

Liečivo palbociklib (Ibrance) v kombinácii s inhibítorom aromatáz na liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho karcinómu prsníka v prvej línii

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

26124, 26125, 26126

ATC skupina:

L01EF01 (L01XE33)

ŠÚKL kód:

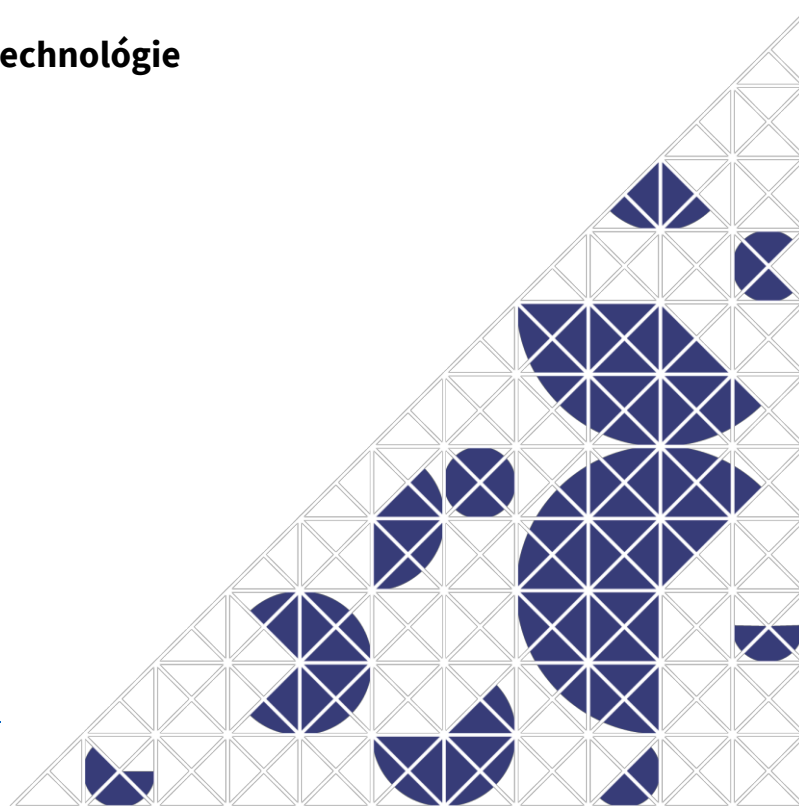
3695D, 3697D, 3693D

Publikované dňa:

12.01.2023

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: 15A/2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	7
1. Predmet hodnotenia	8
1.1. Výskumné otázky	8
1.2. Inklúzne kritéria	8
2. Metóda	10
2.1. Výskumné podotázky.....	10
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia.....	10
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	11
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	11
3. Úvod	13
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	13
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie	17
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	21
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	21
4.2. Klinická účinnosť.....	22
4.3. Bezpečnosť.....	24
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	26
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	29
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	29
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	29
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	36
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	38
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	39
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	39
6.2. Základný scenár predložený DR	39
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	40
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	44
7.1. Etická analýza	44
7.2. Organizačné aspekty	45
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	45
7.4. Právne aspekty.....	46
8. Zdroje.....	48
9. Apendix	53
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov.....	53
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov.....	53
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	56

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	62
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	63

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria	8
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	22
Tabuľka 3: Prehľad OS výsledkov	24
Tabuľka 4: Prehľad výsledkov morbidity	24
Tabuľka 5: Nežiaduce účinky pri aspoň 10% pacientoch	25
Tabuľka 6: AIC a BIC pre OS	31
Tabuľka 7: AIC a BIC pre PFS	32
Tabuľka 8: AIC a BIC pre ToT	33
Tabuľka 9: Hodnoty kvality života pre jednotlivé stavy v modeli podľa DR.....	34
Tabuľka 10: Podiel liečebných režimov v následnej línii	35
Tabuľka 11: Náklady na následnú liečbu	35
Tabuľka 12: Výsledky základného scenára predložené DR.	36
Tabuľka 13: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	37
Tabuľka 14: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	38
Tabuľka 15: Odhadované počty pacientov podľa DR	39
Tabuľka 16: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	40
Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	40
Tabuľka 18: Výpočet populácie pacientiek vhodných na prvolíniúv liečbu liekom Ibrance podľa DR	41
Tabuľka 19: Odhad medziročného nárastu novo diagnostikovaných pacientiek	42
Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	43
Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	43

Obrázky

Obrázok 1: KM krivky pre OS, dáta k 15.11.2021.....	23
Obrázok 2: KM dáta a parametrizácie pre OS, nastavenie podľa DR (1 cyklus = 28 dní)	31
Obrázok 3: KM dáta a ich parametrizácie pre PFS (1 cyklus = 28 dní)	32
Obrázok 4: KM dáta a ich parametrizácie pre ToT ((1 cyklus = 28 dní).....	33

Použité skratky

ABC	pokročilý karcinóm prsníka (z angl. advanced breast cancer)
AI	inhibitor aromatáz (z angl. aromatase inhibitor)
AIC	Akaike informačné kritérium (z angl. Akaike information criterion)
AL	aktívna liečba
BC	karcinóm prsníka (z angl. breast cancer)
BIC	Bayesovo informačné kritérium (z angl. Bayesian information criterion)
BSC	najlepšia podporná liečba (z angl. best supportive care)
CDK4/6	cyklín dependentná kináza 4 alebo 6 (z angl. cycline-dependent kinase 4 or 6)
CI	konfidenčný interval (z angl. confidence interval)
CT	počítačová tomografia (z angl. computer tomography)
DR	držiteľ registrácie
ECOG	metóda hodnotenia zdravotného stavu onkologických pacientov (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group performance status)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EORTC	dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov
QLQ-BR23	s karcinómom prsníka (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer Module)

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)
EQ-5D	5-dimenzionálny dotazník QuroQoL skupiny (z angl. 5-dimension EuroQol group Questionnaire)
ER	estrogénový receptor
ESMO	Európska spoločnosť pre klinickú onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology)
ESMO- MCBS	ESMO stupnica veľkosti klinického prínosu (z angl. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale)
ESO	Európska škola onkológie (z angl. European School of Oncology)
ET	endokrinná terapia
FER	farmako-ekonomický rozbor
HER2-	negatívny receptor pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (z angl. negative human epidermal growth factor receptor 2)
HR	pomer rizík (z angl. hazard ratio)
HR+	pozitívne hormonálne receptory
HRQoL	kvalita života spojená so zdravotným stavom (z angl. Health-Related Quality of Life)
HTA	hodnotenie zdravotných technológií (z angl. health technology assessment)
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. incremental cost-utility ratio)
KM	Kaplan-Meierove
LABC	lokálne pokročilý karcinóm prsníka (z angl. locally advanced breast cancer)
Let	liečba letrozolom
LHRH	hormón uvoľňujúci luteizačný hormón (z angl. luteinizing hormone-releasing hormone)
Lpr	Liga proti rakovine
MBC	metastatický karcinóm prsníka (z angl. metastatic breast cancer)
MeSH	nadpisy medicínskych pojmov (z angl. Medical Subject Heading)
MKCH-10	medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MMG	mamografia
MR	magnetická rezonancia
MZ	ministerstvo zdravotníctva
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	anglický HTA inštitút (z angl. National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	sieťová meta-analýza (z angl. network meta-analysis)
NOR	Národné onkologické centrum
ONK	onkológ
ORR	miera objektívnej odpovede (z angl. objective response rate)
OS	celkové prežívanie (z angl. overall survival)
OZ	občianske združenie
PalLet	liečba palbociklibom v kombinácii s letrozolom
PET	pozitrónová emisná tomografia (z angl. positron emission tomography)
PFS	prežívanie do progresie (z angl. progression-free survival)
PH	proportional hazard
PR	progesterónový receptor
PSM	model rozdeleného prežívania (z angl. partitioned survival model)
QALY	rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. quality-adjusted life year)
RCT	randomizovaná kontrolovaná štúdia (z angl. randomized controlled trial)
RDI	relatívna intenzita dávky (z angl. relative dose intensity)
RTG	Röntgenové vyšetrenie
SPC	súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. summary of product characteristics)
ToT	trvanie liečby (z angl. time on treatment)
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 Ibrance v prvej línii liečby HR+/HER2- karcinómu prsníka, pokiaľ nedôjde k zmene indikačného obmedzenia podľa NIHO návrhu nižšie a pokiaľ držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■■■ % zľave. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z.
- **Navrhované indikačné obmedzenie podľa NIHO:**
Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu **postmenopauzálnych** žien s **metastázujúcim** karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov (HR) a negativitou receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER2) v kombinácii s inhibítorom aromatáz. **U pacientok po (neo)adjuvantnej liečbe pomocou nesteroidných inhibítorov aromatázy muselo dôjsť k relapsu najskôr po 12 mesiacoch.**
Preskripčné obmedzenie: ONK

Odôvodnenie

- **Karcinóm prsníka (BC) je celosvetovo najčastejším nádorovým ochorením u žien a aj najčastejšou príčinou úmrtia žien v súvislosti s onkologickým ochorením.** Metastatický karcinóm prsníka sa považuje za nevyliciteľný, pacientky sú liečené nekuratívnu liečbou. Nástup ochorenia je spájaný s výrazne zhoršenou kvalitou života vo všetkých aspektoch a vytvára psychickú záťaž nielen na pacientky, ale aj blízkych, ktorí sa snažia ich podporovať a pomáhať im.
- **Liečba palbociklibom v kombinácii s letrozolom v klinickej štúdií preukázala štatisticky významné prínosy v PFS a štatisticky nesignifikantný malý prínos v OS.** Pacienti liečení palbociklibom + letrozolom dosiahli lepšie výsledky morbidity. Medián PFS pri PalLet bol 27,6 mesiaca (95% CI: 22,4 – 30,3), zatiaľ čo pri Let 14,5 mesiaca (95% CI: 12,3 – 17,1); HR = 0,563 (95% CI: 0,461 – 0,687; p < 0,0001). Pri mortalite síce ide o numericky dlhšie prežívanie, avšak štatisticky nesignifikantné: medián OS pre PalLet bol 53,9 mesiaca (95 % CI: 49,8 – 60,8) a 51,2 mesiaca (95 % CI: 43,7 – 58,9) pre Let, HR = 0,956 (95 % CI: 0,777 – 1,177; p=0,3378). Kvalita života pri PalLet je na základe výsledkov dotazníkov EQ-5D-3L a FACT-B zachovaná.
- **Klinická štúdiá bola postavená na pacientkach po menopauze, avšak DR žiada o kategorizáciu aj pre- a perimenopauzálnu ženy.** Účinnosť liečby nie je pre tieto ženy touto štúdiou preukázaná. DR navrhuje indikáciu aj pre pacientky s LABC, ale zastúpenie diagnózy LABC v klinickej štúdií bolo 2,6% (17 pacientov). Z dôvodu minimálneho zastúpenie LABC v štúdií prínos pre pacientov s LABC nepovažujeme za preukázaný.
- **Liečba palbociklibom v kombinácii s letrozolom (PalLet) pri požadovanej výške úhrady ■■■■■ nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahla kombinácia PalLet voči Let ICUR na úrovni ■■■■■ €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok PalLet voči Let. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. Podľa NIHO nastavenia PalLet dosahuje ICUR voči Let vo výške **225,5-tisíc €/QALY**, pričom prahová hodnota je **36-tisíc €/QALY**. Aby Ibrance bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■■■ € eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■■■ oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 266,38€. Výsledok nákladovej efektívnosti je spojený s miernou mierou neistoty z dôvodu počítania AIC a BIC kritérií pre oba ramená súčasne a nie pre každé rameno samostatne.
- **Sumárnu úhradu VZP za Ibrance v tretí rok odhadujeme vo výške ■■■■■-mil. eur a čistý dopad v kombinácii s letrozolom vo výške ■■■■■-mil. eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., **Odhad je spojený s neistotou** vo výpočte odhadu počtu pacientov pre danú indikáciu. Pri DR požadovanej úhrade by bol dopad v tretí rok ■■■■■-mil. eur.**

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	31.07.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	07.08.2022 (06.08.2022 DR doplnil všetky potrebné dokumenty na portál kategorizácie)
Zverejnenie projektového protokolu	12.9.2022
Prerušenie konania č. 1	26.10.2022 – 24.11.2022 (dňa 25.10.2022 bola zverejnená výzva č. 1; 24.11.2022 DR na výzvu odpovedal)
Vydanie odporúčania	12.1.2023
Celkové trvanie hodnotenia	129 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť palbociklibu v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Splní palbociklib zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva palbociklib?

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ženy s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s pozitivitou HR a negativitou receptora preHER2 [HR+/HER2- pKP]. • MKCH-10¹: C50.- • MeSH²: Breast Neoplasms <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka pozitívneho na HR a negatívneho na prítomnosť receptora pre HER2. • U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa musí endokrinná liečba kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ženy s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka s pozitivitou HR a negativitou receptora pre HER2 v kombinácii s inhibítorom aromatáz, • U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa musí endokrinná liečba kombinovať s agonistom LHRH. <p>Preskripčné obmedzenie: ONK</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Palbociklib je vysoko selektívny reverzibilný inhibítor cyklín-dependentných kináz 4 a 6 (ďalej len CDK4/6). Cyklín D1 a CDK4/6 sú súčasťou viacerých signálnych dráh, ktoré vedú k proliferácii buniek. • Palbociklib sa užíva v tabletovej forme perorálne jedenkrát denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby (schéma 3/1), aby sa zavŕšil úplný 28-dňový cyklus. • Držiteľ registrácie žiada o kategorizáciu liečiva v kombinácii s inhibítorom aromatáz (anastrozol, letrozol a exemestán). <p>MeSH: palbociclib</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Letrozol je inhibítor aromatázy, ktorý sa využíva na liečenie pokročilého karcinómu prsníka v prvej línii liečby. <p>MeSH: letrozole</p>

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

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

Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita: <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) Morbidita <ul style="list-style-type: none"> • PFS (progression free survival; prežívanie bez progresie) • ORR (objective response rate; miera objektívnej odpovede) Kvalita života <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EQ-5D³ a FACT-B⁴.
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov: <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov: <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu
Bezpečnosť	RCTs Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

³ EQ-5D = dotazník, ktorým sa meria kvalita života vyvinutý firmou EuroQoL; dotazník má 5 otázok (z angl. Euro Quality of Life).

⁴ FACT-B = dotazník, ktorým sa meria kvalita života pacientov s karcinómom prsníka; obsahuje 37 otázok (z angl. Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast).

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

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

Hodnotenie klinického prínosu

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

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

⁵ National Institute for Health and Care Excellence

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnotených a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 12.9.2022 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 12.9.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

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 (LŠ) a kontrolované druhým (DK, MP).

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

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 12.09.2022.

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 (ďalej ako odborník A).

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, Amazonky, Liga proti rakovine a Nie rakovine). Do hodnotenia sa zapojili občianske združenie (OZ) Amazonky a Liga proti rakovine (Lpr).

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	Aké 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 zhubný nádor, ktorý sa vyskytuje v ktorejkoľvek bunke prsnej žľazy a vykazuje široký rozsah morfológických znakov, rôznych imunohistochemických profilov a jedinečných histopatologických podtypov, ktoré majú špecifický klinický priebeh a výsledok [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 absentujúcou 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 prsníka (ABC) zahŕňa lokálne pokročilý karcinóm (LABC) a metastatický karcinóm (MBC) so sekundárnym rozsevom do kostí, pľúc alebo pečene. Viac ako dve tretiny ABC tvorí práve HR+/HER2- BC [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].

Ciel'ová populácia (A0007, A0023)

BC 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].

Keďže na Slovensku nie sú vedené aktuálne štatistiky ohľadom BC, držiteľ registrácie (DR) si nechal vypracovať odhad firme Pharm-In [14]. Firma vychádza zo starých slovenských dát, ktoré boli vedené do roku 2012 a projektuje ich na súčasnosť. Pomáha si českými dátami v prípade zastúpenia medzi jednotlivými štádiami BC [15] a kvalitatívnym prieskumom u 3 rôznych odborníkov od firmy Pharm-In v prípade zastúpenia jednotlivých štádií IIIA, IIIB a IIIC v štádiu III [16]. Využívanie vstupov od odborníkov vnáša väčšiu mieru neistoty do odhadu populácie. Ciel'ová populácia bola vybraná podľa vlastností populácie použitej v štúdiu PALOMA-2. Od indikácie navrhutej DR sa líši v tom, že v štúdiu šlo o pacientov s *neoperovateľným* LABC alebo MBC. Firma Pharm-In odhadovala z lokálne pokročilého štádia (IIIA-IIIC) ako neoperovateľné štádium len štádium IIIC, avšak delenie na štádia IIIA-C nezávisí od operovateľnosti. Napr. v [17] sa píše, že štádia IIIB a IIIV sú často neoperovateľné. Keďže sa nám nepodarilo nájsť delenie štádia III vzhľadom na operovateľnosť, akceptujeme návrh od DR.

DR odhaduje populáciu na 621 pacientov pre palbociklib s inhibítorom aromatáz (AI). Odborník A odhadol počet pacientov na 600 - 800, čo približne sedí s odhadom DR. Vzhľadom na chýbajúcu dostupnosť relevantných dát na Slovensku akceptujeme vstup od DR.

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. (LABC) a IV. (MBC) štádiu je 5-ročné prežívanie pacientiek 86,1% resp. 30% [20].

Hoci sa MBC považuje za nevyliciteľný a pacientky sú liečené tzv. nekuratívnu liečbou, vďaka dostupnosti účinnejších systémových terapií vrátane endokrinné terapie (ET) pri liečbe hormonálne citlivého (HR+) BC došlo k významnému zlepšeniu prežívania a kvality života [21].

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200)

BC 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
- vťahovanie 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 (MBC) najčastejšie metastázuje do kostí, pľúc, mozgu a pečene [6, 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
- žltacka
- silné bolesti hlavy
- problémy so zrakom (rozmazané videnie, dvojité videnie, strata zraku)
- záchvaty
- strata rovnováhy
- zmätenosť

Príznaky MBC 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 navádzovanie známostí, či sexuálny život. S pocitom menejcennosti a neustálym strachom sa potom spája vyvinutie depresie, úzkosti, poruchy spánku, či znížený apetít [25].

Pacientska organizácia Amazonky uvádza, že väčšina pacientiek má potrebu vyhľadať odborníka-psychológa, psychoterapeuta, väčšina z nich udáva dlhodobú únavu, niektoré sú PN, iné pracujú na skrátenej úväzok. Časť pacientiek ostala 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.

Pacientska organizácia Liga proti rakovine uvádza, že ide o veľkú zmenu v živote k horšiemu. Treba sa obrátiť na psychológa, psychiatra alebo aj na pacientsku organizáciu.

3.1.3. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [26, 27, 28]

Úvod

Diagnostika BC zahŕňa klinické vyšetrenie, zobrazovacie vyšetrenia, biopsiu suspektného nádoru (prípadne lymfatickej uzliny) a laboratórne vyšetrenia (histologické a genetické).

Klinické vyšetrenie

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

Zobrazovacie vyšetrenia

Zobrazovacie vyšetrenia prsníkov predstavujú mamografia (MMG), ultrasonografia (USG) a magnetická rezonancia (MR). MMG je nízko-dávkové RTG vyšetrenie, ktoré je schopné zachytiť väčšinu malígnych zmien prsníka, vrátane včasných štádií. MMG pre účely diagnostiky je detailnejšia a trvá dlhšie než preventívna alebo skriningová mamografia. USG lekár vyšetrí prsníky a lymfatické uzliny v pazuche. USG umožňuje zistiť či je prítomná hrčka tvorená solídnym tkanivom alebo je to cysta s tekutým obsahom. USG však nemusí byť schopné odlíšiť tuhé a tekutinou vyplnené ložisko, a to obzvlášť v prípadoch, ak je ložisko (hrčka) drobné alebo uložené hlboko. MMG vyšetrenie je menej efektívne u žien s hustým prsným tkanivom a u týchto žien by malo byť 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 MMG a USG nálezy sú indikované na biopsiu.

Biopsia

Analýza biptickej vzorky je jediný diagnostický test, ktorým je možné definitívne potvrdiť diagnózu rakoviny prsníka. Ak je po klinických a zobrazovacích vyšetreniach podozrenie na BC, z potenciálneho nádoru sa odoberie biopsia predtým než sa začne plánovať akákoľvek liečba. Biopsia sa odoberá ihlou, zvyčajne pod navigáciou ultrazvukom, aby bolo isté, že sa vykonala zo správneho miesta v prsníku. Pri pozitívnom náleze sa taktiež môže vykonať biopsia sentinelovej lymfatickej uzliny, ktorá sa vyšetrí na prítomnosť rakovinových buniek, aby sa potvrdila alebo vylúčila prítomnosť metastáz v lymfatických uzlinách pred začatím liečby.

Laboratórne vyšetrenia

Biopické vzorky potenciálneho nádoru a lymfatickej uzliny sa analyzujú laboratórne za pomoci svetelnej mikroskopie. 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. Určenie HER2 statusu je kľúčové pre indikáciu HER2-cielenej terapie. Napríklad, k liečbe trastuzumabom alebo lapanatibom sú na Slovensku indikovaní iba pacienti, ktorí sú imunohistochemicky silne pozitívni (3+) a/alebo FISH pozitívni. Pri hodnotení imunohistochemie sa používa skóre založené na membránovej HER2 pozitivite (0 až 3+), pričom stupne 0 a 1+ sa považujú za negatívny výsledok, výsledok 2+ je slabo (hranične) pozitívny a musí byť doplnený FISH vyšetrením. Výsledok 3+ je silne (jednoznačne) pozitívny.

Okrem HER2 statusu sa pri diagnóze BC zisťuje status hormonálnych receptorov (pozitivita/negativita progesterónových a estrogénových receptorov), v špecifických prípadoch sa robia testy proliferáčnych markerov či ďalšie genetické testy. Štandardne, stav hormonálnych receptorov a HER2 v nádore sú hlavné faktory rozhodovania o tom, aká liečba bude najúčinnjšia. HER2 status sa liečbou a ani v metastatických tumoroch nezvykne meniť, no rekurentné tumory je odporúčané pretestovať.

Odborník A uviedol, že v klinickej praxi je predmetné ochorenie diagnostikované praktickým lekárom pre dospelých, gynekológom alebo inými špecialistami, ktorí diagnostikujú metastatické ochorenie.

Pacientska organizácia Amazonky uvádza, že predmetné ochorenie je diagnostikované individuálne: pri prvej diagnostike je to väčšinou ultrazvuk, MMG, MR prsníkov, biopsia. Pri pokročilom ochorení dochádza k

zvýšení onkomarkerov, prípadne klinickým problémom a následne na diagnostiku sa využíva CT, PET CT, MR, biopsia konkrétneho postihnutého miesta, kde došlo k vzdialenej recidíve alebo de novo pokročilému ochoreniu. Dĺžka stanovenia diagnózy je tiež individuálna - väčšinou trvá niekoľko týždňov až mesiacov.

Pacientska organizácia Liga proti rakovine uvádza, že predmetné ochorenie bolo diagnostikované onkológom a mamológom s použitím MR, CT, RTG, odberov, biopsie. Diagnózu stanovili za 2-3 mesiace.

Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025)

Medzinárodné odporúčania [29, 30]

Podľa ESO-ESMO odporúčaní sa HR+/HER2- ABC lieči hlavne endokrinnou terapiou. V prvej línii sa využíva najmä AI v kombinácii s CDK4/6 (palbociclib, ribociclib a abemaciclib). Ak CDK4/6 nie sú k dispozícii, tak sa môže využívať monoterapia tamoxifénom, fluvestrantom alebo AI. V prípade progresie choroby po neúspešnej liečbe AI sa zvyčajne ako 2. línia využíva fulvestrant. Ak AI v prvej línii nebol kombinovaný s CDK4/6, fulvestrant v druhej línii môže byť kombinovaný s CDK4/6. Pre premenopauzálne ženy je potrebné liečbu kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúci luteizačný hormón (LHRH). Optimálne poradie ET je neisté. Závisí od predtým použitých liečiv (v (neo)adjuvantnej alebo pokročilej liečbe), dĺžky odozvy k týmto liečivám, záťaž choroby, preferencie pacientov a dostupnosti. Taktiež nie je jasné, či sa CDK4/6 inhibítory oplatí nasadiť v prvej alebo v druhej línii liečby.

ESMO-MCBS skóre pre palbociclib v kombinácii s letrozolom v prvej línii liečby je 3.

ET by nemala trvať dlhšie ako 5 rokov [15].

Odborník A uviedol, že v klinickej praxi sa bežne používa letrozol, anastrozol, exemestán a fulvestrant v prvej línii liečby.

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)

Palbociclib [31]

Palbociclib je vysoko selektívny reverzibilný inhibítor cyklín-dependentných kináz (CDK) 4 a 6. Cyklín D1 a CDK4/6

sú súčasťou viacerých signálnych dráh, ktoré vedú k proliferácii buniek. Prostredníctvom inhibície CDK4/6 má palbociklib redukovať bunkovú proliferáciu blokovaním postupu bunky z G1 fázy do S fázy bunkového cyklu.

DR požaduje kategorizáciu balení 75/100/125 mg tvrdých kapsúl určených na perorálne použitie. Odporúčaná dávka je 125 mg palbociklibu jedenkrát denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby (schéma 3/1), aby sa zavŕšil úplný 28-dňový cyklus. Liečba pomocou IBRANCE by mala pokračovať tak dlho, kým má pacient z liečby klinický prínos alebo kým nedôjde k neprijateľnej toxicite.

Pri súbežnom podávaní s palbociklibom musí byť AI (letrozol, anastrozol, exemestán) podávaný podľa schémy dávkovania uvedenej v súhrne charakteristických vlastností lieku. Liečba pre/perimenopauzálnych žien kombináciou palbociklib plus AI sa vždy musí kombinovať s agonistom LHRH.

Odporúčaná dávka letrozolu (inhibitor aromatázy) je 2,5 mg raz denne. Nevyžaduje sa úprava dávky u starších pacientok. U pacientok s pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka sa má v liečbe Letrozolom STADA pokračovať až do zjavnej progresie nádoru. [32]

Odporúčaná dávka anastrozolu (inhibitor aromatázy) je 1 tableta (1mg) užívaná perorálne jedenkrát denne. Odporúčaná dĺžka adjuvantnej endokrinnnej liečby včasného štádia invazívneho karcinómu prsníka pozitívneho na hormonálne receptory u žien po menopauze je 5 rokov. [33]

Odporúčaná dávka exemestánu (inhibitor aromatázy) je 1 tableta (25 mg) užívaná perorálne 1x denne. U pacientok s pokročilým karcinómom prsníka má liečba pokračovať až do evidentnej progresie tumoru. [34]

Podľa spotreby liekov hradených verejným zdravotným poisťovním [35] najčastejším používaným agonistom LHRH je goserelín. Pre pre- a perimenopauzálnu ženy odporúčaná dávka goserelínu (agonista LHRH) je 1 subkutánna injekcia (3,6 mg) do prednej brušnej steny každých 28 dní. [36]

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

Komparátory (B0001)

Keďže štatistiky o zastúpení liečebných režimov nie sú dostupné na Slovensku, DR si nechal vypracovať prierezový kvalitatívny prieskum. Za základe neho DR registrácie uvádza, že v prvej línii má najväčší podiel (58,29%) práve liečba AI s CDK4/6, aj keď ani jeden ciklib nie je na Slovensku kategorizovaný, ale poisťovne ho preplácajú na výnimku. 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. Druhé najväčšie zastúpenie (12,98%) má monoterapia AI (letrozol, anastrozol, exemestán). Keďže v štúdiu PALOMA-2 sa porovnával Ibrance s letrozolom, DR si zvolil ako komparátora letrozol [37]. Podľa [38] letrozol, anastrozol a exemestán sú si dostatočne podobné liečivá a teda aj zameniteľné. Takže výsledky ohľadom letrozolu sa dajú aplikovať aj pre anastrozol a exemestán a nie je nutné robiť pre nich samostatný rozbor. Preto akceptujeme letrozol ako komparátor a nevyžadujeme porovnanie s anastrozolom a exemestánom.

Odborník A ako komparátory udáva letrozol, anastrozol, exemestán a fulvestrant. AI boli už spomínané vyššie. Fulvestrant je však kategorizovaný len v druhej línii liečby a teda ho neakceptujeme ako komparátora [39].

Letrozol

Letrozol je nesteroidný AI. Inhibuje enzým aromatázu kompetitívnou väzbou na hém cytochrómu P450 aromatázy, čo má za následok zníženie biosyntézy estrogénov vo všetkých tkanivách, v ktorých je prítomná. U postmenopauzálnych pacientok s pokročilým karcinómom prsníka znižujú denné dávky 0,1 až 5 mg plazmatickú

koncentráciu estradiolu, estrónu a estrónsulfátu o 75 - 95 % oproti východiskovým hodnotám u všetkých liečených pacientok. Odporúčaná dávka letrozolu je 2,5 mg raz denne [40].

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

Ibrance je určený na perorálne použitie, nevyžaduje žiadnu asistenciu vo forme personálu či priestorov. [31]

AI (letrozol, anastrozol, exemestán) sú určené na perorálne použitie, nevyžadujú žiadnu asistenciu vo forme personálu či priestorov. [40]

Goserelín (agonista LHRH) sa podáva subkutánne injekcie, takže je potrebná asistencia odborného personálu v ambulancii. [36]

3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [31]

Ibrance bol registrovaný v EMA 9.11.2016 na následnú indikáciu podľa EMA:

IBRANCE je určený na liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho karcinómu prsníka pozitívneho na hormonálne receptory (HR) a negatívneho na prítomnosť receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER2):

- v kombinácii s inhibítorom aromatáz,

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

U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa musí endokrinná liečba kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH).

Ibrance má registráciu v troch verziách: Ibrance 75mg tvrdé kapsuly, Ibrance 100mg tvrdé kapsuly, Ibrance 125mg tvrdé kapsuly.

3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [41]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu žien s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka s pozitívou hormonálnych receptorov (HR) a negatívnou receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER2) v kombinácii s inhibítorom aromatáz,

U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa musí endokrinná liečba kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH).

Preskripčné obmedzenie: ONK

Odhad populácie je postavený na neoperovateľnom LABC a taktiež vstupné kritérium pre klinickú štúdiu PALOMA-2 je neoperovateľnosť LABC. Exklúznym kritériom pre štúdiu PALOMA-2 bol relaps do 12 mesiacov po predchádzajúcej (neo)adjuvantnej liečbe pomocou nesteroidných inhibítorov aromatázy (letrozol, anastrozol). Navrhujeme pridať do indikácie podmienku neoperovateľnosti LABC (v štúdiu boli zaradení iba pacienti s neoperovateľným nádorom) a pridať časový limit pre relaps po (neo)adjuvantnej terapii.

Vzhľadom na nižšie spomenuté nepreukázané výsledky pre skupiny pre- a perimenopauzálnych pacientiek a pacientky s LABC (viď Kapitola 4.4.1), navrhujeme upraviť indikačné obmedzenie nasledovne:

Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu postmenopauzálnych žien s metastázujúcim karcinómom prsníka s pozitívou hormonálnych receptorov (HR) a negatívnou receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER2) v kombinácii s inhibítorom aromatáz. U pacientok po (neo)adjuvantnej liečbe pomocou nesteroidných inhibítorov aromatázy muselo dôjsť k relapsu najskôr po 12 mesiacoch.

Preskripčné obmedzenie: ONK

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu jedného balenia Ibrance v kombinácii s inhibítorom aromatáz vo výške [REDACTED]. Táto úhrada predpokladá nulový doplatok pacienta. Návrh na oficiálnu úhradu v ZKL pre predmetnú indikáciu v ZKL je 2 266,38€. [41]

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE 20.12.2017 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu Ibrance v kombinácii s AI v prípade dodržania dohodnutej zľavy [42]. Na základe pozitívneho odporúčania sa dá predpokladať úhrada pre anglických pacientov.
- V ČR je v predmetnej indikácii Ibrance hradený. Schválený bol 13.04.2021 [43, 44, 45].

Na Slovensku Ibrance nie je kategorizovaný a hradený je len na výnimku. DR v minulosti dvakrát žiadal o registráciu. V prvej žiadosti z 29.06.2018 DR požadoval registráciu na nasledujúcu indikáciu:

Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu postmenopauzálnych pacientiek s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) a negatívnym na prítomnosť receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER2):

- *v prvej línii liečby v kombinácii s inhibítorom aromatáz, ak sú pacientky vhodné na liečbu inhibítorom aromatáz,*
- *v kombinácii s fulvestrantom u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu, ak sú pacientky vhodné na liečbu fulvestrantom.*

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

Žiadosť bola zamietnutá Ministerstvom zdravotníctva SR z dôvodu nákladovej neefektívnosti [46, 47, 48]. V druhej žiadosti z 28.11.2019 DR žiadal o registráciu lieku na nasledujúcu indikáciu:

Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu postmenopauzálnych pacientiek s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) a negatívnym na prítomnosť receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER2):

- *v prvej línii liečby v kombinácii s inhibítorom aromatáz, ak sú pacientky vhodné na liečbu inhibítorom aromatáz,*

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

Ministerstvo zdravotníctva zamietlo aj druhú žiadosť z dôvodu nespĺňania farmakoekonomických kritérií pre zaradenie do zoznamu kategorizovaných liekov v danej indikácii [49, 50, 51].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [41]

DR očakáva zlepšenie v dĺžke prežitia bez progresie a celkového prežitia a zachovaniu kvality života.

4. Hodnotenie klinického prínosu

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

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Liečba palbociklibom v kombinácii s letrozolom v klinickej štúdií preukázala štatisticky významné prínosy v PFS a štatisticky nesignifikantný malý prínos v OS. Pacienti liečení palbociklibom + letrozolom dosiahli lepšie výsledky morbidity. Medián PFS pri PalLet bol 27,6 mesiaca (95% CI: 22,4 – 30,3), zatiaľ čo pri Let 14,5 mesiaca (95% CI: 12,3 – 17,1); HR = 0,563 (95% CI: 0,461 – 0,687; $p < 0,0001$). Pri mortalite síce ide o numericky dlhšie prežívanie, avšak štatisticky nesignifikantné: medián OS pre PalLet bol 53,9 mesiaca (95% CI: 49,8 – 60,8) a 51,2 mesiaca (95% CI: 43,7 – 58,9) pre Let, HR = 0,956 (95% CI: 0,777 – 1,177; $p=0,3378$). Kvalita života pri PalLet je na základe výsledkov dotazníkov EQ-5D-3L a FACT-B zachovaná.

Štúdia je postavená na pacientkach po menopauze, avšak DR žiada o kategorizáciu aj pre- a perimenopauzálny ženy. Účinnosť liečby nie je pre tieto ženy touto štúdiou preukázaná. Pre- a perimenopauzálny ženy musia byť uvedené do umelého postmenopauzálného stavu, aby mohli byť liečené IA.

DR navrhuje indikáciu aj pre pacientky s LABC, ale zastúpenie diagnózy LABC v klinickej štúdií bolo 2,6% (17 pacientov). Pre minimálne zastúpenie LABC v štúdií prínos pre pacientov s LABC nepovažujeme za preukázaný.

Kvôli zvýšenému riziku hematologických nežiadúcich účinkov PalLet oproti Let sa odporúča pravidelne sledovať krvný obraz.

Vzhľadom na nepreukázané výsledky pre skupiny pre- a perimenopauzálnych pacientiek a pacientky s LABC, navrhujeme upraviť indikačné obmedzenie nasledovne:

Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu postmenopauzálnych žien s metastázujúcim karcinómom prsníka s pozitívou hormonálnych receptorov (HR) a negatívnou receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER2) v kombinácii s inhibítorom aromatáz. U pacientok po (neo)adjuvantnej liečbe pomocou nesteroidných inhibítorov aromatázy muselo dôjsť k relapsu najskôr po 12 mesiacoch.

Preskripčné obmedzenie: ONK

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 rámci klinickej účinnosti boli v súlade s PICO hodnotené ukazovatele úmrtnosti (OS), morbidít (PFS, ORR) a kvality života (všeobecná kvalita života pomocou EQ-5D a FACT-B).

Celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival) je definované ako čas od randomizácie po smrť z akéhokoľvek dôvodu.

Prežívanie bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival) je definované ako čas od randomizácie po progresiu choroby alebo smrť podľa toho, čo príde skôr.

Miera objektívnej odpovede (ORR, z angl. objective response rate) je definovaná ako pomer pacientov s úplnou alebo čiastočnou odpoveďou k všetkým liečeným pacientom.

Kvalita života bola meraná dotazníkmi EQ-5D a FACT-B, ktoré pacientky vyplňali prvý deň 2. a 3. cyklu a následne každý druhý cyklus od 5. cyklu až do 2,5 roka od začiatku liečby.

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- ABC. Komparátorom v štúdiu mohla byť v súlade s PICO monoterapia IA letrozolom. PALOMA-2 [52] bola identifikovaná ako jediná relevantná klinická štúdia pre požadovanú kombináciu DaraVTd. DR žiadosť o kategorizáciu postavil práve na výsledkoch štúdie PALOMA-2.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT01740427	PALOMA-2	Palbociklib+letrozol	Letrozol	666	08/2023

Zdroj: [52]

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

Základná charakteristika štúdie [52]

- PALOMA-2 je randomizovaná multicentrická dvojito zaslepená štúdia fázy 3 so 666 pacientmi s HR+/HER2- ABC, ktorý predtým nedostali žiadnu systematickú protirakovinovú liečbu.
- Pacienti boli v štúdiu rozdelení do dvoch ramien. V intervenčnom ramene pacienti (n=444) dostávali PalLet, v ramene komparátora (n = 222) pacientom bola podávaná kombinácia placebo+letrozol. Palbociklib bol podávaný v tabletovej forme využívajúc nasledujúci 28-dňový cyklus: prvých 21 dní sa užíva liek, po ktorých nasledovalo 7 dní bez liečby. Letrozol bol podávaný denne.

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie [52]

- Štúdia zahŕňala ženy po menopauze staršie ako 18 rokov s HR+ neoperovateľným LABC alebo MBC, ktoré neboli liečené systematickou protirakovinovou liečbou na HR+ ABC. Medzi inklúzne kritéria patrilo ECOG⁶ skóre 0-2.
- Do štúdie nemohli byť zaradení pacienti s potvrdeným HER2+ ABC; pacienti s pokročilým symptomatickým viscerálnym postihnutím, ktorí sú krátkodobu v živote ohrozujúcej komplikácii; pacienti, ktorí majú nekontrolovateľné alebo symptomatické metastázy centrálnej nervovej sústavy; pacienti liečení

⁶ Eastern Cooperative Oncology Group performance status

(neo)adjuvantnou s letrozolom alebo anastrozolom s bezrelapsovým intervalom ≤ 12 mesiacov od dokončenia liečby; pacienti liečení ľubovoľným CDK4/6 inhibítorom.

Hlavné ukazovatele štúdie [52]

- Primárnym ukazovateľom bol PFS.
- Hlavné sekundárne ukazovatele štúdie boli: OS; ORR.

Opis populácie [52, 53]

- Mediánový vek v čase začatia štúdie bol 62 rokov pre PalLet rameno a 61 rokov pre Let. Priemerný vek bol 61,7, respektíve 60,6 rokov; 98%, respektíve 98,6% pacientov malo ECOG výkonnostný stav v rozmedzí 0 – 1.
- K štúdiu sa nepodarilo nájsť zastúpenie pacientov v III. a IV. štádiu BC, len zastúpenie v počiatočnej diagnóze.

Čas analýzy dát

- DR predložil v rámci popisu prínosu vo FER výsledky štúdie pri 37,6 mesačnom mediáne sledovania pre PalLet a 37,3 mesačnom mediáne pre Let pre ukazovatele PFS a ORR a analýzu bezpečnosti.
- Pre analýzu OS bol využitý medián 90 mesiacov, keďže v čase vyhodnocovania ostatných ukazovateľov nebolo dostatok dát na vyhodnotenie tohto ukazovateľa [54].

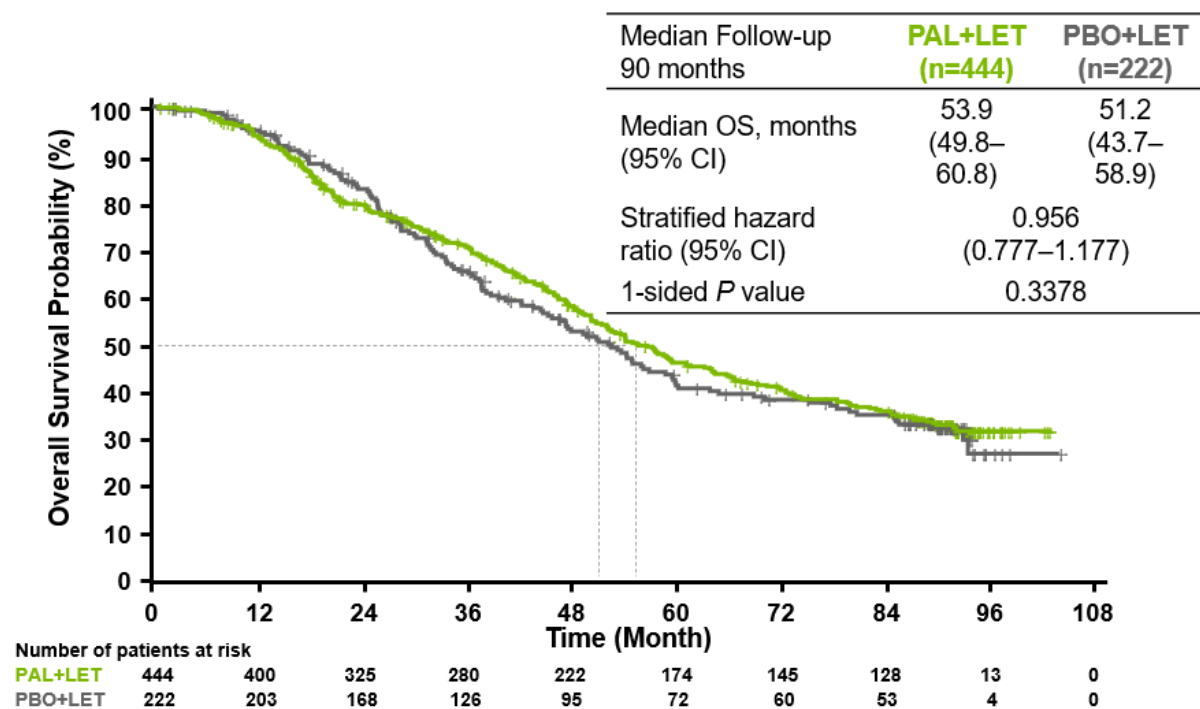
4.2.3. Výsledky palbociklib + letrozol v porovnaní s monoterapiou letrozolom

Mortalita (D0001) [54]

OS bol vyhodnotený pri mediáne sledovania 90 mesiacov (z 15.11.2021). Pacienti, ktorí dostali PalLet sa numericky dožívali dlhšie, ale štatisticky ide o nesignifikantný výsledok. Medián OS v ramene PalLet bol 53,9 mesiacov (95 % CI: 49,8 – 60,8) a 51,2 mesiaca (95 % CI: 43,7 – 58,9) v ramene Let, HR = 0,956 (95 % CI: 0,777 – 1,177; p=0,3378).

KM krivky sa krížia, teda predpoklad pre PH nie je splnený, pomocou ktorého sa odhaduje HR. Preto HR pre OS by mal byť interpretovaný s opatrnosťou.

Obrázok 1: KM krivky pre OS, dáta k 15.11.2021



Zdroj: [41]

Tabuľka 3: Prehľad OS výsledkov

	PalLet	Let
Medián dĺžky pozorovania	90 mesiacov	
HR (95% CI)	0,956 (0,777 - 1,177)	
medián OS (95%CI) v mesiacoch	53,9 (49,8 - 60,8)	51,2 (43,7 - 58,9)
Počet úmrtí	405 (60,81%)	

Zdroj: [54]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Klinická štúdia PALOMA-2 preukázala lepšie PFS pre PalLet. Medián pozorovania pacientov bol 37,6 mesiaca pre PalLet a 37,3 mesiaca pre Let. Medián PFS v ramene PalLet dosiahol 27,6 mesiaca (95% CI: 22,4-30,3), pričom v ramene Let bol 14,5 mesiaca (95% CI: 12,3-17,1); HR = 0,563 (95% CI: 0,461-0,687; $p < 0,00001$) [55].

V ramene PalLet dosiahla ORR 43,7% a v ramene Let 34,7% (OR = 1,5; 95% CI: 1,0-2,1; $p = 0,0156$) [56], teda v ramene PalLet je lepšia miera objektívnej odpovede.

Tabuľka 4: Prehľad výsledkov morbidity

	PalLet	Let
Medián dĺžky pozorovania	37,6 mesiaca	37,3 mesiaca
HR (95% CI) pre PFS	0,563 (0,461 - 0,687; $p < 0,001$)	
medián PFS (95%CI) v mesiacoch	27,6 (22,4 - 30,3)	14,5 (12,3 - 17,1)
ORR	43,70%	34,70%

Zdroj: [55, 56]

Kvalita života (D0012, D0013) [57]

Kvalita života bola meraná dotazníkmi EQ-5D a FACT-B, ktoré pacientky vyplňali prvý deň 2. a 3. cyklu a následne každý druhý cyklus od 5. cyklu. Výsledky kvality života v oboch ramenách pre oba dotazníky sú si veľmi podobné. Podľa FACT-B má PalLet skóre $101,5 \pm 19,1$ a Let $103,2 \pm 18,7$. Podľa EQ-5D má PalLet skóre 73,6 (95% CI: 0,72 – 0,75) a Let 71,2 (95% CI: 0,69 – 0,73).

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 PalLet v porovnaní s Let bola hodnotená na základe klinickej štúdií PALOMA-2. PALOMA-2 je bližšie opísaná v podkapitole 4.2.

4.3.3. Výsledky palbociklib + letrozol v porovnaní s placebo + letrozol

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

- V ramene PalLet malo 99,1% pacientov nežiadúci účinok (440/444), pri ramene Let 95,9% (213/222). [55]
- Frekvencia závažných nežiadúcich účinkov bola 23,6% pri PalLet a 15,3% pri Let. [55]
- Miera ukončenia liečby z dôvodu nežiadúcich účinkov bola 9,7% v ramene PalLet a 5,9% v ramene Let [53]. Najčastejšie nežiadúce účinky boli neutropénia, leukopénia, únava, nevoľnosť, artralgia, alopecia a infekcie.
- Prehľad nežiadúcich účinkov je k dispozícii v Tabuľke 5.

Tabuľka 5: Nežiadúce účinky pri aspoň 10% pacientoch

	Palbociclib + Letrozole				Placebo + Letrozole			
	n=444				n=222			
	Any	3	4	5	Any	3	4	5
All AEs, n (%)	440 (99.1)	284 (64.0)	68 (15.3)	12 (2.7)	213 (95.9)	57 (25.7)	6 (2.7)	4 (1.8)
Hematologic AEs								
Neutropenia	363 (81.8)	255 (57.4)	52 (11.7)	0	14 (6.3)	2 (0.9)	1 (0.5)	0
Leukopenia	179 (40.3)	108 (24.3)	4 (0.9)	0	5 (2.3)	0	0	0
Anemia	117 (26.4)	25 (5.6)	1 (0.2)	0	21 (9.5)	4 (1.8)	0	0
Thrombocytopenia	87 (19.6)	6 (1.4)	1 (0.2)	0	3 (1.4)	0	0	0
Nonhematologic Aes								
Infections	278 (62.6)	29 (6.5)	4 (0.9)	1 (0.2)	100 (45.0)	7 (3.2)	0	3 (1.4)
Fatigue	176 (39.6)	10 (2.3)	0	0	63 (28.4)	3 (1.4)	0	0
Arthralgia	167 (37.6)	4 (0.9)	—	—	80 (36.0)	2 (0.9)	—	—
Nausea	165 (37.2)	1 (0.2)	0	0	60 (27.0)	4 (1.8)	0	0
Alopecia	149 (33.6)	—	—	—	36 (16.2)	—	—	—
Stomatitis	140 (31.5)	5 (1.1)	0	0	33 (14.9)	0	0	0
Diarrhea	126 (28.4)	6 (1.4)	0	0	47 (21.2)	3 (1.4)	0	0
Cough	118 (26.6)	1 (0.2)	—	—	45 (20.3)	0	—	—
Back pain	104 (23.4)	7 (1.6)	—	—	50 (22.5)	0	—	—
Headache	103 (23.2)	2 (0.5)	—	—	60 (27.0)	4 (1.8)	—	—
Constipation	96 (21.6)	2 (0.5)	0	0	35 (15.8)	1 (0.5)	0	0
Hot flush	96 (21.6)	0	—	—	69 (31.1)	0	—	—
Rash	88 (19.8)	4 (0.9)	0	0	28 (12.6)	1 (0.5)	0	0
Pain in extremity	82 (18.5)	1 (0.2)	—	—	41 (18.5)	3 (1.4)	—	—
Asthenia	80 (18.0)	12 (2.7)	—	—	27 (12.2)	0	—	—
Decreased appetite	75 (16.9)	3 (0.7)	0	0	20 (9.0)	0	0	0

Vomiting	75 (16.9)	4 (0.9)	0	0	38 (17.1)	3 (1.4)	0	0
Dyspnea	73 (16.4)	6 (1.4)	0	0	34 (15.3)	4 (1.8)	0	0
Dizziness	71 (16.0)	2 (0.5)	—	—	34 (15.3)	0	—	—
Insomnia	69 (15.5)	0	—	—	28 (12.6)	0	—	—
Myalgia	63 (14.2)	1 (0.2)	—	—	20 (9.0)	0	—	—
Abdominal pain	59 (13.3)	6 (1.4)	—	—	15 (6.8)	0	—	—
Dry skin	59 (13.3)	0	—	—	16 (7.2)	0	—	—
Pyrexia	59 (13.3)	0	0	0	20 (9.0)	0	0	0
Peripheral edema	57 (12.8)	0	—	—	15 (6.8)	0	—	—
ALT increased	56 (12.6)	11 (2.5)	1 (0.2)	—	13 (5.9)	0	0	—
AST increased	53 (11.9)	13 (2.9)	0	—	13 (5.9)	2 (0.9)	0	—
Fall	50 (11.3)	3 (0.7)	—	—	15 (6.8)	0	—	—
Dyspepsia	48 (10.8)	1 (0.2)	—	—	27 (12.2)	1 (0.5)	—	—
Musculoskeletal pain	47 (10.6)	1 (0.2)	—	—	19 (8.6)	0	—	—
Dysgeusia	46 (10.4)	—	—	—	11 (5.0)	—	—	—

Zdroj: [55]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [31]

Úpravy dávkovania IBRANCE sa odporúčajú podľa individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti. Manažment niektorých nežiaducich reakcií môže vyžadovať dočasné prerušenia/oneskorenia dávok a/alebo zníženia dávok či trvalé ukončenie liečby. Vek a hmotnosť nemajú žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu palbociklibu. Ohľadom pohlavia DR žiada registráciu len pre ženy.

Kvôli zvýšenému riziku hematologických nežiadúcich účinkov (viď *Tabuľka 5*), celkový krvný obraz by sa mal sledovať pred začiatkom liečby IBRANCE a na začiatku každého cyklu, ako aj 15. deň prvých 2 cyklov a podľa klinickej indikácie. Hematologické nežiadúce účinky sú reverzibilné.

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta. Taktiež žiadne mimoriadne zaškolenie zdravotného personálu nie je potrebné, keďže palbociklib aj letrozol sa podávajú v tabletovej forme.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečba PalLet v klinickej štúdií preukázala štatisticky významné prínosy s výnimkou OS a klinicky minimálne prínosy. Pacienti liečení PalLet dosiahli štatisticky významné výsledky morbidity. PFS pri PalLet bol 27,6 mesiaca (95% CI: 22,4 – 30,3), zatiaľ čo pri Let 14,5 mesiaca (95% CI: 12,3 – 17,1); HR = 0,563 (95% CI: 0,461 – 0,687; p < 0,0001). Pri mortalite síce ide o numericky dlhšie prežívanie, avšak štatisticky nesignifikantné: medián OS pre PalLet bol 53,9 mesiaca (95 % CI: 49,8 – 60,8) a 51,2 mesiaca (95 % CI: 43,7 – 58,9) pre Let, HR = 0,956 (95 % CI: 0,777 – 1,177;

p=0,3378). Kvalita života pri palbociklibe + letrozole je na základe výsledkov dotazníkov EQ-5D-3L a FACT-B zachovaná.

Frekvencia závažných nežiadúcich účinkov je vyššia pre PalLet než pre Let (23,6% vs 15,3%). Najčastejšie nežiadúce účinky boli neutropénia, leukopénia, únava, nevoľnosť, artralgia, alopecia a infekcie. Kvôli zvýšenému riziku na hematologické nežiadúce účinky sa odporúča pravidelne sledovať krvný obraz.

Klinická štúdia bola vykonaná len pre postmenopauzálne ženy, zatiaľ čo DR požaduje kategorizáciu aj pre pre- a perimenopauzálne ženy. DR neuviedol v žiadosti žiadne štúdie, ktoré by dokazovali účinnosť aj pre pre- a perimenopauzálne ženy.

DR vo FER uvádza, že zastúpenie diagnózy LABC pri vstupe do klinickej štúdie bolo 2,6% (17 pacientov), čo vnáša tak veľkú mieru neistoty pri interpretácii výsledkov klinickej štúdie pre pacientov s LABC, že nepovažuje prínos v tejto skupine za preukázaný.

Vzhľadom na vyššie spomenuté nepreukázané výsledky pre skupiny pre- a perimenopauzálnych pacientiek a pacientky s LABC a dôležité kritérium o čase relapse po predchádzajúcej (neo)adjuvantnej liečbe pomocou nesteroidných inhibítorov aromatázy, navrhujeme upraviť indikáciu nasledovne:

Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu postmenopauzálnych žien s metastázujúcim karcinómom prsníka s pozitívou hormonálnych receptorov (HR) a negatívnou receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER2) v kombinácii s inhibítorom aromatáz. U pacientok po (neo)adjuvantnej liečbe pomocou nesteroidných inhibítorov aromatázy muselo dôjsť k relapsu najskôr po 12 mesiacoch.

Preskripčné obmedzenie: ONK

Nie je preukázaný štatisticky signifikantný rozdiel v účinnosti medzi CDK4/6 inhibítormi v žiadnej z NMA identifikovanej prehľadom literatúry [58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75]. Zároveň sme neidentifikovali relevantné rozdiely v dizajne ich registračných štúdií, ktoré by mohli viesť k rozdielnym výsledkom v klinickej účinnosti. Kvôli nedostatku priamych porovnaní naprieč CDK4/6 inhibítormi nie je možné vyhodnotiť, ktorý má lepšiu účinnosť v hodnotenej indikácii.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia PALOMA-2

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu PALOMA-2 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie palbociklibu s letrozolom voči liečbe monoterapiou letrozolom. Kvalita dôkazu je vysoká. Výsledky OS nie sú štatisticky signifikantné. NICE uvádza, že klinická štúdia je všeobecne dobre nadizajnovaná a dobre prevedená. NICE tiež uvádza, že táto štúdia má nízke riziko zaujatosti. [76, str. 308].

Externá validita

Klinická štúdia PALOMA-2

Populácia v štúdiu v rámci tretieho štádia obsahovala len neoperovateľný LABC, čo DR nezahrnul do indikácie v žiadosti. Taktiež DR nemá k dispozícii delenie populácie na tretie a štvrté štádium BC pri vstupe do štúdie, čo vnáša väčšiu mieru neistoty, keďže nevieme určiť, či obe štádiá sú dostatočne zastúpené v štúdiu. Napriek tomu, že DR nevedel tieto údaje poskytnúť, vo FER spomína, že MBC v klinickej štúdiu má zastúpenie 97,4%. Na túto podskupinu teda môžeme preniesť všetky výsledky štúdie. Avšak laBC má len 2,6% zastúpenie (17 pacientov), čo je príliš malá vzorka na uplatnenie výsledkov štúdie.

V dôsledku vylučovacích kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdií. Do klinickej štúdie neboli napríklad zahrnutí pacienti s nekontrolovateľnými alebo symptomatickými metastázami centrálnej nervovej sústavy; pacienti s pokročilým symptomatickým viscerálnym postihnutím, ktorí sú v krátkodobom riziku ohrozenia života; pacienti s neadekvátnym fungovaním orgánov a kostnej drene.

V klinickej štúdií ako AI bol použitý letrozol, avšak v indikácii od DR sa nekonkretizuje, o aký AI má ísť. Z [77] vyplýva, že letrozol, anastrozol a exemestán sú si dostatočne podobné a závery z kombinácie letrozol + palbociklib sa dajú preniesť aj na anastrozol a exemestán.

Štúdia bola robená na pacientkach v postmenopauzálnom stave, ale DR žiada o indikáciu aj pre pre- a perimenopauzálny ženy. IA (letrozol, anastrozol a exemestán) vyžadujú postmenopauzálny stav žien. Preto je potrebné v prípade pre- a perimenopauzálnych žien navodiť im umelý postmenopauzálny stav.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

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

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k úpravám PICO. Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Nie je preukázaný štatisticky významný rozdiel v účinnosti medzi CDK4/6 inhibítormi v žiadnej z NMA identifikovanej prehľadom literatúry [58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75]. Ani po oslovení zdravotných poisťovní sa nám nepodarilo získať informáciu od najväčšej zdravotnej poisťovne, v akej miere sa CDK4/6 inhibítory schvaľujú na výnimku. Nebolo preto možné zhodnotiť, či sú predpisované rutinne a v dostatočnom zastúpení, aby sa dali považovať za komparátor.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

Kombinácia PalLet preukázala klinický prínos voči štandardu liečby Let (+ [redacted] QALY), kategorizovanie lieku Ibrance by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s BC na Slovensku.

PalLet pri požadovanej výške úhrady [redacted] € nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. PalLet dosahuje ICUR voči Let vo výške 225,5-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 36-tisíc €/QALY. Aby Ibrance bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] € eur za balenie, čo predstavuje zľavu [redacted] oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 266,38€.

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami z PALOMA-2 a P-REALITY (dáta z reálnej klinickej praxe, databáza FLATIRON). Z PALOMA-2 boli využité dáta na nežiadúce účinky a kvalitu života pri mediáne sledovania 23 mesiacov, avšak DR nevyužil novšie dáta (medián sledovania 38 mesiacov). Dáta z P-REALITY boli využité na extrapoláciu kriviek pre pre PFS a OS pri mediáne sledovania 24,2 mesiaca pre PalLet a 23,3 mesiaca pre Let. V rámci odpovede na výzvu č. 1 DR doplnil novšie dáta zo štúdie PALOMA-2 (PFS dáta k 31.5.2017 a OS dáta k 15.11.2021) a postavil model výlučne na štúdiu PALOMA-2, čo považujeme za základný scenár. Nižšie hodnotíme farmako-ekonomiku pri použití modelu postaveného výlučne na PALOMA-2 s novšími dátami, pri úhrade navrhovanej DR vo výške [redacted].

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partitioned survival model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť. Stav po progresii má dva podstavy – aktívna liečba a najlepšia podporná liečba (z angl. best supportive care, BSC). Aktívna liečba trvá maximálne 12 cyklov. Dĺžka jedného cyklu v modeli je 4 týždne. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie PALOMA-2 pri mediáne sledovania 37,6 mesiaca pre PalLet a 37,3 mesiaca pre Let pre PFS a mediáne sledovania 90 mesiacov pre OS. Štúdia PALOMA-2 priamo obsahovala ako komparátor Let.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- DR odhadol dĺžku aktívnej liečby⁷ na 12 cyklov, avšak v indikácii pre druhú líniu liečby, kde je podobná štruktúra modelu, odhadol dĺžku aktívnej liečby na 18 cyklov. Očakávame, že dĺžka aktívnej liečby v druhej línii by mala byť kratšia ako prvej línii a teda predpokladáme, že hodnoty sú zamenené. V NICE hodnotení sa využíva 18 cyklov pri indikácii prvej línie liečby a 12 cyklov pri indikácii druhej línie liečby, čo podporuje náš názor [76, str. 332, 78]. Preto aj v tomto modeli využijeme dĺžku aktívnej liečby 18 cyklov a nie 12 cyklov, ako predložil DR. Aktualizácia modelu zvyšuje ICUR o ■■■ €/QALY.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatočný vek model predpokladá 61,3 roka (prebrané zo štúdie PALOMA-2). Zvolený bol časový horizont 15 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Model nepracuje s podielom mužov a žien, pretože navrhovaná indikácia je len pre ženy.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V anglickom NICE hodnotení bol akceptovaný celoživotný časový horizont nastavený na 40 rokov [76, str. 294]. Aktuálne predložený 15-ročný horizont vplyva konzervatívne na nákladovú efektívnosť, avšak celoživotný časový horizont hodnovernejšie odhaduje nákladovú efektívnosť, preto sme ho nastavili na 40 rokov. Úprava modelu viedla k zníženiu ICUR o 14,4-tisíc €/QALY. ■■■
- Na základe výzvy č. 1 DR doplnil do modelu všeobecnú mortalitu, ktorá pôvodne v modeli chýbala. Vzhľadom na to, že všeobecná mortalita je výrazne nižšia ako úmrtnosť na chorobu, jej zohľadnenie v modeli nemá vplyv na výsledné ICUR.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR po výzve č. 1 predložil aktualizované výsledky štúdie PALOMA-2 z novembra 2021, z nich odvodzuje prínos PalLet v porovnaní s Let. Do ekonomického modelu vstupujú nežiadúce účinky odvodené z výsledkov PALOMA-2, do úvahy DR berie najčastejšie nežiadúce účinky stupňa 3 a 4 alebo tie nežiadúce účinky, ktoré si vyžadoval výpočet utility.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup považujeme za akceptovateľný. Na základe výzvy č. 1 doplnil DR do modelu medzi nežiadúce účinky aj infekcie (9% pacientov v PalLet a 3,2% v Let). Dôvody, prečo dáta z PALOMA-2 sme vyhodnotili ako relevantnejšie ako z P-REALITY sú uvedené vo výzve č. 1 na portáli kategorizácie.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Pri OS DR v základnom scenári používa parametrizáciu PalLet a Let dát pomocou log-logistickej funkcie, modelovanej osobitne pre obe ramená (viď Obrázok 2). Na základe AIC a BIC kritérií podľa DR vychádza log-logistická funkcia ako najpriaznivejšia (Tabuľka 6).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

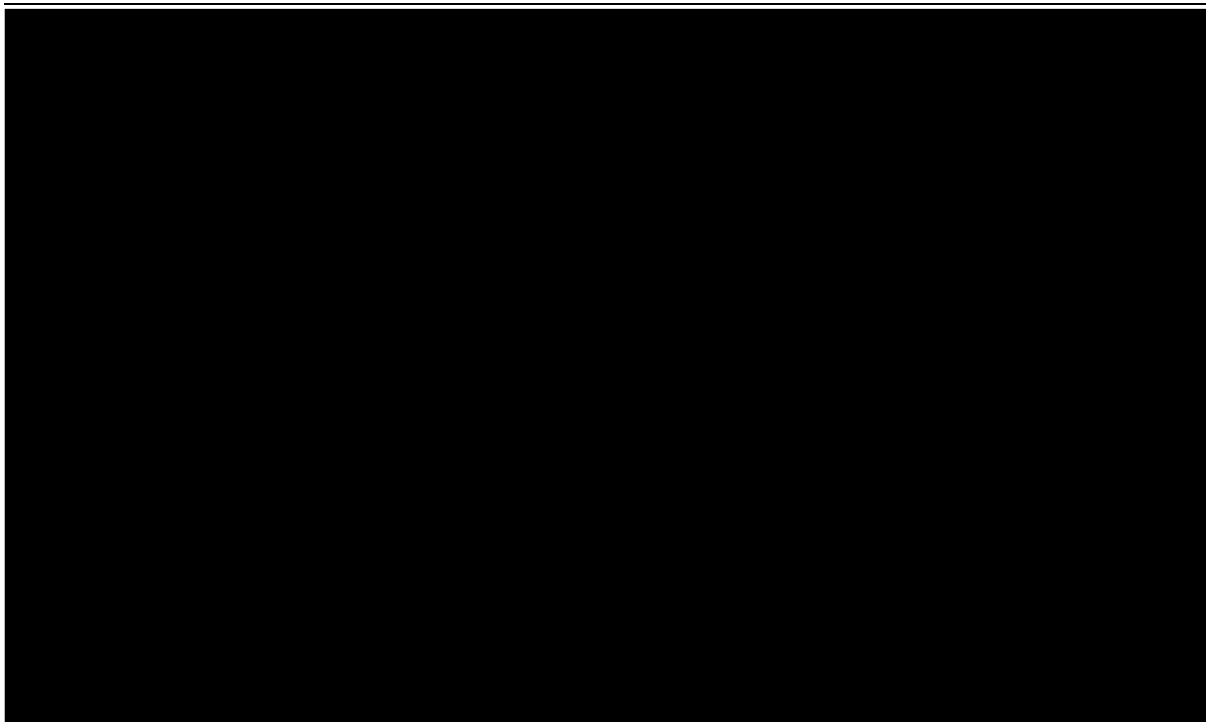
Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Prínos PalLet v celkovom prežívaní nebol preukázaný: KM krivky sa počas priebehu štúdie dvakrát pretli a raz dotkli; v 84. mesiaci podľa KM dát, keď je ešte dostatok pacientov v štúdiu (128 v PalLet, 53 v Let, viď Obrázok 1), krivky oboch ramien sú skoro identické; taktiež medián OS nie je štatisticky významný. Preto navrhujeme modelovať OS tými istými hodnotami pre obe ramená. OS krivku pre Let sme upravili tak, aby bola zhodná s OS krivkou pre PalLet. Táto aktualizácia zvyšuje ICUR o 18,6-tisíc €/QALY.
- Výber log-logistickej funkcie akceptujeme, štatistický fit pomocou AIC a BIC kritérií považujeme v tomto prípade pri OS za relevantný spôsob výberu parametrizácie, keďže sú k dispozícii zrelé dáta. Avšak DR dodal AIC a BIC, ktoré sú kombinovanou hodnotou pre obe ramená štúdie, zatiaľ čo štandardne sa tieto

⁷ Aktívna liečba v tomto modeli je definovaná ako liečba po progresii ochorenia.

kritéria počítajú pre každé rameno samostatne. To môže viesť k výberu parametrizácie, ktorá zvýhodňuje DR a preto je to spojené s neistotou.

Obrázok 2: KM dáta a parametrizácie pre OS, nastavenie podľa DR (1 cyklus = 28 dní)



Zdroj: Farmako-ekonomický model dodaný DR

Tabuľka 6: AIC a BIC pre OS

Parametrizácia	AIC	BIC
Exponential	■	■
Generalised gamma	■	■
Gompertz	■	■
Log-logistic	■	■
Log-normal	■	■
Weibull	■	■

Zdroj: [79].

Prežívanie bez progresie

Pri prežívaní bez progresie DR v základnom scenári zvolil parametrizáciu kriviek PaLet a Let pomocou log-normálnej funkcie, modelovanej osobitne pre obe ramená. Pri zohľadnení AIC a BIC kritérií vychádza podľa DR log-normálna funkcia najpriaznivejšie (Tabuľka 7).

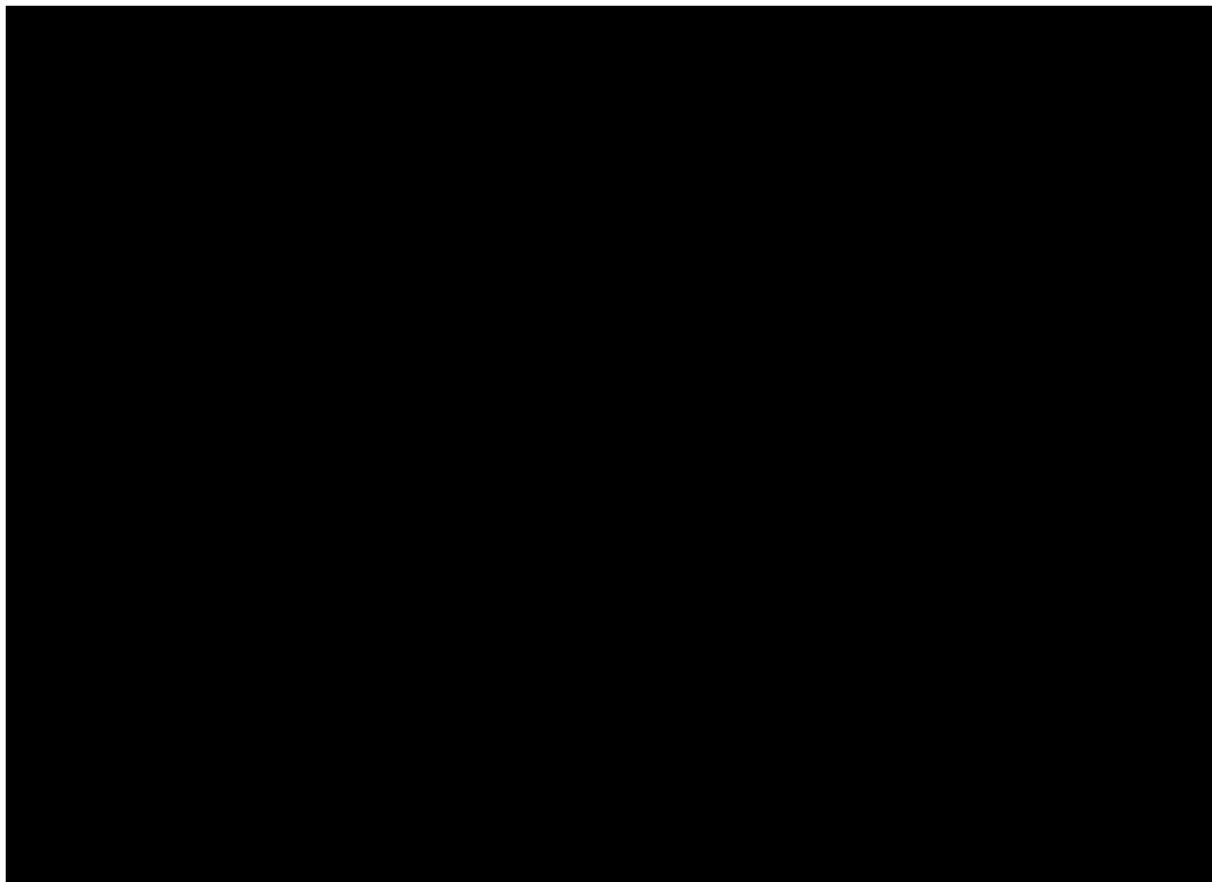
Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber log-normálnej funkcie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR dodal AIC a BIC, ktoré sú kombinovanou hodnotou pre obe ramená štúdie, zatiaľ čo štandardne sa tieto kritéria počítajú pre každé rameno samostatne. To môže viesť k výberu parametrizácie, ktorá zvýhodňuje DR a preto je to spojené s neistotou.
- Pri vizuálnej kontrole zvolené parametrizácie postačujúco aproximujú KM dáta. Chvost krivky LET sa zdá byť nadhodnotený oproti KM dátam, avšak zdôrazňujeme, že KM dáta na konci sledovania pochádzajú

z veľmi malej vzorky pacientov a nie sú dostatočne smerodajné, takže výber parametrizácie považujeme za akceptovateľný.

Obrázok 3: KM dáta a ich parametrizácie pre PFS (1 cyklus = 28 dní)



Zdroj: Farmako-ekonomický model dodaný DR

Tabuľka 7: AIC a BIC pre PFS

Parametrizácia	AIC	BIC
Exponential	■	■
Generalised gamma	■	■
Gompertz	■	■
Log-logistic	■	■
Log-normal	■	■
Weibull	■	■

Zdroj: [79].

Trvanie liečby (z angl. time on treatment)

DR po výzve č. 1 doplnil do modelu aj ToT. V základnom scenári zvolil parametrizáciu kriviek PalLet a Let pomocou zovšeobecnenej gama funkcie. Pri zohľadnení AIC vychádza zovšeobecnená gama funkcia najpriaznivejšie, pri BIC je štvrtá najpriaznivejšia (Tabuľka 8).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

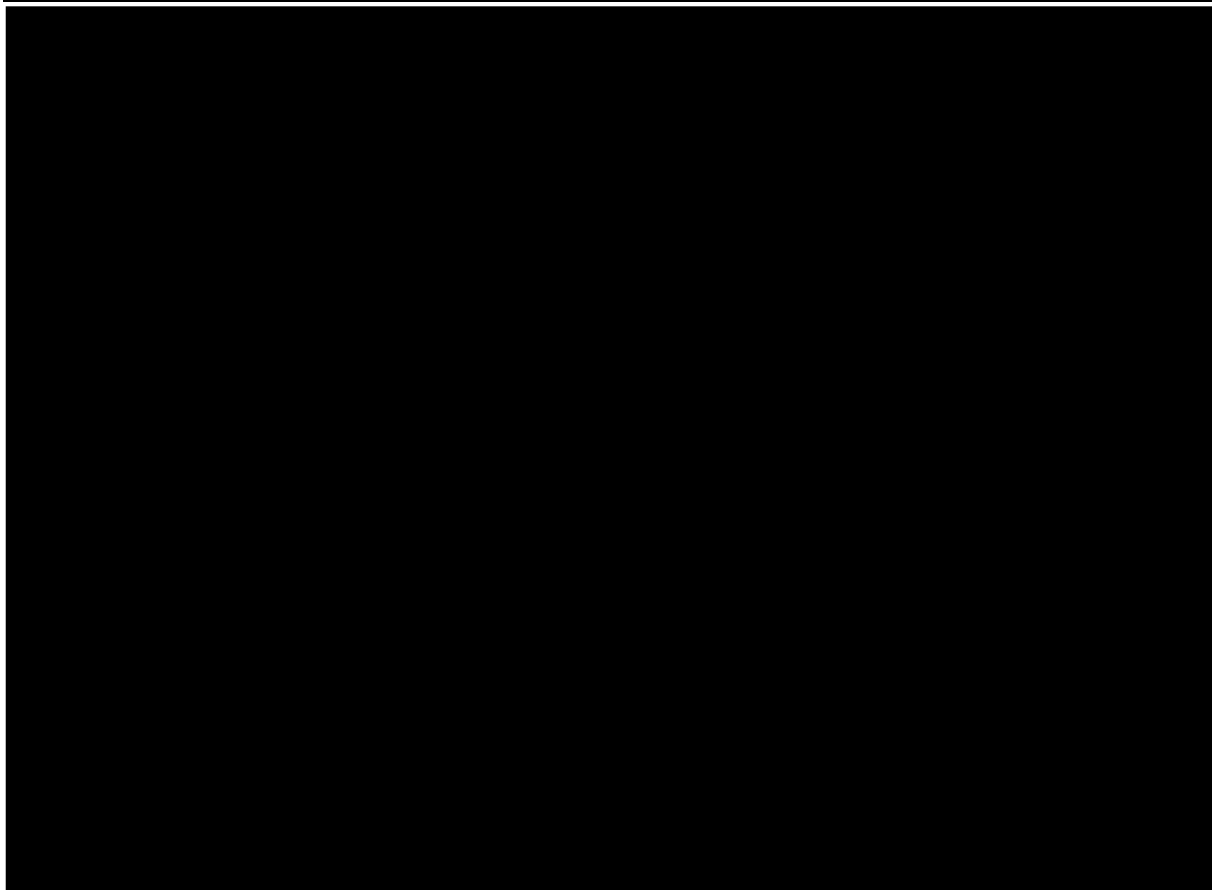
Výber zovšeobecnenej gama funkcie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Z hľadiska AIC je zovšeobecnená gama funkcia najpriaznivejšia voľba. Z hľadiska BIC je až štvrtá najpriaznivejšia. Pri grafickom skúmaní vizuálneho fitu zovšeobecnená gama funkcia kopíruje lepšie KM dáta pre Let ako v prípade exponenciálnej a log-logistickej funkcie. Gompertzova funkcia má veľmi

podobný priebeh ako zovšeobecnená gama funkcia, je tretia najpriaznivejšia podľa AIC aj podľa BIC. Teda zovšeobecnená gama funkcia má zľahka lepšie postavenie z pohľadu AIC a BIC hodnôt, preto akceptujeme voľbu DR.

- DR dodal AIC a BIC, ktoré sú kombinovanou hodnotou pre obe ramená štúdie, zatiaľ čo štandardne sa tieto kritéria počítajú pre každé rameno samostatne. To môže viesť k výberu parametrizácie, ktorá zvýhodňuje DR a preto je to spojené s neistotou.

Obrázok 4: KM dáta a ich parametrizácie pre ToT ((1 cyklus = 28 dní)



Zdroj: Farmako-ekonomický model dodaný DR

Tabuľka 8: AIC a BIC pre ToT

Distribution	AIC	BIC
Exponential	■	■
Generalised gamma	■	■
Gompertz	■	■
Log-logistic	■	■
Log-normal	■	■
Weibull	■	■

Zdroj: [79].

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty uvedené v tabuľke nižšie, v závislosti od stavu pacienta. Údaje pochádzajú zo štúdie PALOMA-2 s výnimkou stavu BSC, kde hodnota bola vypočítaná podľa Lloyd [80]. Vzhľadom na to, že hodnoty kvality života boli prebrané priamo zo štúdie, neuplatňuje sa v modeli disutilita pre nežiadúce účinky.

Tabuľka 9: Hodnoty kvality života pre jednotlivé stavy v modeli podľa DR

Stav	Hodnota kvality života
Pred progresiou – PalLet	0,74
Pred progresiou – Let	0,71
Aktívna liečba	0,643
BSC	0,454

Zdroj: [41].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme v nasledujúcich aspektoch upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Rozdiel hodnôt kvality života pred progresiou pre PalLet a Let nie je štatisticky významný, preto by mali mať rovnakú hodnotu. Taktiež NICE vo svojom hodnotení lieku zaujal tento postoj [76, str. 348]. Preferujeme nastaviť hodnotu Let pred progresiou z 0,71 na 0,74. Aplikovanie tejto hodnoty zvyšuje (zhoršuje) ICUR o 8,54-tisíc €/QALY.
- Vo výpočte hodnoty kvality života pre BSC bol použitý priemerný vek 40 rokov, ale priemerný vek pri vstupe do štúdie bol 61,3 roka. Keďže ide o stav po progresii, pridávame k nemu ešte priemer hodnôt mediánu PFS ($(27,6 + 14,5)/2 = 21,05$ mesiaca), čo je 1,75 roka. Teda aplikovanie priemerného veku 61,3 + 1,75 = 63,05 dáva hodnotu kvality života 0,591. Aplikovanie tejto hodnoty do modelu zvyšuje (zhoršuje) ICUR o 17,7-tisíc €/QALY.
- DR nezahrnul do modelu pokles QALY kvôli zvyšujúcemu sa veku. Na to sme využili vzorec pre všeobecnú populáciu z Ara R, Brazier JE (2010, [81]), ktorým sme spočítali jednotlivé utility vo všeobecnej populácii podľa veku v každom cykle. Následne sme spočítali pomer voči utilite v prvom cykle za účelom zistenia, o koľko klesá utilita. Tento pokles sme následne uplatnili vo výpočte QALY pre PFS a PPS v oboch ramenách. Po uplatnení tohto aspektu sa ICER zvyšuje o 2,5-tisíc €/QALY.

5.2.6. Náklady

Korekcia na polovicu cyklu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme, keďže to považujeme za konzervatívnejší prístup.

Náklady na lieky

DR navrhuje úhradu jedného balenia Ibrance v kombinácii s inhibítorom aromatáz vo výške [redacted] €. [redacted] DR použil náklady na letrozol podľa 07/2022 kategorizačného zoznamu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme.

Relatívna intenzita dávky (z angl. relative dose intensity)

DR zohľadňuje v modeli relatívnu intenzitu dávky (z angl. relative dose intensity, RDI) pri výpočte nákladov. Počas štúdie PALOMA-2 bolo možné znížiť dávku pri výskyte špecifikovaných nežiadúcich účinkov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

[redacted] preto toto nastavenie **neakceptujeme**. Pri aktualizácii RDI na 100% pre palbociklib a letrozol v oboch ramenách ICUR sa navýši o [redacted] €/QALY.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že sa spotrebuje celé balenie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Keďže pacient môže sprogredovať alebo umrieť aj počas cyklu, je potrebné zahrnúť adekvátnu časť nespotrebovaného balenia. Keďže lbrance sa dávkuje denne prvých 21 dní cyklu a následne je 7 dní prestávka, predpokladáme, že v priemere tretina balenia ostane nespotrebovaná. Aktualizácia navyšuje ICUR o ■■■ €/QALY.

Náklady na následnú liečbu

DR pre zloženie a podiely následnej liečby si nechal vypracovať prieskum od Pharm-In v roku 2022 [82]. DR predpokladá rovnakú následnú liečbu pre PalLet a Let. Náklady na lieky následnej liečby boli prevzaté podľa 07/2022 kategorizačného zoznamu. Celkové náklady na následnú liečbu boli vypočítané podľa nákladovosti jednotlivých liečebných režimov a ich percentuálneho podielu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili, nejde však o významnú zmenu výsledku. Jednotkové náklady relevantné pre ekonomický model sme porovnali s údajmi k 12/2022 [83]. Zistili sme nižšiu aktuálnu úhradu pri viacerých liečivách v následnej liečbe, ktorú sme aplikovali. Aktualizácia navyšuje ICUR o ■■■ €/QALY. Použitá frekvencia dávkovania sa zdá byť v súlade s klinickou praxou.

Tabuľka 10: Podiel liečebných režimov v následnej línii

Liečebný režim	Celkový percentuálny podiel pacientov
Chemoterapia (monochemoterapia aj kombinovaná chemoterapia)	23,89%
Inhibitor aromatázy (letrozol, anastrozol, exemestán)	10,13%
Inhibitor aromatázy + inhibitor CDK4/6 (ribociklib, palbociklib, abemaciclib)	9,88%
Tamoxifen	3,60%
Exemestán + everolimus	9,36%
Fulvestrant	25,17%
Fulvestrant + inhibitor CDK4/6 (ribociklib, palbociklib, abemaciclib)	16,70%
Bevacizumab + chemoterapia	1,20%
Megestrol acetát	0,08%

Zdroj: FER

Tabuľka 11: Náklady na následnú liečbu

Liečba po progresii ochorenia	Náklady na cyklus liečby
Aktívna liečba (následná lúnia po prvej lúinii)	385,37 €
Najlepšia podporná liečba	506,82 €
Hospitalizácie	109,78 €
Špecializovaná ambulatná starostlivosť	20,50 €
Spoločné vyšetrovacie a liečebné zložky	201,45 €
CT/MRI	97,41 €
Symptomatická liečba	77,69 €

Zdroj: FER

Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na výkony použil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil veľmi prehľadne postavený model, v ktorom sa ľahko orientuje a vykonané zmeny v bunkách sú prepočítané okamžite.

Dĺžka roka

DR predpokladá v modeli, že rok je dlhý 364 dní, pričom štandardne býva 365,25 dňa. Ide o zanedbateľne malú odchýlku, preto nastavenie od DR akceptujeme.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model postavený na najnovších dátach zo štúdie PALOMA-2 (cca 37 mesiacov medián sledovanie pre PFS a 90 mesiacov pre OS; dodaný v odpovedi na výzvu č. 1). Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. PalLet pri požadovanej výške úhrady ■■■■ € za balenie je v základnom scenári nákladovo neefektívny voči Let s ICUR ■■■■ €/QALY, pričom prahová hodnota v čase podania žiadosti bola 50,6-tisíc €/QALY.

Tabuľka 12: Výsledky základného scenára predložené DR.

Výsledky	PalLet	Let
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■
QALY		
pred progresiou	■■■	■■■
po progresii	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■
Náklady		
PFS lieky	■■■	■■■
PFS podanie liekov	■■■	■■■
NÚ	■■■	■■■
PFS monitoring	■■■	■■■
PFS hospitalizácie	■■■	■■■
PD - aktívna liečba	■■■	■■■
PD - BSC	■■■	■■■
Koniec života	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■

	PaLet vs Let
Inkrementálne QALY	■
Inkrementálne náklady	■
ICUR	■
Prahová hodnota - násobok *	■
Prahová hodnota - v eur *	■

* doplnené NIHO; prahová hodnota na rok 2022, vypočítaná z HDP roku 2020.

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

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že PaLet kombinácia nie je nákladovo efektívna voči komparátoru Let pri požadovanej úhrade. DR už na základe ním predloženého ekonomického modelu potrebuje poskytnúť dodatočnú zľavu na balenie Ibrance, aby boli dodržané legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti.

Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Dĺžka aktívnej liečby je zvýšená z 12 na 18 cyklov;
- Úprava časového horizontu na 40 rokov;
- Krivka OS pre Let nastavená na rovnaké hodnoty ako pri PaLet, t.j. OS krivka pre obe ramená je zhodná;
- Kvalita života v PaLet a Let v stave PFS je nastavená na 0,74;
- Kvalita života v BSC zohľadňuje priemerný vek a je nastavená na 0,591;
- Pokles kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku;
- Náklady na lieky sú aktualizované podľa ZKL k 12/2022.
- Zohľadnenie odpadu nespotrebovaného balenia (tretina balenia Ibrance);
- RDI je nastavené pre PaLet aj Let na 100%;
- Prahová hodnota je aktualizovaná pre rok 2023.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Kombinácia PaLet pri požadovanej výške úhrady ■■■€ za balenie dosahuje ICUR voči Let na úrovni 225,5-tisíc €/QALY, a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie je 36-tisíc€/QALY).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Ibrance v predmetnej indikácii tohto hodnotenia maximálne vo výške ■■■€, čo znamená zľavu ■■■ oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 266,38€.

Tabuľka 13: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	PaLet	Let
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY		
pred progresiou	■	■
po progresii	■	■
spolu	■	■
Náklady		
PFS lieky	■	■
PFS podanie liekov	■	■
Odpad	■	■
NÚ	■	■
PFS monitoring	■	■
PFS hospitalizácie	■	■

PD – aktívna liečba	■	■
PD - BSC	■	■
Koniec života	■	■
spolu	■	■
	PalLet vs Let	
Inkrementálne QALY	■	
Inkrementálne náklady	■	
ICUR	225 499,97€/QALY	
Prahová hodnota – násobok*	2	
Prahová hodnota - v eur*	36 085,07€/QALY	

* Pozn.: *predpokladaná prahová hodnota pre rok 2023 vychádzajúca z HDP za rok 2021 a počtu obyvateľov v roku 2020. V čase prípravy hodnotenia nebola presná hodnota pre počet obyvateľov v roku 2021 ešte k dispozícii.

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.

Tabuľka 14: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

DR v ekonomickom modeli volí parametrizácie pre OS, PFS a ToT krivky pomocou kombinovaných AIC a BIC hodnôt, pričom tieto kritéria majú byť počítané osobitne pre každé rameno. To vnáša neistotu do modelu, keďže nevieme určiť najvhodnejšiu parametrizáciu pre každé rameno zvlášť, len pre oba ramená súčasne. Neistotu považujeme za miernu.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil aktualizovaný ekonomický model postavený na štúdiu PALOMA-2. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok PalLet voči Let. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Kombinácia PalLet preukázala klinický prínos voči štandardu liečby Let (+■ QALY), kategorizovanie lieku Ibrance by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s BC na Slovensku.

PalLet pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. PalLet dosahuje ICUR voči Let vo výške 225,5-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 36-tisíc €/QALY. Aby Ibrance bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■€ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■ oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 266,38€.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Sumárnu úhradu VZP za lbrance v tretí rok odhadujeme vo výške ■-mil. eur a čistý dopad v kombinácii s letrozolom vo výške ■-mil. eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Odhad je spojený s neistotou vo výpočte odhadu počtu pacientov pre danú indikáciu.

Pri DR požadovanej úhrade by bol dopad v tretí rok ■-mil. eur.

6.2. Základný scenár predložený DR

V tomto hodnotení sa vyjadrujeme k dopadu zaradenia lbrance pre pacientov indikovaných na liečbu LABC alebo MBC pomocou palbociklibu v kombinácii s inhibítorom aromatázy.

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predpokladal rovnomerný postupný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch, so začiatkom od 02/2023, preto neuvádza náklady pre rok 2022. DR používa prepočet na mesačné cykly, do výpočtu vstupuje dávkovanie podľa SPC; medián PFS pozorovaný v štúdií P-REALITY (údaje z reálnej klinickej praxe databázy FLATIRON); RDI; a jednotkové náklady podľa navrhovanej úhrady v ZKL (■€).

DR v pôvodne dodaných podkladoch nevysvetlil presný spôsob, akým z údajov o výskyte ochorenia odvolil odhadované počty pacientov. V rámci mailovej komunikácie sme sa spýtali na bližšie objasnenie tohto spôsobu. Počet existujúcich pacientov DR prevzal z aktuálne liečených pacientov na výnimku v predmetnej indikácii. Nových pacientov DR určil podľa interných zdrojov, kde to odhadujú podľa zavedenia CDK4/6 inhibítorov v iných krajinách a zohľadnenia počtu obyvateľov.

Tabuľka 15: Odhadované počty pacientov podľa DR

Počet pacientov	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Odhad novodiag. pacientov	■	■	■	■	■
Pokračujúci pacienti	■	■	■	■	■
Odhad pacientov z režimu výnimky	■	■	■	■	■
Spolu liečení pacienti	■	■	■	■	■

Zdroj: BIA model od DR

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 16: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027
počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Počet pacientov z režimu na výnimky	■	■	■	■	■
náklady na Ibrance	■	■	■	■	■
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

Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Počet pacientov z režimu na výnimky	■	■	■
náklady na Ibrance	■	■	■
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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Keďže DR vychádza z interných zdrojov na odhady o počte pacientov, ktoré nie je možné nami overiť, uvádzame vlastný výpočet odhadu novodiagnostikovaných pacientov a pacientov z režimu na výnimky. Vychádzame z výpočtu odhadu cieľovej populácie (viď Kapitola 3.1.1.).

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 štádiá IIIc a IV). Podľa navrhovaného indikačného obmedzenia (upraveného podľa NIHO na základe výsledkov klinického prínosu) však do cieľovej populácie spadajú iba pacientky s MBC (tzn. štádium IV) a postmenopauzálné pacientky. 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 Ibrance v kombinácii s letrozolom spadá celkovo 380 pacientiek. Odlišnosti vo výpočte uvádzame v bodoch nižšie:

- Výpočet prevalentných aj incidentných pacientiek vo vyšších klinických štádiách (Tabuľka 18, riadky 14 a 32) sme upravili – do výpočtu vstupujú iba pacientky v klinickom štádiu IV po odpočítaní podielu pacientiek s viscerálnou 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 klinickom štádiu IIIc; následne sme v riadku 11 (Tabuľka 18) 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 klinického štádia IIIc 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 prevalencie nádorov prsníka v štádiu I – III z roku 2017 sme vypočítali podiel pacientiek, ktoré podľa odhadov na roku 2018 spogredovali/zrelabovali do klinického štádia IV z predchádzajúcich rokov.

- Ku incidentným pacientkam v nižších klinických štádiách (I – IIIb) sme rovnako prirátali pacientky v klinickom štádiu IIIc (riadok 29).

Vyššie spomenuté body dávajú celkový počet 461 pacientov. Z tohto počtu sme ešte odrátali podiel premenopauzálnych žien (17,5 %). Tento podiel bol získaný z klinickej štúdie MONARCH-2 [84], nakoľko v klinickej štúdiu PALOMA-2 takéto pacientky neboli zahrnuté. Pre- a perimenopauzálny pacientky boli zahrnuté v klinickej štúdiu PALOMA-3 (podiel 20,7%), avšak kvôli konzistentnosti naprieč hodnoteniami všetkých ciklibov sme sa zhodli využiť podiel pre- a perimenopauzálnych žien z MONARCH-2. Celkovo je pre liečbu Ibrance v predmetnej indikácii v sledovanej populácii postmenopauzálnych pacientiek s MBC odhadom vhodných 380 pacientiek.

V NIHO nastavení počet pacientov z režimu na výnimku vychádza z ročného odhadu novodiagnostikovaných pacientov (380). Následne počet bol upravený podľa zastúpenia liečebných režimov v druhej línii (66,80% pre cikliby) vrátane pomeru zastúpenia jednotlivých ciklibov (█% pre palbociklib). Teda ročný odhad je █ pacientov z režimu na výnimky.

Tabuľka 18: Výpočet populácie pacientiek vhodných na prvolíniovú liečbu liekom Ibrance podľa DR

0	Kritéria cieľovej populácie podľa indikácie PALOMA-2	%	absolútny počet
1	Počet všetkých prevalentných pacientok so zhubným nádorom prsníka v r. 2021	█	█
2	Z toho pacientky s HR+ HER2- karcinómom	█	█
3	Klinické štádium (KŠ) I-II (a)	█	█
4	KŠ III	█	█
5	→ Z toho III.a+III.b (b)	█	█
6	→ Z toho III.c (c)	█	█
7	KŠ IV (d)	█	█
8	→ Z toho pacientky s viscelárnou krízou (e)	█	█
9	Medzisúčet I.-III.b KŠ (a+b)	█	█
10	Z toho pacientky, ktoré v rámci (neo)adjuvantnej liečby dostali endokrinnú terapiu (ET)	█	█
11	Z toho pacientky, ktoré počas roka progredujú do III.c-IV. KŠ	█	█
12	→ Pacientky, ktoré progredovali do IIIc. a IV. KŠ počas alebo do 12 mesiacov od ukončenia (neo)adjuvantnej ET a dostali tamoxifén, sú ešte vhodné na IA+CDK4/6 (f)	█	█
13	→ Pacientky, ktoré progredovali do IIIc.-IV. KŠ po viac ako 12 mesiacoch od ukončenia (neo)adjuvantnej ET (g)	█	█
14	Medzisúčet III.c-IV. KŠ (c+d-e)	█	█
15	Z toho pacientky, ktoré nie sú aktuálne na prvej línii liečby, na ktorej by progredovali (aj pacientky už liečené pre III.c-IV. KŠ, aj ešte neliečené)	█	█
16	Z toho pacientky, ktoré v rámci (neo)adjuvantnej liečby dostali ET	█	█
17	Z toho pacientky, ktoré nestihli byť ešte liečené ET pre IIIc.-IV. KŠ	█	█
18	→ Pacientky, ktoré progredovali do IIIc. a IV. KŠ počas alebo do 12 mesiacov od ukončenia (neo)adjuvantnej ET a dostali tamoxifén, sú ešte vhodné na IA+CDK4/6 (h)	█	█
19	→ Pacientky, ktoré progredovali do IIIc.-IV. KŠ po viac ako 12 mesiacoch od ukončenia (neo)adjuvantnej ET (i)	█	█
20	Cieľová populácia z prevalentného ramena (f+g+h+i)	█	█
21	Počet všetkých novodiagnostikovaných pacientok so zhubným nádorom prsníka v r. 2022	█	█
22	Z toho pacientky s HR+ HER2- karcinómom	█	█

23	Klinické štádium (KŠ) I-II (j)	■	■
24	KŠ III	■	■
25	→ Z toho III.a+III.b (k)	■	■
26	→ Z toho III.c (l)	■	■
27	KŠ IV (m)	■	■
28	→ Z toho pacientky s viscerálnou krízou (n)	■	■
29	Medzisúčet I.-III.b KŠ (j+k)	■	■
30	Z toho pacientky, ktoré sú v rámci (neo)adjuvantnej liečby vhodné na ET	■	■
31	Z toho pacientky, ktoré by v rámci (neo)adjuvantnej liečby dostali tamoxifén a progredovali by na ňom (o)	■	■
32	Medzisúčet III.c-IV. KŠ (l+m-n) (p)	■	■
33	Cieľová populácia z novodiagnostikovaného ramena (o+p)	■	■
34	Populácia z oboch ramien (q)	■	■
35	Pacientky, ktoré dostanú ako iniciálnu terapiu výlučne ET a zároveň na nej sprogredujú (r)	■	■
36	Cieľová populácia (q-r)	-	621

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

Zdroj: NIHO spracovanie podľa [14]

Model dopadu na rozpočet

Momentálne nie sú kategorizované žiadne ciklily, preto predpokladáme 100% penetráciu trhu po kategorizovaní.

Neakceptujeme nastavenia RDI, mediánu PFS, úhrady za balenia Ibrance a odhadu času kategorizovania lieku. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- [REDACTED] preto RDI nastavujeme na 100%.
- DR prevzal dĺžku liečby podľa štúdie P-REALITY (databáza FLATIRON), ktorá je postavená na dátach z reálnej praxe. Preferujeme výsledkový postavené na kontrolovaných randomizovaných štúdiách, v tomto prípade na štúdiu PALOMA-2, preto dĺžku liečby nastavujeme podľa priemeru ToT, čo je [REDACTED] mesiacov pre PalLet a [REDACTED] mesiacov pre Let. Použitie 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.
- Do modelovania odhadu počtu incidentných pacientiek v nasledujúcich rokoch (2023 – 2027) sme pre všetky scenáre zakomponovali medziročný prírastok vychádzajúci z predpokladanej incidence C50 karcinómu prsníka NOR SR u žien v rokoch 2023 – 2027, ktorý sa pohyboval v rozmedzí 0,5 % – 1,2 % (Tabuľka 19).

Tabuľka 19: Odhad medziročného nárastu novo diagnostikovaných pacientiek

Odhad incidence NOR SR, diagnóza C50			
Rok	Počet incidentných pacientiek	Medziročný nárast	
		Absolútny	[%]
2022	3 677		
2023	3 720	43	1,2
2024	3 764	44	1,2
2025	3 797	33	0,9
2026	3 816	19	0,5
2027	3 838	22	0,6

Zdroj: [85]

- Úhrada za balenie bola nastavená podľa NIHO scenára v Kapitole 5.4, teda tak, aby bola dosiahnutá nákladová efektívnosť.
- DR odhadol, že liek Ibrance by mohol byť kategorizovaný vo februári 2023. Keďže počas hodnotenia bola aj výzva, na ktorú odpovedal DR po 30 dňoch, upravili sme odhad kategorizácie na máj 2023.

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, sumárna úhrada VZP za Ibrance v tretí rok bude vo výške ■-mil. eur a čistý dopad PaLet bude vo výške ■-mil. eur.

Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2 023	2 024	2 025	2 026	2 027
počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Počet pacientov z režimu na výnimky	■	■	■	■	■
náklady na Ibrance pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
náklady na Ibrance pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■
náklady na letrozol	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu - letrozol	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Počet pacientov z režimu na výnimky	■	■	■
náklady na Ibrance pri požadovanej úhrade	■	■	■
náklady na Ibrance pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
náklady na letrozol	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu - letrozol	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■

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

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

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

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta preukazujú prínos kombinácie PalLet v PFS, avšak nie v OS. Teda PalLet oddiali progresiu, ale nezlepšuje celkové prežívanie. Napriek tomu to má dopad aj na čiastočné zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie PalLet. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborník A sa vyjadril, že na Slovensku súčasná liečba HR+/HER2- ABC nie je v súlade s najnovšími medzinárodnými odporúčaniami, keďže chýbajú palbociklib alebo jemu podobné liečivá. U lekárov pracujúcich s ABC pacientmi môže nekategorizovanie lieku Ibrance podporiť frustráciu zo zostávania za najlepším štandardom. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania lieku Ibrance na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Ibrance a ďalšie CDK4/6 inhibítory sú v súčasnosti hradené zo zdrojov verejného zdravotného poistenia na výnimky udelené 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 finančne náročná. Rovnako liečba CDK4/6 inhibítormi vo vyšších líniiach pacientkam nie je umožnená.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)

Palbociklib je podávaný v tabletovej forme a teda nevytvára záťaž zdravotníckym pracovníkom. Avšak kvôli zvýšenému riziku na hematologické nežiaduce účinky sa odporúča vyhodnocovanie krvného obrazu pred začiatkom každého cyklu ako aj 15. deň v prvom cykle, čo zvyšuje organizačnú záťaž zdravotníckym pracovníkom oproti liečbe monoterapiou Let.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia liek môže predpísať onkológ.
Podľa odborníka A by liek mal predpisovať klinický onkológ.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Respondentky OZ Amazonky, ktoré majú skúsenosti s liekom Ibrance, očakávajú účinnú a dobre zvládnuteľnú liečbu 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. Pacientky, ktoré lieky brali alebo berú, sú spokojné s kvalitou života a tešia sa, že majú možnosť tejto liečby. 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.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Zástupcovia odborných aj pacientskych organizácií sa zhodujú, že inhibítory CDK4/6 sú celosvetovo štandardom liečby HR+/HER2- ABC. 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 vyššiu líniu liečby ochorenia, avšak vo vyšších líniiach liečba CDK4/6 inhibítormi nie je zdravotnou poisťovňou schválená. Iné problémy neboli pomenované.

7.3.3. 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 Ibrance. 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.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

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

ktorí pacientom v ťažkej chvíli vedia 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.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

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

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

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

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

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

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

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1-4,7):

MUDr. Matej Palenčár

Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5-6, 9):

Daniel Kozák, M.Sc.

Autor:

Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

Podpora

Interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.

Klinickí odborníci: Odborník A: ■

Pacientske organizácie: Liga proti rakovine SR: ■

OZ Amazonky: ■

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Seliga L., Kozak D., Palencar M.; Liečivo palbociklib (Ibrance) v kombinácii s inihibítorom aromatáz na liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho karcinómu prsníka v prvej línii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 15A; 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 odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

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

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

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

8. Zdroje

- [1] Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. Clin Med Insights Pathol. 2015 Dec 21;8:23-31. doi: 10.4137/CPath.S31563. PMID: 26740749; PMCID: PMC4689326.
- [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, Hulová. 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/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22Z%22\],%22rok-od%22:2020,%22rok-do%22:2022,%22diagnoza%22:\[%22Z%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22Z%22],%22rok-od%22:2020,%22rok-do%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:\[%22Slovensko%22\]}](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:\[%22Slovensko%22\]}](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., Kyselicová, A., Bónová M.: Analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu palbociklibom v indikácii 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] Kvalitatívny prieskum vybranej zdravotnej starostlivosti pri pacientkach s karcinómom prsníka. Bratislava: Pharm-In, 2022. .
- [17] Curigliano G, Criscitiello C, Esposito A, Fumagalli L, Gelao L, Locatelli M, Minchella I, Goldhirsch A. Best management of locally advanced inoperable breast cancer. EJC Suppl. 2013 Sep;11(2):289-90. doi: 10.1016/j.ejcsup.2013.07.052. PMID: 26217148; PMCID: PMC4041552.

- [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 et al. 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 príručka pre pacientov: Karcinóm prsníka; prístupné dňa 15.6. z linku: <https://www.esmo.org/content/download/226964/3870998/file/SK-Karcin%C3%B3m-Prsn%C3%ADka-Pr%C3%ADru%C4%8Dka-pre-Pacientov.pdf>
- [28] Mardiak et al.: Karcinóm prsníka, Univerzita Komenského v Bratislave 2012, ISBN 978-80-223-3233-0, prístupné dňa 15.6.2022 na odkaze : https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_kniznica/PDF/Elektronicke_knihy_LF_UK/Karcinom_prsnika.pdf
- [29] Cardoso, F. et al., 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1623-1649. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32979513; PMCID: PMC7510449.
- [30] ESMO, Guidelines for metastatic breast cancer, <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guidelines/er-positive-her2-negative-breast-cancer>.
- [31] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Ibrance: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_sk.pdf
- [32] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Letrozol STADA: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=51830.
- [33] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Anastrozole Pharmacenter: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=64309.
- [34] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Exemestan Mylan: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=05307.
- [35] NCZI, 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.
- [36] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Zoladex depot 3,6mg: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=99174.

- [37] 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. (správa z kvalitatívneho prieskumu poskytnutá MZSR prostredníctvom Iného podania).
- [38] Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, Lykopoulos K, Amonkar MM, Rea DW, Kleijnen J. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Aug;123(1):9-24. doi: 10.1007/s10549-010-0974-0. Epub 2010 Jun 10. PMID: 20535542.
- [39] Fulvestrant, časť B – indikačné obmedzenia k 01.08.2022: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202208>.
- [40] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Aletro: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=80310
- [41] DR, Farmako-ekonomický rozbor lieku Ibrance a jeho prílohy; ID konania 26 124/26125/26126, <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26124>, <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26125>, <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26126>.
- [42] NICE; Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer; 20.12.2017; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta495/chapter/1-Recommendations>.
- [46] Kategorizačný portál Ministerstva zdravotníctva SR; Ibrance 75 mg, ID konania 13241; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/13241>.
- [47] Kategorizačný portál Ministerstva zdravotníctva SR; Ibrance 100 mg, ID konania 13239; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/13239>.
- [48] Kategorizačný portál Ministerstva zdravotníctva SR; Ibrance 125 mg, ID konania 13240; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/13240>.
- [49] Kategorizačný portál Ministerstva zdravotníctva SR; Ibrance 75 mg, ID konania 17360; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/17360>.
- [50] Kategorizačný portál Ministerstva zdravotníctva SR; Ibrance 100 mg, ID konania 17359; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/17359>.
- [51] Kategorizačný portál Ministerstva zdravotníctva SR; Ibrance 125 mg, ID konania 17358; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/17358>.
- [52] ClinicalTrials.gov; A Study of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole vs. Letrozole For 1st Line Treatment Of Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer (PALOMA-2); použité v septembri 2022; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01740427>.
- [53] Finn RS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925-1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303. PMID: 27959613.
- [54] Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC). Analyses from PALOMA-2: <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/208020>.
- [55] Rugo HS, Finn RS et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Apr;174(3):719-729. doi: 10.1007/s10549-018-05125-4. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30632023; PMCID: PMC6438948.

- [56] Rugo HS et al: Progression-free Survival Outcome Is Independent of Objective Response in Patients With Estrogen Receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Advanced Breast Cancer Treated With Palbociclib Plus Letrozole Compared With Letrozole: Analysis From PALOMA-2. *Clin Breast Cancer*. 2020 Apr;20(2):e173-e180. doi: 10.1016/j.clbc.2019.08.009. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31836434.
- [57] Rugo HS et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol*. 2018 Apr 1;29(4):888-894. doi: 10.1093/annonc/mdy012. PMID: 29360932; PMCID: PMC5913649.
- [58] 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
- [59] Piezzo M, Chiodini P, Riemma M, et al. Progression-Free Survival and Overall Survival of CDK 4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6400. Published 2020 Sep 3. doi:10.3390/ijms21176400
- [60] 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
- [61] 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
- [62] Li J, Huo X, Zhao F, et al. Association of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors With Survival in Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2030492]. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2020312. Published 2020 Oct 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.20312
- [63] Yang L, Xue J, Yang Z, et al. Side effects of CDK4/6 inhibitors in the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med*. 2021;10(5):5590-5599. doi:10.21037/apm-21-1096
- [64] Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1360-1369. doi:10.1016/S1470-2045(19)30420-6
- [65] Ding W, Li Z, Wang C, Ruan G, Chen L, Tu C. The CDK4/6 inhibitor in HR-positive advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(20):e10746. doi: 10.1097/MD.00000000000010746. PMID: 29768351; PMCID: PMC5976281.
- [66] Kassem L, Shohdy KS, Lasheen S, Abdel-Rahman O, Bachelot T. Hematological adverse effects in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer*. 2018;25(1):17-27. doi:10.1007/s12282-017-0818-4
- [67] Guo Q, Lin X, Ye L, et al. Comparative Efficacy of CDK4/6 Inhibitors Plus Aromatase Inhibitors Versus Fulvestrant for the First-Line Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. *Target Oncol*. 2019;14(2):139-148. doi:10.1007/s11523-019-00633-9
- [68] Huang HW, Huang LS, Xu QN, Wang HB, Li XY, Lin JZ. CDK4/6 inhibition versus mTOR blockade as second-line strategy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan;98(1):e13909. doi: 10.1097/MD.00000000000013909. PMID: 30608416; PMCID: PMC6344177.
- [69] El Rassy E, Bakouny Z, Assi T, Kattan J. Different inhibitors for the same target in metastatic luminal breast cancer: is there any difference?. *Future Oncol*. 2018;14(9):891-895. doi:10.2217/fo-2017-0532
- [70] Zhang Y, Ma Z, Sun X, Feng X, An Z. Interstitial lung disease in patients treated with Cyclin-Dependent Kinase 4/6 inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast*. 2022;62:162-169. doi:10.1016/j.breast.2022.02.011

- [71] Shimoi T, Sagara Y, Hara F, Toyama T, Iwata H. First-line endocrine therapy for postmenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer*. 2020 May;27(3):340-346. doi: 10.1007/s12282-020-01054-7. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32043218; PMCID: PMC7196086.
- [72] Omarini C, Piacentini F, Sperduti I, et al. Combined endocrine approaches vs endocrine therapy alone as first line treatment in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2 negative, advanced breast cancer: to prescribe for the patient or the physician? A meta-analysis of phase II and III randomized clinical trials. *BMC Cancer*. 2020;20(1):418. Published 2020 May 13. doi:10.1186/s12885-020-06933-y
- [73] Li X, Beeghly-Fadiel A, Bhavnani SK, et al. Evaluation of Information Theoretic Network Meta-analysis to Rank First-Line Anticancer Regimens for Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Metastatic Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2022;5(4):e224361. Published 2022 Apr 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.4361
- [74] Desnoyers A, Nadler MB, Kumar V, Saleh R, Amir E. Comparison of treatment-related adverse events of different Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer: A network meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*. 2020;90:102086. doi:10.1016/j.ctrv.2020.102086
- [75] Rugo HS, Haltner A, Zhan L, et al. Matching-adjusted indirect comparison of palbociclib versus ribociclib and abemaciclib in hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2021;10(6):457-467. doi:10.2217/ce-2020-0272
- [76] NICE; Palbociclib in combination with an aromatase inhibitor for previously untreated metastatic, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer [ID915]; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta495/documents/committee-papers-2>.
- [77] EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. IBRANCE. International non-proprietary name: palbociclib. Procedure No. EMEA/H/C/003853/0000. 15 September 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf.
- [78] NICE, Palbociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta619/documents/committee-papers>.
- [79] DR, odpoved' na výzvu č. 1, príloha 1.
- [80] Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006 Sep 18;95(6):683-90. doi: 10.1038/sj.bjc.6603326. PMID: 16967055; PMCID: PMC2360509.
- [81] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20230546.
- [82] 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. (správa z kvalitatívneho prieskumu poskytnutá MZSR prostredníctvom Iného podania).
- [83] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.12.2022 – 31.12.2022; Časť I: Abecedný zoznam liekov; použité v 12/2022; <https://health.gov.sk/Clanok?lieky202212>.
- [84] Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875-2884. doi:10.1200/JCO.2017.73.7585.
- [85] NOR, NCZI; Vývoj a odhad incidencie (Absolútny počet); 12/2022; Nastavenia kritérií: Ukazovateľ (absolútny počet), Pohlavie (ženy), Rok od (2022), Rok do (2027), Diagnóza (ZN prsníka C50); [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22Z%22\],%22rok-od%22:2022,%22rok-do%22:2027,%22diagnoza%22:\[%22Z%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22Z%22],%22rok-od%22:2022,%22rok-do%22:2027,%22diagnoza%22:[%22Z%22]})

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka A

Liečivo palbociklib (liek Ibrance) na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického HR+/HER2- karcinómu prsníka.

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

Indikácia B: Liečivo palbociklib kombinácii s fulvestrantom v druhej línii u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu. U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná terapia kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

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

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

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. 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 o vyplnení tohto dotazníku:

- 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):
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
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. 600-800 2. Nie, všetky ER+ pac. s C50 vo IV štádiu Indikácia B 1. 500 2. Nie, všetky ER+ pac. s C50 vo IV štádiu
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Indikácia A V neoadjuvantnej liečbe (predoperačnej) C50, sarkómy s CDK4/6 dereguláciou na podklade NGS, liposarkom, ER+ karcinóm maternice a iné Indikácia B
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?	Indikácia A 1. PLD, gynekolog, a iní špecialisti, ktorí Dg. metastatické ochorenie 2. Letrozole, anastrozole, exemestane, fulvestrant 3. Nie – používame ESMO a NCCN 4. Dalšia HT – fulvestrant, prípadne pri prítomnosti PI3KCA mut – alpelisib+fulvestrant (nekatégoriz.), prípadne pri BRCA mutáciach, po zlyhaní aj chemoterapie, PARPi – olaparib alebo talazoparib (nekatégoriz.),

<p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (ďalšie línie)?</p>	<p>Indikácia B</p> <ol style="list-style-type: none"> 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,...prípadne pri BRCA mutáciach, po zlyhaní aj chemoterapie, PARPi – olaparib alebo talazoparib (nekatégoriz.),
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Indikácia A Ambulancia klinického onkológa, verejná lekáreň</p> <p>Indikácia B Ambulancia klinického onkológa, verejná lekáreň</p>
Etické a organizačné aspekty	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Indikácia A Liek nekatégorizovaný, inak štandardná liečba, zohľadnenie KI (komorbidity)</p> <p>Indikácia B Liek nekatégorizovaný, inak štandardná liečba, zohľadnenie KI (komorbidity)</p>
<p>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?</p>	<p>Indikácia A štandardná liečba všade vo svete, základný komparátor klinických štúdií, liek dožadovaný pacientami</p> <p>Indikácia B štandardná liečba všade vo svete, základný komparátor klinických štúdií, liek dožadovaný pacientami</p>
<p>G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Indikácia A 1. Klinický onkológ na amb, podľa SPC</p> <p>Indikácia B 1. Klinický onkológ na amb, podľa SPC</p>
Ďalšie problémy	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<p>Indikácia A</p> <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 • • • <p>Indikácia B</p> <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:	
Indikácia A + B:	
<ul style="list-style-type: none"> • Štandardná zdravotnú starostlivosť v okolitých krajinách • vysoké ESMO MCBS skóre v indikácii B (palbo + fulvestrant) , všetky štúdie s palbociclibom splnili primary cieľ– PFS, (sekundárny cieľ – OS – bol zlepšený, nie však so štat. signifik.) • vid' OS dáta: • PALOMA-3 : Clin Cancer Res (2022) 28 (16): 3433–3442. • PALOMA-2: ASCO 2022 - Journal of Clinical Oncology 40, no. 17_suppl (June 10, 2022) LBA1003-LBA1003 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Pacientska organizácia OZ Amazonky

Liek **Ibrance (palbociclib)** 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 nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán. 	
O vás	
Vaše meno	■
Názov organizácie	OZ Amazonky
Pracovná pozícia	■
Krátky opis organizácie	<p>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,

	<ul style="list-style-type: none"> • angažujeme sa v zabezpečení dostupnosti inovatívnej liečby, • chceme, aby bola zabezpečená čo najvyššia kvalita života pacientok aj v pokročilom štádiu choroby.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahnuté v tomto vstupe?	Od pacientiek, členiek OZ Amazonky s hormonálne závislým lokálne pokročilým, alebo metastatickým karcinómom prsníka. Medzi respondentky patrili pacientky
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?	Respondentky popísali výraznú zmenu a potrebu vyhľadať odborníka-psychoológa, psychoterapeuta, väčšina z nich udáva dlhodobú únavu, niektoré sú PN, iné pracujú na skrátenej úvazok, 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.
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 skrátill pracovný úvazok, alebo sa u neho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko čo príbuzní opatrovatelia popisujú resp. uvádzajú.	Väčšina pacientiek nepotrebuje opateru a sú schopné sa samé o seba postarať
Diagnostika a cesta pacienta	
A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá stanovenie diagnózy od prejavu sa prvých príznakov?	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.
A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia: 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 neschválila) 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 pacienti odovzdať onkológ personalizovane na zdravotný stav konkrétneho pacienta.</p>
<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je podľa Vás potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak ako je to potrebné?</p>	<p>Onkológ musí pacienta presne upovedomiť o užívaní lieku a zvládnutí vedľajších účinkov, napríklad prevencia hnačiek pri užívaní lieku Verzenios použitím lieku Loperamid.</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Prístupu lieku k pacientom zabraňuje mnohokrát neodôvodnené a neopodstatnené neschválenie výnimky zdravotnou poisťovňou a finančná situácia pacienta nedovoľuje si liek hrať v plnej platbe.</p>
<p>Spoločenské aspekty liečiva</p>	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Mnohé pacientky nemajú obmedzenú schopnosť pracovať, pracujú tak ako zdraví ľudia, prípadne kvôli únave pracujú na znížený úväzok.</p>
<p>D0016</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>

Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov alebo spoločnosť atd.?	Vidíme len prínosy, keďže pacienti sú schopní sa samí o seba postarať
Ďalšie problémy	
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.	
Hlavná správa	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás ťažké, požiadajte niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hodnotenú liečivú 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 **Ibrance (palbociklib):**

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

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu pacientsku 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 nevkladajte 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 zahrnuté v tomto vstupe?	Telefonicky 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
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.	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.
Diagnostika a cesta pacienta	
A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá stanovenie diagnózy od prejavenia sa prvých príznakov?	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>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>
<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>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? <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, predpíšu sa lieky, rýchla kontrola a dovidenia. Niekedy to vyzerá, akoby pracovali roboti. Všetci oni sami si vybrali toto povolanie a prisahali....ale skutočnosť je iná. Ťažko donútime pacienta chodiť na pravidelné kontroly keď sám nechce.</p>

H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?	Nevedela sa pacientka vyjadriť
Spoločenské aspekty liečiva	
D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	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.
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	Pevne verí pacientka že áno. Mnoho výborných skúsenosti ukazujú v médiách ľudia, ktorí sa k liečbe dostali
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov alebo spoločnosť atď.?	Nevie sa vyjadriť pacientka, ale určite by bolo lepšie všetkým
Ďalšie problémy	
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.	Hlavne nech je dostupná adekvátne liečba a nech sa k nej dostane každý jeden pacient bez rozdielu a známostí. Nech je aj cenovo dostupná a pomôže predlžovať život .
Hlavná správa	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás ťažké, požiadajte niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • F0011 • D0014 • H0100 • A0005 • H0203 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva palbociklib v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom emailu a jednej výzvy. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Emaily

Požadované doplnenie dátum poslania: 8.9.2022	Odpoveď DR dátum odpovede: 14.9.2022	Vyhodnotenie odpovede DR
Dodanie nasledujúcej publikácie: Ondrušová, M., Maronová, M., Suchanský, M.: Vybrané deskriptívne epidemiologické charakteristiky zhubného nádoru prsníka v SR. Bratislava, Pharm-In 2020. Vydané ako elektronická publikácia č. 12042020339, www.pharmin.sk, 2020.	DR publikáciu poslal formou prílohy k mailu.	Odpoveď akceptujeme.
Objasnenie percentuálneho zastúpenia jednotlivých štádií BC v odhade cieľovej populácie.	DR objasnil požadovaný výpočet.	Odpoveď akceptujeme.
Objasnenie percentuálneho zastúpenia podštádií IIIa, IIIb a IIIc v štádiu III.	DR objasnil požadovaný výpočet.	Odpoveď akceptujeme.

Požadované doplnenie dátum poslania: 28.9.2022	Odpoveď DR dátum odpovede: 30.9.2022	Vyhodnotenie odpovede DR
Zastúpenie pacientov vzhľadom na štádium BC pri vstupe do štúdie.	DR uviedol, že požadovaná informácia nie je k dispozícii	Odpoveď neakceptujeme. V Kapitole 11 FER pri výsledkoch sa píše: <i>Väčšina pacientiek (97,4 %) mala metastatické ochorenie pri vstupe do štúdie. Avšak táto informácia nie je overiteľná z verejne dostupných zdrojov.</i>
Aktualizácia zdroju k informácii o ORR k 31.5.2017.	DR uviedol správny zdroj.	Odpoveď akceptujeme.

Požadované doplnenie dátum poslania: 27.10.2022	Odpoveď DR dátum odpovede: 28.10.2022	Vyhodnotenie odpovede DR
Vysvetlenie výpočtu Tabuľky 6 vo FER.	DR výpočet tabuľky objasnil.	Odpoveď akceptujeme.

Požadované doplnenie dátum poslania: 25.11.2022	Odpoveď DR dátum odpovede: 30.11.2022	Vyhodnotenie odpovede DR
Žiadosť o heslo na odblokovanie uzamknutých hárkov v exceli.	DR poslal heslo.	Odpoveď akceptujeme.

Požadované doplnenie <i>dátum poslania: 8.12.2022</i>	Odpoveď DR <i>dátum odpovede: 16.12.2022</i>	Vyhodnotenie odpovede DR
Vysvetlenie výpočtu pacientov vstupujúcich do dopadu na rozpočet.	DR uviedol, že počty pacientov boli odhadnuté na základe interných informácií predaja lieku Ibrance v iných krajinách, prepočítané pomerom na počet obyvateľov.	Odpoveď akceptujeme. V prípade využitia interných zdrojov nemôžeme overiť vierohodnosť údajov, preto v dopade na rozpočet odhadujeme počet pacientov z odhadu cieľovej populácie.

Výzva

Požadované doplnenie <i>dátum poslania: 25.10.2022</i>	Odpoveď DR <i>dátum odpovede: 24.11.2022</i>	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplnenie najnovších údajov a dát do farmako-ekonomického modelu.	DR dáta a údaje aktualizoval.	Odpoveď akceptujeme.
Demonštrovanie účinnosti lieku v modeli na základe štúdie PALOMA-2 namiesto štúdie P-REALITY.	DR aktualizoval model tak, aby vychádzal zo štúdie PALOMA-2.	Odpoveď akceptujeme.
Doplnenie AIC a BIC hodnôt pre OS, PFS a ToT; doplnenie grafov so všetkými typmi extrapolácií; doplnenie všeobecnej mortality.	DR doplnil požadované informácie.	Odpoveď akceptujeme.
Doplnenie infekcií medzi nežiadúce účinky.	DR doplnil požadované informácie.	Odpoveď akceptujeme.