endokrinnnej terapie s agonistom LHRH [1].

DR žiada o kategorizáciu lieku Kisqali, ktorý má byť indikovaný pacientkam s metastatickým HR+/HER2- BC (štádium IV). V štúdii **MONALEESA-2** boli do sledovaného súboru zaradené celkovo 4 pacientky s HR+/HER2- BC v III. štádiu (1 v ribociklibovej a 3 v placebo skupine) [46] a v štúdii **MONALEESA-7** celkovo 2 pacientky s BC v III. štádiu (1 v ribociklibovej a 1 v placebo skupine) [50]. Obe štúdie tak charakterizujú zväčša pacientky s metastatickým BC, čo je v súlade s požadovanou indikáciou. Do štúdie neboli zaradené slovenské pacientky. Sledovaný súbor pacientiek preto nemusí plne zodpovedať slovenskému kontextu.

V dôsledku exklúzných kritérií je možné, že časť pacientiek, ktoré by dostávali liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdií. Do klinických štúdií napríklad neboli zahrnuté pacientky s nádorovým ochorením diagnostikovaným do 3 rokov od randomizácie (okrem špecifikovaných výnimiek), pacientky s kardiovaskulárnym ochorením alebo históriou srdcovej dysfunkcie (bližšie špecifikované v kritériách pre zaradenie do štúdie). Do štúdie **MONALEESA-7** navyše neboli zaradené ani pacientky s metastázami v centrálnej nervovej sústave a tehotné a dojčiace ženy. Pred začiatkom štúdie **MONALEESA-2** bolo posúdených 958 pacientiek, či spĺňajú kritéria pre zaradenie do štúdie, 290 z nich bolo vylúčených (30 %) [51]. Pred začiatkom štúdie **MONALEESA-7** bolo posúdených 905 pacientiek, či spĺňajú kritéria pre zaradenie do štúdie, 233 z nich bolo vylúčených (25,7 %) [50].

V dôsledku inklúzných kritérií (ECOG skóre⁷ 0 – plne aktívny človek a 1 – aktívny človek s obmedzením fyzicky náročných aktivít) je možné, že populácia pacientiek zapojených do oboch štúdií nebude korešpondovať s reálnou klinickou praxou a môže sa stať, že liek bude predpisovaný pacientkam s horším celkovým telesným stavom (ako je ECOG skóre 0 a 1).

Ako komparátor bol v štúdií **MONALEESA-2** zvolený inhibítor aromatázy letrozol, ostatné aromatázové inhibítory (napr. anastrozol) neboli použité. Agentúra NICE akceptovala výber letrozolu ako reprezentatívneho inhibítora aromatázy, nakoľko DR považoval anastrozol a letrozol za rovnako účinné [38 (str. 9, 324)]. Ako komparátory boli v štúdií **MONALEESA-7** zvolené nesteroidné aromatázové inhibítory (letrozol a anastrozol) alebo tamoxifén. Zvolený komparátor „nesteroidné inhibítory aromatázy“ je vsúlade s požadovanou indikáciou, no okrem nesteroidných aromatázových inhibítorov existujú a v praxi sa využívajú aj iné (steroidné) aromatázové inhibítory napríklad exemestán.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nakoľko je odhadovaný dátum ukončenia štúdií MONALEESA-2 a -7 na konci augusta a septembra tohto roku, môžeme očakávať aktualizované výsledky.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO:

- Pridanie EORTC QLQ-BR23 dotazníka ako nástroj pre hodnotenie kvality života pacientov.

Nie je preukázaný štatisticky významný rozdiel v účinnosti medzi CDK4/6 inhibítormi v žiadnej z NMA identifikovanej prehľadom literatúry [55 – 72]. Ani po oslovení zdravotných poisťovní sa nám nepodarilo získať informáciu od najväčšej zdravotnej poisťovne, v akej miere sa CDK4/6 inhibítory schvaľujú na výnimku. Nebolo preto možné zhodnotiť, či sú predpisované rutinne a v dostatočnom zastúpení, aby sa dali považovať za komparátor.

Limitáciou je tiež vykonanie nestructúrovanej prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti u postmenopauzálnych pacientiek

| 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 komparátory? |

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

Kombinácia RIBO+LET preukázala klinický prínos voči štandardu liečby monoterapii letrozolom (+ ■■■ QALY), kategorizovanie lieku Kisqali by preto predstavovalo pokrok v prvolíniovej liečbe postmenopauzálnych žien s metastatickým HR+/HER2-BC.

Kisqali v kombinácii s inhibítorom aromatázy letrozolom pri požadovanej výške úhrady (■■■ € za balenie) spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. RIBO+LET dosahuje ICUR voči monoterapii letrozolom vo výške **52 843 €/1 QALY**, pričom prahová hodnota je **54 127,60 €/1 QALY**.

Výsledok nákladovej efektívnosti je spojený so stredne veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu nepočítania s postupným vyprchaním prínosu a z dôvodu nevhodného postupu pri počítaní kvality života po progresii. Vzhľadom na túto neistotu a s prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■■■ %, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ €.

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami zo štúdie MONALEESA-2 pri mediáne dĺžky sledovania 80 mesiacov (dáta k júnu 2021) [1]. Nakoľko v štúdiu MONALEESA-2 boli zapojené postmenopauzálnu pacientku, v rámci výzvy na opravu bol DR vyzvaný, aby doplnil ekonomický model s najnovšími dátami aj pre pre- a perimenopauzálnu pacientku zo štúdie MONALEESA-7. Nižšie hodnotíme farmako-ekonomiku dát z klinickej štúdie MONALEESA-2 pre postmenopauzálnu pacientku.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – bez progresie (PF), v progresii (PD) a smrť. Stav bez progresie je ďalej rozdelený na stav bez progresie s odpoveďou na liečbu (úplná alebo čiastočná) a stav bez progresie so stabilizovaným ochorením. Dĺžka jedného cyklu je 1 mesiac (30,44 dní). V rámci stavu bez progresie sú pacienti liečení monoterapiou letrozolu (ako zástupca skupiny aromatázových inhibítorov) alebo kombinovanou terapiou letrozolom a ribociklibom [1].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. Model obsahuje pre hodnotenie relevantný komparátor letrozol. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- PSM model je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach. DR do modelu použil najnovšie dáta pre OS a PFS z klinickej štúdie MONALEESA-2. Pri 80 mesačných dátach bolo pri OS doteraz

zaznamenaných 181 úmrtí v ramene ribociklib + letrozol (54,2 %) a 219 v letrozolovom ramene (65,6 %) [52]. Pri PFS bolo celkovo pozorovaných 463 udalostí.

- NICE akceptoval predloženie rozdielneho ekonomického modelu ako na Slovensku s odvolaním sa na nezrelosť dát (OS, PFS, TTD – v NICE dáta z januára 2017; medián dĺžky sledovania 26,4 mesiacov) [74].
- S ohľadom na nejasnosť prínosu použitia typu modelu ako v NICE a na dostupnosť zreých dát po viac ako 6-ročnom sledovaní pacientiek, **akceptujeme** štandardný typ modelu predložený na Slovensku.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatočný vek model predpokladá 62 rokov (prebrané zo štúdie MONALEESA-2) s modelovaním pre časový horizont 40 rokov (celoživotný) s diskontnou sadzbou 5 % pre prínosy aj náklady. Dĺžka jedného cyklu je 1 mesiac. Ribociklib v kombinácii s inhibítorom aromatázy je v požadovanej indikácii určený na liečbu žien. Táto skutočnosť je zohľadnená v modeli. Priemerná plocha tela bola 1,72 m² [1].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V klinickej štúdii MONALEESA-2 mala na začiatku štúdie približne polovica (44,2 %) zo všetkých pacientiek do 65 rokov vrátane (n = 295) [46]. Konkrétnejšie rozdelenie patientskej populácie podľa vekových skupín (napr. v rozmedzí 10 rokov) nie je špecifikované. V anglickom NICE hodnotení bolo vekovo špecifické rozdelenie doplnené DR [38, str. 509] a sledovaná populácia aj celoživotný časový horizont (40 rokov) boli akceptované. V slovenskom kontexte toto nastavenie rovnako akceptujeme.
- Použitá diskontácia vo výške 5 % je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- Neakceptujeme skutočnosť, že model nezohľadňuje všeobecnú mortalitu populácie správne (v modeli sa výsledky OS ťahajú z nesprávneho stĺpca, ktorý všeobecnú mortalitu nezohľadňuje). Po odstránení tohto nedostatku došlo k navýšeniu ICUR o 389 € / QALY.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

PSM model, ktorý DR predložil, obsahuje 3 zdravotné stavy (stav bez progresie, v progresii a smrť). Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie MONALEESA-2 pri 80 mesačnom sledovaní. DR vo FER uvádza, že do modelu vstupujú pravdepodobnosti výskytu nežiaducich účinkov z klinickej štúdie MONALEESA-2 (medián dĺžky sledovania je 15,3 mesiacov) podľa publikácie Hortobagyi a kol., 2018 [46] so stupňom závažnosti 3+, ktoré majú súvis s liečbou, pravdepodobne povedú k hospitalizácii a o ktorých sa dá predpokladať, že znižujú kvalitu života pacientiek [1].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **akceptujeme**, spôsob zapracovania nežiaducich účinkov, je však spojené s neistotou, keďže môže viesť k podhodnoteniu ich vplyvu. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Podiel pacientov, u ktorých sa vyskytol nežiadúci účinok vstupujúci do modelu sa nezhoduje s podielom v menovanej publikácii. Po e-mailovej komunikácii s požiadavkou na doplnenie zdrojov nežiaducich účinkov v modeli DR ozrejmil, že do modelu vstupujú údaje o nežiaducich účinkoch po mediánovej dĺžke sledovania 80 mesiacov (data cut-off jún 2021) [42, suppl. appendix], ktoré sú považované za s liečbou súvisiace, pravdepodobne budú viesť ku hospitalizácii alebo sa očakáva, že budú mať významný vplyv na kvalitu života (stupeň závažnosti nežiaducich účinkov 3+). V publikácii sú zahrnuté iba nežiaduce účinky s výskytom viac ako 15 % v aspoň jednom sledovanom ramene; z tohto dôvodu nie je % zastúpenie febrilnej neutropénie a pľúcnej embólie v článku spomenuté, avšak údajmi DR disponuje.
- V základnom scenári DR nezahrnul nežiaduce účinky stupňa 3+, ktoré sa vo veľkej miere vyskytli v ramene intervencie – neutropénia a leukopénia. Anglický NICE rovnako identifikoval túto skutočnosť; DR v odpovedi pre NICE argumentoval, že manažment neutropénie ako nežiaduceho účinku bol v klinickej štúdii riešený redukciou dávky nevyžadujúc tak dodatočné náklady zo zdrojov verejného zdravotného poistenia. Argumenty pre nezohľadnenie nákladov pri manažmente iných nežiaducich udalostí (napr. leukopénie) však DR neuviedol [38, str. 558-559]. V e-mailovej komunikácii sme žiadali DR o vysvetlenie nezahrnutia týchto najčastejších nežiaducich účinkov do modelu, v odpovedi stálo, že neutropénia je všeobecne nežiaducim účinkom pri liečbe CDK4/6 inhibítormi, je prechodná, reverzibilná a zriedka spojená s komplikáciami. Zároveň, vhodným krokom v manažmente je v súlade s SPC redukcia dávky. Oslovili sme aj klinického odborníka, aby nám potvrdil klinickú relevantnosť uvedených tvrdení. Ten so odôvodnením DR súhlasil, odpoveď preto **akceptujeme**.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Kaplan-Meierove dáta (KM) zo štúdie nie sú plne nahradené parametrizáciami, ale extrapolácie sú pridané ku KM dátam. Pri spojenom modelovaní sú KM krivky prežívania bez progresie extrapolované od 75. mesiaca, KM krivky celkového prežívania od 84. mesiaca a KM krivku pre zotrvanie na liečbe od 82. mesiaca [1].

Celkové prežívanie

Celkové prežívanie pre ribociklib + letrozol a samotný letrozol sa podľa základného scenára, ktorý DR predložil, stanovilo použitím dát z KM do 84. mesiaca získaných zo štúdie MONALEESA-2 (údaje k júnu 2021, medián dĺžky sledovania 80 mesiacov) a od mesiaca 84 boli údaje OS založené na extrapolácii KM krivky pomocou parametrickej funkcie. Pre obe ramená bola parametrizácia kriviek modelovaná osobitne. DR výber loglogistickej parametrickej funkcie odôvodňuje vhodnou klinickou plauzibilitou odhadov a na základe zodpovedania vybranej parametrickej funkcie údajom z klinickej štúdie. Na základe AIC a BIC kritérií vychádza loglogistická funkcia v oboch ramenách ako najpriaznivejšia. Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii viď Tabuľka 11.

Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS

| Letrozol + ribociklib | | | Letrozol | | |
|-----------------------|-----|-----|--------------------|-----|-----|
| Distribúcia | AIC | BIC | Distribúcia | AIC | BIC |
| Loglogistic | | | Loglogistic | | |
| Spline 2 knot | | | Gamma | | |
| Gamma | | | Generalised gamma | | |
| Spline 3 knot | | | Spline 1 knot | | |
| Weibull | | | Weibull | | |
| Spline 4 knot | | | Spline 2 knot | | |
| Generalised Gamma | | | Spline 4 knot | | |
| Spline 1 knot | | | Spline 3 knot | | |
| Spline 5 knot | | | Spline 5 knot | | |
| Gompertz | | | Lognormal | | |
| Lognormal | | | Gompertz | | |
| Exponential | | | Exponential | | |

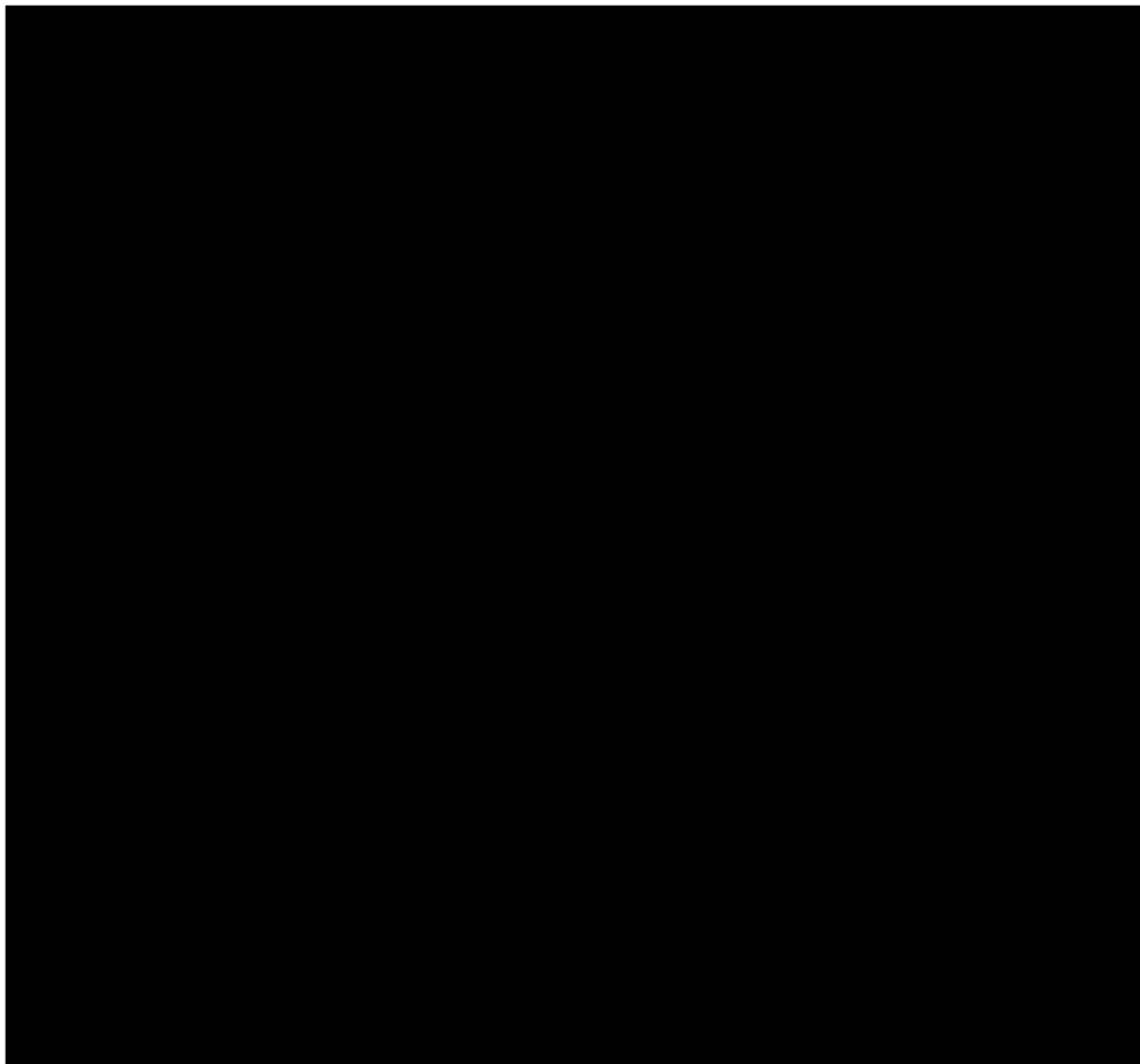
Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber loglogistickej funkcie pre obe sledované ramená **akceptujeme**. Na základe vizuálnej inšpekcie, zvolených informačných kritérií a klinickej plauzability má loglogistická funkcia potenciál byť najvhodnejšou parametrizáciou (Obrázok 3a a b).

Neakceptujeme použitie kombinácie dát získaných z K-M kriviek z klinickej štúdie MONALEESA-2 a dát získaných ich extrapoláciou. Preferujeme použitie čisto parametrickeho modelu. Určenie vhodného zlomu, v ktorom sa spájajú K-M dáta s tými extrapolovanými je neisté, keďže počet pacientov na konci K-M dát je zvyčajne nízky a výsledky na konci krivky tak môžu byť nespoľahlivé, čo môže zvyšovať neistotu pri ich extrapolácii. Zmena nastavenia na použitie parametrizovaných dát zvýšila ICUR o 680 € z pôvodných ■■■ € na ■■■ €.

Obrázok 3: Prehľad parametrizácii pre ukazovateľ OS v NIHO nastavení



Zdroj: NIHO spracovanie podľa [1]

Prežívanie bez progresie

Pri prežívaní bez progresie DR v základnom scenári zvolil osobitné modelovanie parametrizácie kriviek pre oba liečebné režimy (ribociklib + letrozol a letrozol) pomocou lognormálnej funkcie. Pri zohľadnení AIC a BIC kritérií vychádza lognormálna funkcia pre liečebnú kombináciu letrozol + ribociklib najpriaznivejšie, rovnako ako pri letrozole z pohľadu BIC informačného kritéria, pri AIC kritériu je lognormálna funkcia druhá najvhodnejšia (Tabuľka 12).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

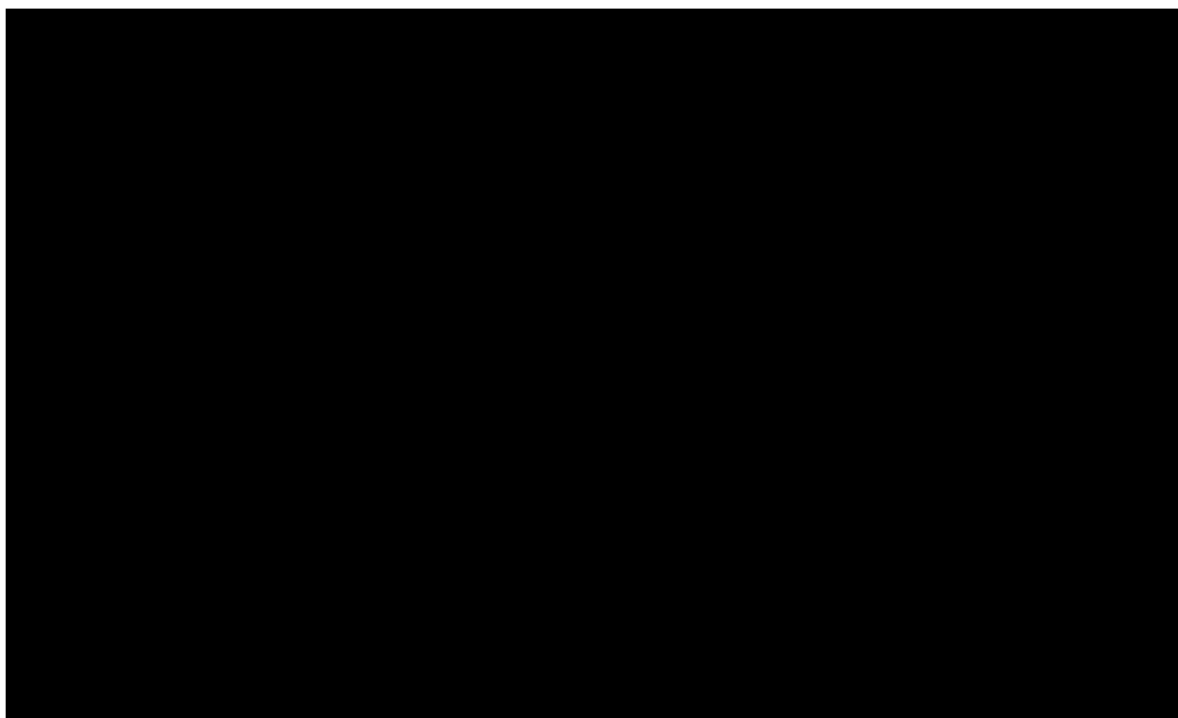
Výber lognormálnej funkcie pre obe ramená **neakceptujeme**. Na základe vizuálnej plauzability považujeme za vhodnejšiu parametrizáciu pomocou funkcie generalizovaná gama. Rovnako ako pri OS, aj pri modelovaní PFS DR v základnom scenári použil zmiešané dáta. Toto nastavenie z vyššie uvedených dôvodov **neakceptujeme**. Zmena na parametrický model zvyšuje ICUR o 760 €. Zmena z lognormálnej funkcie na generalizovanú gamu zvyšuje ICUR o 4,4-tisíc €. Grafické porovnanie je k dispozícii na obrázku nižšie (Obrázok 4a – d).

Tabuľka 12: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS

| Letrozol + ribociklib | | | Letrozol | | |
|--------------------------|-----|-----|--------------------------|-----|-----|
| Distribúcia | AIC | BIC | Distribúcia | AIC | BIC |
| Lognormal | | | Spline 5 knot | | |
| Generalised gamma | | | Lognormal | | |
| Loglogistic | | | Generalised gamma | | |
| Spline 1 knot | | | Spline 3 knot | | |
| Gompertz | | | Spline 4 knot | | |
| Exponential | | | Loglogistic | | |
| Spline 2 knot | | | Spline 1 knot | | |
| Spline 3 knot | | | Spline 2 knot | | |
| Weibull | | | Gompertz | | |
| Gamma | | | Exponential | | |
| Spline 4 knot | | | Weibull | | |
| Spline 5 knot | | | Gamma | | |

Zdroj: [1]

Obrázok 4: Prehľad parametrizácii pre ukazovateľ PFS v NIHO nastavení



Zdroj: NIHO spracovanie podľa [1]

Dĺžka zotrvania na liečbe (z angl. time to treatment discontinuation, TTD)

Dĺžka zotrvania na liečbe je modelovaná s použitím údajov zo štúdie MONALEESA-2 (údaje k júnu 2021). Na odhad krivky pre TTD bola v ramene ribociklib + letrozol v základnom scenári použitá, podľa DR najvhodnejšia, Weibullova funkcia. Podľa BIC kritéria je Weibullova funkcia 1. najvhodnejšia, podľa AIC tretia v poradí. Do modelu v základnom scenári vstupujú zmiešané dáta – do 82. mesiaca KM dáta s následnou extrapoláciou pomocou Weibullovej funkcie. Dĺžka zotrvania na liečbe je modelovaná iba pre intervenciu.

Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli TTD

| Letrozol + ribociklib | | |
|-----------------------|-----|-----|
| Distribúcia | AIC | BIC |
| Spline 1 knot | | |
| Generalised gamma | | |
| Weibull | | |
| Spline 2 knot | | |
| Spline 3 knot | | |
| Gamma | | |
| Gompertz | | |
| Spline 4 knot | | |
| Spline 5 knot | | |
| Loglogistic | | |
| Lognormal | | |
| Exponential | | |

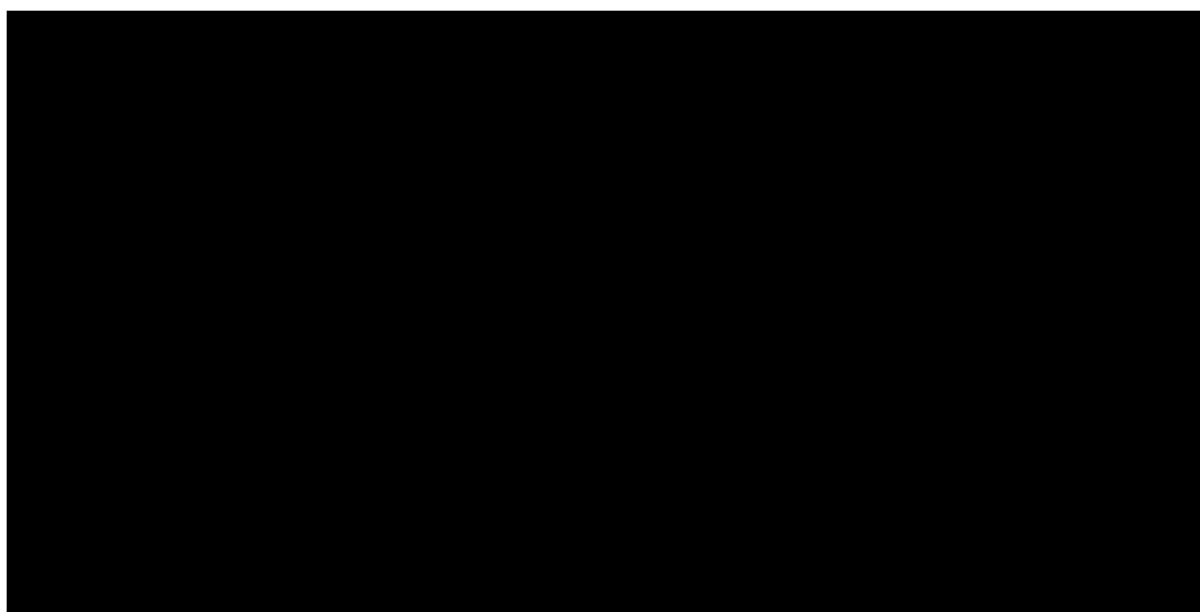
Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Výber Weibullovej funkcie **akceptujeme**, na základe vizuálneho zhodnotenia zodpovedania krivky pozorovaným dátam súhlasíme s výberom DR.
- Už zo spomínaných dôvodov, základný scenár s využitím zmiešaných dát **neakceptujeme**. Za adekvátne považujeme využitie parametrického modelu. Zmena nastavenia navyšuje ICUR o 411 €. Prehľad šiestich najpoužívanejších parametrizácií je uvedený na obrázku nižšie (Obrázok 5).
- DR pre výpočet nákladov na liek Kisqali a na dodatočný monitoring pacientov, ktorým z dôvodu užívania ribociklibu nastala táto potreba, v modeli využíva údaje o TTD. Pri letrozole (aj v kombinácii s ribociklibom aj v monoterapii) však za účelom výpočtu nákladov na liečivo využíva PFS (dodatočný monitoring pri liečbe letrozolom nie je potrebný). Podľa agentúry NICE nebolo zrejmé, či prerušenie liečby v ribociklibovom ramene znamená vysadenie oboch liečiv súčasne, alebo iba ribociklibu. Hodnotiaca komisia NICE identifikovala údaj, ktorý potvrdzuje druhú spomínanú možnosť [38, str. 554], t. j. podávanie letrozolu bolo povolené aj po vysadení ribociklibu a užíval sa do progresie. Tento fakt je zohľadnený v modeli, ktorý DR predložil – do výpočtu nákladov na letrozol v kombinácii s ribociklibom vstupujú dáta pre PFS. Nastavenie **akceptujeme**.
- Nezahrnutie TTD pre rameno letrozolu DR odôvodňuje tým, že sa letrozol užíva do progresie ochorenia. Toto odôvodnenie **akceptujeme**.

Obrázok 5: Prehľad parametrizácií v NIHO nastavení pre ukazovateľ TTD



Zdroj: NIHO spracovanie podľa [1]

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Model v sebe nezahŕňa možnosť aplikovania postupného vyprchania prínosu intervencie voči komparátoru.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, je však spojené s neistotou, keďže predložené nastavenie modelu môže nadhodnocovať dlhodobý prínos ribociclibu. V NICE aspekt vyprchania prínosu nebol diskutovaný, v Anglicku však bol použitý iný typ modelu.

5.2.5. Údaje o kvalite života

Do modelu vstupujúce údaje o kvalite života spojené so zdravím (HRQoL) pre stav bez progresie boli získané použitím štandardizovaných dotazníkov EQ-5D-5L z klinickej štúdie MONALEESA-2. Hodnoty utilít pre stav progresie ochorenia boli prevzaté z publikácie Lloyd a kol., 2006 [75]. Hodnoty sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 14). DR v prípade nežiaducich účinkov nepredpokladal žiadne dekrementy kvality života vzhľadom na to, že sú zahrnuté v údajoch analyzovaných pre jednotlivé zdravotné stavy zo štúdie MONALEESA-2 [1]. V modeli nie je zohľadnený pokles utilít z dôvodu zvyšujúceho sa veku. Časový interval pacientiek v progresii je v modeli počítaný od začiatku liečby, nie od vstupu do progresie.

Tabuľka 14: Hodnoty utilít jednotlivých zdravotných stavov vstupujúcich do ekonomického modelu

| Zdravotný stav | Hodnota kvality života |
|------------------------------------|------------------------|
| bez progresie | |
| čiasťočná/úplná odpoveď na terapiu | 0,813 |
| stabilizované ochorenie | 0,813 |
| po progresii | 0,505 |
| menej ako 1 rok | 0,505 |
| 1 – 5 rokov | 0,505 |
| viac ako 5 rokov | 0,505 |

Zdroj: [1, 75]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. DR je priemerné zotrvanie na liečbe v 2. línii 8,1 mesiaca, v 3. línii je to približne 4,5 mesiacov. Z týchto údajov vyplýva, že pacienti v priemere po 12,6 mesiacoch vstupujú do 4. a vyšších línii liečby s predpokladom zníženej kvality života. Preto sme upravili dĺžku pacientiek v progresii (Tabuľka 15). V čase po progresie do 2 rokov sme zvolili hodnotu utilít z klinickej štúdie MONALEESA-2 (0,776), po viac ako 3 rokoch hodnotu 0,591, čo je hodnota z publikácie Lloyd a kol., 2006 [75], avšak upravená na priemerný vek pacientov 63 rokov, ktorú pre konzistentnosť aplikujeme aj v hodnoteniach ostatných CDK4/6 inhibítorov (Ibrance a Verzenio). Pacientkam v progresii medzi 2. a 3. rokom od začiatku modelovania sme priradili hodnotu utility 0,684, ktorá je priemerom hodnôt 0,776 a 0,591. Uvedená zmena zvyšuje ICUR o 3 882 €. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Stav bez progresie je charakterizovaný utilitou získanou priamo z klinickej štúdie MONALEESA-2 použitím dotazníka EQ-5D-5L. Použitie hodnoty utility pre stav bez progresie bol akceptovaný aj agentúrou NICE, avšak NICE vo svojom hodnotení preferuje tranzíciu EQ-5D-5L dát do 3-levelového formátu EQ-5D [74]. Hoci údaje z 5L formy predložené v modeli **akceptujeme**, tzn. hodnotu utility 0,813 pre stav bez progresie, za vhodnejšiu voľbu by sme v súlade s NICE považovali použitie EQ-5D-3L. Nastavenie EQ-5D-5L preto vytvára dodatočnú neistotu.
- V základnom nastavení od DR je hodnota utility pre stav progresie ochorenia získaná z publikácie Lloyd a kol., 2006 [75]. Použitie tejto hodnoty bolo v NICE hodnotení akceptované až počas progresie po 2. línii liečby [74]. Spôsob zapracovania utilít do modelu je problematický, nakoľko do modelu vstupujú údaje o utilitách u pacientov v progresii od začiatku modelovania a nie od progresie, čo vytvára dodatočnú neistotu.
- Nepoužitie dizutilít z dôvodu nežiaducich účinkov v modeli bolo odôvodnené ich započítaním v utilitách získaných z klinickej štúdie MONALEESA-2, tento prístup **akceptujeme**.
- **Neakceptujeme** nezohľadnenie zvyšujúceho sa veku v hodnotách utilít. Zohľadnenie vekového dekrementu považujeme za nastavenie bližšie zodpovedajúce reálnej klinickej praxi. Model sme preto upravili metódou podľa Aru a Braziera publikovanej v roku 2010 [76]. Výsledný ICUR bol oproti základnému scenáru zvýšený o 2 520 €.

Tabuľka 15: Hodnoty utilít jednotlivých zdravotných stavov vstupujúcich do ekonomického modelu v NIHO nastavení

| Zdravotný stav | Hodnota kvality života | Zdroje |
|------------------------------------|------------------------|--|
| bez progresie | | |
| čiastočná/úplná odpoveď na terapiu | 0,813 | MONALEESA-2 |
| stabilizované ochorenie | 0,813 | |
| po progresii | | |
| menej ako 2 roky | 0,776 | MONALEESA-2 |
| 2 – 3 roky | 0,684 | NIHO úprava: priemer utilít 0,776 a 0,591 |
| viac ako 3 roky | 0,591 | NIHO úprava: utility z publikácie Lloyd a kol., 2006 |

5.2.6. Náklady

Korekcia na polovicu cyklu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR **akceptujeme**.

Náklady na Kisqali

DR pre výpočet nákladov na Kisqali v jednotlivých cykloch pracuje so skutočnosťou, že časť pacientov užíva z dôvodu nežiaducich účinkov redukovanú dávku liečiva. Údaje o zastúpení plnej (600 mg) alebo redukovaných dávok (400 alebo 200 mg/deň) sú odvodené z klinickej štúdie MONALEESA-2.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Náklady na lieky

DR pre výpočet nákladov na liečbu použil úhrady balení podľa zoznamu kategorizovaných liekov z júla 2022 (07/2022).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili a podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Jednotkové náklady na pre hodnotenie relevantných liekov sme porovnali s údajmi k 10/2022 [77]. Zistili sme nižšiu úhradu liečiv doxorubicín a kapecitabín, ktoré vstupujú do 2. a 3. línie liečby (následná liečba), zmeny boli následne aplikované v modeli.
- Po porovnaní dávkovania liekov z následnej liečby, ktoré boli získané na základe kvalitatívneho prieskumu a údajov z SPC daných liekov, sme identifikovali rozdiely. Odlišnosť DR vysvetlil neaktualizovanými SPC a podávanie terapií v režime off-label. Nakoľko zmena dávkovania nemá výrazný vplyv na ICUR, pôvodné nastavenie od DR **akceptujeme**, generuje to však dodatočnú neistotu.
- Vo výpočte následnej liečby sa počíta s priemernou plochou tela 1,8 m², čo nezodpovedá priemernej ploche tela stanovenej v klinickej štúdii MONALEESA-2 (1,72 m²). Tento aspekt sme vo výpočte rovnako zahrnuli.

Všetky vyššie uvedené zmeny zvýšili ICUR o ■■■ € z pôvodných ■■■ € na ■■■ €/1 QALY.

Následná liečba

Ako podklad pre zloženie a podiely následnej liečby (2. a 3. línia; Tabuľka 16 a Tabuľka 17) DR použil kvalitatívny prieskum vykonaný na 6 onkologických pracoviskách na Slovensku v období 11-12/2021 [28]. DR predpokladá rovnaké zastúpenie následných línií liečby v oboch sledovaných ramenách. Podľa kvalitatívneho prieskumu, ktorý DR dodal, pacientky po progresii zotrávajú na druhej línii liečby v priemere 8,1 a na tretej línii liečby 4,5 mesiacov.

Tabuľka 16: Percentuálne zastúpenie a dĺžka liečby terapeutickými režimami v 2. línii liečby

| Liečebný režim | Zastúpenie liečby [%] | Dĺžka liečby [mesiace] | Celkový prevážený podiel liečby [%] |
|---|-----------------------|------------------------|-------------------------------------|
| chemoterapia (monochemoterapia aj kombinovaná chemoterapia) | ■ | ■ | ■ |
| inhibítory aromatázy* | ■ | ■ | ■ |
| inhibítory aromatázy + CDK4/6 inhibítory** | ■ | ■ | ■ |
| tamoxifén | ■ | ■ | ■ |
| exemestán + everolimus | ■ | ■ | ■ |
| fulvestrant | ■ | ■ | ■ |
| fulvestrant + CDK4/6 inhibítory | ■ | ■ | ■ |
| BSC*** | ■ | ■ | ■ |

*letrozol, anastrozol, exemestán; **ribociklib, palbociklib, abemaciclib; ***najlepšia podporná liečba (z angl. best supportive care) Zdroj: [28]

Vzhľadom na to, že DR v následnej liečbe nepočíta s použitím liečebných kombinácií CDK4/6 inhibítory + inhibítory aromatázy/fulvestrant, do modelu pre výpočet nákladov vstupujú liečebné režimy 2. línie očistené o terapiu zahŕňajúce CDK4/6 inhibítory (Tabuľka 16), čo bolo docielené prevážením percentuálnych podielov. V tretej línii bola z celkovej kalkulácie vyradená terapia megastrol acetátom a estradiolom. Priemerná dĺžka 2. a 3. línie liečby predstavuje priemer dĺžok zotrvania na liečbe jednotlivých liečebných režimov.

Tabuľka 17: Percentuálne zastúpenie a dĺžka liečby terapeutickými režimami v 3. línii liečby

| Liečebný režim | Zastúpenie liečby [%] | Dĺžka liečby [mesiace] | Celkový prevážený podiel liečby [%] |
|---|-----------------------|------------------------|-------------------------------------|
| chemoterapia (monochemoterapia aj kombinovaná chemoterapia) | ■ | ■ | ■ |
| inhibítory aromatázy* | ■ | ■ | ■ |
| tamoxifén | ■ | ■ | ■ |
| exemestán + everolimus | ■ | ■ | ■ |
| fulvestrant | ■ | ■ | ■ |
| megestrol acetát | ■ | ■ | ■ |
| estradiol | ■ | ■ | ■ |
| BSC** | ■ | ■ | ■ |

*letrozol, anastrozol, exemestán; **najlepšia podporná liečba (z angl. best supportive care) Zdroj: [28]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, v postupe DR sme nezistili závažné nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

V základnom nastavení modelu DR neuvažuje s nákladom na nespotrebované časti balení ribociklibu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- S ohľadom na dávkovanie a veľkosť balenia, pri úprave modelu sme pripočítali náklady na tretinu balenia pri ribociklibe, čím sa zohľadnila skutočnosť, že v priemere jedna tretina balenia zostáva po ukončení liečby z akéhokoľvek dôvodu nespotrebovaná, pričom zo zdrojov verejného zdravotného poistenia bolo uhradené celé balenie. Nakoľko sa nákladová efektívnosť ribociklibu v kombinácii s letrozolom porovnáva voči monoterapii letrozolom, náklady na nespotrebované balenia letrozolu nebolo nutné aplikovať. Vo výpočte sme zohľadnili aj diskontáciu. Táto zmena navyšuje výsledný ICUR o ■■■ €.

Ostatné náklady

Náklady na starostlivosť a manažment pacientiek s predmetným ochorením boli hodnotené v samostatnom dokumente dodanom DR (*Vybraný manažment liečby a nákladovosť zhubných nádorov prsníka na Slovensku*; Pharm-In). Náklady na hospitalizácie sa spracovali ako súčin odhadovanej frekvencie hospitalizácií podľa výsledkov prieskumu a úhrad za ukončené hospitalizácie podľa DRG systému MZ SR pre rok 2022, ako aj individuálnych úhrad na jednotlivých oddeleniach zmluvne platných do aktuálneho roku medzi všetkými tromi poisťovňami a všetkými slovenskými zdravotníckymi zariadeniami. Náklady na výkony sa spracovali ako súčin odhadovanej frekvencie výkonov poskytnutej zdravotnej starostlivosti podľa výsledkov prieskumu a úhrad jednotlivých výkonov podľa databázy jednotkových nákladov MZ SR publikovanej v roku 2022. Náklady na zdravotnú starostlivosť podľa definovaných zdravotných stavov sa prepočítali na priemerného pacienta a definovanú časovú jednotku [28].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup považujeme za **akceptovateľný**.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

Model funguje spoľahlivo, počas hodnotenia neboli zistené technické nedostatky, ktoré by sťažovali adekvátne overenie nákladovej efektivity. Výsledky sa v modeli prepočítavajú automaticky, bez využitia makier.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu pre postmenopauzálne pacientky (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme ekonomický model pri dátach zo štúdie MONALEESA-2 s mediánom dĺžky sledovania 80 mesiacov. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. Liečebná kombinácia letrozolu a ribociklibu je v základnom scenári oproti monoterapii letrozolom nákladovo efektívna s ICUR ██████ € /1 QALY.

Tabuľka 18: Výsledky základného scenára predloženého DR

| Výsledky | Letrozol + ribociklib | Letrozol |
|---|-----------------------|-----------|
| Roky života (nediskontované) | ■ | ■ |
| QALY | | |
| Bez progresie | ■ | ■ |
| Progresia | ■ | ■ |
| spolu | ■ | ■ |
| Náklady na lieky (1. línia) | | |
| Ribociklib | ■ | ■ |
| Letrozol | ■ | ■ |
| Monitoring liečby | ■ | ■ |
| Prvá línia liečby spolu | ■ | ■ |
| Náklady na zdravotné stavy | | |
| Zdravotná starostlivosť pred progresiou | ■ | ■ |
| Zdravotná starostlivosť po progresii | ■ | ■ |
| Nasledujúce línie liečby (lieky) | ■ | ■ |
| Terminálna starostlivosť | ■ | ■ |
| Nežiaduce účinky | ■ | ■ |
| Spolu náklady na zdravotné stavy | ■ | ■ |
| Spolu náklady | ■ | ■ |
| Letrozol + ribociklib vs. Letrozol | | |
| Inkrementálne QALY | - | ■ |
| Inkrementálne náklady | - | ■ |
| ICUR | - | ■ |
| Prahová hodnota (násobok)* | - | 3 |
| Prahová hodnota [€/1 QALY]*‡ | - | 54 127,60 |

*doplnené NIHO, ‡prahová hodnota odhadovaná pre rok 2023

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

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Identifikovali sme viacero 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 tohto hodnotenia).

- Opravili sme prepojenie dát v modeli, aby sa správne zohľadňovala všeobecná mortalita.
- Namiesto spojených dát (KM dáta + parametrizácia) sme pre modelovanie PFS, OS a TTD použili parametrizované dáta. Parametrizáciu PFS sme upravili na generalizovanú gama funkciu.
- Pôvodné časové členenie zdravotného stavu „v progresii“ sme zmenili na progresiu do 2. roku od začiatku liečby, progresiu medzi 2. a 3. rokom a po viac ako 3 rokoch od začiatku liečby. Zároveň sme upravili hodnoty utilít pre 2 a 3. rok a od tretieho roku. Uvedené zmeny sú predstavené v tabuľke vyššie (Tabuľka 15).
- Nepoužitie dizutilít z dôvodu nežiaducich účinkov v modeli bolo odôvodnené ich započítaním v utilitách získaných z klinickej štúdie MONALEESA-2, tento prístup akceptujeme.
- Neakceptujeme nezohľadnenie zvyšujúceho sa veku v hodnotách utilít. Zohľadnenie vekového dekrementu považujeme za nastavenie bližšie zodpovedajúce reálnej klinickej praxi. Model sme preto upravili metódou podľa Aru a Braziera publikovanej v roku 2010 [76]. Výsledný ICUR bol oproti základnému scenáru zvýšený o 2 520 €. Do modelu sme tiež pridali poklesy utilít z dôvodu zvyšujúceho sa veku.
- Zohľadnili sme náklady na nespotrebované balenia lieku Kisqali prirátaním diskontovanej 1/3 nákladov na balenie Kisqali.
- Upravili sme jednotkové náklady na lieky s účinnou látkou doxorubicín a kapecitabín podľa aktualizovaného ZKL (10/2022) a pri výpočte následnej liečby sme náklady prepočítavali na priemernú plochu tela 1,72 m².

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 19), kombinácia ribociklibu a letrozolu dosahuje ICUR voči komparátoru letrozol na úrovni **52,8-tisíc €/1 QALY, a preto je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade** (prahová hodnota pre porovnanie s letrozolom je 54 127,60 €/1 QALY).

Tabuľka 19: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

| Výsledky | Letrozol + ribociklib | Letrozol |
|---|-----------------------|-----------------|
| Roky života (nediskontované) | ■ | ■ |
| QALY | | |
| Bez progresie | ■ | ■ |
| Progresia | ■ | ■ |
| Spolu | ■ | ■ |
| Náklady na lieky (1. línia) | | |
| Ribociklib | ■ | ■ |
| Letrozol | ■ | ■ |
| Monitoring liečby | ■ | ■ |
| Zahrnutie odpadu* | ■ | ■ |
| Prvá línia liečby spolu | ■ | ■ |
| Náklady na zdravotné stavy | | |
| Zdravotná starostlivosť pred progresiou | ■ | ■ |
| Zdravotná starostlivosť po progresii | ■ | ■ |
| Nasledujúce línie liečby (lieky) | ■ | ■ |
| Terminálna starostlivosť | ■ | ■ |
| Nežiaduce účinky | ■ | ■ |
| Spolu náklady na zdravotné stavy | ■ | ■ |
| Spolu náklady | ■ | ■ |
| Letrozol + ribociklib vs. Letrozol | | |
| Inkrementálne QALY | - | ■ |
| Inkrementálne náklady | - | ■ |
| ICUR | - | 52 843 € |
| Prahová hodnota (násobok)* | - | 3 |
| Prahová hodnota [€/1 QALY]*† | - | 54 127,60 |

*doplnené NIHO, †prahová hodnota odhadovaná pre rok 2023

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

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

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.

Odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■ % z oficiálnej úhrady v ZKL (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti 6.3.2). V predloženom ekonomickom modeli aj po úpravách NIHO evidujeme viacero neistôt, ktoré môžu podstatne ovplyvniť výsledok nákladovej efektívnosti. Celkovú mieru neistoty považujeme za stredne vysokú. Vzhľadom na túto neistotu a s prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■ %, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■ €. Detailnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR v ekonomickom modeli nepočíta s postupným vyprchaním efektu liečebnej kombinácie ribociklib + letrozol, čo považujeme za neisté.
- Spôsob zapracovania utilít do modelu je problematický, nakoľko do modelu vstupujú údaje o utilitách u pacientov v progresii podľa času od začiatku modelovania a nie od progresie, čo vytvára neistotu.
- Neistotu generuje aj dávkovanie v následnej liečbe, ktoré nebolo možné overiť s klinickou praxou.

Tabuľka 20: 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 | ■ |

Zdroj: Spracovanie miery neistoty podľa NIHO

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil ekonomickú model pri 80 mesačnom mediáne dĺžky sledovania postmenopauzálnych pacientiek v štúdiu MONALEESA-2, v ktorej ribociklib v kombinácii s letrozolom preukázal významný klinický prínos v celkovom prežívaní a prežívaní bez progresie (+ ■ QALY).

V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktorých úprava však nemala za následok prekročenie prahovej hodnoty rovnej 54,1-tisíc €. Kísqali v kombinácii s letrozolom, preto spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti voči komparátoru – monoterapii letrozolom. ICUR po zmenách NIHO predstavuje **52 843 €/ 1 QALY**.

Výsledok je spojený so stredne veľkou neistotou, najmä z dôvodu nepočítania s postupným vyprchaním prínosu a z dôvodu nevhodného postupu pri počítaní kvality života po progresii. Vzhľadom na túto neistotu a s prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■ %, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■ €.

6. Hodnotenie nákladovej efektívnosti u pre- a perimenopauzálnych pacientiek

6.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil ekonomický model s výsledkami MONALEESA-7 pri 19,2-mesačnom mediáne sledovania. V rámci výzvy na opravu č. 1 sme od DR požadovali, aby doplnil novšie dáta (publikované) pri 53,5-mesačnom sledovaní do modelu. DR v odpovedi uviedol, že požadované zmeny do modelu nezpracuje z dôvodu krátkosti času a procesnej náročnosti. Staršie dáta pre OS použité v modeli predpokladajú podstatne väčší klinický prínos v celkovom prežívaní RIBO+LET+GOS voči komparátoru v porovnaní s novšími, teda zrelšími dátami. Preto nebolo možné model bez zapracovania novších výsledkov zhodnotiť a stanoviť, či navrhovaná neverejná výška úhrady ■■■ € za balenie pre pre- a perimenopauzálnu pacientku spĺňa kritériá nákladovej efektívnosti podľa §7 ods. 2 zákona 363/2011 Z.z., prípadne aká výška zľavy by bola potrebná.

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

N/A

6.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

N/A

6.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

N/A

6.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

N/A

6.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

N/A

6.2.5. Údaje o kvalite života

N/A

6.2.6. Náklady

N/A

6.2.7. Analýza senzitivity

N/A

6.2.8. Ďalšie aspekty modelu

N/A

6.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

N/A

6.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

N/A

6.3.2. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

N/A

6.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

N/A

7. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

7.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

V hodnotenej indikácii odhadujeme ■■■ mil. € ako sumárnu úhradu zo zdrojov VZP za Kisqali v treťom roku (25. – 36. mesiac) od predpokladaného dátumu kategorizácie v máji 2023 pri požadovanej úhrade §7 ods. 2 zákona 363/2011 Z.z. (■■■ €).

Pri splnení nami odporúčanej dodatočnej ■■■ %-nej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady bude sumárna úhrada VZP za Kisqali v 3.rok vo výške ■■■ mil. €.

Odhad je spojený s neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientiek pre danú indikáciu.

Vzhľadom na to, že nie je možné stanoviť nákladovo efektívnu úhradu lieku Kisqali v populácii pre a perimenopauzálnych žien, dopad na rozpočet sa v predmetnom hodnotení vzťahuje výhradne na populáciu postmenopauzálnych žien.

7.2. Základný scenár predložený DR

Do cieľovej populácie v predloženej analýze dopadu na rozpočet DR zahrnul pacientky s pokročilým HR+/HER2-karcinómom prsníka. Do prvého roka (rok 2023) vstupujú aj pacientky, ktoré boli v predchádzajúcom období liečené liekom Kisqali vo výnimkovom režime. Náklady na liečbu sa v analýze začínali vyjadrovať až od marca 2023, kedy DR predpokladá zaradenie lieku do ZKL. Úhrada za jedno balenie Kisqali, s ktorou DR pracoval predstavuje ■■■ €.

Za komparátory pre výpočet dopadu na rozpočet bol zvolený letrozol v monoterapii a CDK4/6 inhibítory (považované za skupinu) v kombinácii s letrozolom.

7.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

V základnom scenári DR predpokladá, že pacientky budú do liečebného procesu pribúdať postupne so zvyšujúcim sa trendom v ich počte. Pri modelovaní DR využíva mesačné cykly. Nakoľko je liečebný cyklus Kisqali 28-dňový, DR túto skutočnosť zohľadňuje prepočítaním predpokladaných počtov balení na 1 mesiac; mesačná spotreba pacientky tak predstavuje 1,0833 balenia.

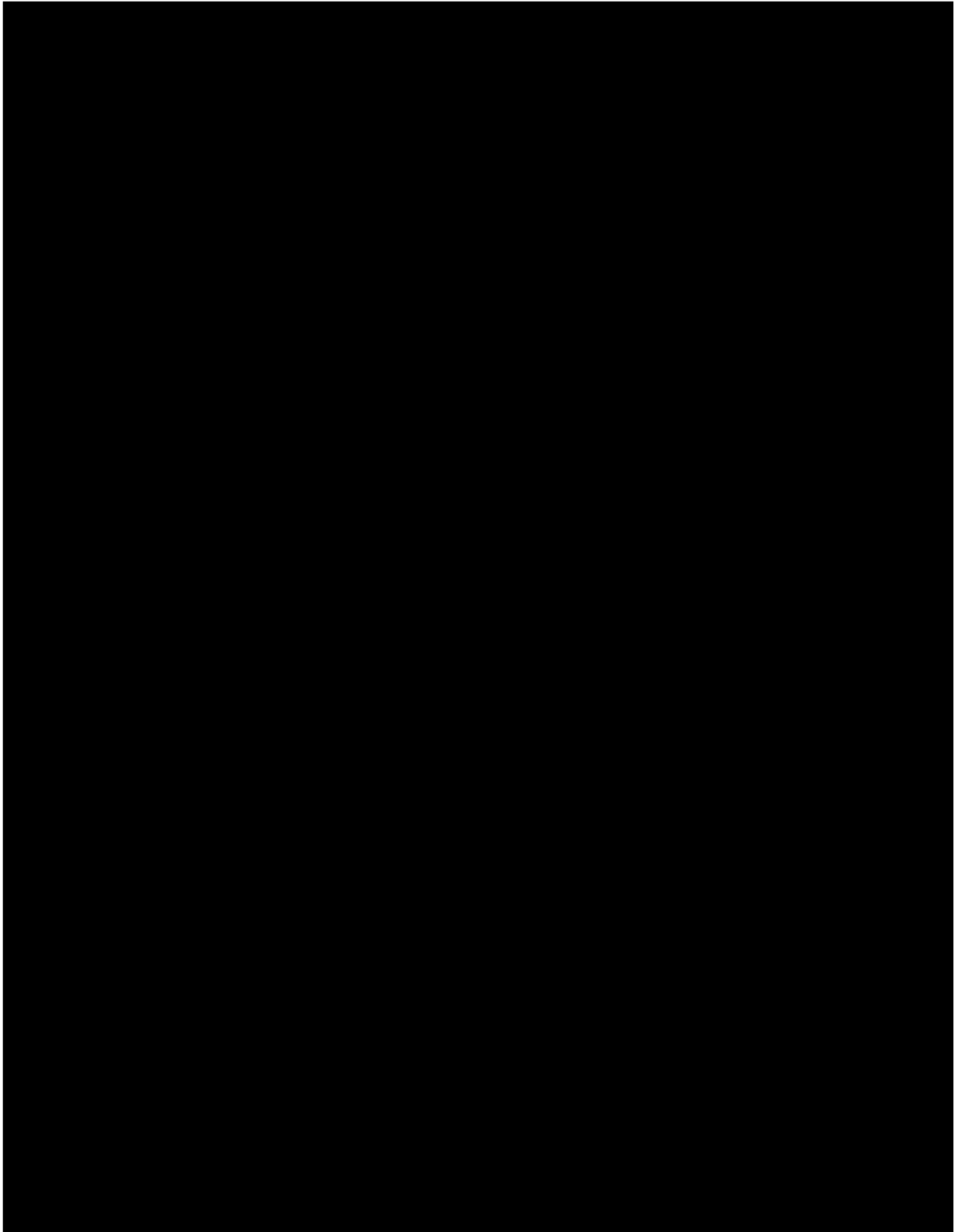
Predpokladaná dĺžka liečby liekom Kisqali bola prevzatá z klinickej štúdie MONALEESA-2 a predstavuje 20 mesiacov. Dĺžku liečby letrozolom alebo kombináciou letrozolu a CDK4/6 inhibítorov bola DR odhadnutá rovnako na 20 mesiacov. Jednotkové náklady na komparátor letrozol boli stanovené podľa úhrady v ZKL z 07/2022 (13,00 €). Náklady na skupinu inhibítorov CDK4/6 v základnom scenári bez zaradenia lieku Kisqali v ZKL DR neaplikoval, nakoľko liečba CDK4/6 inhibítormi je hrazená na základe výnimky zdravotných poisťovní.

V zmysle SPC sa môže dávka znížiť na 400 alebo 200 mg, v analýze bola preto zohľadnená relatívna intenzita dávky (z angl. relative dose intensity, RDI) 79 % prevzatá z klinickej štúdie MONALEESA-2.

Držiteľ registrácie požaduje úhradu ribociklibu pre dospelé pacientky s metastatickým HR+/HER2- BC v kombinácii s inhibítorom aromatázy v 1. línii liečby metastatického ochorenia. Podľa neverejnej analýzy Pharm-In, spol. s r.o. z júna 2022 (*Analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu ribociklibom v indikácii liečby pokročilého karcinómu prsníka*), cieľová populácia pacientiek vhodných na liečbu Kisqali v prvej línii predstavuje na rok 2022 celkovo ■■■ pacientiek [14]. Viac o spôsobe získania dát je uvedené v podkapitole 3.1.1 časť Cieľová populácia. Za cieľovú populáciu boli podľa DR považované pacientky s HR+/HER2- BC (Tabuľka 21) v štádiu IIIc a IV, ktoré neprogredovali po (neo)adjuvantnom režime inhibítormi aromatázy (napr. letrozol) do menej ako 12

mesiacov a ešte neboli liečené v prvej línii liečby. Cieľová populácia bola identifikovaná ako súčet počtu predpokladaných prevalentných pacientiek v roku 2021 (riadok 20) a prevalentných a novo diagnostikovaných pacientiek v roku 2022 (riadok 33).

Tabuľka 21: Výpočet populácie pacientiek vhodných na prvolíniovú liečbu liekom Kisqali



KŠ – klinické štádium, ET – endokrinná terapia, IA – inhibítor aromatázy

Zdroj: NIHO spracovanie podľa [14]

Z prevalentného ramena boli identifikované pacientky ešte neliečené v prvej línii (riadok 17), ktoré v (neo)adjuvancii BC v štádiu IIIc a IV dostávali endokrinnú terapiu a progredovali po viac ako 12 mesiacoch (riadok 19), alebo u nich došlo ku rýchlej progresii (do 12 mesiacov od ukončenia neoadjuvantnej alebo adjuvantnej liečby); v tom prípade šlo o pacientky, ktoré dostávali tamoxifén (selektívny modulátor estrogénového receptora; riadok 18), aby sa vylúčili potenciálne na inhibítory aromatázy rezistentné pacientky, ktoré by teda neboli vhodné na liečbu v hodnotení predmetnou liečebnou kombináciou. Ďalej boli do cieľovej populácie zarátané pacientky v nižších klinických štádiách, ktoré počas rokov 2021 a 2022 progredovali do III.c alebo IV. klinického štádia – pacientky, ktoré (by) progredovali na (neo)adjuvantnej terapii tamoxifénom do 12 mesiacov (riadky 12 a 31) a pacientky, ktoré na endokrinnnej (neo)adjuvantnej terapii progredovali po viac ako 12 mesiacov (riadok 13). V poslednom kroku bola cieľová populácia ošetrovaná o pacientky, ktoré progredovali na 1. línii liečby (riadky 34 – 36).

DR vo FER neuviedol presný postup odvodenia odhadovaného počtu pacientiek, o ktorých predpokladá, že sa budú v 1. línii liečiť liečebnou kombináciou Kisqali + letrozol po kategorizovaní Kisqali do ZKL. Uvádza, že v analýze dopadu na rozpočet zahrnul len tie pacientky, ktoré sa po kategorizovaní Kisqali budú liečiť týmto liekom a teda nepočíta s celou populáciou pacientiek, nakoľko ráta s tým, že existujú pacientky, ktoré budú liečené inými terapeutickými alternatívami bez ohľadu na to, či je Kisqali v ZKL, alebo nie. V tabuľkách nižšie uvádzame predpoklady DR o počte pacientiek liečených Kisqali po jeho zaradení do ZKL (Tabuľka 22) a o spotrebe balení (Tabuľka 23) v rokoch 2023 – 2027.

Tabuľka 22: Predpoklad DR o počet pacientiek liečených Kisqali v rokoch 2023 – 2027

| | 2023* | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 |
|--|-------|------|------|------|------|
| Nové liečené pacientky | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Pacientky pokračujúce na Kisqali z predchádzajúceho roka** | ■*** | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Spolu | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

*v ZKL od 03/2023, **vždy k januáru príslušného roka (s výnimkou prvého roka, kedy je uvedený počet pacientiek prechádzajúcich z výnimkového režimu do režimu riadnej úhrady v marci 2023), ***predpokladaný počet pacientiek vstupujúcich do hradenej liečby z predchádzajúcej úhrady na základe výnimiek zdravotnej poisťovne Zdroj: [1]

Tabuľka 23: Predpoklad DR o spotrebe balení v rokoch 2023 - 2027

| Balenie | 2023* | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 |
|-----------------------------|-------|------|------|------|------|
| Kisqali 63 x 200 mg tbl flm | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

*v ZKL od 03/2023

Zdroj: [1]

7.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie rozpočítané na roky (Tabuľka 24) a na 12 mesačné obdobia (Tabuľka 25).

Tabuľka 24: Predpoklad DR o dopadoch na rozpočet, rozpočítané na roky

| | 2022 | 2023* | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 |
|---|------|-------|------|------|------|------|
| Hrubý dopad (Kisqali + letrozol) | | | | | | |
| Počet začínajúcich pacientov | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na Kisqali [€] | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na letrozol [€] | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Spolu hrubý dopad [€] | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Čistý dopad (náklad na Kisqali bez nákladov na nahrádzanú liečbu = letrozol; letrozol + CDK4/6 inhibítory) | | | | | | |
| letrozol | | | | | | |
| Počet začínajúcich pacientov | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na letrozol [€] | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| letrozol + CDK4/6 inhibítory | | | | | | |
| Počet začínajúcich pacientov | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na CDK4/6 inhibítory [€]** | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na letrozol [€] | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Spolu náklady na nahrádzanú liečbu [€] | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Spolu čistý dopad [€] | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

* v ZKL od 03/2023, **náklady na CDK4/6 inhibítory sú nulové, nakoľko nie sú zaradené do ZKL

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

Tabuľka 25: Predpoklad DR o dopadoch na rozpočet, rozpočítané na obdobia

| | 1 - 12 mesiacov* (03/2023 - 02/2024) | 13 - 24 mesiacov (03/2024 - 02/2025) | 25 - 36 mesiacov (03/2025 - 02/2026) |
|---|---|---|---|
| Počet začínajúcich pacientov | ■ | ■ | ■ |
| Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia | ■ | ■ | ■ |
| Spolu počet pacientov | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na Kisqali [€] | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na letrozol [€] | ■ | ■ | ■ |
| Spolu hrubý dopad [€] | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na nahrádzanú liečbu (letrozol) [€] | ■ | ■ | ■ |
| Spolu čistý dopad [€] | ■ | ■ | ■ |

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

7.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

7.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Predložený základný scenár dopadu na rozpočet podľa DR **neakceptujeme**, viaceré aspekty sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

Cieľová populácia

- DR v dopade na rozpočet aj v analýze cieľovej populácie od firmy Pharm-In za cieľovú populáciu považuje pacientky s pokročilým HR+/HER2- BC (v analýze populácie označené ako štádia IIIc a IV). Podľa navrhovaného indikačného obmedzenia však do cieľovej populácie spadajú iba pacientky s metastatickým HR+/HER2-karcinómom prsníka (tzn. štádium IV). Populačný odhad DR preto v základnom scenári **neakceptujeme**, považujeme ho za nepresný. Odhad cieľovej populácie sme preto upravili; máme za to, že do výslednej

odhadovanej populácie pacientiek, ktoré sú vhodné na liečbu Kisqali v kombinácii s letrozolom spadá celkovo ■■■ pacientiek – ■■■ prevalentných pacientiek a ■■■ incidentných pacientiek. Odlišnosti vo výpočte uvádzame v bodoch nižšie:

- Výpočet prevalentných aj incidentných pacientiek vo vyšších klinických štádiách (Tabuľka 21, riadky 14 a 32) sme upravili – do výpočtu vstupujú iba pacientky v IV. klinickom štádiu po odpočítaní podielu pacientiek s viscelárnou krízou.
- Nakoľko boli údaje o podieloch pacientiek, ktoré ďalej vstupujú do výpočtov cieľovej populácie (riadky 10 – 13, 15 – 19, 30 – 31) vo vykonanom prieskume získavané pre obe klinické štádiá dokopy a nemáme separátne informácie o klinickom štádiu IV, percentuálne podiely vo výpočte boli zachované. To ale generuje istú mieru neistoty.
- Ku prevalentným pacientkam v nižších klinických štádiách (I – IIIb) sme prirátali pacientky v III.c klinickom štádiu; následne sme v riadku 11 (Tabuľka 21) aplikovali predpoklad, že podiel pacientiek v štádiu I – III, ktoré progredujú do štádia IV bude vyšší (1,38 %) ako pôvodne uvedený, práve z dôvodu pridania vyššieho klinického štádia do skupiny, z ktorej pacientky progredujú. Percento pacientiek, ktoré progreduje z nižších klinických štádií (I – III) do klinického štádia IV (1,38 %) bolo vypočítané na základe najnovších dostupných predikcií z Českej republiky. Na základe odhadu prevalence nádorov prsníka v štádiu I – III z roku 2017 sme vypočítali podiel pacientiek, ktoré podľa odhadov na roku 2018 sprogredovali/zrelabovali do klinického štádia IV z predchádzajúcich rokov.
- Ku incidentným pacientkam v nižších klinických štádiách (I – IIIb) sme rovnako prirátali pacientky v III.c klinickom štádiu (riadok 29).

Z celkového počtu ■■■ pacientiek sme odrátali podiel premenopauzálnych žien (17,5 %). Tento podiel bol získaný z klinickej štúdie MONARCH-2 [78], nakoľko v klinickej štúdií MONALEESA-2 takéto pacientky neboli zahrnuté. Celkovo je pre liečbu Kisqali v predmetnej indikácii v sledovanej populácii postmenopauzálnych pacientiek odhadom vhodných ■■■ pacientiek.

Model dopadu na rozpočet

- Predpoklad o 20-mesačnom mediánovom zotrvaní na liečbe [51] pre všetky liečebné kombinácie (Kisqali+letrozol, a monoterapia letrozolom) **neakceptujeme**. Preferujeme využitie priemernej hodnoty TTD (liečebná kombinácia RIBO+LET; ■■■ mesiacov) a PFS (monoterapia letrozolom; ■■■ mesiacov) z farmakoeconomického modelu dodaného DR. Použitie mediánov ale aj priemernej hodnoty pri zotrvaní na liečbe nie je optimálne a vhodnejšie by bola kalkulácia TTD pre každý cyklus. Kalkulácia cez medián aj priemer môže zo začiatku nadhodnocovať a neskôr podceňovať reálny dopad na rozpočet. Vzniká tak dodatočná neistota. Pre zjednodušenie sme v NIHO scenári dopadu na rozpočet počítali so zotrvaním na liečbe ■■■ mesiacov pre oba liečebné režimy. V ekonomickom modeli sa dĺžka užívania letrozolu medzi ramenami líši iba mierne (■■■ mesiaca), tento rozdiel má len zanedbateľný dopad na výsledok. Vzhľadom na spôsob zostavenia modelu dopadu na rozpočet sme pre zjednodušenie simulácii priemerné zotrvanie na liečbe v modeli dopadu na rozpočet zaokrúhlili na celé čísla, tzn. na ■■■ mesiacov namiesto ■■■ mesiaca.
- V modeli dopadu na rozpočet DR predpokladá hodnotu relatívnej intenzity dávky (RDI) na úrovni 79 %. Túto hodnotu akceptujeme, nakoľko podľa výskytu nežiaducich účinkov spôsobujúcich vo väčšine prípadov dočasné zníženie dávky ribociklibu je tento predpoklad realistický.
- Neakceptujeme predpoklad DR o zaradení Kisqali do ZKL v marci 2023. Kisqali môže byť kategorizovaný najskôr v máji 2023, preto sme v modeli pracovali s týmto dátumom.
- V súčasnosti sú pacientky, identifikované ako vhodné na liečbu týmto liekom, liečené 2 terapeutickými režimami – letrozol v monoterapii (v 40 %) alebo v kombinácii s CDK4/6 inhibítormi (v 60 %; vo výnimkovom režime). Pre účel odhadu počtu pacientiek, ktoré by po kategorizovaní Kisqali pokračovali na liečbe Kisqali (z výnimkového režimu) sme využili predpoklad 60 %-ného zastúpenia liečebnej kombinácie letrozolu a CDK4/6 inhibítorov (60 % pacientiek z ■■■ = ■■■ pacientiek) a z toho predpoklad ■■■ %-ného zastúpenia ribociklibu v skupine CDK4/6 inhibítorov (= ■■■ = ■■■ pacientiek) podľa odhadu DR postavenom na zastúpení jednotlivých CDK4/6 inhibítorov na trhu vo výnimkovom režime podľa spotrebovaných balení za rok 2021. Po kategorizovaní Kisqali predpokladáme, že pacientky z výnimkového režimu prejdú na užívanie v klasickom kategorizovanom režime.
- DR v analýze dopadu na rozpočet modeluje počet nových liečených pacientiek za rok 2023 až od marca 2023. Nastavenie neakceptujeme, do celkového počtu nových pacientiek liečených za rok 2023 sme zahrnuli aj pacientky, ktoré pribudli v období január – február 2023.

- Do modelovania odhadu počtu incidentných pacientiek v nasledujúcich rokoch (2023 – 2027) sme pre všetky scenáre zakomponovali medziročný prírastok vychádzajúci z predpokladanej incidencie C50 karcinómu prsníka NOR SR u žien v rokoch 2023 – 2027, ktorý sa pohyboval v rozmedzí 0,5 % – 1,2 % (Tabuľka 26).

Tabuľka 26: Odhad medziročného nárastu novo diagnostikovaných pacientiek

| Odhad incidencie NOR SR, diagnóza C50 | | | |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------|-----|
| Rok | Počet incidentných pacientiek | Medziročný nárast | |
| | | Absolútny | [%] |
| 2022 | 3677 | | |
| 2023 | 3720 | 43 | 1,2 |
| 2024 | 3764 | 44 | 1,2 |
| 2025 | 3797 | 33 | 0,9 |
| 2026 | 3816 | 19 | 0,5 |
| 2027 | 3838 | 22 | 0,6 |

Zdroj: [79]

- DR vo FER ani v modeli dopadu na rozpočet neuvádza predpokladanú ročnú penetráciu Kisqali na trh. V NIHO nastavení predpokladáme, od zaradenia Kisqali do ZKL, 100 %-nú penetráciu trhu, tzn., že všetky pacientky, ktoré sú vhodné na prvolíniovú liečbu HR+/HER2- mBC liekom Kisqali v kombinácii s letrozolom, túto liečbu aj dostanú. Plnú penetráciu predpokladáme vzhľadom na to, že o kategorizácii ostatných ciklibov ešte nie je rozhodnuté.
- V NIHO nastavení o nákladoch na liečbu letrozolom ako nahrádzanej liečbe v dopade na rozpočet neuvažujeme, nakoľko letrozol je súčasťou hodnotenej liečebnej kombinácie. Rovnako neuvažujeme ani o nákladoch na CDK4/6 inhibítory (ako nahrádzanej liečby), pretože ani jeden ciklib nie je v súčasnosti v žiadnej indikácii zo zdrojov VZP hrađený.

7.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Sumárnu úhradu zo zdrojov VZP za Kisqali v treťom roku (25. – 36. mesiac) od predpokladaného dátumu kategorizácie v máji 2023 pri požadovanej nákladovo efektívnej úhrade (■) € odhadujeme na ■ mil. €. Odhad je spojený s neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientiek pre danú indikáciu.

Pri NIHO odporúčanej ■ %-nej zľave odhadujeme úhradu v tretí rok na ■ mil. €. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

| | 2022 | 2023* | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 |
|--|------|-------|------|------|------|------|
| Počet začínajúcich pacientov | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na Kisqali pri požadovanej úhrade [€] | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na Kisqali pri NIHO odporúčanej úhrade [€] | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

* v ZKL od 05/2023

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

Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

| | 1 – 12 mesiacov (5/2023 - 4/2024) | 13 – 24 mesiacov (5/2024 - 4/2025) | 25 – 36 mesiacov (5/2025 - 4/2026) |
|--|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Počet začínajúcich pacientov | ■ | ■ | ■ |
| Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia | ■ | ■ | ■ |
| Spolu počet pacientov | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na Kisqali pri požadovanej úhrade [€] | ■ | ■ | ■ |
| Náklady na Kisqali pri NIHO odporúčanej úhrade [€] | ■ | ■ | ■ |

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

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

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

8.1. Etická analýza

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

Klinické dáta favorizujú kombinácie RIBO+LET a RIBO+NSAI+GOS voči monoterapii letrozolom/NSAI v ukazovateľoch PFS aj OS. To má pozitívny dopad aj na celkový zdravotný stav pacientiek a jej blízkych. Neboli identifikované potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie liečebných kombinácií RIBO+LET a RIBO+NSAI+GOS do systému. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

8.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Zástupcovia odborných aj patientskych organizácií sa zhodujú, že inhibitory CDK4/6 sú celosvetovo štandardom liečby pokročilého karcinómu prsníka s expresiou hormonálnych receptorov. Frustrácia lekárov, najmä onkológov môže z dôvodu nekategorizácie Kisqali narastať, nakoľko podľa klinického odborníka si pacientky liečbu Kisqali žiadajú. Podľa OZ Amazonky klinickí onkológovia vystavujú žiadosti o výnimku pre liek Kisqali pre jednu pacientku

aj opakovane, čo prispieva k administratívnej záťaži. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania Kisqali na vzťah lekára a pacienta.

8.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie ribociklibu ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 7.

Kisqali a ďalšie CDK4/6 inhibítory sú v súčasnosti hradené zo zdrojov verejného zdravotného poistenia na výnimky udelené práve zdravotnými poisťovňami. Podľa OZ Amazonky je získanie hradenej liečby CDK4/6 inhibítormi náročné, žiadosti vypísané lekármi sú v niektorých prípadoch opakovane zamietané a pacientky sa k liečbe nedostanú, nakoľko úhrada liečby je pre ne náročná. Rovnako liečba CDK4/6 inhibítormi vo vyšších líniah pacientkam nie je umožnená.

8.2. Organizačné aspekty

8.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)

Ribociklib je podľa SPC podávaný perorálne raz denne ideálne vždy v rovnakom čase počas prvých 21 dní z 28-dňového liečebného cyklu. Vzhľadom na liekovú formu preto nie je nutné, aby pacient navštevoval ambulanciu klinického onkológa alebo špecializované centrum. Ribociklib sa v predmetnej indikácii užíva v kombinácii s inhibítorom aromatázy, ktorý sa užíva perorálne raz denne nepretržite počas celého cyklu.

V klinickej praxi má liečebný režim ribociklib + inhibítor aromatázy (napr. letrozol) nahradiť monoterapiu aromatázovými inhibítormi. Celková záťaž na nemocnice a pacientky sa kategorizáciou lieku Kisqali oproti monoterapii letrozolu nezmení, nakoľko bude pacientka užívať liečbu v pohodlí domova, rovnako ako letrozol; obe liečivá sa užívajú vo forme tabletiiek. V dôsledku zlepšeného prežívania pacientiek po užívaní dvojkombinácie naopak môže organizačná záťaž narásť.

8.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia môže liek predpísať onkológ. Hradenie liečby je viazané na predchádzajúci súhlas zdravotnej poisťovne.

Klinický odborník uvádza, že v zmysle SPC má byť liek predpisovaný klinickým onkológom.

8.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Respondentky OZ Amazonky mali s liekom Kisqali a inými inhibítormi CDK4/6 (Ibrance a Verzenios) skúsenosti. Uvádzajú, že sú rady, že majú možnosť užívať CDK4/6 inhibítor, nakoľko spomínané lieky sú pacientom zdravotnými poisťovňami uhrádzané iba na výnimku. Vďaka tejto inovatívnej liečbe pacientky pociťujú zlepšenú kvalitu života, čo sa odzrkadľuje na ich schopnosti pracovať či už na plný, alebo čiastočný úväzok a žiť takmer ako zdravý človek. Pacientky vidia v užívaní Kisqali len výhody – oceňujú účinnosť a dobrú zvládnuteľnosť liečby, predĺženie života v horizonte niekoľkých rokov, počas ktorých môžu viesť takmer normálny život, pracovať a venovať sa rodine, z čoho vyplýva oddialenie nutnosti absolvovania chemoterapie. Ani jedna z dotazovaných pacientiek nevidela nevýhody spojené s dostupnosťou lieku. Pacientka vyplňajúca dotazník pre Lpr nemala skúsenosti s predmetným liečivom, avšak ak by musela podstúpiť túto liečbu, očakávala by zlepšenie zdravotného stavu a vyliečenie ochorenia.

8.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Zástupcovia odborných aj pacientskych organizácií sa zhodujú, že inhibítory CDK4/6 sú celosvetovo štandardom liečby pokročilého karcinómu prsníka s expresiou hormonálnych receptorov. Pacientky podľa nich nemajú dostupnú terapiu v súlade s medzinárodnými štandardmi. Jediná cesta dostať liečbu je získanie výnimky od zdravotnej poisťovne alebo si nákladnú liečbu platiť individuálne. OZ Amazonky identifikovalo ako dôvod

neschválenia žiadosti ochorenie, ktoré si vyžaduje ďalšie línie liečby. Vo vyšších líniách ale liečba CDK4/6 inhibítormi nie je zdravotnou poisťovňou schválená. Iné problémy neboli pomenované.

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

Lpr uvádza, že opýtaná pacientka nemala s liekom žiadne skúsenosti. OZ Amazonky uvádza, že opýtané pacientky mali skúsenosti s liečbou CDK4/6 inhibítormi, teda aj s liekom Kisqali. Opýtané pacientky uviedli ako hlavný prínos liečby skvalitnenie života takmer do takej miery ako pred ochorením, možnosť venovať sa rodine a pracovať. Pacientky nemajú obmedzenú schopnosť pracovať, pracujú ako zdraví ľudia, prípadne kvôli únave spojenej so zdravotným stavom pracujú na čiastočný úväzok.

8.3.4. 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. OZ Lpr apeluje na svedomitosť a ľudský prístup ošetrojúcich lekárov, ktorý pacientom v ťažkej chvíli vie vo veľkej miere psychicky pomôcť. Podľa Lpr pacienti, ktorí vynechávajú kontroly škodia len sami sebe, v súčasnosti neexistuje cesta ako takýchto pacientov presvedčiť o nutnosti pravidelných kontrol.

8.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005) [32]

Ribociklib sa podáva iba dospelým. Pred začatím liečby liekom Kisqali sa má overiť neprítomnosť gravidity. Kisqali sa neodporúča užívať počas tehotenstva, nakoľko v *in vivo* animálnych testoch sa zistilo, že liečivo môže poškodiť plod. Účinok liečiva na ľudský plod u gravidných žien nebol skúmaný. Ženy vo fertílno m veku, ktoré užívajú Kisqali majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas minimálne 21 dní po jej ukončení. Ribociklib a jeho metabolity boli prítomné v mlieku laktujúcich potkanov. Expozícia ribociklibu do ľudského mlieka nebola skúmaná, preto pacientky užívajúce Kisqali nemajú dojsť minimálne 21 dní po ukončení liečby Kisqali.

U pacientiek s miernou poruchou pečene nie je potrebná úprava dávky. U pacientiek so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča začiatočná dávka 400 mg Kisqali raz denne.

U pacientiek miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U pacientiek s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča začiatočná dávka 200 mg raz denne.

Precitlivenosť na liečivo, arašidy, sóju alebo ktorúkoľvek z pomocných látok kontraindikuje užívanie lieku Kisqali.

8.4. Právne aspekty

8.4.1. 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 a spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách odmietnutia poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i udelenie informovaného 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.

8.4.2. 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. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov. Ťažiskovou témou je i 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 a o zmene a doplnení niektorých zákonov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta, ich identifikáciu.

Autori

| | |
|---|-------------------------------|
| Vedúci projektu pre klinickú časť: (kapitoly 1 – 4, 8): | MUDr. Matej Palenčár |
| Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 – 7): | Daniel Kozák, M.Sc. |
| Autor (celý dokument): | Mgr. Zuzana Majerčíková, PhD. |
| Autor 2 (časť 5): | Mgr. Lukáš Šeliga, PhD. |
| Autor 3 (časť 7): | Ing. Kristína Královičová |

Podpora

| | |
|-------------------------|---|
| Interná kontrola: | MUDr. Matej Palenčár |
| Klinickí odborníci: | Zástupca Slovenskej onkologickej spoločnosti: ■ |
| Pacientske organizácie: | OZ Amazonky: ■ |
| | OZ Liga proti rakovine: ■ |

Korešpondencia

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

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Majercikova Z., Palencar M., Kozak D., Seliga L., Kralovicova K.; Liečivo ribociklib (Kisqali) v kombinácii s inhibítorom aromatázy v prvej línii liečby metastatického HR+/HER2- karcinómu prsníka. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 13A; 2023; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

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

Vyhlasenie

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

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

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

9. Zdroje

- [1] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Kisqali a jeho prílohy; ID konania 26190; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26190>
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
- [3] WHO; Fact sheet, Breast cancer; 08/2022; <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- [4] Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v8-v30. doi:10.1093/annonc/mdv298.
- [5] Acheampong T, Kehm RD, Terry MB, Argov EL, Tehranifar P. Incidence Trends of Breast Cancer Molecular Subtypes by Age and Race/Ethnicity in the US From 2010 to 2016. JAMA Netw Open. 2020;3(8):e2013226. Published 2020 Aug 3. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13226.
- [6] Johnová, Huľová. Liečba HR+, HER2- pokročilého/metastatického karcinómu prsníka podľa odporúčaní ESO-ESMO ABC 5. Onkológia (Bratisl.), 2021;16(2):128-134.
- [7] Lumachi F, Santeufemia DA, Basso SM. Current medical treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. World J Biol Chem. 2015;6(3):231-239. doi:10.4331/wjbc.v6.i3.231.
- [8] SEER; Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer; <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
- [9] Gutierrez C, Schiff R. HER2: biology, detection, and clinical implications. Arch Pathol Lab Med. 2011;135(1):55-62. doi:10.5858/2010-0454-RAR.1.
- [10] NCZI, NOR: Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2012; 08/2022; https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Onkologia/incidencia_zhubnych_nadorov_2012.pdf
- [11] NOR, NCZI: Odhad incidencie zhubných nádorov podľa diagnóz (podľa NCZI); 08/2022; Nastavenia kritérií: Pohlavie (ženy), Rok od – do (2020 – 2022), Diagnóza (ZN prsníka C50); <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumamy-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:%22Z%22,%22rok-od%22:2022,%22diagnoza%22:%22Z%22}}>
- [12] NOR, NCZI: Úmrtnosť v jednotlivom roku podľa diagnóz; 08/2022; Nastavenia kritérií: Ukazovateľ (absolútny počet), Pohlavie (ženy), Rok (2012), Územné členenie (Slovensko); <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/mortalita/rok/diagnozy?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:%22Z%22,%22rok%22:2012,%22uzemne-clenenie%22:%22Slovensko%22,%22uzemie%22:%22Slovensko%22}}>
- [13] NOR, NCZI: Úmrtnosť v jednotlivom roku podľa diagnóz; 08/2022; Nastavenia kritérií: Ukazovateľ (absolútny počet), Pohlavie (ženy), Rok (2020), Územné členenie (Slovensko); <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/mortalita/rok/diagnozy?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:%22Z%22,%22rok%22:2020,%22uzemne-clenenie%22:%22Slovensko%22,%22uzemie%22:%22Slovensko%22}}>
- [14] Ondrušová M, Kyselíková A, Bónová M: Analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu ribociklibom v indikácii liečby pokročilého karcinómu prsníka. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2022.
- [15] Vyzula, R. a kol. Modrá kniha české onkologické spoločnosti. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2018
- [16] James D. Brierley (Editor), Mary K. Gospodarowicz (Editor), Christian Wittekind (Editor). The TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition. 2016. ISBN: 978-1-119-26357-9.
- [17] Ondrušová, M., Maronová, M., Suchanský, M.: Vybrané deskriptívne epidemiologické charakteristiky zhubného nádoru prsníka v SR. Bratislava, Pharm-In 2021. Vydané ako elektronická publikácia č. 11042021413, www.pharmin.sk, 2021.
- [18] NIH; Breast Cancer Treatment (Adult) (PDQ®)–Health Professional Version; 08/2022; <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq>
- [19] Mardiak J, Mego M, Palacka P a kol. Karcinóm prsníka. Univerzita Komenského v Bratislave 2012, ISBN: 978-80-223-3233-0; 08/2022; https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_kniznica/PDF/Elektronicke_knihy_LF_UK/Karcinom_prsnika.pdf
- [20] SEER; Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer; 08/2022; <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
- [21] UpToDate; Treatment approach to metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: Endocrine therapy and targeted agents; 08/2022; https://www.uptodate.com/contents/treatment-approach-to-metastatic-hormone-receptor-positive-her2-negative-breast-cancer-endocrine-therapy-and-targeted-agents?search=ER%20positive%20HER2%20negative%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- [22] NHS; Overview: Breast cancer in women; 08/2022; <https://www.nhs.uk/conditions/breast-cancer/>
- [23] ESMO; Karcinóm prsníka – Príručka pre pacientov; 08/2022; <https://www.esmo.org/content/download/226964/3870998/file/SK-Karcin%C3%B3m-Prsn%C3%ADka-Pr%C3%ADru%C4%8Dka-pre-Pacientov.pdf>
- [24] Breastcancer.org; Metastatic Breast Cancer; 08/2022; <https://www.breastcancer.org/types/metastatic#section-symptoms-and-diagnosis-of-metastatic-breast-cancer>
- [25] Dančíková T. Karcinóm prsníka a kvalita života ženy. Paliat. med. liec. boles., 2012, 5(2): 54–56.
- [26] Dabbs D. Breast Pathology 2nd Edition - November 4, 2016, eBook ISBN: 9780323462365.
- [27] ESMO; Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer; 08/2022; [https://www.annalsof Oncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext](https://www.annalsof Oncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext)
- [28] Ondrušová M, Bónová M. Vybraný manažment liečby a nákladovosť zhubných nádorov prsníka na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2022.

- [29] VanArsdale T, Boshoff C, Arndt KT, Abraham RT. Molecular Pathways: Targeting the Cyclin D-CDK4/6 Axis for Cancer Treatment. *Clin Cancer Res.* 2015;21(13):2905-2910. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0816.
- [30] Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. Ribociclib (LEE011): Mechanism of Action and Clinical Impact of This Selective Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Various Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2017;23(13):3251-3262. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-3157.
- [31] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-1649. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010.
- [32] EMA; Kisqali – informácie o produkte 08/2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_sk.pdf
- [33] NCZI; ÚČET POISTENCA – HUMÁNNE LIEKY HRADENÉ Z VEREJNÉHO ZDRAVOTNÉHO POISTENIA V SR - Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy a pohlavia poistenca za rok 2021; 08/2022; https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [34] Bhatnagar AS. The discovery and mechanism of action of letrozole [published correction appears in *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Nov;112(2):385]. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105 Suppl 1(Suppl 1):7-17. doi:10.1007/s10549-007-9696-3
- [35] EMA; Kisqali; 08/2022; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali>
- [36] Kategorizačný portál MZ SR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Kisqali a jeho prílohy; ID konania 15853; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/15853>
- [37] Kategorizačný portál MZ SR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Kisqali a jeho prílohy; ID konania 18465; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/18465>
- [38] NICE; hodnotenie TA496; committee papers; 08/2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta496>
- [39] SÚKL; Spisová značka: SUKLS344074/2021; HODNOTÍCÍ_ZPRAVA_KISQALI_SUKLS344074_2021; 08/2022
- [40] Klinická štúdia MONALEESA-2; 09/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01958021>
- [41] Klinická štúdia MONALEESA-7; 09/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02278120>
- [42] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(10):942-950. doi:10.1056/NEJMoa2114663.
- [43] MONALEESA-2 protokol klinickej štúdie; 09/2022; Novartis; https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2114663/suppl_file/nejmoa2114663_protocol.pdf
- [44] ADC; súhrn charakteristických vlastností lieku Reseligo (goserelín); 09/2022; <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/reseligo-3-6-mg-506121.html>
- [45] MONALEESA-7 protokol klinickej štúdie; 09/2022; https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1903765/suppl_file/nejmoa1903765_protocol.pdf
- [46] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer [published correction appears in *N Engl J Med.* 2018 Dec 27;379(26):2582]. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-1748. doi:10.1056/NEJMoa1609709.
- [47] Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307-316. doi:10.1056/NEJMoa1903765.
- [48] Lu YS, Im SA, Colleoni M, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2022;28(5):851-859. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-3032.
- [49] Harbeck N, Franke F, Villanueva-Vazquez R, et al. Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920943065. Published 2020 Jul 26. doi:10.1177/1758835920943065.
- [50] Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904-915. doi:10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
- [51] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer [published correction appears in *Ann Oncol.* 2019 Nov 1;30(11):1842]. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1541-1547. doi:10.1093/annonc/mdy155.
- [52] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(10):942-950. doi:10.1056/NEJMoa2114663.
- [53] Bardia A, Campos-Gomez S, Hurvitz SA, et al. Tamoxifen (TAM) or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) with ribociclib (RIB) in premenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): MONALEESA-7 subgroup analysis. *Ann Oncol.* 2018;29 suppl. 8. doi: 10.1093/annonc/mdy272.320.
- [54] Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;170(3):535-545. doi:10.1007/s10549-018-4769-z.
- [55] Federal Office of Public Health; Palbociclib (Ibrance®), ribociclib (Kisqali®) and abemaciclib (Verzenio®) for the treatment of hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor (HER2)-negative advanced breast cancer; 2021
- [56] Piezzo M, Chiodini P, Riemma M, et al. Progression-Free Survival and Overall Survival of CDK4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6400. Published 2020 Sep 3. doi:10.3390/ijms21176400
- [57] Munzone E, Pagan E, Bagnardi V, et al. Systematic review and meta-analysis of post-progression outcomes in ER+/HER2- metastatic breast cancer after CDK4/6 inhibitors within randomized clinical trials. *ESMO Open.* 2021;6(6):100332. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100332
- [58] Leung JH, Leung HWC, Wang SY, et al. Efficacy and safety of CDK4/6 and PI3K/AKT/mTOR inhibitors as second-line treatment in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, HER-2-negative metastatic breast cancer: a network meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(8):949-957. doi:10.1080/14740338.2021.1931116

10. Apendix

10.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od klinického odborníka, ktorý podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

10.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup klinického odborníka

Liečivo **Ribociklib (liek Kisqali)** na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického HR+/HER2- karcinómu prsníka

Indikácia A: Liečivo ribociklib v kombinácii s inhibítorom aromatázy v prvej línii liečby HR+/HER2- metastatického BC. U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná terapia kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).*

Indikácia B: Liečivo ribociklib kombinácii s fulvestrantom v prvej línii liečby u pacientiek s HR+/HER2- pokročilého BC, u ktorých došlo k relapsu alebo progresii ochorenia počas alebo menej ako 12 mesiacov od ukončenia (neo)adjuvantnej endokrinnnej terapie. U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná terapia kombinovať s agonistom LHRH.

Indikácia C: Liečivo ribociklib v kombinácii s fulvestrantom u pacientiek s HR+/HER2- metastatického BC, u ktorých došlo k progresii ochorenia po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe metastatického ochorenia. U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná terapia kombinovať s agonistom LHRH.

*Pre toto hodnotenie sú relevantné odpovede klinického odborníka pre indikáciu A.

| | |
|--|----------------------------------|
| <p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. | |
| O vás | |
| Vaše meno | ■ |
| Názov organizácie | Slovenská onkologická spoločnosť |
| Pracovná pozícia | ■ |

| | |
|--|--|
| Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste: | <input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte): |
| Konflikt záujmov (dopĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia) | V roku 2021 účastný v poradnom výbore firmy Novartis ku lieku Kisqali v EMA schválených indikáciách. |
| Zdravotný problém a opis liečiva | |
| B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti? | Indikácia A 1. Predĺženie PFS a OS 2. HR<0,75 3. áno |
| | Indikácia B 1. Predĺženie PFS a OS 2. HR<0,75 3. áno |
| | Indikácia C 1. Predĺženie PFS a OS 2. HR<0,75 3. áno |
| A0023 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, prosím napíšte ktoré. | Indikácia A 1. 600 2. Nie, všetky ER+ pac. s C50 vo IV štádiu |
| | Indikácia B 1. 200 2. Nie, všetky ER+ pac. s C50 vo IV štádiu |
| | Indikácia C 1. 500 2. Nie, všetky ER+ pac. s C50 vo IV štádiu, v 2.línii podľa SPC |
| A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané? | V neoadjuvantnej liečbe (predoperačnej) C50, sarkómy s CDK4/6 dereguláciou na podklade NGS, ER+ karcinóm maternice a iné Okrem iného prebieha veľká adjuvantná štúdia v C50 s ribociclibom a hormonálnou terapiou (NATALEE) – v tejto indikácii sa zatiaľ ribociclib nepoužíva (na rozdiel od iného CDK4/6i – abemaciclibu) |
| A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (ďalšie línie)? | Indikácia A 1. PLD, gynekológ, a iní špecialisti, ktorí Dg. Metastatické ochorenie 2. Letrozole, anastrozole, exemestane, fulvestrant 3. Nie – používame ESMO a NCCN 4. Ďalšia HT – fulvestrant, prípadne pri prítomnosti PI3KCA mut – alpelisib+fulvestrant (nekatégoriz.) |
| | Indikácia B 1. Klinický onkológ na amb 2. Fulvestrant, exemestane, 3. Nie – používame ESMO a NCCN 4. Exemestane, tamoxifen, prípadne pri prítomnosti PI3KCA mut – alpelisib+fulvestrant (nekatégoriz.), chemoterapia |
| | Indikácia C 1. Klinický onkológ na amb 2. Fulvestrant, exemestane 3. Nie – používame ESMO a NCCN |

| | |
|---|---|
| | 4. Exemestane, tamoxifen, prípadne pri prítomnosti PI3KCA mut – alpelisib+fulvestrant (ne kategoriz.), chemoterapia |
| B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná? | Indikácia A Ambulancia klinického onkológa, verejná lekáreň, |
| | Indikácia B Ambulancia klinického onkológa, verejná lekáreň, |
| | Indikácia C Ambulancia klinického onkológa, verejná lekáreň, |
| Etické a organizačné aspekty | |
| H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? | Indikácia A Liek ne kategorizovaný, inak štandardná liečba, zohľadnenie KI (komorbidity) |
| | Indikácia B Liek ne kategorizovaný, inak štandardná liečba, zohľadnenie KI (komorbidity) |
| | Indikácia C Liek ne kategorizovaný, inak štandardná liečba, zohľadnenie KI (komorbidity) |
| F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role? | Indikácia A štandardná liečba všade vo svete, základný komparátor klinických štúdií, liek dožadovaný pacientami |
| | Indikácia B štandardná liečba všade vo svete, základný komparátor klinických štúdií, liek dožadovaný pacientami |
| | Indikácia C štandardná liečba všade vo svete, základný komparátor klinických štúdií, liek dožadovaný pacientami |
| G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií? | Indikácia A 1. Klinický onkológ na amb, podľa SPC |
| | Indikácia B 1. Klinický onkológ na amb, podľa SPC |
| | Indikácia C 1. Klinický onkológ na amb, podľa SPC |
| Ďalšie problémy | |
| Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? | <ul style="list-style-type: none"> Všetky CDK4/6 inhibítory podobné, predstavujú štandardnú zdravotnú starostlivosť nielen na západ od nás, ale aj na východ a juh/sever....t.j. všade v EÚ okrem SR |
| Hlavná správa | |
| Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: | |
| <ul style="list-style-type: none"> Štandardná zdravotnú starostlivosť v okolitých krajinách vysoké ESMO MCBS skóre – viď aj výsledky OS z posledných publikáciách a kongresu ASCO 2022 1. Monaleesa-2 N Engl J Med 2022; 386:942-950 2. Monaleesa-3 N Engl J Med 2020; 382:514-524 + update ASCO 2022 3. Monaleesa-7 NEJM ale update na : Clin Cancer Res . 2022 Mar 1;28(5):851-859 | |
| Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka! | |

10.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Pacientska organizácia OZ Amazonky

Liek **Kisqali (ribociklib)** u pacientiek s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka

| | |
|---|---|
| <p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.</p> <p>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.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nevkładajte 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>Pacientska organizácia sústreďujúca ženy s karcinómom prsníka. OZ Amazonky organizuje činnosť členiek občianskeho združenia, zabezpečuje pre ne aktivity zlepšujúce ich fyzickú aj psychickú kondíciu, stmeluje ich spolupatričnosť a vzájomnú podporu.</p> <p>Dlhodobou misiou OZ Amazonky je aj meniť a zlepšovať systém poskytovania zdravotnej starostlivosti pre pacientky s karcinómom prsníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • presadzujeme sfunkčnenie štátom riadeného skríningu, • angažujeme sa v zabezpečení dostupnosti inovatívnej liečby, • chceme, aby bola zabezpečená čo najvyššia kvalita života pacientiek aj v pokročilom štádiu choroby. |
| Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe? | Od pacientiek, členiek OZ Amazonky s hormonálne závislým lokálne pokročilým, alebo metastatickým karcinómom prsníka. Medzi respondentky patrili pacientky |
| Život s ochorením | |
| <p>A0005, A0004, H0002</p> <p>Keď pacient porovná život bez choroby s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?</p> | Respondentky popísali výraznú zmenu a potrebu vyhľadať odborníka-psychológa, psychoterapeuta, väčšina z nich udáva dlhodobú únavu, niektoré sú PN, iné pracujú na skrátenej úväzok, časť pacientiek 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>H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní, alebo profesionálni opatrovatelia? 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 pacientiek nepotrebuje opateru a sú schopné sa samé o seba postarať</p> |
| <p>Diagnostika a cesta pacienta</p> | |
| <p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá stanovenie diagnózy od prejavenia sa prvých príznakov?</p> | <p>To je individuálne, pri prvej diagnostike je to väčšinou ultrazvuk, mammograf, MR prsníkov, biopsia, pri pokročilom ochorení, dochádza k zvýšeniu onkomarkerov, prípadne klinickým problémom a následná diagnostika CT, PET CT, MR, biopsia konkrétneho postihnutého miesta, kde došlo k vzdialenej recidíve, resp. de novo pokročilému ochoreniu. Dĺžka stanovenia diagnózy je tiež individuálna-väčšinou trvá niekoľko týždňov až mesiacov.</p> |
| <p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? | <ol style="list-style-type: none"> 1. Väčšinou raz mesačne, krvný obraz, onkomarkery, biochémia, individuálne raz za niekoľko mesiacov, rok CT, MR, PET CT 2. Hormonálna liečba – letrozol, anastrozol, exemestan, chemoterapia, pri hormonálne pozitívnom karcinóme prsníka na celom svete sú základom a štandardom liečby CDK4-6 inhibítory (Kisqali, Ibrance, Verzenios) 3. Únava, znížené biele krvinky, hnačky, liečba liekmi ibrance, kisqali a verzenios bola všeobecne u dotazovaných pacientiek veľmi dobre tolerovaná a vďaka týmto liekom môžu pacientky fungovať takmer ako zdraví ľudia. |
| <p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p> | <p>Mnohé inovatívne lieky (medzi ne patria aj spomínané CDK4-6 inhibítory) nie sú na Slovensku pre všetky pacientky dostupné. Tieto lieky nie sú kategorizované, lekár musí vypísať žiadosť o výnimku, ktorá mnohokrát nie je schválená aj napriek tomu, že použitie lieku je v okolitých krajinách bežným štandardom a je súčasťou platných európskych postupov liečby. Pacientky sú v schválení mnohokrát obmedzované aj líniou liečby (vo vyšších líniách im liek poisťovňa neschválí) aj keď na základe biologických vlastností tumoru a metastáz a následného odporúčania onkológa je liek pre ne vhodný. 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>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</p> | |

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

Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás ťažké, požiadajte niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.

- Hodnotené liečivá sú zlatým štandardom liečby hormonálne závislého karcinómu prsníka celosvetovo už roky, a preto si myslíme, že aj slovenské pacientky si tento liek zaslúžia.
- O tom, či je liek pre pacientky vhodný a potrebný by mal rozhodnúť onkológ a nie zdravotná poisťovňa.
- Nemalo by byť obmedzenie v indikácii liečiv, teda ak je pacientka aj vo vyššej línii liečby a brala aj chemoterapiu a onkológ rozhodne, že by mohla z liečiv benefitovať, liek by mala dostať.
- Vedľajšie účinky liečiva, riziká, presné dávkovanie musí odsledovať a odkomunikovať onkológ.
- Veríme, že liečivá budú čoskoro kategorizované a dostupné pre pacientky, ktoré ich potrebujú.

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

Pacientska organizácia OZ Liga proti rakovine

Liek **Kisqali (ribociklib):**

- u pacientiek s metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka, u ktorých došlo k progresii ochorenia
- u pacientiek s metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka

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

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

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

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku:

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

O vás

| | |
|--|--|
| Vaše meno | ■ |
| Názov organizácie | Liga proti rakovine SR |
| Pracovná pozícia | ■ |
| Krátky opis organizácie | Liga proti rakovine je občianske združenie, ktorého primárnym cieľom je POMÁHAŤ ONKOLOGICKÝM PACIENTOM, ICH RODINÁM I BLÍZKYM prostredníctvom konkrétnych psychosociálnych projektov. |
| Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahnuté v tomto vstupe? | Telefonicke a mailom |

Život s ochorením

| | |
|--|---|
| A0005, A0004, H0002 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? | Áno je to veľká zmena v živote k horšiemu. Treba sa obrátiť na psychológa, psychiatra alebo aj na LPR |
|--|---|

| | |
|---|---|
| <p>H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní, alebo profesionálni opatrovatelia?</p> <p>Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? A ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa u neho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko čo príbuzní opatrovatelia popisujú resp. uvádzajú.</p> | <p>Potrebujú starostlivosť v prvom rade z rodiny a samozrejme odborný personál. Pacientke pomáhal manžel, bol z toho dosť stresovaný a smutný, ale dával aj napriek tomu silu pacientke, aby sa ochorenie dostalo do remisie.</p> |
| Diagnostika a cesta pacienta | |
| <p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá stanovenie diagnózy od prejavenia sa prvých príznakov?</p> | <p>Onkológ, mamológ, MR, CT, RTG, odbery, biopsia. Diagnózu stanovili za 2-3 mesiace. Najprv sa domnievali, že to bude nezhubné, ale ukázal sa opak.</p> |
| <p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? | <ol style="list-style-type: none"> 1. Odbery, konzultácie každý ½ rok 2. Na začiatku ožarovanie aj chemoterapia 3. Tabletky zvyšujú hmotnosť |
| <p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p> | <p>Mali by mať poisťovne iný prístup k preplácaniu liekov, ktoré sú veľmi drahé a pacient to nemôže zaplatiť. Sú štáty napr. ČR, kde sa onko pacienti dostávajú k liečbe ľahšie</p> |
| Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva | |
| <p>H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p> | <p>Samozrejme verí, že mu ten liek pomôže a dokáže sa vyliečiť. Výhodou by bolo, keby sa nemuselo riešiť množstvo papierovania.</p> |
| <p>D0017 Ak má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie, alebo na výnimku?</p> <p><i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p> | <p>Nie je s týmto liekom skúsenosť</p> |

| | |
|--|---|
| <p>C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma ako riziko?</p> | <p>No je to ťažká odpoveď. Pacient má aj tak dosť problémov a preto asi toto riziko podstupuje aj napriek tomu, že to poškodí iný druh ochorenia.</p> |
| <p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je podľa Vás potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak ako je to potrebné?</p> | <p>Hlavne by sa mal zmeniť prístup lekára k pacientovi. Takýto pacient má potrebu mať lekára, ktorý je milý, má príjemné vystupovanie, usmeje sa a tým dáva veľkú nádej. Žiaľ, je málo takých ako pacientka opisuje. Väčšinou sa všade ponáhľa, predpíše sa lieky, rýchla kontrola a dovidenia. Niekedy to vyzerá, akoby pracovali roboti. Všetci sami si vybrali toto povolanie a prisahali....ale skutočnosť je iná. Ťažko donúťte pacienta chodiť na pravidelné kontroly keď sám nechce.</p> |
| <p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p> | <p>Nevedela sa pacientka vyjadriť</p> |
| <p>Spoločenské aspekty liečiva</p> | |
| <p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p> | <p>Podľa toho ako sa cíti a ako ho znáša. Je to individuálne. Obyčajne to bola stála únava a v práci nedokáže niekedy vyvinúť potrebnú silu.</p> |
| <p>D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplyva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p> | <p>Pevne verí pacientka že áno. Mnoho výborných skúsenosti ukazujú v médiách ľudia, ktorí sa k liečbe dostali</p> |
| <p>F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov alebo spoločnosť atď.?</p> | <p>Neviem sa vyjadriť pacientka, ale určite by bolo lepšie všetkým</p> |
| <p>Ďalšie problémy</p> | |
| <p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Ak je čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka, prosím napíšte to.</p> | <p>Hlavne nech je dostupná adekvátna liečba a nech sa k nej dostane každý jeden pacient bez rozdielu a známostí. Nech je aj cenovo dostupná a pomôže predĺžovať život.</p> |
| <p>Hlavná správa</p> | |

Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás ťažké, požiadajte niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.

- F0011
- D0014
- H0100
- A0005
- H0203

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

10.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

10.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

DR sme v procese hodnotenia liečiva ribociklib v predmetnej indikácii oslovili prostredníctvom e-mailu položením piatich žiadostí o súčinnosť a jednej výzvy na opravu. Pribeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie (Tabuľka 29). Kompletné dokumenty je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Tabuľka 29: Komunikácia s DR

| Forma komunikácie | Dátum odoslania/zverejnenia Požadované doplnenia | Dátum odpovede Odpoveď DR | Vyhodnotenie odpovede |
|-------------------------------------|---|---|---|
| Žiadosť o súčinnosť č. 1 | 07.09.2022 Predloženie vybraných publikácií a vysvetlenie. | 16.09.2022 DR poskytol požadované informácie a publikácie. | Odpoveď akceptujeme. |
| Žiadosť o súčinnosť č. 2 | 07.10.2022 Doplnenie najnovších výsledkov pre medián PFS u pacientiek liečených NSAÍ + goserelínom + placebo/ribociklibom z klinickej štúdie MONALEESA-7. | 11.10.2022 DR požadované informácie neposkytol, poskytol publikáciu z exploračnej analýzy OS po 53,5 mesačnom mediáne dĺžky sledovania. | Odpoveď neakceptujeme, žiadali sme o ukazovateľ prežívania bez progresie. |
| Výzva na opravu č. 1 (portál MZ SR) | 18.10.2022 1. Doplnenie výsledkov pre medián PFS z klinickej štúdie MONALEESA-2 (data cut-off jún 2021). 2. Doplnenie najnovších výsledkov pre medián PFS u pacientiek liečených NSAÍ + goserelínom + placebo/ribociklibom z klinickej štúdie MONALEESA-7. 3. Doplnenie farmakoekonomického modelu pre pre- a perimenopauzálnu populáciu pacientiek relevantnú pre hodnotenie indikácie A (liečba kombináciou NSAÍ + goserelín + ribociklib/placebo) s využitím najnovších dát z klinickej štúdie MONALEESA-7, nakoľko sa indikácia vzťahuje na ženskú populáciu. V opačnom prípade bude nutné pristúpiť k obmedzeniu indikácie. | 16.11.2022 1. DR poskytol požadované informácie. 2. DR poskytol požadované informácie. 3. DR model doplnil, avšak bez využitia najnovších dát. | Odpoveď na požiadavku 1 a 2 akceptujeme. Odpoveď na požiadavku 3 neakceptujeme. |
| Žiadosť o súčinnosť č. 3 | 16.11.2022 1. Doplnenie zdroja pre nežiaduce účinky pozorované v klinickej štúdií MONALEESA-2, ktoré vstupujú do farmakoekonomického modelu. 2. Vysvetlenie nezahrnutia manažmentu najčastejšie sa vyskytujúcich nežiaducich účinkov neutropénie a leukopénie do nákladov vo farmakoekonomickom modeli. | 24.11.2022 1. DR doplnil publikáciu, o ktorú bol požiadajú. 2. DR uviedol, že do modelu vstupujú nežiaduce účinky stupňa 3+, ktoré sú považované za s liečbou súvisiace, je pravdepodobné, že budú viesť k hospitalizácii alebo sa očakáva, že budú mať významný vplyv na kvalitu života pacientiek. Neutropénia je považovaná za nežiaduci účinok všetkých CDK4/6 inhibítorov, | Odpovede akceptujeme. (Odpoveď na 2. otázku sme konzultovali s klinickým odborníkom, ktorý vysvetlenie DR potvrdil.) |

| | | prechodná, reverzibilná a odporúčaným postupom v súlade s SPC je redukcia dávky. | |
|--------------------------|---|--|---|
| Žiadosť o súčinnosť č. 4 | 25.11.2022 | 2.12.2022 | <p>Odpoveď na požiadavku 1 akceptujeme.</p> <p>Odpoveď na otázku 2 akceptujeme.</p> |
| | <p>1. Doplnenie grafického porovnania parametrizácii dát pre PFS, OS a TTD spolu s KM dátami, pre obe sledované liečebné režimy, pre OS dáta aj spolu s krivkou všeobecnej mortality.</p> <p>2. Doplnenie zdrojov, z ktorých sa vychádzalo pri určovaní dávkovania liečiv v následnej liečbe.</p> | <p>1. DR takto vypracované grafy nedodal. Uviedol, že vo farmakoeconomickom modeli je možné zvolit si požadovanú funkciu a takým spôsobom vykresliť každú z kriviek.</p> <p>2. Zdrojom pre dávkovanie bol prierezový kvalitatívny výskum, v ktorom sa zisťovalo najčastejšie dávkovanie. DR odchýlky od SPC zdôvodnil ich neaktuálnosťou a využívaním liekov v režime off-label v praxi.</p> | |
| Žiadosť o súčinnosť č. 5 | 30.11.2022 | 8.12.2022 | Odpoveď neakceptujeme. NIHO v hodnotení poskytlo vlastný odhad cieľovej populácie a dopadu na rozpočet. |