

Liečivo palbociklib (Ibrance) na liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho karcinómu prsníka v kombinácii s fulvestrantom u žien, ktoré podstúpili endokrinnú liečbu

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

26124, 26125, 26126

ATC skupina:

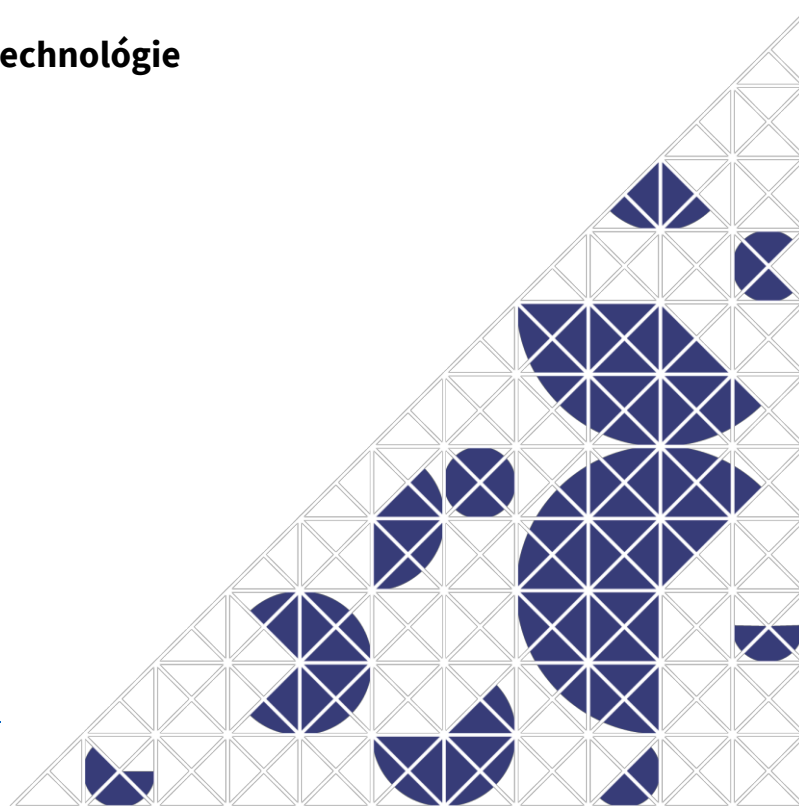
L01EF01 (L01XE33)

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: 15B /2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	8
1. Predmet hodnotenia	9
1.1. Výskumné otázky	9
1.2. Inklúzne kritéria	9
2. Metóda	11
2.1. Výskumné podotázky.....	11
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia.....	11
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	12
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	12
3. Úvod	14
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	14
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie	18
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	23
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	23
4.2. Klinická účinnosť.....	24
4.3. Bezpečnosť.....	26
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	27
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	30
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	30
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	30
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.....	62

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria	9
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	24
Tabuľka 3: Prehľad OS výsledkov.....	25
Tabuľka 4: Prehľad výsledkov morbidity	26
Tabuľka 5: Najčastejšie nežiadúce účinky v PALOMA-3 pre PalFul pre aspoň 20% pacientov.....	27
Tabuľka 6: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS	32
Tabuľka 7: Prehľad AIC a BIC hodnôt pri ukazovateli PFS.....	33
Tabuľka 8: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli	34
Tabuľka 9: Podiel liečebných režimov v následnej línii.....	35
Tabuľka 10: Náklady na následnú liečbu	35
Tabuľka 11: Výsledky základného scenára predloženého DR.	36
Tabuľka 12: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	37
Tabuľka 13: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	38
Tabuľka 14: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR.....	39
Tabuľka 15: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	40
Tabuľka 16: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	40
Tabuľka 17: Výpočet cieľovej populácie pre Ibrance pri skorom relapse (ročný odhad)	40
Tabuľka 18: Výpočet cieľovej populácie pri pacientoch progredujúcich z prvej línie (ročný odhad)	41
Tabuľka 19: Odhad medziročného nárastu novo diagnostikovaných pacientiek.....	42
Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky.....	43
Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na obdobia	43

Obrázky

Obrázok 1: Prehľad rôznych parametrizácií pri OS.	32
Obrázok 2: Prehľad rôznych parametrizácií pre PFS.....	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 s karcinómom prsníka (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer Module)
QLQ-BR23	
EORTC	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)
QLQ-C30	

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
Ful	liečba fulvestrantom
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)
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
PalFul	liečba palbociklibom v kombinácii s fulvestrantom
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. Navrhovaná neverejná výška úhrady ■■■■■ € za balenie spĺňa kritéria nákladovej efektívnosti podľa §7 ods. 2 zákona 363/2011 Z.z.
- **Navrhované indikačné obmedzenie podľa NIHO:**
Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu žien s **neoperovateľným** lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov (HR+) a negativitou receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER2-) v kombinácii s fulvestrantom, ktoré:
 - **sprogreďovali do 12 mesiacov od (neo)adjuvantnej liečby alebo**
 - **sprogreďovali počas alebo do jedného mesiaca od ukončenia liečby neoperovateľného lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka pomocou inhibítora aromatázy.**
 U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa musí liečba kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH).
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 fulvestrantom (PalFul) preukázala v klinickej štúdií štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy v PFS, ORR a OS.** PalFul preukázalo štatisticky signifikantný prospech v OS (medián 34,8 mesiaca, 95% CI: 28,8-39,9) voči liečbe fulvestrantom (Ful) (medián 28 mesiacov, 95% CI: 23,5 – 33,8), HR = 0,79 (95% CI: 0,64 – 0,97). Medián PFS pre PalFul je 11,2 mesiaca (95% CI: 9,5 – 12,9), zatiaľ čo pre Ful 4,6 mesiaca (95% CI: 3,5 – 5,6); HR = 0,497 (95% CI: 0,398 – 0,62; p < 0,000 001). ORR pre PalFul je 26,2% (95% CI: 21,7% – 31,2%) a pre Ful 13,8% (95% CI: 9% – 19,8%).
- Kvalita života vychádza vo väčšine aspektoch podobná medzi ramenom PalFul a Ful, pri emočnom fungovaní, nevoľnosti/zvracaní a symptómoch bolesti je v prospech PalFul a pri symptóme vypadania vlasov je v prospech Ful. Medián zhoršenia bolesti je väčší pre PalFul (8 mesiacov, 95% CI: 5,6 – neodhadnuteľné) oproti Ful (2,8 mesiaca, 95% CI: 2,3 – 5,4); HR = 0,642 (95% CI: 0,487 – 0,846), p < 0,001.
- Podiel pacientov v klinickej štúdií s lokálne pokročilým karcinómom prsníka (LABC) je 14,1% v ramene PalFul a 14,4% v ramene Ful, čo vnáša väčšiu mieru neistoty pre pacientov s týmto štádiom ochorenia. Taktiež väčšiu mieru neistoty vnáša interpretácia výsledkov pre pre- a perimenopauzálnu ženy, ktorých zastúpenie v štúdií bolo iba 20,7% .
- Ako jedno z vylučovacích kritérií pri vstupe do štúdie PALOMA-3 bolo užívanie ľubovoľného CDK4/6 inhibítora. V prípade schválenia palbociklibu, alebo akéhokoľvek iného ciklibu aj pre 1. líniiu nie je jasné, aký prínos bude mať užívanie palbociklibu v 2. líniiu po predchádzajúcom užívaní ciklibu v 1. líniiu, čo vnáša veľkú mieru neistoty do prínosu.
- **PalFul pri požadovanej výške úhrady ■■■■■ € spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** Podľa NIHO nastavenia PalFul dosahuje ICUR voči Ful vo výške 52,0-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 54,1-tisíc eur. V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahla kombinácia PalFul voči Ful ICUR na úrovni ■■■■■ €/QALY. Výsledok nákladovej efektívnosti je spojený s miernou mierou neistoty z dôvodu nekonzistentnosti hodnôt utilít medzi PALOMA-2 a PALOMA-3.
- **Sumárnu úhradu VZP za Ibrance v tretí rok odhadujeme vo výške ■■■■■-mil. eur a čistý dopad v kombinácii s fulvestrantom vo výške ■■■■■-mil. eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá ním navrhovaná úhrada, ktorá spĺňa podmienky nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. **Odhad je spojený s neistotou** vo výpočte odhadu počtu pacientov pre danú indikáciu.**

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; 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 nežiaduce účinky?
2. Splňa 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

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ženy s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s pozitivitou HR a negatívnou 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 negatívnou 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>
Intervencia (z angl. Intervention)	<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 zavřil úplný 28-dňový cyklus. • Držiteľ registrácie žiada o kategorizáciu liečiva v kombinácii s fulvestrantom <p>MeSH: palbociclib</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Fulvestrant je blokátor estrogénov, ktorý sa využíva na liečenie pokročilého karcinómu prsníka v prvej línii liečby.

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.

	Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov pokročilého karcinómu prsníka na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi. MeSH: letrozole
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> ● PFS (progression free survival; prežívanie bez progresie) ● ORR (objective response rate; miera objektívnej odpovede) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> ● HRQoL merané cez EQ-5D³, EORTC QLQ-C30⁴ a EORTC QLQ-BR23⁵.
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
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 EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; dotazník má 30 otázok).

⁵ EORTC QLQ-BR23 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s karcinómom prsníka (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer Module; dotazník má 23 otázok).

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO.
- 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 (NICE⁶).
- 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

⁶ National Institute for Health and Care Excellence

hodnotenia a ďalej sa viac zamerat' na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme 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 pacientske 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 zapojilo 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 hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

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

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

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

3.1.1. Ochorenie a cieľová populácia

Predmetné ochorenie (A0002)

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 BC 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].

Cielová 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. Cielová populácia bola vybraná podľa vlastností populácie použitej v štúdiu PALOMA-3. 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 IIIC sú často neoperovateľné. Keďže sa nám nepodarilo nájsť delenie štádia III vzhľadom na operovateľnosť, akceptujeme návrh od DR.

DR odhaduje populáciu na 616 pacientov pre palbociklib s fulvestrantom po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe. Odborník A odhadol počet pacientov na 500, 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 endokrinnnej 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 bioptickej 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 proliferčných 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 klinickým onkológom na ambulancii.

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 zvýšeniu 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, fluevestrantom alebo IA. V prípade progresie choroby po neúspešnej liečbe AI sa zvyčajne ako 2. lúnia využíva fulvestrant. Ak AI v prvej línii nebol kombinovaný s CDK4/6, fulvestrant v druhej línii môže byť kombinovaný s CDK4/6. Pre premenopauzálné ženy je potrebné liečbu kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúci lutealizačný 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 fulvestrantom v druhej línii liečby je 4.

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

Odborník A uviedol, že v klinickej praxi sa bežne používa Ful a exemestán v druhej línii liečby predmetného ochorenia.

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)

Palbociklib [31]

Palbociklib 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 zavřil 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 je odporúčaná dávka fulvestrantu 500 mg podávaných intramuskulárne v 1., 15. a 29. deň a potom jedenkrát mesačne. Pred začiatkom liečby kombináciou palbociklib plus fulvestrant a počas jej trvania musia byť pre/perimenopauzálné ženy liečené agonistom LHRH podľa lokálnej klinickej praxe.

Podľa spotreby liekov hradených verejným zdravotným poistením [32] najčastejším používaným agonistom LHRH je goserelín. Pre pre- a perimenopauzálné ženy odporúčaná dávka goserelínu (agonista LHRH) je 1 subkutánna injekcia (3,6 mg) do prednej brušnej steny každých 28 dní. [33]

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)

Kedže štatistiky o zastúpení liečebných režimov nie sú dostupné na Slovensku, DR si nechal vypracovať prierezový kvalitatívny prieskum. Za základe neho DR uvádza, že v druhej línii má najväčší podiel (25,17%) liečba fulvestrantom a na druhom mieste je chemoterapia (23,89%) [34]. Chemoterapia je indikovaná hlavne pre pacientov s viscerálnou krízou (teda hrozí im zlyhanie životne dôležitých orgánov v dôsledku ich metastatického postihnutia). Preto sa pri týchto pacientoch využíva chemoterapia, ktorá účinkuje rýchlejšie ako iné možnosti liečby [35, str. 335]. Pacienti s viscerálnou krízou teda nie sú cieľovou populáciou pre Ibrance, a teda chemoterapia nie je považovaná za relevantný komparátor. Odborník A potvrdzuje, že chemoterapia sa využíva najmä pri pacientoch s rýchlou progresiou a potrebujú rýchlu odpoveď. Preto pacienti nečakajú na účinok fulvestrantu, ale idú hneď na chemoterapiu.

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.

Odborník A uvádza ako ďalší komparátor exemestán, ale bližšie nešpecifikoval, či ide o monoterapiu exemestánom alebo či má byť s kombinovaný s iným liečivom. V prehľade o zastúpení liečebných režimov sa exemestán spomína v troch variáciách. Samotný exemestán má spolu s ostatnými AI zastúpenie 10,13%. V prípade kombinácie CDK4/6 inhibítora a AI (exemestán, letrozol, anastrozol) má zastúpenie 9,88%, ale CDK4/6 inhibítory sú hradené len na výnimku. Liečebný režim exemestán v kombinácii s everolimom má zastúpenie 9,36%. Všetky tieto možnosti majú nižšie zastúpenie a preto ich neakceptujeme ako komparátory [34].

Fulvestrant [36]

Fulvestrant blokuje trofický účinok estrogénov bez akejkoľvek čiastočnej agonistickej (estrogénu podobnej) aktivity. Mechanizmus účinku je spojený s potlačením hladín proteínu estrogénového receptora.

Odporúčaná dávka je 500 mg v jednomesačných intervaloch s ďalšou 500 mg dávkou podanou dva týždne po začiatkovej dávke. Pred začatím liečby kombináciou Fulvestrant Sandoz plus palbociklib a počas jej trvania musia byť pre/perimenopauzálny ženy liečené agonistom LHRH podľa lokálnej klinickej praxe. .

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].

Fulvestrant sa podáva formou injekcie do sedacieho svalu a teda si vyžaduje ambulantnú starostlivosť [37].

V prípade pre- perimenopauzálnych žien sa goserelín podáva formou subkutánnej injekcie a teda si vyžaduje ambulantnú starostlivosť [33].

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) [38]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu žien s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka s pozitívitou hormonálnych receptorov (HR+) a negatívnou receptorom pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER2-) 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).

Preskripčné obmedzenie: ONK

Odhad populácie je postavený na neoperovateľnom LABC a taktiež vstupné kritérium pre klinickú štúdiu PALOMA-3 je neoperovateľnosť LABC. Avšak v navrhovanej indikácii sa nespomína, že má ísť o neoperovateľný LABC a teda je to potrebné doplniť do indikačného obmedzenia.

Predchádzajúca ET je podmienená časovým oknom v klinickej štúdiu PALOMA-3: v prípade predchádzajúcej adjuvantnej ET musí progresia nastať do 12 mesiacoch a v prípade pokročilej/metastatickej ET počas liečby alebo do 1 mesiaca od jej ukončenia. To je tiež potrebné doplniť do navrhovanej indikácie.

Navrhované indikačné obmedzenie podľa NIHO:

Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu žien s neoperovateľným lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov (HR+) a negativitou receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER2-) v kombinácii s fulvestrantom, ktoré:

- sprogredovali do 12 mesiacov od (neo)adjuvantnej liečby alebo
- sprogredovali počas alebo do jedného mesiaca od ukončenia liečby neoperovateľného lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka pomocou inhibítora aromatázy.

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

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 fulvestrantom cenu jedného balenia [redacted] (upravené DR v odpovedi na výzvu č. 1). [redacted] Táto úhrada predpokladá nulový doplatok pacienta. Návrh na oficiálne požadovanú úhradu lieku pre predmetnú indikáciu v ZKL je 2 266,38€. [38]

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- V prípade Ibrance v kombinácii s fulvestrantom NICE zhodnotilo 15.01.2020, že ešte nie je dostatok dát v rámci štúdie PALOMA-3 a preto liek nie je kategorizovaný. Avšak je zaradený do Cancer Drug fund. Cancer drug fund umožňuje hradenie liekov pre rakovinu za zníženú cenu, kým sa odstránia neistoty, na ktoré poukázal NICE v hodnotení lieku [39].
- V ČR je v predmetnej indikácii Ibrance hradený, schválený bol 13.04.2021 [40, 41, 42].

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 inhibítorm aromatáz, ak sú pacientky vhodné na liečbu inhibítorm 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 [43, 44, 45]. 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 inhibítorm aromatáz, ak sú pacientky vhodné na liečbu inhibítorm 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 [46, 47, 48].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [38]

DR predpokladá prínos PalFul po predchádzajúcej ET na základe výsledkov klinickej štúdie PALOMA-3 (NCT01942135), v ktorej bola PalFul porovnaná s monoterapiou fulvestrantom. DR očakáva zlepšenie v dĺžke prežitia bez progresie a celkového prežitia a oneskoreniu času do zhoršenia bolesti.

4. Hodnotenie klinického prínosu

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

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Liečba PalFul preukázala v klinickej štúdií štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy v PFS, ORR a OS. PalFul preukázalo štatisticky významný prospech v OS (medián 34,8 mesiaca, 95% CI: 28,8-39,9) voči Ful (medián 28 mesiacov, 95% CI: 23,5 – 33,8), HR = 0,79 (95% CI: 0,64 – 0,97). Medián PFS pre PalFul je 11,2 mesiaca (95% CI: 9,5 – 12,9), zatiaľ čo pre Ful 4,6 mesiaca (95% CI: 3,5 – 5,6); HR = 0,497 (95% CI: 0,398 – 0,62; $p < 0,000\ 001$). ORR pre PalFul je 26,2% (95% CI: 21,7% – 31,2%) a pre Ful 13,8% (95% CI: 9% – 19,8%).

Kvalita života vychádza vo väčšine aspektov podobná medzi ramenom PalFul a Ful, pri emočnom fungovaní, nevoľnosti/zvracaní a symptómoch bolesti je v prospech PalFul a pri symptóme vypadania vlasov je v prospech Ful. Medián zhoršenia bolesti je väčší pre PalFul (8 mesiacov, 95% CI: 5,6 – neodhadnuteľné) oproti Ful (2,8 mesiaca, 95% CI: 2,3 – 5,4); HR = 0,642 (95% CI: 0,487 – 0,846), $p < 0,001$

Podiel pacientov v klinickej štúdií s LABC je 14,1% v ramene PalFul a 14,4% v ramene Ful, čo vnáša väčšiu mieru neistoty pre pacientov s týmto štádiom ochorenia. Taktiež väčšiu mieru neistoty vnáša interpretácia výsledkov pre pre- a perimenopauzálne ženy, ktorých zastúpenie v štúdií bolo iba 20,7% .

Ako jedno z vylučovacích kritérií pri vstupe do štúdie PALOMA-3 bolo užívanie ľubovoľného CDK4/6 inhibítora. V prípade schválenia palbociklibu, alebo akéhokoľvek iného ciklibu aj pre 1. líniu nie je jasné, aký prínos bude mať užívanie palbociklibu v 2. línii, po predchádzajúcom užívaní ciklibu v 1. línii čo vnáša veľkú mieru neistoty do prínosu.

Navrhované indikačné obmedzenie podľa NIHO upravené vzhľadom na vstupné kritéria štúdie PALOMA-3:

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

- sprogredovali do 12 mesiacov od (neo)adjuvantnej liečby alebo
- sprogredovali počas alebo do jedného mesiaca od ukončenia liečby neoperovateľného lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka pomocou inhibítora aromatázy.

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

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), morbidity (PFS, ORR) a kvality života (všeobecná kvalita života pomocou EQ-5D, EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-BR23).

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, EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-BR23, ktoré pacientky vyplňali od 1. po 14. cyklus.

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, ktoré už podstúpili ET. Komparátorom v štúdii mohla byť v súlade s PICO monoterapia fulvestrantom. Sumár výsledku vyhľadávania je k dispozícii v tabuľke nižšie. PALOMA-3 [49] bola identifikovaná ako jediná relevantná klinická štúdia pre požadovanú kombináciu. DR žiadosť o kategorizáciu postavil práve na výsledkoch štúdie PALOMA-3.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02541383	PALOMA-3	Palbociklib + fulvestrant	fulvestrant	521	09/2022

Zdroj: [49]

Popis klinickej štúdie PALOMA-3 (hlavná štúdia v predložennom farmako-ekonomickom rozbere)

Základná charakteristika štúdie [49]

- PALOMA-3 je randomizovaná multicentrická dvojito zaslepená štúdia fázy 3 s 521 pacientmi s HR+/HER2-ABC, ktorí predtým podstúpili ET.
- Pacienti boli v štúdii rozdelení do dvoch ramien. V experimentálnom ramene pacienti (n = 347) dostávali PalFul, v ramene komparátora (n = 174) pacientom bol podávaný Ful. Palbociklib bol podávaný v tabletovej forme využívajúc nasledujúci 28-dňový cyklus: prvých 21 dní sa užíva liek, po ktorých nasledovalo 7 dní bez liečby. Fulvestrant bol podávaný intramuskulárne 1. a 15. deň prvého cyklu a 1. deň

ostatných cyklov. Pre- a perimenopauzálne ženy dostali goserelín aspoň 4 týždne pred štartom liečby a potom každých 28 dní, podáva sa subkutánne.

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie [49]

- Štúdia zahŕňala ženy staršie ako 18 rokov bez ohľadu na menopauzu s HR+/HER2- ABC, ktoré sprogredovali v rámci 12 mesiacov od predchádzajúcej adjuvantnej liečby alebo sprogredovali v rámci 1 mesiaca od predchádzajúcej ET pokročilého BC. Medzi inklúzne kritériá patrilo ECOG⁷ skóre 0-1.
- Do štúdie nemohli byť zaradení pacienti, ktorý boli predtým liečení ľubovoľným CDK inhibítorom, fulvestrantom, everolimom alebo liečivom, ktoré blokuje PI3K-mTOR cestu; pacienti s veľmi rozšírenou/metastazujúcou viscerálnou krízou alebo známymi nekontrolovateľnými alebo symptomatickými metastázami centrálnej nervovej sústavy; veľká operácia alebo akákoľvek protirakovinová liečba v rámci dvoch týždňov randomizácie; predchádzajúca transplantácia kmeňových buniek alebo kostnej drene; používanie silných CYP3A4 inhibítorov alebo induktorov.

Hlavné ukazovatele štúdie [49]

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

Opis populácie [49, 50]

- Mediánový vek v čase začatia štúdie bol 57 rokov pre PalFul a 56 rokov pre Ful; priemerný vek bol 56,9 rokov, respektíve 56,8 rokov; 59,7%, respektíve 66,1% pacientov malo ECOG výkonnostný stav 0; 20,7%, respektíve 20,7% pacientov bolo v pre- alebo perimenopauzálnom stave; lokálne pokročilý BC malo 14,1%, respektíve 14,4% pacientov; metastatický BC malo 85,3%, respektíve 83,9% pacientov.

Čas analýzy dát

- DR predložil v rámci popisu prínosu vo FER výsledky štúdie pri 73,3 mesačnom mediáne sledovania pre OS (dáta k 17.08.2020) a 14 mesačnom mediáne pre ostatné ukazovatele (dáta k 23.10.2015), ide o zrelé dáta.

4.2.3. Výsledky PalFul v porovnaní s Ful

Mortalita (D0001) [51]

Pri mediáne sledovania 73,3 mesiaca (dáta k 17.08.2020) vyšiel medián OS pre PalFul 34,8 mesiaca (95% CI: 28,8 – 39,9) a pre Ful 28 mesiacov (95% CI: 23,5 – 33,8), HR = 0,81 (95% CI: 0,65 – 0,99). Teda ide o štatisticky signifikantný výsledok v prospech PalFul.

Tabuľka 3: Prehľad OS výsledkov

	PalFul	Ful
Medián dĺžky pozorovania	73,3 mesiaca	
HR (95% CI)	0,81 (0,65 – 0,99)	
Median OS (95%CI) v mesiacoch	34,8 (28,8 – 39,9)	28,0 (23,5 – 33,8)
Počet úmrtí	258 (74,35%)	135 (77,59%)

Zdroj: [51]

Morbidity (D0005, D0006, D0011)

Výsledky PFS a ORR sú z analýzy k 23.10.2015. V ramene PalFul bolo preukázané PFS 11,2 mesiaca (95% CI: 9,5 – 12,9) a pre rameno Ful 4,6 mesiaca (95% CI: 3,5 – 5,6); HR = 0,497 (95% CI: 0,398 – 0,62; p < 0,000 001). Teda PFS pre PalFul vychádza oveľa lepšie ako pre Ful [52].

⁷ Eastern Cooperative Oncology Group performance status

ORR pre PalFul je 26,2% (95% CI: 21,7% – 31,2%) a pre Ful 13,8% (95% CI: 9% – 19,8%). PalFul prináša lepšiu ORR v porovnaní s Ful [31].

Tabuľka 4: Prehľad výsledkov morbidity

	PalFul	Ful
Medián dĺžky pozorovania	14 mesiacov	
HR (95% CI) pre PFS	0,497 (0,398 – 0,62; p < 0,001)	
26edian PFS (95%CI) v mesiacoch	11,2 (9,5 – 12,9)	4,6 (3,5 – 5,6)
Počet progresíí	200 (57,64%)	133 (76,43%)
ORR (95% CI)	26,2% (21,7% - 31,2%)	13,8% (9% - 19,8%)

Zdroj: [52, 31]

Kvalita života (D0012, D0013) [53]

Kvalita života bola meraná prvý deň prvých 4 cyklov, následne od 6 cyklu prvý deň každého druhého cyklu až po cyklus 14. Základné priemerné skóre globálnej pre PalFul 65,9 (95% CI: 63,5 – 68,2) je veľmi podobné tomu pre Ful: 65,3 (95% CI: 61,9 – 68,6). Štatisticky významné zlepšenie v prospech PalFul bolo pozorované v emočnom fungovaní, v symptómoch bolesti a nevoľnosti/zvracania. Štatisticky významné zhoršenie bolo pozorované pri symptóme straty vlasov. Tieto aspekty boli merané pomocou dotazníka EORTC-QLQ-C30, výsledky uvádzame nižšie:

- Emočné fungovanie: PalFul: 2,7 (95% CI: 1,1 – 4,3); Ful: -1,9 (95% CI: -4,2 – 0,5); p=0,0016.
- Nevoľnosť/zvracanie: PalFul: 1,7 (95% CI: 0,4 – 3,0); Ful: 4,2 (95% CI: 2,3 – 6,1); p=0,0369.
- Symptómy bolesti: PalFul: -3,3 (95% CI: -5,1 – -1,5); Ful: 2 (95% CI: -0,6 – 4,6); p=0,0011.
- Symptóm vypadania vlasov: PalFul: 2,9 (95% CI: -1,7 – 7,4); Ful: -6,0 (95% CI: -12,3 – 0,3); p=0,0255.

Medián času zhoršenia bolesti je 8 mesiacov (95% CI: 5,6 – neodhadnuteľné) pre PalFul oproti 2,8 mesiaca (95% CI: 2,3 – 5,4) pre Ful; HR = 0,642 (95% CI: 0,487 – 0,846), p < 0,001.

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 PalFul v porovnaní s Ful bola hodnotená na základe klinickej štúdie PALOMA-3, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (517 pacientov).

4.3.3. Výsledky PalFul v porovnaní s Ful

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

- V ramene PalFul malo 98,8% pacientov nežiadúci účinok (341/345), pri Ful 90,7% (156/172), dáta k 31.07.2015 [54].

- Frekvencia závažných nežiadúcich účinkov (stupeň 3 a viac) bola 15,4% u PalFul a 18% u Ful, dáta k 31.07.2015 [54].
- Miera ukončenia liečby z dôvodu nežiadúcich účinkov bola 2,6% u PalFul a 1,7% u Ful [50]. Najčastejšie nežiadúce účinky boli neutropénia, leukopénia, infekcie, únava, nevoľnosť a anémia.
- Prehľad nežiadúcich účinkov je k dispozícii v Tabuľke 5.

Tabuľka 5: Najčastejšie nežiadúce účinky v PALOMA-3 pre PalFul pre aspoň 20% pacientov

Adverse Event, n (%)	Palbociclib + Fulvestrant (n=345)			Placebo + Fulvestrant (n=172)		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	290 (84,1)	200 (58,0)	40 (11,6)	6 (3,5)	0	0
Leukopenia	207 (60,0)	129 (37,4)	3 (0,9)	9 (5,2)	1 (0,6)	0
Infections	188 (54,5)	15 (4,3)	3 (0,9)	60 (34,9)	6 (3,5)	0
Fatigue	152 (44,1)	9 (2,6)	0	54 (31,4)	2 (1,2)	0
Nausea	124 (35,9)	2 (0,6)	0	53 (30,8)	1 (0,6)	0
Anemia	109 (31,6)	15 (4,3)	0	24 (14,0)	4 (2,3)	0
Stomatitis	104 (30,1)	3 (0,9)	0	24 (14,0)	0	0
Headache	99 (28,7)	3 (0,9)	0	37 (21,5)	0	0
Diarrhea	94 (27,2)	0	0	35 (20,3)	2 (1,2)	0
Thrombocytopenia	88 (25,5)	7 (2,0)	3 (0,9)	0	0	0
Cough	77 (22,3)	1 (0,3)	0	24 (14,0)	0	0
Constipation	76 (22,0)	0	0	28 (16,3)	0	0
Vomiting	75 (21,7)	2 (0,6)	0	28 (16,3)	1 (0,6)	0
Arthralgia	69 (20,0)	3 (0,9)	0	37 (21,5)	1 (0,6)	0

Zdroj: [55]

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

Úpravy dávkovania IBRANCE sa odporúčajú podľa individuálnej bezpečnosti a znášateľnosti. 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 palbociclibu. 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. Opatrnosť je potrebná pri injekčnom podávaní Fulvestrantu do dorzogluteálnej oblasti z dôvodu blízkosti sedacieho nervu.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečba PalFul preukázala v klinickej štúdii štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy. OS preukázalo štatisticky signifikantný prospech na strane PalFul (medián 34,8 mesiaca, 95% CI: 28,8-39,9) voči Ful (medián 28 mesiacov, 95% CI: 23,5 – 33,8), HR = 0,79 (95% CI: 0,64 – 0,97). Taktiež v ukazovateľoch morbidít preukázala klinická štúdia štatisticky signifikantné výsledky pre PalFul. Medián PFS pre PalFul je 11,2 mesiaca (95% CI: 9,5 – 12,9), zatiaľ

čo pre Ful 4,6 mesiaca (95% CI: 3,5 – 5,6); HR = 0,497 (95% CI: 0,398 – 0,62; $p < 0,000\ 001$). ORR pre PalFul je 26,2% (95% CI: 21,7% – 31,2%) a pre Ful 13,8% (95% CI: 9% – 19,8%).

Kvalita života vychádza vo väčšine aspektoch podobná medzi ramenom PalFul a Ful, pri emočnom fungovaní, nevoľnosti/zvracaní a symptómoch bolesti je v prospech PalFul a pri symptóme vypadania vlasov je v prospech Ful. Medián zhoršenia bolesti je väčší pre PalFul (8 mesiacov, 95% CI: 5,6 – neodhadnuteľné) oproti Ful (2,8 mesiaca, 95% CI: 2,3 – 5,4); HR = 0,642 (95% CI: 0,487 – 0,846), $p < 0,001$.

Podiel pacientov v klinickej štúdii s LABC bol 14,1% v ramene PalFul a 14,4% v ramene Ful, čo vnáša väčšiu mieru neistoty pre pacientov s týmto štádiom ochorenia.

Nie je preukázaný štatisticky signifikantný rozdiel v účinnosti medzi CDK4/6 inhibítormi v žiadnej z NMA identifikovanej prehľadom literatúry [56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73]. 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-3

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu PALOMA-3 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu PalFul voči Ful. Kvalita dôkazu je vysoká. NICE konštatoval dobrú kvalitu dizajnu štúdie s nízkym celkovým rizikom bias. Vo všetkých siedmich aspektoch hodnotil NICE riziko bias ako nízke [74, str. 237].

Externá validita

Klinická štúdia PALOMA-3

V štúdii boli dve skupiny s menším podielom pacientov (pacienti s LABC, pre- a perimenopauzálne ženy). Štúdia neuvažovala situáciu, ak inhibitor CDK4/6 bude užívaný aj v prvej, aj v druhej línii. Tieto skutočnosti, ktoré sú bližšie rozvedené nižšie, spôsobujú väčšiu mieru neistoty interpretácie výsledkov. Taktiež navrhovanú indikáciu je potrebné presnejšie špecifikovať o nižšie spomenuté body.

V štúdii bol podiel pacientov s LABC pre rameno PalFul zastúpený 14,1% (49 pacientov) a pre Ful 14,4% (25 pacientov), čo vnáša väčšiu mieru neistoty pre túto podskupinu pacientov. MBC bol zastúpený o 85,3% (296 pacientov) pre PalFul a 83,9% (145 pacientov) pre Ful, čo prináša nízku mieru neistoty.

V štúdii bol podiel pacientiek s pre- alebo perimenopauzálnym stavom 20,7% (72 v PalFul a 36 pre Ful), a teda je len s väčšou mierou neistoty možné interpretovať výsledky pre túto populáciu.

V rámci vylučovacích kritérií pri vstupe do štúdie bolo užívanie ľubovoľného CDK4/6 v predchádzajúcej liečbe. Avšak v prípade schválenia liečby CDK4/6 inhibítormi v prvej línii, pre druhú líniu neostanú pacienti bez užívania CDK4/6 inhibítorov. V štúdii nebolo skúmané, čo nastane v prípade, ak by pacient užíval CDK4/6 inhibitor v oboch líniiach liečby, čo znamená väčšiu mieru neistoty.

DR v navrhovanej indikácii požaduje úhradu pre Pal pre pacientov, ktorí podstúpili prechádzajúcu ET, avšak v štúdiu je to bližšie špecifikované: Ide o pacientov, ktorí sprogredovali do 12 mesiacoch po adjuvantnej ET alebo do jedného mesiaca od pokročilej/metastatickej ET. Túto informáciu je potrebné doplniť do navrhovanej indikácie. Taktiež v prípade pacientov s LABC je potrebné špecifikovať v indikácii, že ide o neoperovateľný LABC.

Navrhované indikačné obmedzenie podľa NIHO upravené vzhľadom na vstupné kritéria štúdie PALOMA-3:

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

- sprogredovali do 12 mesiacov od (neo)adjuvantnej liečby alebo
- sprogredovali počas alebo do jedného mesiaca od ukončenia liečby neoperovateľného lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka pomocou inhibítora aromatázy.

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

Preskripčné obmedzenie: ONK

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 štúdiu. Do klinickej štúdie neboli napríklad zahrnutí pacienti s nekontrolovateľnými alebo symptomatickými metastázami centrálnej nervovej sústavy; pacienti s pokročilým symptomatickým viscerálnym postihnutím; pacienti s predchádzajúcou transplantáciou kmeňových buniek alebo kostnej drene; pacienti s ECOG ≥ 2 .

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

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

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k úpravám PICO. Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Nie je preukázaný štatisticky signifikantný rozdiel v účinnosti medzi CDK4/6 inhibítormi v žiadnej z NMA identifikovanej prehľadom literatúry [56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,72,71,72,73]. 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

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

V NIHO nastavení navrhovaná neverejná výška úhrady ■€ za balenie spĺňa kritéria nákladovej efektívnosti podľa §7 ods. 2 zákona 363/2011 Z.z. PalFul dosahuje ICUR voči Ful vo výške **52,0-tisíc €/QALY**, pričom prahová hodnota je 54,1-tisíc eur. V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahla kombinácia PalFul voči Ful ICUR na úrovni ■€/QALY.

Výsledok nákladovej efektívnosti je spojený s miernou mierou neistoty z dôvodu nekonzistentnosti hodnôt utilít medzi PALOMA-2 a PALOMA-3.

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami zo štúdie PALOMA-3. V rámci výzvy č. 1 DR doplnil novšie dáta pre nežiadúce účinky, doplnil infekcie medzi nežiadúce účinky a doplnil agonistu LHRH pre pre-perimenopauzálne ženy do modelu. Aktualizáciu modelu od DR po výzve č. 1 považujeme za základný scenár, pre ktorý hodnotíme farmako-ekonomiku. Nákladová efektívnosť je hodnotená pri DR navrhovanej úhrade vo výške ■

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 18 cyklov. Dĺžka jedného cyklu je 4 týždne. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie PALOMA-3 pri mediáne sledovania 14 mesiacov pre PFS a mediáne sledovania 73,3 mesiaca pre OS. Štúdia PALOMA-3 priamo obsahovala ako komparátor Ful.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **neakceptujeme**, upravili sme dĺžku aktívnej⁸ liečby. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

⁸ Aktívna liečba v tomto modeli je definovaná ako liečba po progresii ochorenia.

- DR odhadol dĺžku aktívnej liečby (AL) na 18 cyklov, čo je však viac ako pri AL v modeli 1. línie (palbociklib v kombinácii s letrozolom), kde dĺžka AL je 12 cyklov: dĺžka AL v 1. línii má byť dlhšia ako dĺžka AL v 2. línii. V NICE hodnotení je nastavenie dĺžky AL presne obrátene: dĺžka AL v 2. línii je nastavená na 12 cyklov a dĺžka AL v 1. línii na 18 cyklov [74, 75, str. 332]. Predpokladáme teda, že hodnoty sú zamenené. Preto v tomto modeli využijeme dĺžku AL 12 cyklov a nie 18 cyklov, ako predložil DR. Aktualizácia modelu znižuje ICUR o ■■■tisíc €/QALY.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatočný vek model predpokladá 57,2 roka. Zvolený bol časový horizont 15 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Model nepracuje s podielom mužov a žien, keďže DR žiada o indikáciu len pre ženy.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje akceptujeme. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Priemerný vek v PALOMA-3 bol 56,9 roka podľa údajov na ClinicalTrials [76]. DR spočítal vek podľa Iwata (2017, [77]). Predpokladáme, že vzniknutá odchýlka je kvôli zaokrúhľovaniu a preto akceptujeme údaj dodaný DR.
- Priemerný vek v PALOMA-3 je nižší ako v štúdiu PALOMA-2 pre 1. líniu (palbociklib s letrozolom, priemerný vek 61,3 roka). Súvisí to s tým, že v štúdiu PALOMA-2 neboli zahrnuté pre- a perimenopauzálné ženy, ktoré sú mladšie ako postmenopauzálné. Zároveň počiatočný vek ovplyvňuje priebeh prežívania minimálne.
- Nastavenie časového horizontu na 15 rokov akceptujeme, keďže v modeli po 15 rokoch je nažive ■■■% pacientov v PalFul a ■■■ vo Ful.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR čerpal údaje o účinnosti a bezpečnosti zo štúdie PALOMA-3. Do úvahy berie najčastejšie nežiadúce účinky stupňa 3 a 4 alebo tie nežiadúce účinky, ktoré si vyžadoval výpočet utility. Po výzve č. 1 DR aktualizoval incidenciu nežiadúcich účinkov v modeli podľa najaktuálnejších výsledkov štúdie PALOMA-3, ktoré sú zhodné s údajmi, ktoré uvádzame v Kapitole 4.3.3. DR v odpovedi na výzvu konštatoval, že v modeli je účinnosť v parametrizáciách odvodená z najnovších dát (pri mediáne dĺžky sledovania OS 73,3 mesiaca), hoci K-M dáta v modeli aktualizované neboli.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup považujeme za akceptovateľný. Na základe výzvy doplnil DR do modelu medzi nežiadúce účinky aj infekcie (5,2% pacientov v PalFul a 3,5% vo Ful).

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Pri OS DR v základnom scenári používa parametrizáciu PalFul a Ful dát pomocou Weibullovej funkcie, modelovanej osobitne pre obe ramená. Na základe AIC a BIC kritérií vychádza Weibullová funkcia až ako 3. alebo 4. najpriaznivejšia v závislosti od ramena a kritéria, viď Tabuľka 6. DR odôvodňuje jej výber reálnejším správaním na chvoste: log-logistická funkcia a zovšeobecnená gama funkcia majú lepšie AIC a BIC a teda aj lepšie aproximujú Kaplan-Meierove (KM) dáta, avšak majú optimistickejšiu mieru prežitia v neskorších rokoch, čo považuje DR za nereálne, viď Obrázok 1.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber Weibullovej funkcie akceptujeme. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Štatistický fit pomocou AIC a BIC kritérií považujeme v tomto prípade pri OS za relevantnú informáciu, keďže k dispozícii sú zrelé dáta.

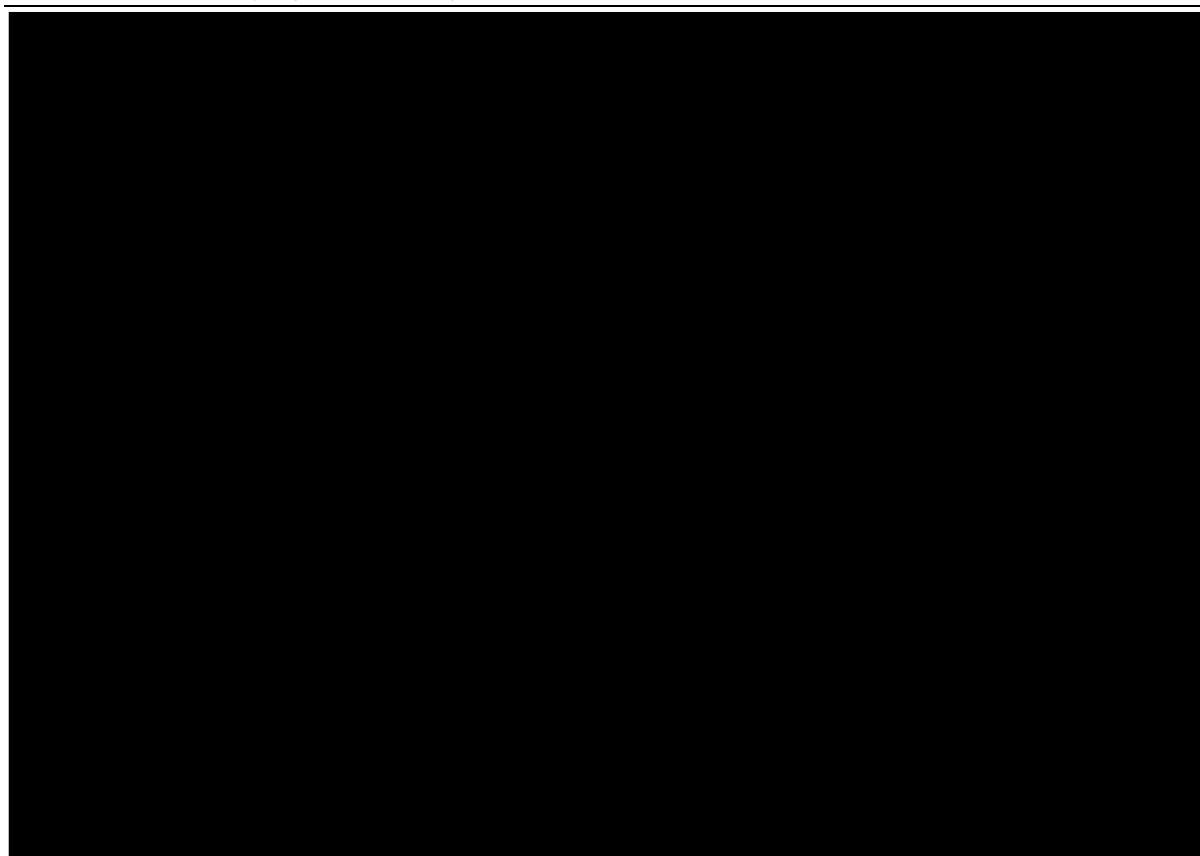
- Weibullová funkcia má vyššiu plauzabilitu: na chvoste funkcie prežíva menej pacientov ako pri log-logistickej či zovšeobecnej gama funkcii, ktoré majú lepšie AIC a BIC.
- Vizualne log-logistická funkcia a zovšeobecnená gama funkcia lepšie aproximujú KM dáta, ale súhlasíme s DR, že v neskorších rokoch sú optimistickejšie než očakávaná realita.

Tabuľka 6: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS

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

Zdroj: [78]

Obrázok 1: Prehľad rôznych parametrizácií pri OS.



Zdroj: [78]

Prežívanie bez progresie

Pri prežívaní bez progresie DR v základnom scenári zvolil parametrizáciu kriviek PalFul a Ful tiež pomocou Weibullovej funkcie, modelovanej osobitne pre obe ramená. Pri zohľadnení AIC a BIC kritérií vychádza Weibullova funkcia ako 3. najpriaznivejšia pre PalFul a 4. najpriaznivejšia pre Ful (Tabuľka 7).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber Weibullovej funkcie akceptujeme. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

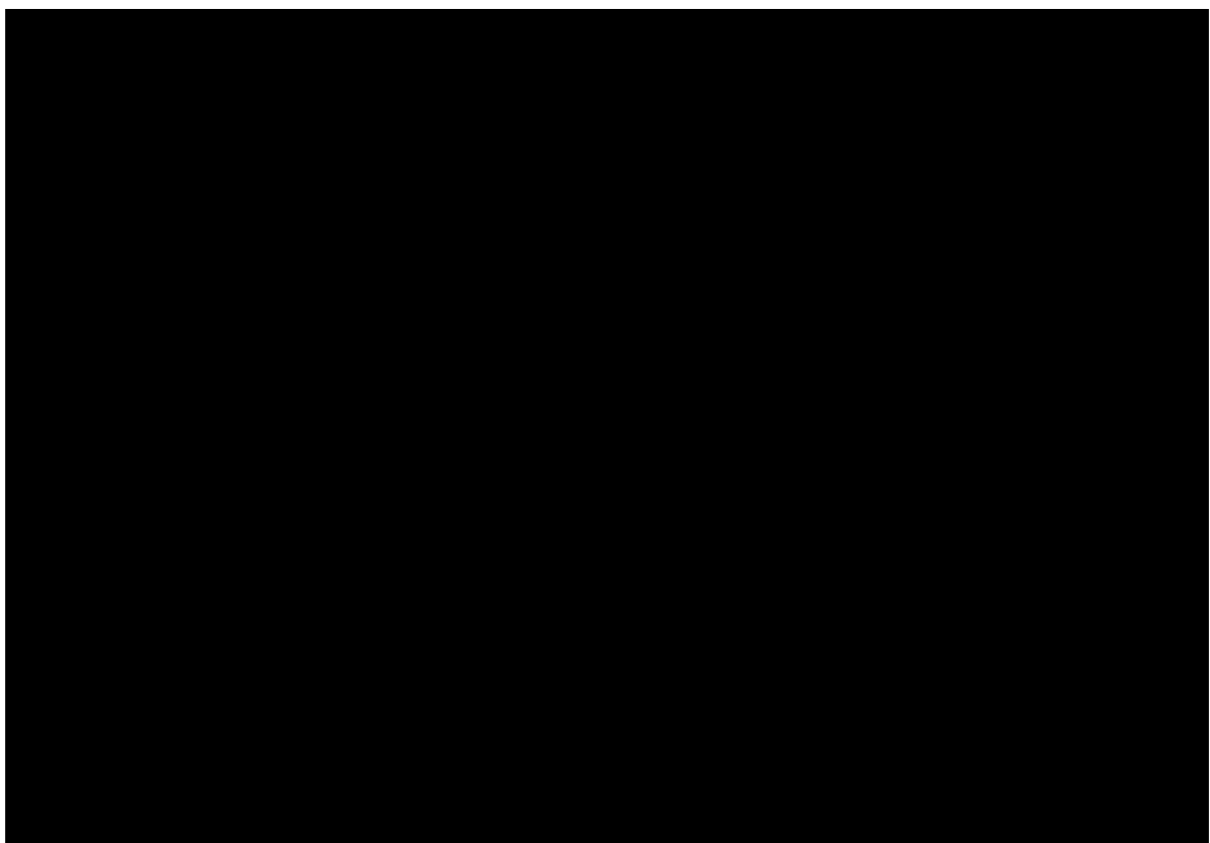
- Log-normálna funkcia vychádza najpriaznivejšie podľa AIC a BIC. Avšak s ohľadom na voľbu funkcie pri OS by log-normálna funkcia dosahovala vyššie hodnoty PFS ako by boli v OS.
- Vizualne Weibullova funkcia lepšie aproximuje PalFul KM dáta a log-normálna lepšie Ful KM dáta.
- S ohľadom na vyššie spomenuté body súhlasíme s výberom Weibullovej funkcie pre extrapoláciu PFS.

Tabuľka 7: Prehľad AIC a BIC hodnôt pri ukazovateli PFS.

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

Zdroj: [78]

Obrázok 2: Prehľad rôznych parametrizácií pre PFS



Zdroj: Odpoveď na výzvu č. 1, príloha 2

Trvanie liečby (z angl. time on treatment, ToT)

DR po výzve č. 1 nedoplnil do modelu ToT. DR predpokladá, že liek je braný do progresie a s týmto predpokladom postavil model.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie akceptujeme. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Predpoklad poberania lieku do PFS je konzervatívnejší predpoklad oproti ToT, preto nastavenie akceptujeme.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty uvedené v tabuľke nižšie, v závislosti od stavu pacienta. Údaje pochádzajú zo štúdie PALOMA-3 s výnimkou stavu BSC, kde hodnota bola vypočítaná podľa Lloyd [79]. Vzhľadom na to, že hodnoty kvality života boli prebrané priamo zo štúdie, neuplatňuje sa v modeli disutilita pre nežiadúce účinky.

Tabuľka 8: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
Pred progresiou – PalFul	0,740
Pred progresiou – Ful	0,703
Po progresii – aktívna liečba	0,590
Po progresii – BSC	0,454

Zdroj:[39]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Hodnota kvality života pre Ful je vyššia ako v prípade následnej liečby v indikácii A (palbociklib s letrozolom – prvá línia liečby). Teda je tu nesúlad vo výsledkoch medzi štúdiami PALOMA-2 a PALOMA-3. Preferujeme výsledky randomizovaných kontrolovaných štúdií, ale táto nezrovnalosť prináša neistotu do modelu.
NIHO testovalo alternatívny scenár, v ktorom hodnoty upravilo následovne: hodnota kvality života bola prevzatá z aktívnej liečby v indikácii A pre Ful (0,643, prevzaté z PALOMA-2). Pre PalFul bol ponechaný súčasný rozdiel v hodnotách ($0,740 - 0,703 = 0,037$, z PALOMA-3), aby bol zachovaný jeho prínos, čo dáva 0,680 pre PalFul. Takáto aktualizácia by navýšila ICUR o 4,3-tisíc €/QALY.
- Hodnota kvality života pre aktívnu liečbu vychádza jemne nižšie ako preferovaná BSC hodnota NIHO v modeli prvej línie (0,590 vs 0,591). Preto preferujeme prebrať hodnotu 0,591 z modelu prvej línie. Táto aktualizácia navyšuje ICUR o 37€/QALY.
- Hodnota kvality života pre BSC využíva vo svojom výpočte priemerný vek 40 rokov, pričom priemerný vek štúdie je 57,2 roka. Pre konzistentnosť však využijeme priemerný vek využitý v modeli pre indikáciu A – 63 rokov, ktorý dáva hodnotu 0,591. Priemerný vek v štúdiu PALOMA-3 vychádza nižšie ako v štúdiu PALOMA-2 z dôvodu zahrnutia aj pre- a perimenopauzálnych žien do štúdie. Aktualizáciu znižuje ICUR o 1,8-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, [80]), 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 1,0-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 použil náklady na balenia podľa 07/2022 kategorizačného zoznamu. DR pre zloženie a podiely následnej liečby si nechal vypracovať prieskum od Pharm-In v roku 2022 [34]. DR predpokladá rovnakú následnú liečbu pre PalFul a Ful.

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 [81]. Zistili sme nižšiu aktuálnu úhradu pri fulvestrante, ktorú sme aplikovali. Aktualizácia znižuje ICUR o ■■■€/QALY. Použitá frekvencia dávkovania sa zdá byť v súlade s klinickou praxou.

Náklady na následnú liečbu

DR pre zloženie a podiely následnej liečby si nechal vypracovať prieskum od Pharm-In v roku 2022 [34]. DR predpokladá rovnakú následnú liečbu pre PalFul a Ful. 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 [82]. 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 9: Podiel liečebných režimov v následnej línii

Liečebný režim	Celkový percentuálny podiel pacientov
Chemoterapia (monochemoterapia aj kombinovaná chemoterapia)	■■■
Inhibitor aromatázy (letrozol, anastrozol, exemestán)	■■■
Tamoxifen	■■■
Exemestán + everolimus	■■■
Fulvestrant	■■■
Megestrol acetát	■■■
Najlepšia podporná liečba (Best supportive care)	■■■

Zdroj: [34]

Tabuľka 10: Náklady na následnú liečbu

Liečba po progresii ochorenia	Náklady na cyklus liečby
Aktívna liečba (následná lúnia po druhej lúinii)	337,16 €
Najlepšia podporná liečba	994,08 €
Hospitalizácie	502,57 €
Špecializovaná ambulatná starostlivosť	10,66 €
Spoločné vyšetrovacie a liečebné zložky	355,99 €
CT/MRI	21,29 €
Symptomatická liečba	103,58 €

Zdroj: FER

Relatívna intenzita dávky (z angl. relative dose intensity)

DR zohľadňuje v modeli relatívnu intenzitu dávky (z angl. relative dose intensity, RDI). Počas štúdie PALOMA-3 bolo možné znížiť dávku pri výskyte špecifikovaných nežiadúcich účinkov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

[REDAKOVANÝ], preto toto nastavenie **neakceptujeme**. Pri aktualizácii RDI na 100% pre palbociklib a fulvestrant v oboch ramenách dochádza k navýšeniu ICUR o [REDAKOVANÝ] €/QALY.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že sa spotrebuje celé balenie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie neakceptujeme. Keďže pacient môže sprogreďovať 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 [REDAKOVANÝ] €/QALY.

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 odchýľku, 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-3 (14 mesiacov medián sledovania pre PFS a 73 mesiacov pre OS; dodaný v odpovedi na výzvu č. 1). Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. PalFul pri navrhovanej neverejnej výške úhrady [REDAKOVANÝ] € je v základnom scenári nákladovo efektívny voči Ful s ICUR [REDAKOVANÝ] €/QALY. Prahová hodnota v čase podania žiadosti bola 50 587€/QALY.

Tabuľka 11: Výsledky základného scenára predloženého DR.

Výsledky	PalFul	Ful
Roky života (nediskontované)	[REDAKOVANÝ]	[REDAKOVANÝ]
QALY		
pred progresiou	[REDAKOVANÝ]	[REDAKOVANÝ]
po progresii	[REDAKOVANÝ]	[REDAKOVANÝ]

spolu	■	■
Náklady		
PFS lieky	■	■
PFS podanie liekov	■	■
NÚ	■	■
PFS – celkové náklady na manažment zdravotnej starostlivosti	■	■
PD – aktívna liečba	■	■
PD – BSC	■	■
Koniec života	■	■
spolu	■	■
	PalFul vs Ful	
Inkrementálne QALY	■	
Inkrementálne náklady	■	
ICUR	■	
Prahová hodnota – násobok *		3
Prahová hodnota - v eur *		50 587€/QALY

* doplnené NIHO

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

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

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

- Dĺžka aktívnej liečby je znížená z 18 na 12 cyklov;
- Kvalita života v stave aktívna liečba je nastavená na 0,591;
- 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.
- RDI je nastavené pre PalFul aj Ful na 100%;
- Zohľadnenie odpadu nespotrebovaného balenia (tretina balenia Ibrance);

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, kombinácia PalFul pri navrhovanej neverejnej výške úhrady ■■■■■€ za balenie dosahuje ICUR voči Ful na úrovni **52,0-tisíc €/QALY**, a teda je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s Ful je 54,1-tisíc €/QALY).

Tabuľka 12: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	PalFul	Ful
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY		
pred progresiou	■	■
po progresii	■	■
spolu	■	■
Náklady		
PFS lieky	■	■
PFS podanie liekov	■	■
NÚ	■	■

PFS – celkové náklady na manažment zdravotnej starostlivosti	■	■
PD – aktívna liečba	■	■
PD – BSC	■	■
Koniec života	■	■
spolu	■	■
	PalFul vs Ful	
Inkrementálne QALY	■	
Inkrementálne náklady	■	
ICUR	51 965€/QALY	
Prahová hodnota – násobok*	3	
Prahová hodnota - v eur*	54 127,60€/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 13: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

Celkovú veľkosť neistoty hodnotíme ako miernu. DR v ekonomickom modeli používa hodnoty kvality života zo štúdie PALOMA-3, na ktorej je postavené celé hodnotenie tejto indikácie. Výsledky štúdie v otázke kvality života však nie sú plne konzistentne s kvalitou života pozorovanou v PALOMA-2.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil aktualizovaný ekonomický model postavený na štúdiu PALOMA-3. V predložení základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

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

PalFul pri požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. PalFul dosahuje ICUR voči Ful vo výške **52,0-tisíc €/QALY**, pričom prahová hodnota je 54,1-tisíc eur.

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 Ibrance v tretí rok odhadujeme vo výške ■-mil. eur a čistý dopad v kombinácii s fulvestrantom vo výške ■-mil. eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá ním navrhovaná úhrada, ktorá spĺňa podmienky nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, Odhad je spojený s neistotou vo výpočte odhadu počtu pacientov pre danú indikáciu.

6.2. Základný scenár predložený DR

V tomto hodnotení sa vyjadrujeme k dopadu zaradenia Ibrance pre pacientov spadajúcich do navrhovanej indikácie, teda pre liečbu palbociklibom v kombinácii s fulvestrantom u žien, ktoré predtým podstúpili hormonálnu terapiu.

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 štúdiu PALOMA-3; RDI; a jednotkové náklady podľa pôvodne 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 14: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR

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

Zdroj: model dopadu na rozpočet od DR

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

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

Tabuľka 15: 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 lbrance	■	■	■	■	■
náklady na fulvestrant	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu – fulvestrant	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 16: 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 lbrance	■	■	■
náklady na fulvestrant	■	■	■
Spolu hrubý dopad	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu – fulvestrant	■	■	■
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

DR pri odhade počtu pacientov v dopade na rozpočet v jednotlivých rokoch vychádza z interných zdrojov, ktoré nie je nami možné overiť. Preto uvádzame vlastný výpočet odhadu počtu novodiagnostikovaných pacientov odvodený z cieľovej populácie a tiež výpočet počtu pacientov z režimu na výnimky. Počet novodiagnostikovaných pacientov v NIHO nastavení je rovný odhadu cieľovej populácie dodanej DR (Tabuľka 17 a Tabuľka 18), čo je 616 pacientov (ročný odhad).

V NIHO nastavení počet pacientov z režimu na výnimku vychádza z ročného odhadu novodiagnostikovaných pacientov (616). Následne bol upravený podľa zastúpenia liečebných režimov v druhej línii (21,94% pre cikliby) vrátane pomeru zastúpenia jednotlivých ciklibov (■% pre palbociklib). Teda ročný odhad je ■■ pacientov z režimu na výnimky.

Tabuľka 17: Výpočet cieľovej populácie pre lbrance pri skorom relapse (ročný odhad)

Kritéria cieľovej populácie podľa indikácie PALOMA-3 (pacientky progredujúce počas alebo po menej ako 12 mesiacoch od ukončenia (neo)adjuvantnej liečby ET, tzv. ET rezistentné pacientky)	%	absolútny počet
Počet všetkých prevalentných pacientok so zhubným nádorom prsníka v r. 2021	■	■
Z toho pacientky s HR+ HER2- karcinómom	■	■

Klinické štádium (KŠ) I-II (a)	■	■
KŠ III	■	■
→ Z toho III.a+III.b (b)	■	■
→ Z toho III.c (c)	■	■
KŠ IV (d)	■	■
→ Z toho pacientky s viscerálnou krízou (e)	■	■
Medzisúčet I.-III.b KŠ (a+b)	■	■
Z toho pacientky, ktoré v rámci (neo)adjuvantnej liečby dostali ET	■	■
Z toho pacientky, ktoré počas roka progredujú do III.c-IV. KŠ	■	■
→ Pacientky, ktoré progredovali do IIIc. a IV. KŠ počas alebo do 12 mesiacov od ukončenia (neo)adjuvantnej ET a nedostali tamoxifén (f)	■	■
Medzisúčet III.c-IV. KŠ (c+d-e)	■	■
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)	■	■
Z toho pacientky, ktoré v rámci (neo)adjuvantnej liečby dostali ET	■	■
Z toho pacientky, ktoré nestihli byť ešte liečené ET pre IIIc.-IV. KŠ	■	■
→ Pacientky, ktoré progredovali do IIIc. a IV. KŠ počas alebo do 12 mesiacov od ukončenia (neo)adjuvantnej ET a nedostali tamoxifén (g)	■	■
Cieľová populácia z prevalentného ramena (f+g)	■	■
Počet všetkých novodiagnostikovaných pacientok so zhubným nádorom prsníka v r. 2022	■	■
Z toho pacientky s HR+ HER2- karcinómom	■	■
Klinické štádium (KŠ) I-II (h)	■	■
KŠ III	■	■
→ Z toho III.a+III.b (i)	■	■
Medzisúčet I.-III.b KŠ (h+i)	■	■
Z toho pacientky, ktoré sú v rámci (neo)adjuvantnej liečby vhodné na ET	■	■
Z toho pacientky, ktoré by v rámci (neo)adjuvantnej liečby dostali ET mimo tamoxifén a progredovali by na nej	■	■
Cieľová populácia z novodiagnostikovaného ramena	■	■
Cieľová populácia	■	■

Zdroj: [14]

Tabuľka 18: Výpočet cieľovej populácie pri pacientoch progredujúcich z prvej línie (ročný odhad)

Kritéria cieľovej populácie podľa indikácie PALOMA-3 (pacientky, u ktorých došlo k progresii na prvolíniovej ET pre pokročilé/metastatické ochorenie)	%	absolútny počet
Počet všetkých prevalentných pacientok so zhubným nádorom prsníka v r. 2021	■	■
Z toho pacientky s HR+ HER2- karcinómom	■	■
KŠ III	■	■
→ Z toho III.c (a)	■	■
KŠ IV (b)	■	■
→ Z toho pacientky s viscerálnou krízou (c)	■	■
Medzisúčet III.c-IV. KŠ (a+b-c)	■	■

Pacientky, ktoré aktuálne dostávajú pre IIIc.-IV. KŠ prvú líniu ET a progredujú na nej (d)	■	■
Populácia z prevalentného ramena (d)	■	■
Populácia z oboch ramien podľa indikácie PALOMA-2 (viď Tabuľka 18 v NIHO hodnotení indikácie A)	■	■
Z toho pacientky, ktoré dostanú ako iniciálnu terapiu výlučne ET a zároveň na nej sprogredujú (e)	■	■
Cieľová populácia (d+e)	■	■

Zdroj: [14]

Do modelovania odhadu počtu incidentných pacientiek v nasledujúcich rokoch (2023 – 2027) sme zakomponovali medziročný prírastok vychádzajúci z predpokladanej incidencie C50 karcinómu prsníka NOR SR u žien v rokoch 2023 – 2027, ktorý sa pohyboval v rozmedzí 0,5 % – 1,2 % (Tabuľka 19).

Tabuľka 19: Odhad medziročného nárastu novo diagnostikovaných pacientiek

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

Zdroj: [83]

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

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

- [REDACTED] preto RDI nastavujeme na 100%.
- DR využil na modelovanie dĺžky liečby medián PFS, v NIHO scenári preferujeme použiť priemer PFS. Hodnota je upravená na ■ mesiacov pre PalFul a na ■ mesiacov pre Ful. Použitie priemernej hodnoty PFS 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.
- Úhradu za balenie Ibrance upravil DR v odpovedi na výzvu č. 1 na hodnotu ■ €. Využívame ním aktualizovanú úhradu.
- Úhrada za balenie fulvestrantu sa počas hodnotenia znížila na 108,70€ (ZKL 01/2023) oproti pôvodným 109,16€ (v ZKL 07/2022, z ktorého vychádzal DR v čase podania žiadosti). Model sme preto upravili.
- DR odhadol, že liek Ibrance by mohol byť kategorizovaný vo februári 2023. Za najskorší možný termín kategorizácie v čase zverejnenia hodnotenia považujeme máj 2023. Model sme preto upravili.

6.3.2. Projektový dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

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

Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, 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 fulvestrant					
náklady na nahrádzanú liečbu - fulvestrant					
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade					
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade					

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

Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na obdobia

	1-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov			
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia			
Počet pacientov z režimu na výnimky			
náklady na Ibrance pri požadovanej úhrade			
náklady na fulvestrant			
náklady na nahrádzanú liečbu - fulvestrant			
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade			
Spolu čistý dopad pri požadovanej 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 PalFul v PFS aj v OS, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku liečby kombináciou PalFul. 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 nežiadúce účinky sa odporúča vyhodnocovanie krvného obrazu pred začiatkom každého cyklu ako aj 15. deň v prvom cykle, čo zvyšuje organizačnú záťaž zdravotníckym pracovníkom oproti liečbe monoterapiou 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 ošetrojúcich 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, 8):

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) na liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho karcinómu prsníka v kombinácii s fulvestrantom u žien, ktoré podstúpili endokrinnú liečbu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 15B; 2023; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

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

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, Huľová. Liečba HR+, HER2- pokročilého/metastatického karcinómu prsníka podľa odporúčaní ESO-ESMO ABC 5. Onkológia (Bratisl.), 2021;16(2):128-134.
- [7] Lumachi F, Santeufemia DA, Basso SM. Current medical treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. World J Biol Chem. 2015;6(3):231-239. doi:10.4331/wjbc.v6.i3.231.
- [8] SEER; Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer; <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
- [9] Gutierrez C, Schiff R. HER2: biology, detection, and clinical implications. Arch Pathol Lab Med. 2011;135(1):55-62. doi:10.5858/2010-0454-RAR.1.
- [10] NCZI, NOR: Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2012; 08/2022; https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Onkologia/incidencia_zhubnych_nadorov_2012.pdf
- [11] NOR, NCZI; Odhad incidencie zhubných nádorov podľa diagnóz (podľa NCZI); 08/2022; Nastavenia kritérií: Pohlavie (ženy), Rok od – do (2020 – 2022), Diagnóza (ZN prsníka C50); [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22Z%22\],%22rok-od%22:2020,%22rok-do%22:2022,%22diagnoza%22:\[%227%22\]}](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:[%227%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-clenienie%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-clenienie%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-clenienie%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-clenienie%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] NCZI, https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humane-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx.
- [33] 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.
- [34] 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)
- [35] Kaušitz J., Ondruš D. et al.: Špeciálna onkológia. Bratislava: Solen 2020. Edícia MEDUCA. 712 strán. ISBN 978-80-89858-18-7.

- [36] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Fulvestrant Stada: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=2090D
- [37] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Fulvestrant STADA: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=1791E
- [38] 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>.
- [39] NICE; Palbociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer; 15.01.2020; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta619/chapter/1-Recommendations>.
- [40] SUKL; Ibrance 125mg tablety; <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238820&tab=prices>.
- [41] SUKL; Ibrance 100mg tablety; <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238818&tab=prices>.
- [42] SUKL; Ibrance 75mg tablety; <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238816&tab=prices>.
- [43] Kategorizačný portál Ministerstva zdravotníctva SR; Ibrance 75 mg, ID konania 13241; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/13241>.
- [44] Kategorizačný portál Ministerstva zdravotníctva SR; Ibrance 100 mg, ID konania 13239; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/13239>.
- [45] Kategorizačný portál Ministerstva zdravotníctva SR; Ibrance 125 mg, ID konania 13240; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/13240>.
- [46] Kategorizačný portál Ministerstva zdravotníctva SR; Ibrance 75 mg, ID konania 17360; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/17360>.
- [47] Kategorizačný portál Ministerstva zdravotníctva SR; Ibrance 100 mg, ID konania 17359; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/17359>.
- [48] Kategorizačný portál Ministerstva zdravotníctva SR; Ibrance 125 mg, ID konania 17358; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/17358>.
- [49] ClinicalTrials.gov; Palbociclib (PD-0332991) Combined With Fulvestrant In Hormone Receptor+ HER2-Negative Metastatic Breast Cancer After Endocrine Failure (PALOMA-3); použité v septembri 2022; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01942135?term=NCT01942135&draw=2&rank=1>.
- [50] Turner NC et al.; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):209-19. doi: 10.1056/NEJMoa1505270. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26030518.
- [51] Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. *Clin Cancer Res* OF1-OF10. 2022. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0305>: s.n.
- [52] Cristofanilli M et al.: Predictors of prolonged benefit from palbociclib plus fulvestrant in women with endocrine-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer in PALOMA-3. *Eur J Cancer.* 2018 Nov;104:21-31. doi: 10.1016/j.ejca.2018.08.011. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30308388.
- [53] Harbeck N et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol.* 2016 Jun;27(6):1047-1054. doi: 10.1093/annonc/mdw139. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27029704; PMCID: PMC4880065.
- [54] EMA: Assessment report of Ibrance, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ibrance-epar-public-assessment-report_en.pdf.

- [55] Turner NC et al.: Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20):1926-1936. doi: 10.1056/NEJMoa1810527. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30345905.
- [56] Federal Office of Public Health; Palbociclib (Ibrance®), ribociclib (Kisqali®) and abemaciclib (Verzenios®) for the treatment of hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor (HER2)-negative advanced breast cancer; 2021
- [57] 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
- [58] 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
- [59] 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
- [60] 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
- [61] 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
- [62] 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
- [63] 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.
- [64] 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
- [65] 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
- [66] 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.
- [67] 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/fon-2017-0532
- [68] 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
- [69] 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.

- [70] 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
- [71] 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
- [72] 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
- [73] 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
- [74] NICE, Palbociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta619/documents/committee-papers>.
- [75] 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>.
- [76] ClinicalTrials, <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01942135>.
- [77] Iwata H et al. PALOMA-3: Phase III Trial of Fulvestrant With or Without Palbociclib in Premenopausal and Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That Progressed on . Prior Endocrine Therapy—Safety and Efficacy in Asian Patients. *Journal of Global Oncology* 3 no. 4 (2017) 289-303.
- [78] DR; Odpoved' na výzvy č. 1, príloha 2.
- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] 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>.
- [82] 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>.
- [83] NOR, NCZI; Vývoj a odhad incidencie (Absolútny počet); 12/2022; Nastavenia kritérií: Ukazovateľ (absolútny počet), Pohlavie (ženy), Rok od (2022), Rok do (2027), Diagnóza (ZN prsníka C50); [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovateľ%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22Z%22\],%22rok-od%22:2022,%22rok-do%22:2027,%22diagnoza%22:\[%22Z%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovateľ%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22Z%22],%22rok-od%22:2022,%22rok-do%22:2027,%22diagnoza%22:[%22Z%22]}).

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií 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. Ďalšia 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:

- 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

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

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

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

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku:

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

O vás	
Vaše meno	■
Názov organizácie	OZ Amazonky
Pracovná pozícia	■
Krátky opis organizácie	<p>Pacientska organizácia sústreďujúca ženy s karcinómom prsníka. OZ Amazonky organizuje činnosť členiek občianskeho združenia, zabezpečuje pre ne aktivity zlepšujúce ich fyzickú aj psychickú kondíciu, stmeluje ich spolupatričnosť a vzájomnú podporu.</p> <p>Dlhodobou misiou OZ Amazonky je aj meniť a zlepšovať systém poskytovania zdravotnej starostlivosti pre pacientky s karcinómom prsníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • presadzujeme sfunkčnenie štátom riadeného skríningu, • angažujeme sa v zabezpečení dostupnosti inovatívnej liečby,

	<ul style="list-style-type: none"> • 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 úväzok, časť pacientiek ostalo vykonávať pracovné aktivity ako pred ochorením, aj keď sa u nich prejavuje výrazná únava, práca a normálne fungovanie v bežnom živote pre nich predstavuje určitú formu odpútania sa od ochorenia.
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 úväzok, 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 prejavenia 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: <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Väčšinou raz mesačne, krvný obraz, onkomarkery, biochémia, individuálne raz za niekoľko mesiacov, rok CT, MR, PET CT 2. Hormonálna liečba – letrozol, anastrozol, exemestan, chemoterapia, pri hormonálne pozitívnom karcinóme prsníka na celom svete sú základom a štandardom liečby CDK4-6 inhibítory (Kisqali, Ibrance, Verzenio) 3. Únava, znížené biele krvinky, hnačky, liečba liekmi ibrance, kisqali a verzenio bola všeobecne u dotazovaných pacientiek veľmi dobre tolerovaná a vďaka týmto liekom môžu pacientky fungovať takmer ako zdraví ľudia.
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k	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,


<p>dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>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 nebola 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 Verzenio použitím lieku Loperamid.</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Prístupu lieku k pacientom zabraňuje mnohokrát neodôvodnené a neopodstatnené neschválenie výnimky zdravotnou poisťovňou a finančná situácia pacienta nedovoľuje si liek hrať v plnej platbe.</p>
<p>Spoločenské aspekty liečiva</p>	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Mnohé pacientky nemajú obmedzenú schopnosť pracovať, pracujú tak ako zdraví ľudia, prípadne kvôli únave pracujú na znížený úväzok.</p>
<p>D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>Liek je vo forme tabliet, čiže nie je nutné dochádzať na infúzie, alebo injekcie do nemocnice, čo veľmi dobre vplýva na psychiku pacientov. Pacienti môžu byť zapojení do bežného života, tak ako zdraví ľudia.</p>

F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov alebo spoločnosť atď.?	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"> • Hodnotené liečivá sú zlatým štandardom liečby hormonálne závislého karcinómu prsníka celosvetovo už roky, a preto si myslíme, že aj slovenské pacientky si tento liek zaslúžia. • O tom, či je liek pre pacientky vhodný a potrebný by mal rozhodnúť onkológ a nie zdravotná poisťovňa. • Nemalo by byť obmedzenie v indikácii liečiv, teda ak je pacientka aj vo vyššej línii liečby a brala aj chemoterapiu a onkológ rozhodne, že by mohla z liečiv benefitovať, liek by mala dostať. • Vedľajšie účinky liečiva, riziká, presné dávkovanie musí odsledovať a odkomunikovať onkológ. • Veríme, že liečivá budú čoskoro kategorizované a dostupné pre pacientky, ktoré ich potrebujú. 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Pacientska organizácia OZ Liga proti rakovine

Liek **Ibrance (palbociklib):**

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

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu pacientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.	
Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.	
Aby sme vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument Vyhlásenie o konflikte záujmov, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk .	
Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku: <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.	Potrebuju 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.
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. 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 donúťte pacienta chodiť na pravidelné kontroly keď sám nechce.</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Nevedela sa pacientka vyjadriť</p>
<p>Spoločenské aspekty liečiva</p>	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Podľa toho ako sa cíti a ako ho znáša. Je to individuálne. Obyčajne to bola stála únava a v práci nedokáže niekedy vyvinúť potrebnú silu.</p>

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 skúseností ukazujú v médiách ľudia, ktorí sa k liečbe dostali
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov alebo spoločnosť atď.?	Neviem 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 adekvátna 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 emailov a jednej výzvy. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Emaily

Požadované doplnenie <i>dátum poslania: 8.9.2022</i>	Odpoveď DR <i>dátum odpovede: 14.9.2022</i>	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 kmailu.	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 <i>dátum poslania: 28.9.2022</i>	Odpoveď DR <i>dátum odpovede: 30.9.2022</i>	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplnenie informácií o PFS, ORR a vedľajších účinkoch k 23.10.2015 a ich primárnych zdrojov.	DR doplnil požadované informácie. Pri ORR uvidol, že neexistuje žiadna publikácia mimo SPC, kde by sa táto hodnota k danému dátumu vyskytovala.	Odpoveď akceptujeme.

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

Požadované doplnenie <i>dátum poslania: 25.11.2022</i>	Odpoveď DR <i>dátum odpovede: 30.11.2022</i>	Vyhodnotenie odpovede DR
Žiadosť o heslo na odblokovanie uzamknutých hárkov v exceli.	DR poslal heslo.	Odpoveď akceptujeme.
Overenie aktuálnosti dát v modeli po odpovedi na výzvu.	DR objasnil, že KM dáta v modeli sú zastaralé, avšak všetky ostatné dáta sú najaktuálnejšie a KM dáta nemajú vplyv na výsledok, len ilustratívny charakter. DR dodal grafické porovnanie extrapolácií, na ktorých sú aktualizované KM dáta.	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 uviedol, že dáta v modeli sú najaktuálnejšie s výnimkou nežiadúcich účinkov, ktoré aktualizoval. V modeli sa predpokladalo, že zotrvanie na liečbe sa bude modelovať podľa PFS, preto nie je možné aplikovať ToT.	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.