

Liečivo abemaciclib (liek Verzenios) v kombinácii s inhibítorom aromatázy v 1. línii liečby u pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

26359

26358

26357

ATC skupina:

L01EF03

ŠÚKL kód:

0226D

0228D

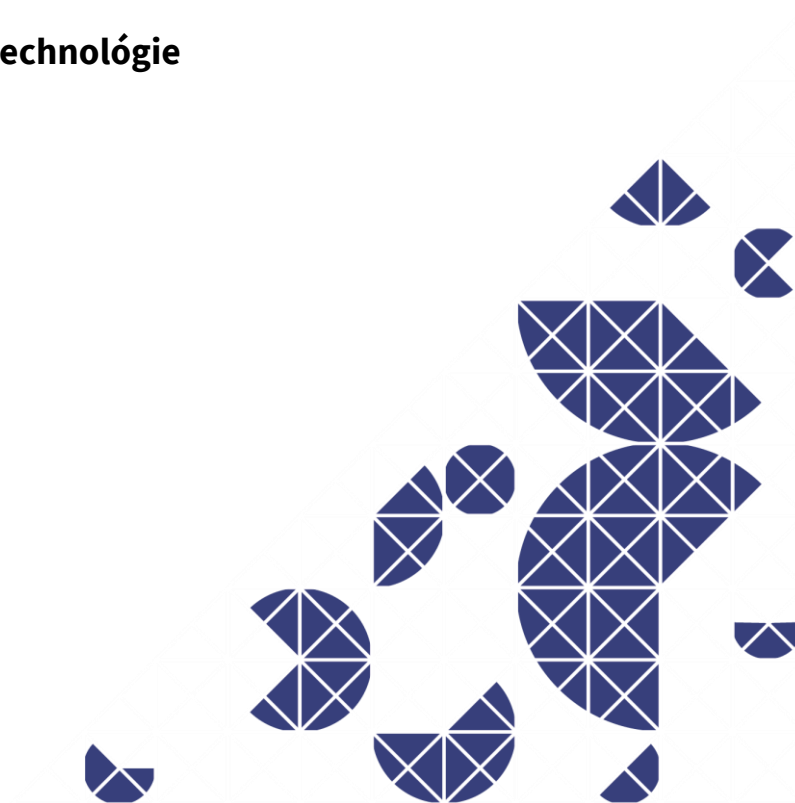
0230D

Publikované dňa:

16.3.2023

Link:

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



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

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

Zodpovedný za obsah:

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

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

Hodnotenie číslo: 18B /2022

Obsah

1. Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritéria	11
2. Metóda	14
2.1. Výskumné podotázky.....	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	14
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	15
2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie	15
3. Úvod	17
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	17
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie	24
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	27
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	27
4.2. Klinická účinnosť.....	28
4.3. Bezpečnosť.....	32
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	35
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	38
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	38
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	38
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	51
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	53
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	55
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	55
6.2. Základný scenár predložený DR	55
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	57
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	60
7.1. Etická analýza	60
7.2. Organizačné aspekty	61
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	61
7.4. Právne aspekty.....	62
8. Zdroje	64
9. Apendix	68
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	68
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	68
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov	73
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov	77
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	78
9.6. Vyhodnotenie validity NMA	81

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria – abemaciclib v kombinácii s IA pre lokálne pokročilý alebo metastatický HR+/HER2- karcinóm prsníka v 1. línii liečby	11
Tabuľka 2: Výpočet populácie pacientiek vhodných na prvolíniovú liečbu liekom Verzenios podľa DR	19
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	28
Tabuľka 4: Výsledky klinickej štúdie MONARCH 3 v ukazovateli mortalita.....	30
Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie MONARCH 3 v ukazovateli morbidita.....	31

Tabuľka 6: Rozdiel zmeny od základnej hodnoty pre obe ramená z klinickej štúdie MONARCH 3 merané dotazníkmi EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-B23 štatisticky významné vstupy.....	31
Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie MONARCH plus v ukazovateli morbidita.....	31
Tabuľka 8: Rozdiel zmeny od základnej hodnoty pre obe ramená z klinickej štúdie MONARCH plus merané dotazníkmi EORTC QLQ-C30 pre štatisticky významné vstupy	32
Tabuľka 9 Rozdiel v OS medzi ramenami A + IA vs IA., v percentuálnych bodoch.....	40
Tabuľka 10: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS	42
Tabuľka 11 Následná liečba (2. línia) a použité HR voči fulvestrantu pre OS	43
Tabuľka 12 Rozdiel v OS medzi ramenami A + IA vs IA, v percentuálnych bodoch.....	43
Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS1	44
Tabuľka 14: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS2	45
Tabuľka 15 Následná liečba a použité HR voči fulvestrantu pre PFS2.....	45
Tabuľka 16: Hodnoty utilít v DR a NIHO scenári	46
Tabuľka 17: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli TTD1	48
Tabuľka 18 Následná liečba a použité HR voči fulvestrantu pre TTD2	48
Tabuľka 19 Následná liečba a jej trvanie pre TTD3.....	49
Tabuľka 20: Prehľad hodnôt AIC a BIC v ukazovateli TTD2	49
Tabuľka 21: Výsledky základného scenára predloženého DR.....	51
Tabuľka 22: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	52
Tabuľka 23: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	53
Tabuľka 24: Odhadované počty a podiely liečených pacientok podľa DR.....	56
Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	56
Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	56
Tabuľka 27: Výpočet výnimkových pacientok na rok 2022 podľa NIHO	57
Tabuľka 28: Odhadované počty liečených pacientok podľa NIHO	57
Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky.....	58
Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na obdobia	59

Obrázky

Obrázok 1: Nežiaduce účinky v klinickej štúdii MONARCH 3.....	33
Obrázok 2: Nežiaduce účinky v klinickej štúdii MONARCH plus.....	34
Obrázok 3 Schéma farmako-ekonomického modelu.....	39
Obrázok 4 Parametrizácie OS pre F s KM dátami pre podpopuláciu z MONARCH 2.....	42
Obrázok 5 Parametrizácie PFS1 pre A + IA a IA s KM dátami	44
Obrázok 6 Parametrizácie PFS2 pre F s KM dátami	45
Obrázok 7 Parametrizácie TTD1 pre A + IA s KM dátami.....	47
Obrázok 8 Parametrizácie TTD1 pre IA s KM dátami	47
Obrázok 9 Parametrizácie TTD2 pre F s KM dátami.....	49

Použité skratky

A	abemaciklib
ABC	pokročilý karcinóm prsníka
AE	nežiaduce udalosti
AIC	Aikakeho informačné kritérium
AJCC	American joint committee on cancer
ASCO	americká spoločnosť klinickej onkológie
ATC	anatomická terapeutická chemikália (z angl. anatomical therapeutic chemical)
BC	karcinóm prsníka
BIC	Bayesovo informačné kritérium
BRCA1/2	BRCA1/2 karcinóm prsníka
BSA	povrch tela (z angl. body surface area)

BSC	najlepšia podporná liečba (z angl. best supporting care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDK	ciklín závislá kináza
ChT	chemoterapia
CI	konfidenčný interval
CNS	centrálna nervová sústava
CT	výpočtová tomografia
DR	držiteľ registrácie
DSA	deterministická analýza senzitivity
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European medical agency)
EORTC	dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov
EQ-5D	5-dimenzionálny dotazník QuroQoL skupiny (z angl. 5-dimension EuroQoL group Questionnaire)
ER	estrogénový receptor
ESMO-MCBS	ESMO Škála veľkosti klinického benefitu
ET	endokrinná terapia
FISH	fluorescenčná in-situ hybridizácia
HER2	receptor 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor
HR	pomer hazardov (z angl. hazard ratio)
HR+	hormonálny receptor
HRQoL	kvalita života spojená so zdravotným stavom
HTA	health technology assessment
IA	inhibitory aromatázy
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. incremental cost-utility ratio)
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
ITT	úmysel liečiť (z angl. intention to treat)
KM	Kaplan-Meierove
LABC	lokálne pokročilý karcinóm prsníka
LHRH	hormón uvoľňujúci luteinizačný hormón
LY	roky života
MeSH	nadpisy medicínskych pojmov (z angl. Medical Subject Headings)
MKCH - 10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MRI	zobrazovanie magnetickou rezonanciou
MZ	Ministerstvo zdravotníctva
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Sieťová meta-analýza
NSAI	nesteroidné inhibitory aromatázy
ONK	onkológ
OS	celkové prežívanie
OZ	Občianske združenie
pALN	pozitívne auxilárne lymfatické uzliny
pALN	proximálne auxilárne lymfatické uzliny
PET	pozitronová emisná tomografia
PFS	prežívanie bez progresie
PgR	progesterónový receptor
PPS	prežívanie po progresii
PSA	pravdepodobnostná analýza senzitivity
PSM	model rozdeleného prežívania (z angl. partitioned survival model)
QALY	kvalitné roky života
RCT	randomizované kontrolované štúdie
RTG	röntgenové vyšetrenie
SOS	Slovenská onkologická spoločnosť
SPC	súhrn charakteristických vlastností liekov

SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TMN	tumor, uzlina, metastáza
TTD	čas do prerušenia / zotrvanie na liečbe
TTP	čas do progresie (z angl. time to progression)
VTE	Venózný tromboembolizmus
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	World Health Organisation
ZKL	zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Verzenios v kombinácii s inhibítorom aromatázy v 1. línii liečby u pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka, **pokiaľ**
 - nebude upravené indikačné obmedzenie tak, že liečba bude hrazená iba pacientkam s lokálne pokročilým neoperovateľným karcinómom a pacientkam v postmenopauzálnom stave, a zároveň
 - držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ eur za všetky požadované sily balenia, čo zodpovedá ■■■ % zľave. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z..
- **Odporúčame zvážiť v rámci indikačného obmedzenia:**
 - Doplniť vetu „Liečba abemaciclibom v kombinácii s fulvestrantom podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“,
 - Doplniť vety „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0-2.“
 - Upraviť indikačného obmedzenie tak, že liečba nebude hrazená pacientkam s lokálne pokročilým karcinómom bez ohľadu na jeho operovateľnosť.

Odôvodnenie

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

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

- **V súlade s hodnotením SÚKL NIHO odporúča zmenu indikačného obmedzenia tak, aby liečba bola hrazená iba pacientkam s lokálne pokročilým neoperovateľným karcinómom a pacientkam v postmenopauzálnom stave,** keďže štúdia MONARCH 3 nezahŕňala pacientky v pre- a perimenopauzálnom stave ani pacientky s lokálne pokročilým operovateľným karcinómom a teda prínos liečby pre tieto skupiny nebol preukázaný.
- **NIHO navrhuje zvážiť úpravu indikačného obmedzenia tak, aby liečba:**
 - **bola hrazená pacientkam v celkovom zdravotnom stave v skóre ECOG 0-2,** nakoľko klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Verzenios sú dostupné iba pre pacientky s ECOG skóre 0-2, keďže len tieto pacientky boli zahrnuté v štúdiách MONARCH 3 a MONARCH PLUS. Táto úprava je v súlade s hodnotením SÚKL.
 - **nebola hrazená pacientkam s lokálne pokročilým nemetastatickým karcinómom bez ohľadu na jeho operovateľnosť.** Tieto pacientky boli vo výrazne malej miere zastúpené pacientky s lokálne pokročilým nemetastatickým karcinómom (n = 16 (3,7 %) v MONARCH 3 a n = 15 (5,2 %) v MONARCH plus).
- **Pridanie abemaciclibu (A) k inhibítorom aromatázy (IA) preukázalo v klinickej štúdii MONARCH 3 v ukazovateli mortalita klinicky relevantné rozdiely blízko pri hranici štatistickej významnosti. V štúdiách MONARCH 3 a MONARCH plus kombinácia A + IA tiež preukázala štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy vo výsledkoch morbidít. Kvalita života nebola štatisticky významne zmenená. Bezpečnostný profil kombinácie A + IA bol v porovnaní s monoterapiou IA manažovateľný, častejšie nežiaduce účinky pri A + IA boli najmä hnačky a neutropénia.**

- **Kombinácia A + IA preukázala zlepšenie v mortalite** (MONARCH 3 - HR [CI, p]; 0,75 [0,58 – 0,97, p = 0,03]) v štúdiu MONARCH 3 pri mediáne sledovania 70,2 mesiaca bol medián celkového prežívania 67,1 mesiacov pre A + IA a 54,5 mesiacov pre IA. Kvôli štatistickej metodológii je tento výsledok stále štatisticky nevýznamný. Nakoľko ale pri naivnom porovnaní mediánov ide o významné predĺženie celkového prežívania a efekt sa dá očakávať na základe efektu v predĺžení prežívania bez progresie, považujeme tento výsledok za klinicky relevantný.
- **Kombinácia A + IA preukázala štatisticky významné zlepšenie v prežívaní bez progresie** (MONARCH 3 - HR [CI, p]; 0,52 [0,42 – 0,65, p < 0,001]). V štúdiu MONARCH 3 pri mediáne sledovania 70,2 mesiaca bol medián prežívania bez progresie v ramene A + IA 28,2 mesiaca a pre monoterapiu IA 14,8 mesiaca. Štatisticky významné zlepšenie PFS bolo zaznamenané aj v štúdiu MONARCH plus.
- **Kombinácia A + IA nezmenila štatisticky významne kvalitu života** oproti monoterapii IA. **Bezpečnostný profil pre A + IA vs. IA** bol manažovateľný, s prevažne zvýšenými hnačkami a neutropéniami v ramene A + IA.

- **V DR predloženom základnom nastavení kombinácia A + IA pri požadovanej výške úhrady [] eur (už s ponukou zľavy DR) nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V pôvodnom nastavení modelu držiteľa registrácie dosiahol A + IA voči monoterapii IA ICUR na úrovni [] € / QALY, pričom prahová hodnota je 54 326 € / QALY. Požadovaná úhrada predstavuje [] % zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 207,02 eur. Ani pri tejto zľave však v základnom scenári nie je dosiahnutá nákladová efektívnosť.

Na dosiahnutie nákladovej efektívnosti už v základnom scenári je potrebná zľava [] % voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 207,02 eur, čiže vyššia zľava, než ponúka DR. Zároveň sme v predloženom základnom scenári identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvyhodňovali výsledok A + IA voči IA. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia A + IA dosahuje ICUR voči IA vo výške 106-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur. A + IA dosahuje klinický prínos voči komparátoru IA (+ [] QALY). Aby Verzenios bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške [] eur za všetky požadované sily balenia, čo predstavuje zľavu [] % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 207,02 eur.

Predložená analýza nákladovej efektívnosti je založená na starších dátach o celkovom prežívaní (OS) keďže DR odmietol zapracovať najnovšie dáta. Použitie starších dát sme akceptovali vzhľadom na zlepšenie prínosu v novších dátach. Výsledok analýzy je preto konzervatívny. Štandardne by sme konštatovali vysokú mieru neistoty kvôli nedodaniu novších dát. Avšak vzhľadom na výrazné pozitívne riziko spojené so zlepšením prínosu v OS zo štúdie MONARCH 3 oproti dátam použitým vo farmako-ekonomickom modeli, považujeme neistotu nesplnenia nákladovej efektívnosti za miernu a neodporúčame dodatočnú zľavu kvôli neistote pre túto indikáciu.

- **Pre indikáciu v tomto hodnotení (1. línia liečby) odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Verzenios v tretí rok vo výške [] mil. eur a čistý dopad vo výške [] mil. eur v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z..** Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme za veľkú a spočíva najmä v odhade počtu liečených pacientok a penetráciu lieku Verzenios. V odhade dopadu na rozpočet sme vychádzali zo súčasnej situácie a nezohľadňujeme prípadnú kategorizáciu iných CDK4/6 inhibítorov.

Poznámka

- Ribociklib a palbociklib patria tiež 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 k rozdielnym výsledkom v klinickej

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

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

Aktualizácie dokumentu

Dokument bol aktualizovaný 04/2023 z dôvodu formátovacích úprav a úprav odsadenia. Obsah textu nebol pozmenený. Aktualizované časti dokumentu:

- Úvod
- Hodnotenie klinického prínosu
- Hodnotenie nákladovej efektívnosti
- Hodnotenie dopadu na rozpočet

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	31.08.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	07.09.2022
Zverejnenie projektového protokolu	14.10.2022
Prerušenie konania č. 1	07.12.2022 – 05.01.2023 (06.12.2022 bola zverejnená výzva č. 1, 05.01.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 2	11.01.2023 – 08.02.2023 (10.01.2023 bola zverejnená výzva č. 2, 08.02.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 3	10.03.2023 – 10.03.2023 (09.03.2023 bola zverejnená výzva č. 3, 10.03.2023 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	16.3.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Je liečivo abemaciklib (liek Verzenios) v kombinácii s inhibítormi aromatázy v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka v 1. línii účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce účinky?
2. Splňa liečivo abemaciklib (liek Verzenios) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva abemaciklib (liek Verzenios)?

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria – abemaciklib v kombinácii s IA pre lokálne pokročilý alebo metastatický HR+/HER2- karcinóm prsníka v 1. línii liečby

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza • pacientky s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim HR+/HER2- karcinómom prsníka, ktoré v minulosti neboli liečené pre pokročilé ochorenie alebo ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu. • MKCH-10¹: C50.- • MeSH²: Breast Neoplasms Populácia podľa EMA • Abemaciklib je indikovaný na liečbu žien s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) a negatívnym na receptor 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2) v kombinácii s inhibítorom aromatázy alebo fulvestrantom ako počiatočnou endokrinnou liečbou alebo u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu • U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná terapia kombinovať s agonistom LHRH. Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu: • na liečbu žien s lokálne pokročilým/metastatickým karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov (HR) a negativitou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) v kombinácii s inhibítorom aromatázy v prvej línii liečby u pacientok s novo diagnostikovaným lokálne pokročilým/metastatickým ochorením, alebo u pacientok u ktorých došlo k relapsu, alebo progresii ochorenia za viac ako 12 mesiacov po ukončení (neo)adjuvantnej endokrinnnej liečby. • Liečba je hrazená do progresie ochorenia. • Hrazená liečba nepodlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).
Intervencia (z angl. Intervention)	• Abemaciklib je silný a selektívny inhibítor cyklín-dependentných kináz 4 a 6 (CDK4 a CDK6). Abemaciklib zabraňuje fosforylácii proteínu retinoblastómu a blokuje progresiu bunkového cyklu z G1 na S-fázu bunkového delenia, čo vedie k potlačaniu rastu nádoru. Používa sa v kombinácii s endokrinnou terapiou. Odporúčaná dávka abemaciklibu je 150 mg 2x denne. Pri vysokej miere nežiaducich účinkov sa môže

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

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

	znížiť dávkovanie na 100 mg 2x denne alebo 50 mg 2x denne. Liek sa má užívať nepretržite, kým získava klinický benefit, alebo nedôjde k neprijateľnej toxicite. NSAI: Abemaciclib je indikovaný s nesteroidným inhibítorom aromatázy (letrozol, anastrozol) • Letrozol je nesteroidový inhibítor aromatázy. Odporúčaná dávka letrozolu je 2,5 mg jedenkrát denne. • Anastrozol je nesteroidový inhibítor aromatázy. Odporúčaná dávka anastrozolu je jedna 1 mg tableta jedenkrát denne. MeSH: abemaciclib, letrozole, anastrozole
Komparátor (z angl. Control)	• letrozol • anastrozol MeSH: letrozole, anastrozole
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita • OS (overall survival; celkové prežívanie) Morbidita • PFS (progression free survival; prežívania bez invazívneho ochorenia) Kvalita života • HRQoL (health related quality of life; kvalita života spojená so zdravotným stavom) meraná cez EORTC QLQ-C30³, EORTC QLQ-BR23⁴ a EQ-5D-3L
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov. • Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events) • Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events). Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov. • Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2. Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu
Bezpečnosť	RCTs Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálno-pacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

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

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

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

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

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵, IQWiG⁶).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy 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, CADTH⁷, SÚKL⁸).
- Vstupy 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

⁵ National Institute for Health and Care Excellence

⁶ Institute for Quality and Efficiency in Health Care

⁷ Canada's Drug and Health Technology Agency

⁸ Státní ústav pro kontrolu léčiv

hodnotenia a ďalej sa viac zameriame 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 kľásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

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

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

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

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie MONARCH 3 bolo prebrané z hodnotenia NICE a IQWiG.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

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

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

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

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 poisťovní hrazené 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 hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

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

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

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

3.1.1. Ochorenie a cieľová populácia

Predmetné ochorenie (A0002) [1, 2]

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

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

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

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

Metastatický karcinóm prsníka nie je vyliečiteľný, ale je liečiteľný.

Cieľová populácia (A0007, A0023) [3]

Držiteľ registrácie (DR) požaduje úhradu pre pacientky liečené na lokálne pokročilý alebo metastatický HR+/HER2- karcinóm prsníka, ktoré predtým neboli liečené ET pre pokročilé ochorenie (1. línia). Liečba abemaciclibom u lokálne pokročilého alebo metastatického HR+/HER2- karcinómu prsníka je hrazená do progresie ochorenia. U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa má endokrinná liečba inhibítormi aromatázy kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

DR odhaduje maximálny počet pacientok s vhodnou indikáciou pre liečbu liekom Verzenios na Slovensku v roku 2022 na 796 liečených pacientok. Vychádza z rôznych údajov a odhadov z neverejnej analýzy, ktorú vypracovala firma Pharm-In, spol. s r.o. z júna 2022 (*Analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu abemaciclibom v indikácii liečby pokročilého karcinómu prsníka*). Vychádza pri tom z počiatočných odhadov incidencie z NCZI za rok 2022 v počte 3 677 a počiatočných odhadov počtu prevalentných pacientov za rok 2021 v počte ■■■, ktoré sú získané modelovaním založenom na Weibullovom rozdelení s očistením o strednú dĺžku života vo vekovej kategórii.

DR ďalej odhaduje, že 73% pacientok bude mať HR+/HER2- karcinóm prsníka vhodný na indikáciu. Pomocou dát z Českej onkologickej spoločnosti boli odhadnuté podiely pacientok v rôznych klinických štádiách. Zatriedenie pacientok v štádiu III na podskupiny je odhadnuté na základe dát z článku Zhang, 2020 [4]. Do úvahy sa brali pacientky z prevalentného a incidentného ramena.

Z prevalentných pacientok sú uvažované pacientky zo štádia I. a III.b, ktoré zároveň sprogredujú do štádia III.c a IV, alebo pacientky v štádiu III.c a IV., ktoré ešte neabsolvovali 1. líniu liečby a spĺňajú podmienky indikácie.

Z novodiagnostikovaných pacientok sú uvažované pacientky, ktoré boli v štádiu IIIc-IV, alebo keď pacientky v nižšom štádiu užívali tamoxifén ako (neo)adjuvanú liečbu a progredovali by na ňom. Výpočet uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 2).

Odhad počtu pacientok je zatažený neistotou, nakoľko veľa štatistických údajov zo slovenského kontextu chýba. Spoločnosť Pharm-In modeluje niektoré údaje zo zahraničných kontextov (ČR), alebo dopĺňa údaje na základe kvalitatívneho prieskumu metódou Delphi panel u 9 odborníkov zo 7 centier na Slovensku, ktorí spolu liečili 3 362 pacientov. Tieto odhady však nie sú založené na štatistickom pozorovaní a jedná sa o názor týchto 9 odborníkov, čo tiež môže vnášať neistotu do výsledného odhadu počtu pacientov. K metodike danej analýzy nemáme výhrady. Výpočet populácie sme ešte upravili, aby viac odpovedal populácii vymedzenej v NIHO navrhovanej indikácii. Viac sa k týmto zmenám vyjadrujeme v sekcii 6.3.1.

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

Tabuľka 2: Výpočet populácie pacientiek vhodných na prvolíniovú liečbu liekom Verzenios podľa DR

r	Tabuľka 2: Kritéria cieľovej populácie podľa indikácie MONARCH-3	%	Absolútny počet
1	Počet všetkých prevalentných pacientok so zhubným nádorom prsníka v r. 2021	-	■
2	Z toho pacientky s HR+ HER2- karcinómom	■	■
3	Klinické štádium (KŠ) I-II (a)	■	■
4	KŠ III	■	■
5	→ Z toho III.a+III.b (b)	■	■
6	→ Z toho III.c I	■	■
7	KŠ IV (d)	■	■
8	→ Z toho pacientky s viscerálnou krízou I	■	■
9	Medzisúčet I.-III.b KŠ (a+b)	■	■
10	Z toho pacientky, ktoré v rámci (neo)adjuvantnej liečby dostali endokrinnú terapiu (ET)	■	■
11	Z toho pacientky, ktoré počas roka progredujú do III.c-IV. KŠ	■	■
12	→ Pacientky, ktoré progredovali do IIIc. A IV. KŠ počas alebo do 12 mesiacov od ukončenia (neo)adjuvantnej ET a dostali tamoxifén, sú ešte vhodné na IA+CDK4/6 (f)	■	■
13	→ Pacientky, ktoré progredovali do IIIc.-IV. KŠ po viac ako 12 mesiacoch od ukončenia (neo)adjuvantnej ET (g)	■	■
14	Medzisúčet III.c-IV. KŠ (c+d-e)	■	■
15	Z toho pacientky, ktoré nie sú aktuálne na prvej línii liečby, na ktorej by progredovali (aj pacientky už liečené pre III.c-IV. KŠ, aj ešte neliečené)	■	■
16	Z toho pacientky, ktoré v rámci (neo)adjuvantnej liečby dostali endokrinnú terapiu (ET)	■	■
17	Z toho pacientky, ktoré nestihli byť ešte liečené ET pre IIIc.-IV. KŠ	■	■
18	→ Pacientky, ktoré progredovali do IIIc. A IV. KŠ počas alebo do 12 mesiacov od ukončenia (neo)adjuvantnej ET a dostali tamoxifén, sú ešte vhodné na IA+CDK4/6 (h)	■	■
19	→ Pacientky, ktoré progredovali do IIIc.-IV. KŠ po viac ako 12 mesiacoch od ukončenia (neo)adjuvantnej ET (i)	■	■
20	Cieľová populácia z prevalentného ramena (f+g+h+i)	■	■
21	Počet všetkých novodiagnostikovaných pacientok so zhubným nádorom prsníka v r. 2022	-	3 677
22	Z toho pacientky s HR+ HER2- karcinómom	■	■
23	Klinické štádium (KŠ) I-II (j)	■	■
24	KŠ III	■	■
25	→ Z toho III.a+III.b (k)	■	■
26	→ Z toho III.c (l)	■	■
27	KŠ IV (m)	■	■
28	→ Z toho pacientky s viscerálnou krízou (n)	■	■
29	Medzisúčet III.c-IV. KŠ (l+m-n) (o)	■	■
30	Medzisúčet I.-III.b KŠ (j+k)	■	■
31	Z toho pacientky, ktoré v rámci (neo)adjuvantnej liečby dostali ET	■	■
32	→ Z toho pacientky, ktoré nemajú vysoké riziko rekurencie	■	■
33	Z toho pacientky, ktoré by v rámci (neo)adjuvantnej liečby dostali tamoxifén a progredovali by na ňom (p)	■	■
34	→ Z toho pacientky, ktoré nemajú vysoké riziko rekurencie	■	■
35	Z toho pacientky, ktoré by v skorom štádiu karcinómu prsníka neboli vhodné na liečbu liekom Verzenios	■	■
36	Z toho pacientky, ktoré by v rámci (neo)adjuvantnej liečby dostali tamoxifén a progredovali by na ňom (q)	■	■
37	Cieľová populácia z novodiagnostikovaného ramena (o+p+q)	■	■
38	Cieľová populácia	■	■

Zdroj: [3]

3.1.2. Charakteristika ochorenia

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1]

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

Prirodzený priebeh ochorenia (A0004)

Pokiaľ sa ochorenie zachytí včas, je vyliečiteľné s veľmi dobrou prognózou. Väčšina pacientok s BC v I. štádiu prežíva 5 rokov od stanovenia diagnózy (99,1 %). S agresivitou nádoru sa šanca na 5-ročné prežívanie výrazne znižuje. V III. (pokročilý BC) a IV. (metastatický BC) štádiu je 5-ročné prežívanie pacientok 86,1 % resp. 30 % [6].

Prežívanie pacientov s neliečeným BC je okolo 19% pre 5 ročný horizont a 3.6% pre 10 ročný horizont. Rakovinové bunky karcinómu prsníka najprv invadujú lokálne tkanivo, následne sa cez postihnuté lymfatické uzliny a krvné riečisko dostávajú do rôznych vzdialených orgánov [7]. Metastatické ochorenie sa považuje za nevyliečiteľné, ale liečiteľné ochorenie. Lokálne pokročilý karcinóm prsníka sa považuje za liečiteľný pri agresívnom type liečby [8].

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

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200)

Karcinóm prsníka je charakterizovaný viacerými symptómami, avšak prvým nápadným príznakom je zvyčajne hrčka alebo lokálne zhrubnutie tkaniva v prsníku [9]. Ďalšie symptómy pacientov s karcinómom prsníka sú [1]:

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

V poslednom štádiu (metastatický BC) najčastejšie metastázuje do kostí, pľúc, mozgu a pečene. Príznaky metastatického BC môžu byť veľmi odlišné v závislosti od lokalizácie metastáz. Medzi možné prejavy metastatického ochorenia patrí [10]:

- bolesť chrbta, kostí alebo kĺbov, ktorá neustupuje
- ťažkosti s močením
- necitlivosť alebo slabosť kdekoľvek v tele
- neustály suchý kašeľ
- dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním
- bolesť na hrudníku
- strata chuti do jedla
- nadúvanie, bolesť alebo citlivosť brucha
- neustála nevoľnosť, vracanie alebo úbytok hmotnosti

- žltáčka
- silné bolesti hlavy
- problémy so zrakom (rozmazané videnie, dvojité videnie, strata zraku)
- záchvaty
- strata rovnováhy
- zmätenosť

Onkologická diagnóza a jej manažment častokrát predstavuje enormnú nielen fyzickú, ale aj psychickú záťaž na pacienta a jeho blízkych. Kvalitu života onkologických pacientov môže ovplyvňovať strach zo smrti alebo relapsu ochorenia. Navyše, pri pacientkach trpiacich karcinómom prsníka je špecifickým následkom liečby strata alebo deformácia prsníka, symbolu ženskosti, ktorá má výrazný dopad na sebavedomie ženy z dôvodu osobného pocitu zníženej fyzickej príťažlivosti, čo následne môže ovplyvniť nadväzovanie známostí, či sexuálny život. S pocitom menejcennosti a neustálym strachom sa potom spája vyvinutie depresie, úzkosti, poruchy spánku, či znížený apetít [11].

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

3.1.3. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [12]

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

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

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

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

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

Klinický odborník v danej indikácii popisuje, že pacientky sú diagnostikované buď ako de novo metastatické ochorenie alebo ako relaps po liečbe primárneho ochorenia. V tomto prípade ide o pacientky, ktoré boli v adjuvantnej liečbe typicky liečené aromatázovým inhibítorom a relaps nastáva až neskôr po ukočení adjuvantnej liečby a pri ochorení nemajú prejavy viscerálnej krízy.

Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025)

Relatívne 5-ročné prežívanie pacientok s HR+/HER2- BC je pri I. štádiu 100 %, s klesajúcim trendom v štádiu III (90,1 %) a IV (31,9 %) [6].

Medzinárodné odporúčania

lokálne pokročilý HR+/HER2- BC (v angl. locally advanced breast cancer, LABC)

Ak je LABC operovateľný, pristupuje sa k nemu podobne ako k včasnému štádiu karcinómu prsníka a teda odporúča sa operácia (mastektómia, alebo prsník-zachováajúca) s (neo)adjuvantnou liečbou. Na (neo)adjuvantnú liečbu sa odporúča chemoterapia, avšak pre HR+/HER2- sa odporúča endokrinná terapia [8].

Pre neoperovateľný lokálne pokročilý HR+/HER2- karcinóm prsníka sa ako liečba v 1. línii odporúča chemoterapia (anthracyklín a taxán odvodené režimy) alebo endokrinná terapia. Výber endokrinné terapie bude závisieť od štádia tumoru, jeho biomarkerovej expresie a od pacientkinho menopauzálného stavu, komorbidít a jej preferencií [13].

pokročilý HR+/HER2- BC [14]

1. línia liečby

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

Ak dôjde ku progresii alebo relapse ochorenia do 12 mesiacov od ukončenia adjuvantnej endokrinné terapie inhibítorom aromatázy, vhodnou liečbou je liečebná kombinácia fulvestrantu a CDK4/6 inhibítorov [15].

2. línia liečby

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

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

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

V rámci ESMO škály veľkosti klinického benefitu (ESMO-MCBS) má abemaciclib v danej indikácii hodnotu 3 (škála 1-5), čo je stredná hodnota na škále, ktorá implikuje mierny benefit liečiva v danej indikácii [16]. Za klinicky relevantné sú považované hodnoty 4-5.

Klinická prax na Slovensku [2] Podľa DR na Slovensku neexistujú oficiálne publikované lokálne smernice na liečbu pokročilého karcinómu prsníka a terapeutická prax sa riadi aktuálnymi smernicami nadnárodných odborných

spoločností, z ktorých sú najrelevantnejšie odporúčania ESMO [14]. Podľa týchto smerníc pre systémovú liečbu lokálne pokročilého/metastatického karcinómu prsníka sú k dispozícii tri skupiny liekov – endokrinná (hormonálna) liečba, cielená liečba a chemoterapia. Lieky z týchto skupín sú používané ako monoterapia alebo v kombinácii s liekmi z ostatných skupín. U pacientok s pokročilým/metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka (ABC) je odporúčanou liečbou voľby v prvej línii liečby pokročilého ochorenia kombinácia CDK4/6 inhibítora + endokrinná liečba (IA alebo fulvestrant). U pre- a peri-menopauzálnych pacientok je potrebné kombinovať endokrinnú liečbu inhibítorom aromatázy s ovariálnou abláciou alebo supresiou (napríklad užívaním agonistov gonadotropin-uvoľňujúceho hormónu (GnRH-A)).

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

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

DR predpokladá počet liečených pacientov v danej populácii na základe analýzy Pharm-In, spol. s r.o. *Vybraný manažment liečby a nákladovosť zhubných nádorov prsníka na Slovensku* [17]. Až 70% pacientok je liečených kombináciou IA+CDK 4/6 inhibítora. Na Slovensku ich pacientky dostávajú na výnimku, nakoľko ani jeden z CDK 4/6 inhibítorov nie je na Slovensku kategorizovaný.

Klinický odborník považuje podľa ESMO, NCCN a ASCO odporúčaní kombináciu IA s CDK 4/6 inhibítormi ako štandard liečby. V 2. línii po progresii klinický odborník identifikuje ako najčastejšiu liečbu monoterapiu fulvestrantom, kombináciu exemestán + everolimus, alebo v prípade hrozby orgánového zlyhania chemoterapiu.

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

3.2. Opis a technické vlastnosti technológie

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

3.2.1. Opis technológie a komparátorov

Predmetná technológia (B0001)

Abemaciclib je silný a selektívny inhibítor cyklín-dependentných kináz 4 a 6 (CDK4 a CDK6). Abemaciclib zabraňuje fosforylácii proteínu retinoblastómu a blokuje progresiu bunkového cyklu z G1 na S-fázu bunkového delenia, čo vedie k potláčaniu rastu nádoru [18].

Ribociclib a palbociclib tiež patria medzi CDK4 a CDK6 inhibítory a ich hlavný mechanizmus účinku ako aj chemické zloženie sú si podobné.

DR na Slovensku požaduje kategorizáciu balenia 42x150/100/50 mg filmom obalených tabliet na perorálne použitie. Má byť indikovaný na včasný HR+/HER2- karcinóm s pozitívnymi uzlinami a vysokým rizikom recidívy v kombinácii s ET. Pri použití v kombinácii s ET je odporúčaná dávka abemaciclibu 150 mg 2x denne. Pri vysokej miere nežiaducich účinkov sa môže znížiť dávkovanie na 100 mg 2x denne alebo 50 mg 2x denne. Liek sa má užívať nepretržite počas dvoch rokov alebo dovtedy, kým nedôjde k recidíve ochorenia alebo neprijateľnej toxicite.

Inhibítory aromatázy, ktoré sú indikované v kombinácii patria medzi non-steroidné inhibítory aromatázy (NSAI) a ide o letrozol a anastrozol

Letrozol je nesteroidový inhibítor aromatázy. Inhibuje enzým aromatázu kompetitívnou väzbou na hém cytochróm P 450 aromatázy, čo má za následok zníženie biosyntézy estrogénov vo všetkých tkanivách, v ktorých je aromatáza prítomná. Odporúčaná dávka letrozolu je 2,5 mg jedenkrát denne [19].

Anastrozol je silný a vysoko selektívny nesteroidný inhibítor aromatázy. Rovnako ako letrozol znižuje koncentráciu estrogénov v tele inhibíciou aromatázy. Odporúčaná dávka anastrozolu je jedna 1 mg tableta jedenkrát denne [20].

Agonisti hormónu uvoľňujúceho luteinizačného hormón (LHRH) utlmujú činnosť vaječníkov u pre alebo perimenopauzálnych žien na zastavenie produkcie estrogénu (navodenie post-menopauzálného stavu). U týchto žien sa podávajú k liečbe s IA, nakoľko IA inhibujú produkciu estrogénu prevažne v tukovom tkanive [21]. Medzi agonistov LHRH patrí napríklad liečivo gosorelín a leuprolid. Gosorelín je syntetickým analógom prirodzeného gonadoliberínu (LHRH). Pri dlhodobom podávaní inhibuje v hypofýze sekréciu luteinizačného hormónu, čo má za následok pokles sérovej hladiny testosterónu u mužov a estradiolu u žien. Dávkovanie gosorelínu je jedna subkutánna injekcia depotnej dávky 3,6 mg, ktorá sa aplikuje do prednej brušnej steny každých 28 dní [22]. Leuprolid je syntetický analóg prirodzene sa vyskytujúceho hypotalamového hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH). Odporúčaná dávka je 5 mg leuprorelínu podaných v jednej dávke raz za 3 mesiace [23].

Ribockilib a palbociklib 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) [2]

Ako najrelevantnejšie komparátory DR uvádza monoterapiu samotnými inhibítormi aromatázy letrozol a anastrozol. CDK4/6 inhibítory sú pacientkam uhrádzané na základe udelenej výnimky zdravotných poisťovní. Ani po oslovení zdravotných poisťovní sa nám nepodarilo získať informáciu od najväčšej zdravotnej poisťovne, v akej miere sa CDK4/6 inhibítory schvaľujú na výnimku. Nebolo preto možné zhodnotiť, či sú predpisované rutinne a v dostatočnom zastúpení, aby sa dali považovať za komparátor.

Ostatné liečebné režimy majú zastúpenie podľa DR pod 10% a nepovažujeme ich za vhodné komparátory. Najvyššie percento ostatnej liečby má chemoterapia (6,86%) a fulvestrant (6,8%). Chemoterapia je indikovaná pre pacientov s akútnymi symptómami a viscerálnou krízou. Pre týchto pacientov abemaciklib + NSAÍ nie je vhodný a preto by nenahrádzal chemoterapiu. Chemoterapia z tohto dôvodu nie je vhodný komparátor.

Súhlasíme s výberom letrozolu a anastrozolu v monoterapii ako s komparátorom.

3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [18]

Verzenio 50/100/150 mg sa podáva perorálne 2x denne. Abemaciklib sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. NSAÍ sa tiež podávajú perorálne. Konkrétne dávkovanie NSAÍ je spomenuté v časti o predmetnej technológii vyššie.

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

Klinický odborník udáva, že liečbu indikuje klinický onkológ a následne je daný preparát braný perorálne 2x denne doma pacientkou samotnou. Klinický odborník tiež poukazuje na dôležité kontroly u lekára, zo začiatku častejšie, následne podľa stavu.

3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [18]

Verzenio bol registrovaný v EMA 26/09/2018 na liečbu žien s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) a negatívnym na receptor 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2) v kombinácii s inhibítorom aromatázy alebo fulvestrantom ako počiatočnou endokrinnou liečbou alebo u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu.

01/04/2022 získal rozšírenie indikácie na adjuvanú liečbu v kombinácii s endokrinnou terapiou dospelých pacientov so včasným karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR), negatívnym na receptor 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2), s pozitívnymi uzlinami a s vysokým rizikom recidívy. Vysoké riziko recidívy je definované klinickými a patologickými znakmi: buď ≥ 4 pALN, alebo 1 – 3 pALN a aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: veľkosť nádoru ≥ 5 cm alebo histologický stupeň 3.

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

3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [2]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba abemaciclibom sa môže indikovať:

- na liečbu žien s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov (HR) a negativitou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) v kombinácii s inhibítorom aromatázy v prvej línii liečby u pacientok s novo diagnostikovaným lokálne pokročilým/metastatickým ochorením, alebo u pacientok u ktorých došlo k relapsu, alebo progresii ochorenia za viac ako 12 mesiacov po ukončení (neo)adjuvantnej endokrinnnej liečby.
- Liečba je hradená do progresie ochorenia.
- Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).

Žiadaná indikácia je v súlade s indikáciou v EMA registrácii.

Vstupné kritériá pre klinickú štúdiu MONARCH 3 obmedzovali vstup pre postmenopauzálnu pacientku. Tiež boli v malej miere zastúpené pacientky s neoperovateľným LABC (MONARCH 3 - 16, 3,2 %, MONARCH plus - 15, 5,2 %). Pre konzistenciu s ostatnými NIHO hodnoteniami ciklibov [24, 25] a hodnotenie SÚKL [26] je potrebné doplnenie do indikačného obmedzenia. Návrh zmeneného indikačného obmedzenia uvádzame nižšie.

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

Navrhované indikačné obmedzenie podľa NIHO:

Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu **postmenopauzálnych** žien s neoperovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov (HR) a negativitou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) v kombinácii s inhibítorom aromatázy v prvej línii liečby u pacientok s novo diagnostikovaným neoperovateľným lokálne pokročilým/metastatickým ochorením, alebo u pacientok u ktorých došlo k relapsu, alebo progresii ochorenia za viac ako 12 mesiacov po ukončení (neo)adjuvantnej endokrinnnej liečby.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

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

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 27/02/2019 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu v indikácii prípade dodržania dohodnutej zľavy [27].
- V ČR SÚKL 15/04/2021 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu v danej indikácii ale iba pre postmenopauzálnu ženu a ženy s neoperovateľným lokálne pokročilým a metastatickým karcinómom [26].

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

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [2]

DR očakáva zlepšenie prežívania bez progresie (PFS) pridaním abemaciclibu (primárny ukazovateľ) k liečbe s NSAI. Klinický odborník vidí klinický prínos v relatívne dlhšom rozdieli PFS (13,4 mesiaca).

4. Hodnotenie klinického prínosu

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

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Pridanie abemaciclibu (A) k inhibítorm aromatázy (IA) preukázalo v klinických štúdiách MONARCH 3 v ukazovateli mortalita kombinácia A + IA klinicky relevantné rozdiely blízko pri hranici štatistickej významnosti. V štúdiách MONARCH 3 a MONARCH plus kombinácia A + IA tiež preukázala štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy vo výsledkoch morbidít. Kvalita života nebola štatisticky významne zmenená. Bezpečnostný profil kombinácie A + IA bol v porovnaní s monoterapiou IA manažovateľný s najčastejšími zvýšenými nežiaducimi udalosťami hnačiek a neutropénií.

- **Kombinácia A + IA preukázala zlepšenie v mortalite** (MONARCH 3 – HR [CI, p]; 0,75 [0,58 – 0,97, p = 0,03]) v štúdii MONARCH 3 pri mediáne sledovania 70,2 mesiaca bol medián celkového prežívania 67,1 mesiacov pre A + IA a 54,5 mesiacov pre IA. Kvôli štatistickej metodológii je tento výsledok stále štatisticky nevýznamný. Nakoľko ale pri naivnom porovnaní mediánov ide o významné predĺženie celkového prežívania a efekt sa dá očakávať na základe efektu v predĺžení prežívania bez progresie, považujeme tento výsledok za klinicky relevantný.
- **Kombinácia A + IA preukázala štatisticky signifikantné zlepšenie v prežívaní bez progresie** (MONARCH 3 – HR [CI, p]; 0,52 [0,42 – 0,65, p < 0,001], MONARCH plus HR [CI, p]; 0,52 [0,42 – 0,65, p < 0,001]). V štúdii MONARCH 3 pri mediáne sledovania 70,2 mesiaca bol medián prežívania bez progresie v ramene A + IA 28,2 mesiaca a pre monoterapiu IA 14,8. V štúdii MONARCH plus pri mediáne sledovania 16 mesiacov bol medián prežívania bez progresie v ramene A + IA ešte nedosiahnutý a 14,7 mesiacov pre rameno s monoterapiou IA.
- **Kombinácia A + IA nezmenila štatisticky významne kvalitu života** oproti monoterapii IA.
- **Bezpečnostný profil pre A + IA vs. IA** bol manažovateľný, s prevažne zvýšenými hnačkami a neutropéniami.

Nakoľko neexistujú dostatočné dôkazy účinku A + IA pre pacientky s operovateľným lokálne pokročilým nemetastatickým karcinómom a pacientky v pre a peri-menopauzálnom stave, navrhujeme ich vyčleniť z indikačného obmedzenia.

Tiež boli vo výrazne malej miere zastúpené pacientky s lokálne pokročilým nemetastatickým karcinómom (16; 3,7 % v MONARCH 3 a 15; 5,2 % v MONARCH plus).

NIHO navrhuje **zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia** o celkový zdravotný stav pacientov, nakoľko klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Verzenio sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-2, nakoľko v štúdiu MONARCH 2 a MONARCH PLUS boli obsiahnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-2.

Tiež boli vo výrazne malej miere zastúpené pacientky s lokálne pokročilým nemetastatickým karcinómom (16; 3,7 % v MONARCH 3 a 15; 5,2 % v MONARCH plus). Rovnako navrhujeme zvážiť vylúčenie týchto pacientok v indikačnom obmedzení.

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

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

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

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

Hodnotili sa aj ukazovatele morbidít:

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

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

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

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka v kombinácii s IA. Komparátorom v štúdiu mohli byť v súlade s PICO IA (anastrozol, letrozol). Sumár výsledku vyhľadávania je k dispozícii v tabuľke nižšie. MONARCH 3 [28] a MONARCH plus [29] boli identifikované ako jediné dve relevantné klinické štúdie vhodné pre požadovanú kombináciu abemaciclib + IA (A + IA). DR žiadosť o kategorizáciu postavil na výsledkoch štúdie MONARCH 3 a MONARCH 2 vo farmako-ekonomickom modeli (časť 5). Štúdiu MONARCH 2 bližšie popisujeme v časti 4.2 v hodnotení NIHO pre abemaciclib v indikácii C [30]. MONARCH plus sa hlavne zameriavala na populáciu z Číny, Brazílie, Indie a Južnej Afriky.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02246621	MONARCH 3	abemaciclib + IA	IA	493	09/2023
NCT02763566	MONARCH plus	abemaciclib + IA alebo fulvestrant	IA alebo fulvestrant	463/306*	09/2023

Zdroj: [28, 29]

*Počet pacientov zaradených celkovo do štúdie/počet pacientov v kohorte A, relevantnej pre indikáciu v tomto hodnotení

Popis klinickej štúdie MONARCH 3 (hlavná štúdia v predloženom farmako-ekonomickom rozbere)

Základná charakteristika štúdie [28]

- MONARCH 3 je randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická klinická štúdia fázy 3 u 493 postmenopauzálnych pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka v 1. línii v kombinácii s IA
- Pacientky boli rozdelené do dvoch ramien v pomere 2:1. V intervenčnom ramene pacientky (n = 328) dostávali kombináciu A + IA, v ramene komparátora (n = 165) pacientkam bolo podávané placebo + IA. Abemaciclib bol podávaný orálne, každých 12 hodín počas každého dňa 28 dňového cyklu. Liečba trvala, kým sa pacient a lekár nerozhodli ju ukončiť.

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie [28]

- Štúdia zahŕňala postmenopauzálnu pacientku staršiu ako 18 rokov s HR+/HER2- s lokálne pokročilým neoperovateľným alebo metastatickým karcinómom prsníka. Medzi inklúzne kritériá patrilo ECOG⁹ skóre ≤ 1.
- Do štúdie nemohli byť zaradené pacientky s viscerálnou krízou, lymfangiotickým šírením ochorenia leptomeningeálnou karcinomatózou, zápalovým typom karcinómu prsníka, metastázami v centrálnom nervovom systéme (CNS), pacientky, ktoré mali alebo majú systematickú endokrinnú liečbu, pacientky s dokončenou (neo)adjuvantnou liečbou menej ako 12 mesiacov od začiatku liečby A + IA, pacientky, ktoré podstúpili alebo podstupujú liečbu chemoterapiou, alebo everlimom.

Hlavné ukazovatele štúdie [28]

- Primárnym ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (PFS).
- Hlavné sekundárne ukazovatele štúdie boli: OS; EORTC QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23 a EQ-5D-5L dotazníky

Opis populácie [31]

- Mediánový vek v čase začatia štúdie bol 63 rokov pre obe ramená, vek pacientok bol od 32 – 88; 60,0 % pacientov malo ECOG výkonnostný stav 0 a 40,0% malo ECOG 1; metastatický karcinóm malo dokopy 96,8% pacientov (39,8% novo-diagnostikovaný a 57,0% pre rekurentný metastatický karcinóm), iba 3,2% (16) malo lokálne pokročilý karcinóm prsníka.

Čas analýzy dát

- DR predložil v rámci popisu prínosu vo FER výsledky štúdie pri 26,7-mesačnom mediáne sledovania z 3.11.2017. Dohľadali sme tiež výsledky z 39- a 70,2-mesačného mediánu sledovania z analýzy z 31.10.2018 [32] a z 2.7.2021 [33]. Najnovšie výsledky zo 70,2-mesačného mediánu sledovania boli odprezentované na konferencii ESMO a nie sú ešte publikované v článkovej podobe.

Popis klinickej štúdie MONARCH plus

Základná charakteristika štúdie [29]

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

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie [29]

- Štúdia zahŕňala postmenopauzálnu pacientku staršiu ako 18 rokov s HR+/HER2- s lokálne pokročilým neoperovateľným alebo metastatickým karcinómom prsníka. Medzi inklúzne kritériá patrilo ECOG¹⁰ skóre ≤ 1. Pacientky v kohorte A nesmeli mať predchádzajúcu systematickú terapiu (1. línia) a pacientky v kohorte B progredovali po predchádzajúcej endokrinnnej terapii (1. alebo 2. línia) bez predchádzajúcej chemoterapie.

⁹ Eastern Cooperative Oncology Group performance status

¹⁰ Eastern Cooperative Oncology Group performance status

- Do štúdie nemohli byť zaradené pacientky s viscerálnou krízou, lymfangiotickým šírením ochorenia leptomeningeálnou karcinomatózou, zápalovým typom karcinómu prsníka, metastázami v centrálnom nervovom systéme (CNS), pacientky ktoré mali alebo majú systematickú chemoterapiu a pre kohortu B neboli vhodné ani pacientky liečené everolimom alebo fulvestrantom

Hlavné ukazovatele štúdie [29]

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

Opis populácie [34]

kohorta A

- Mediánový vek v čase začatia štúdie bol 54 rokov pre obe ramená, vek pacientok bol od 27 – 77 (32 – 83 pre intervenčné rameno, 27 – 77 pre placebo); metastatický karcinóm malo dokopy 94,8% pacientov (39,8% pre novo diagnostikovaný a 57,0% pre rekurentný metastatický karcinóm), iba 5,2% (15) malo lokálne pokročilý karcinóm prsníka

kohorta B

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

Čas analýzy dát

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

4.2.3. Výsledky abemaciclibu v porovnaní IA v štúdiu MONARCH 3

Mortalita (D0001)

V kombinácii A + IA bol pozorovaný rozdiel v prežívaní. Dáta zo 70,2-mesačného mediánu sledovania majú tendenciu sa blížiť k lepšiemu HR 0,75 (CI: 0,58 – 0,97, p = 0,03). Medián prežívania pre rameno A + IA bol 67,1 mesiacov oproti 54,5 v ramene s IA. Aj keď je p-hodnota pod bežnou hodnotou na štatistickú významnosť, kvôli očakávaným opakovaným analýzám OS nie je táto hodnota štatisticky významná, hoci je na hranici štatistickej významnosti. Analýza bola vykonaná pre populáciu pacientov, ktorých bolo úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT). DR v žiadosti uvádzal dáta z 26,7 mesačného mediánu sledovania, kde HR ešte nebolo štatisticky významné (HR = 1,06, CI: 0,68 – 1,63, p = 0,8). Prehľad výsledkov uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 4).

Tabuľka 4: Výsledky klinickej štúdie MONARCH 3 v ukazovateli mortalita.

	A + IA (n=328)	IA (n=165)	A + IA (n=543)	IA (n=542)
Čas analýzy*	26,7 mesiaca		70,2 mesiaca	
OS HR; (CI; p)	1,06 (0,68 – 1,63, p = 0,8)		0,75 (0,58 – 0,97, p = 0,03)	
počet udalostí	63 (19%)	30 (18%)	-	-
Medián prežívania	-	-	67,1 mesiacov	54,5 mesiacov

* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania

Zdroj: [32, 33]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

V kombinácii A + IA bol výrazne nižší počet PFS udalostí ako oproti ramenu s IA. Dáta z PFS boli relatívne zrelé už pri prvej analýze pri 26,7-mesačnom mediáne sledovania. Tento účinok v rámci HR je konzistentný aj po 70,2-mesačnom mediáne sledovania (5,8 rokov), aj keď vykazuje známky vyprchávania prínosu (absolútne zníženie udalostí pri mediáne sledovania 39 mesiacov – 22,7 % vs. pri mediáne 70,2 mesiaca – 17,1 %). Zároveň však HR ostáva konzistentné, čo ale môže byť zapríčinené ešte len krátkym ustupovaním prínosu. Analýza bola vykonaná pre ITT populáciu. Prehľad výsledkov uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie MONARCH 3 v ukazovateli morbidita.

	A + IA (n=328)	IA (n=165)	A + IA (n=328)	IA (n=165)	A + IA (n=328)	IA (n=165)
Čas analýzy	26,7 mesiaca		39 mesiacov		70,2 mesiaca	
PFS HR; (CI; p); počet udalostí	0,54 (0,42 – 0,70; p<0,001)		0,53 (0,42 – 0,67; p<0,001)		0,52 (p<0,001)	
	138 (42,1%)	108 (65,5%)	170 (51,8%)	123 (74,5%)	240 (73,3%)	149(90,4%)
Medián prežívania	28,2 mesiacov		28,2 mesiacov		28,2 mesiacov	
	14,8 mesiacov		14,8 mesiacov		14,8 mesiacov	

Zdroj: [32, 33, 35]

Kvalita života (D0012, D0013) [36, 37]

Kvalita života bola meraná na začiatku štúdie, počas 2. cyklu, každé 2 cykly od cyklu 3 – 19 (cyklus má 28 dní), následne každé 3 cykly a približne 30 dní po vyradení. Nebol zistený štatisticky významný rozdiel vo všeobecnej kvalite života meranej pomocou dotazníka EQ-5D-5L. Rozdiel zmeny od základnej hodnoty medzi ramenami je -0,01 (p = 0,688) pre indexovanú hodnotu a -1,01 (p = 0,466) pre vizuálnu analógovú škálu. V rámci dotazníkov, celkový zdravotný stav, únava, nevoľnosť a zvracanie, nechúť do jedla, telesný vzhľad a vedľajšie efekty systematickej terapie dosahujú medzi-skupinovú signifikanciu, avšak nie v dostatočnej veľkosti aby boli zaradené ako klinicky významné. Hnačky vychádzali štatisticky signifikantné a preukazovali stredne významný klinický rozdiel. Rozdiely uvádzame v tabuľke nižšie.

Tabuľka 6: Rozdiel zmeny od základnej hodnoty pre obe ramená z klinickej štúdie MONARCH 3 merané dotazníkmi EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-B23 štatisticky signifikantné vstupy

	Rozdiel (kladná hodnota predstavuje negatívum A + IA, záporná benefit)	p – hodnota
Celkový zdravotný stav	-4,4	0,003
Únava	5,0	0,004
Nevoľnosť a zvracanie	2,8	0,013
Nechúť do jedla	4,0	0,034
Telesný vzhľad	-5,1	0,009
Vedľajšie efekty systematickej terapie	4,5	<0,001
Hnačka	18,7	<0,001

Zdroj: [36]

4.2.4. Výsledky abemaciclibu v porovnaní IA v štúdií MONARCH plus

Mortalita (D0001)

Dáta o OS zo štúdie MONARCH plus nie sú zverejnené.

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

V kombinácii A + IA bol výrazne nižší počet PFS udalostí ako oproti ramenu s IA. HR PFS je konzistentné s výsledkami v štúdií MONARCH 3: HR 0,50 (CI: 0,35 – 0,72). Analýza bola vykonaná pre ITT populáciu pri 16-mesačnom mediáne sledovania.

Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie MONARCH plus v ukazovateli morbidita

	A + IA (n=328)	IA (n=165)
Čas analýzy	16 mesiacov	
PFS HR; (CI; p); počet udalostí	0,50 (0,35 – 0,72; p<0,001)	
	66 (31,9%)	53, (53,5%)
Medián prežívania	nedosiahnutý	
	14,7 mesiacov	

Zdroj: [34]

Kvalita života (D0012, D0013) [29]

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

Tabuľka 8: Rozdiel zmeny od základnej hodnoty pre obe ramená z klinickej štúdie MONARCH plus merané dotazníkmi EORTC QLQ-C30 pre štatisticky významné vstupy

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

Zdroj: [26]

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

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

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť A + IA v porovnaní s IA bola hodnotená na základe klinickej štúdie MONARCH 3, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientok, ktoré dostali aspoň 1 dávku liečby (488 pacientok). Uvádzame aj výsledky zo štúdie MONARCH plus (204 pacientok).

4.3.3. Výsledky A + IA v porovnaní s IA

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Podľa EMA má abemaciclib akceptovateľný bezpečnostný profil, aj keď má navýšenú toxicitu oproti monoterapii IA [36]. Porovnanie zo štúdie MONARCH 3 pre A + IA voči IA uvádzame nižšie:

- V ramene A + IA malo viac pacientov nežiaduce účinky (AE) 3 a vyššieho stupňa (58,4% s A + IA vs 24,9% s IA).
- Predčasne v ramene A + IA ukončilo liečbu 16,5% pacientov oproti 3,1% v ramene s IA.
- Najčastejšie nežiaduce účinky spojené s liečbou boli pre A + ET hnačka (82%), neutropénia (44%), únava (41%), nevoľnosť (41%), anémia (32%), bolesť brucha (31%), zvracanie (30%) a vypadávanie vlasov (28%).
- Nastalo 11 úmrtí zapríčinených vedľajšími účinkami v ramene A + IA oproti 2 úmrtiam v ramene IA.
- Dôležité nežiaduce účinky sú neutropénia, zvýšená miera infekcií, hnačka, venózy tromboembolizmus (VTE), a zvýšenie aktivity aminotransferáz.
- Prehľad nežiadúcich účinkov je k dispozícii na obrázku nižšie (Obrázok 1).

Obrázok 1: Nežiadúce účinky v klinickej štúdii MONARCH 3

≥15% occurrence in abemaciclib arm, n (%)	Abemaciclib plus nonsteroidal AI (n = 327)				Placebo plus nonsteroidal AI (n = 161)			
	All grades	Grade 2	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	323 (98.8)	102 (31.2)	169 (51.7)	22 (6.7)	152 (94.4)	70 (43.5)	36 (22.4)	4 (2.5)
Diarrhea	269 (82.3)	99 (30.3)	31 (9.5)	0	52 (32.3)	14 (8.7)	2 (1.2)	0
Neutropenia	143 (43.7)	53 (16.2)	72 (22.0)	6 (1.8)	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Fatigue	135 (41.3)	59 (18.0)	6 (1.8)	–	54 (33.5)	21 (13.0)	0	–
Nausea	135 (41.3)	40 (12.2)	4 (1.2)	–	33 (20.5)	1 (0.6)	2 (1.2)	–
Anemia	103 (31.5)	49 (15.0)	23 (7.0)	0	13 (8.1)	3 (1.9)	2 (1.2)	0
Abdominal pain	102 (31.2)	24 (7.3)	6 (1.8)	–	21 (13.0)	6 (3.7)	2 (1.2)	–
Vomiting	99 (30.3)	28 (8.6)	5 (1.5)	0	21 (13.0)	2 (1.2)	4 (2.5)	0
Alopecia	90 (27.5)	7 (2.1)	–	–	18 (11.2)	0	–	–
Decreased appetite	86 (26.3)	30 (9.2)	5 (1.5)	0	17 (10.6)	3 (1.9)	1 (0.6)	0
Leukopenia	72 (22.0)	31 (9.5)	27 (8.3)	1 (0.3)	4 (2.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
Blood creatinine increased	67 (20.5)	25 (7.6)	6 (1.8)	1 (0.3)	7 (4.3)	1 (0.6)	0	0
Headache	65 (19.9)	11 (3.4)	3 (0.9)	–	26 (16.1)	6 (3.7)	0	–
ALT increased	57 (17.4)	16 (4.9)	20 (6.1)	1 (0.3)	12 (7.5)	3 (1.9)	3 (1.9)	0
Arthralgia	57 (17.4)	14 (4.3)	0	–	33 (20.5)	7 (4.3)	0	–
Constipation	57 (17.4)	12 (3.7)	2 (0.6)	0	23 (14.3)	5 (3.1)	0	0
AST increased	55 (16.8)	15 (4.6)	12 (3.7)	0	12 (7.5)	2 (1.2)	2 (1.2)	0
Back pain	52 (15.9)	18 (5.5)	3 (0.9)	–	26 (16.1)	10 (6.2)	1 (0.6)	–
Rash	50 (15.3)	11 (3.4)	3 (0.9)	0	8 (5.0)	2 (1.2)	0	0

Deaths due to AEs: abemaciclib arm: lung infection (n = 4), embolism (n = 2), respiratory failure (n = 2), cerebral ischemia (n = 1), cerebrovascular accident (n = 1), pneumonitis (n = 1); placebo arm: general physical health deterioration (n = 1), sudden death (n = 1)
ALT alanine aminotransferase, AST aspartate aminotransferase

Zdroj: [28]

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

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

Rozdiely výskytu nežiaducich účinkov pre MONARCH 3 a MONARCH plus hlavne čo sa týka neutropénie (44% pre MONARCH 3 vs. 80% pre MONARCH plus) sa z časti dajú vysvetliť iným reportovaním neutropénií medzi krajinami zapojenými v štúdiách. Stále však zostávajú najčastejšie vedľajšie účinky s najvyšším stupňom práve hnačky a neutropénia.

Obrázok 2: Nežiadúce účinky v klinickej štúdii MONARCH plus

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

Zdroj: [34]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [18]

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

Dávka abemaciclibu je 150 mg dvakrát denne. Liečba niektorých nežiaducich reakcií môže vyžadovať prerušenie užívania dávok/alebo zníženie dávkovania najprv na 100 mg dvakrát denne a potom na 50 mg dvakrát denne. Celkový krvný obraz sa má sledovať pred začiatkom liečby liekom Verzenios, každé dva týždne v priebehu prvých dvoch mesiacov, raz mesačne v priebehu ďalších dvoch mesiacov a následne ako je klinicky indikované. Pred začiatkom liečby sa odporúča, aby hematologické parametre dosahovali vhodnú úroveň na liečbu.

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

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

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

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Pridanie abemaciklibu k IA preukázalo v klinických štúdiách MONARCH 3 a MONARCH plus štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy v PFS a OS.

Najnovšie dáta OS v MONARCH 3 pri 70,2-mesačnom mediáne sledovania vykazujú lepšie prežívanie v skupine A + IA. Pre MONARCH plus nie sú tieto dáta reportované, čo vnáša neistotu kvôli možnému biasu v reportovaní výsledkov. V MONARCH 3 sú najnovšie dáta pri 70,2-mesačnom mediáne sledovania nasledovné: 67,1 mesiacov medián prežívania pre A + IA a 54,5 mesiacov medián prežívania pre IA (OS HR = 0,75; CI 0,58 – 0,97, p = 0,03). Kvôli štatistickej metodológii je tento výsledok stále štatisticky nevýznamný¹¹. Rozdiel v mediánoch pri prežívaní považujeme za klinicky významný. DR vo FER reportoval ešte štatisticky nevýznamné OS z mediánu sledovania 26,7 mesiacov (OS HR = 1,06; CI 0,68 – 1,63, p = 0,8) a vo farmako-ekonomickom modeli využíval aj dáta z MONARCH 2 pre odhadnutie dlhodobého OS prínosu abemaciklibu.

Najnovšie dáta o PFS v MONARCH 3 pri 70,2-mesačnom mediáne sledovania sú značne zrelé (73,3% udalostí v ramene A + IA a 90,4% udalostí v ramene IA) a predstavujú dôkaz vysokej kvality o klinickej účinnosti abemaciklibu. Pacientky užívajúce A + IA dosiahli lepšie výsledky morbidít (PFS HR = 0,52, p < 0,001) voči IA. Tento benefit ostával konzistentný počas 70,2-mesačného mediánu sledovania v rámci HR, aj keď vykazuje známky vyprchávania prínosu (absolútne zníženie udalostí pri mediáne sledovania 39 mesiacov – 22,7 % vs. pri mediáne 70,2 mesiaca – 17,1 %). Medián prežívania pre pacientky s A + IA bol 28,2 mesiacov oproti 14,8 mesiacov pre IA. MONARCH plus dosahuje podobné výsledky pri 16 mesačnom mediáne sledovania pre PFS (PFS HR = 0,50; CI 0,35 – 0,72, p < 0,001) s mierne nezrelými dátami (31,9% udalostí a medián prežívania nedosiahnutý v A + IA ramene a 53,5% udalostí s mediánom prežívania 14,7 mesiacov pre IA). DR v modeli používal dáta zo štúdie MONARCH 3 pri mediáne sledovania 26,7 mesiacov (PFS HR = 0,54; CI 0,42 – 0,70; p < 0,001).

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

Celková tolerovateľnosť liečby bola manažovateľná, hoci sa viaže s viac nežiadúcimi účinkami ako len IA. V ramene A + IA malo viac pacientov AE 3. a vyššieho stupňa (60,0% s A + IA vs 23,2% s IA). Najčastejší nežiadúci účinok – hnačka, sa dá manažovať konkomitantnou liečbou proti-hnačkovými liekmi.

V štúdiách MONARCH 3 a MONARCH PLUS boli obsiahnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-2.

Medzi CDK4/6 inhibítormi nie je preukázaný štatisticky signifikantný rozdiel v účinnosti v žiadnej z NMA identifikovanej prehľadom literatúry [38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55]. 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 z nich má lepšiu účinnosť v hodnotenej indikácii.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia MONARCH 3

¹¹ Meurer WJ, Tolles J. Interim Analyses During Group Sequential Clinical Trials. JAMA. 2021;326(15):1524. doi:10.1001/jama.2021.10174

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu MONARCH 3 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie A + IA voči liečbe IA, aj keď s určitými neistotami hlavne pre patientsky hodnotené ukazovatele. NICE konštatoval, že štúdia môže mať vysoký bias v reportovaní výsledkov, keďže v čase hodnotenia NICE neboli zverejnené [56, str. 393]. Tieto výsledky v čase hodnotenia NIHO už boli reportované stránke clinicaltrials.gov [28]. IQWiG¹² v Nemecku vyhodnotil štúdiu MONARCH 3 s nízkym rizikom bias pre OS a predčasné ukončené liečby, avšak vyhodnotil vysoké riziko bias pre symptómy, zdravotný stav, HRQoL a výstupy pri nežiadúcich účinkoch. Kvalita dôkazu o patientskych vstupoch je neistá, nakoľko štúdia mala vysoký podiel hnačiek v experimentálnom ramene a mohlo dôjsť k odslepeniu štúdiu. Vyšší podiel predčasne ukončených liečob tiež môže viesť k vyššiemu riziku bias.

Klinická štúdia MONARCH plus

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu MONARCH plus považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie A + IA voči liečbe IA, aj keď s určitými neistotami hlavne pre patientsky hodnotené ukazovatele. Aj pre túto štúdiu platí, že kvôli vysokému podielu hnačiek v experimentálnom ramene mohlo dôjsť k odslepeniu štúdiu. Nepodarilo sa nám dohľadať informáciu o počte pacientov, ktorí ukončili predčasne liečbu pre nežiaduce účinky lieku (hnačka). Neidentifikovali sme iný typ biasu.

Externá validita

Klinická štúdia MONARCH 3

Klinická štúdia zahŕňa pacientky pre liečbu abemaciclibom vo veku 38 – 87 rokov, čo vnáša vyššiu neistotu ohľadom efektivity liečby pre mladšie pacientky. Mediánový vek pacientok bol v štúdii 63 rokov. Štúdia tiež neprebehla na pacientkach v pre- a peri-menopauzálnom stave. Postmenopauzálny stav bol u pacientok dosiahnutý buď prirodzene, alebo operačne, nemáme však informácie o ich podiele. Tiež boli vo výrazne malej miere zastúpené pacientky s lokálne pokročilým nemetastatickým karcinómom (16, 3,7 %), čo vnáša neistotu pre tieto podskupiny. V dôsledku exkurzných kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi, bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby, než bolo pozorované v štúdii. Do klinickej štúdie neboli napríklad zahrnuté pacientky s viscerálnou krízou, lymfangiotickým šírením ochorenia leptomeningeálnu karcinomatózou, zápalovým typom karcinómu prsníka a metastázami v CNS. Osobitne zmieňujeme, že do štúdie boli zaradení len pacienti vo výkonnostnom stave ECOG 0 a 1.

Klinická štúdia MONARCH plus

Klinická štúdia zahŕňa pacientky pre liečbu abemaciclibom v kohorte B vo veku 32 – 83 rokov, čo vnáša vyššiu neistotu ohľadom efektivity liečby pre mladšie pacientky. Mediánový vek pacientok bol v štúdii 54 rokov. Štúdia MONARCH plus sa zamerala na centrá nachádzajúce sa v Číne, Brazílii, Indii a Južnej Afrike. Populácia pacientok z týchto krajín je menej relevantná a prenosná na slovenský kontext, než populácia pacientok z Európy v štúdii MONARCH 3. Štúdia tiež neprebehla na pacientkach v pre- a peri- menopauzálnom stave. Postmenopauzálny stav u pacientok bol dosiahnutý buď prirodzene alebo operačne, nemáme však informácie o ich rozdelení. Tiež boli vo výrazne malej miere zastúpené pacientky s lokálne pokročilým nemetastatickým karcinómom (15), čo vnáša neistotu pre tieto podskupiny. V dôsledku exklúzných kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi, bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby, než bolo pozorované v štúdii. Do klinickej štúdie neboli napríklad zahrnuté pacientky s viscerálnou krízou, lymfangiotickým šírením ochorenia leptomeningeálnu karcinomatózou, zápalovým typom karcinómu prsníka a metastázami v CNS. Osobitne zmieňujeme, že do štúdie boli zaradení len pacienti vo výkonnostnom stave ECOG 0, 1 a 2.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

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

¹² Institute for Quality and Efficiency in Health Care

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Limitáciou je vykonanie iba 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 [38 – 55]. Ani po oslovení zdravotných poisťovní sa nám nepodarilo získať informáciu od najväčšej zdravotnej poisťovne, v akej miere sa CDK4/6 inhibítory schvaľujú na výnimku. Nebolo preto možné zhodnotiť, či sú predpisované rutinne a v dostatočnom zastúpení, aby sa dali považovať za komparátor.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

V NIHO nastavení kombinácia A + IA pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu držiteľa registrácie dosiahol A + IA voči monoterapii IA ICUR na úrovni ■■■ € / QALY, pričom prahová hodnota je 54 127 € / QALY. Požadovaná úhrada predstavuje ■■■ % zľavu voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 207,02 eur. Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná zľava ■■■ % voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok A + IA voči IA. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia A + IA dosahuje ICUR voči IA vo výške 106-tisíc €/QALY. A + IA dosahuje klinický prínos voči komparátoru IA (+■■■ QALY). **Aby Verzenios bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ eur za všetky požadované sily balenia,** čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 207,02 eur.

Štandardne by sme konštatovali vysokú mieru neistoty na základe nedodania najnovších dát a nevykonania samostatných parametrizácií. Avšak vzhľadom na výrazné pozitívne riziko v priaznivých dátach zo štúdie MONARCH 3 v celkovom prežívaní oproti dátam použitým v modeli, považujeme neistotu nesplnenia nákladovej efektívnosti v tomto hodnotení za miernu a neodporúčame dodatočnú zľavu.

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami z MONARCH 3 pri 26,7-mesačnom mediáne sledovania. Existujú novšie výsledky z 39- a 70,2-mesačného mediánu sledovania [32, 33]. Vo výzve č. 2 sme DR vyzvali, aby dodal najnovšie dáta a upravil dodaný model. DR odmietol tejto požiadavke vyhovieť a v e-mailovej komunikácii odôvodnil, že dáta použité v modeli vykazujú horšiu účinnosť než najnovšie dáta a teda ide o konzervatívnejší odhad. Anglická HTA inštitúcia NICE hodnotila rovnaký farmako-ekonomický model s rovnakým mediánom sledovania pre MONARCH 3 ako v SR [56, str. 527]. V e-mailovej komunikácii č. 4 DR uviedol, že dáta v pod modeli zo štúdie MONARCH 2 boli oproti modelu v Anglicku aktualizované. V Česku sa SÚKL k farmako-ekonomickému hodnoteniu nevyjadroval, nakoľko bol Verzenios uznaný ako látka s porovnateľnou účinnosťou s už preplácaným liečivom ribociklib a stačilo, aby bola uzavretá dohoda s rovnakou alebo nižšou úhradou ako ribociklib.

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

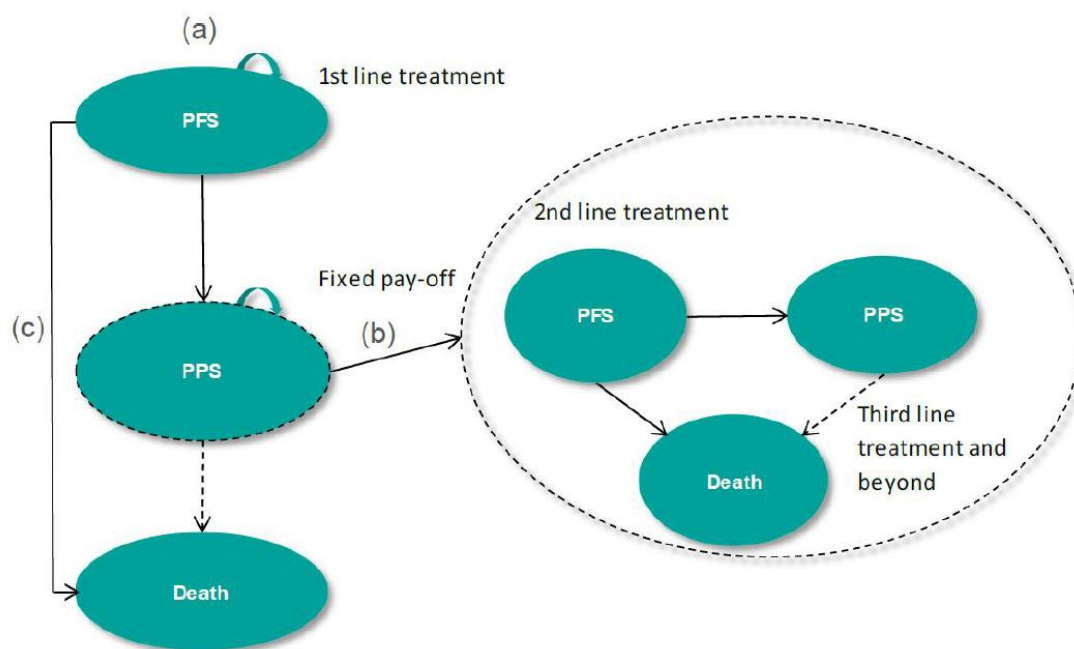
5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil spojený ekonomický Markovov model spolu s modelom rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM) v takzvanom „pay-off“ podmodeli. Model má 4 stavy – pred progresiou v 1. línii (PFS1, resp. 1. lúnia v modeli), pred progresiou v 2. línii (PFS2, resp. 2. lúnia v modeli), po progresii v 2. línii (PPS, resp. 3. lúnia v modeli) a smrť. Schému modelu uvádzame na obrázku nižšie (Obrázok 3):

- Stav PFS1 a počet úmrtí v tomto stave (tzv. PFS1 úmrtia, iné než OS) sú modelované ako Markovov stav na základe dát zo štúdie MONARCH 3.
- Pacientky vstupujúce do PFS2 stavu automaticky dostanú priradený súčet rokov života (v angl. life years, LY), kvalitných rokov života (v angl. quality-adjusted life years, QALY) a nákladov za lieky, výkony a ostatné náklady na liečbu, získané z „pay-off“ podmodelu. Podmodel bol pripravený na základe dát z MONARCH 2 pre podskupinu pacientok dostávajúcu monoterapiu fulvestrantu v 2. línii (38 % populácie z ITT). MONARCH 2 bola hlavnou štúdiou vo farmako-ekonomickom modeli pre indikáciu C.
- Modelované OS je súčet pacientok v PFS1 stave a pacientok prežívších v podmodeli (PFS2 a PPS).
- PPS stav je modelovaný ako rozdiel PFS2 a OS. PPS stav je tiež súčasťou podmodelu.

Dĺžka jedného cyklu je jeden mesiac.

Obrázok 3 Schéma farmako-ekonomického modelu



Zdroj: [2]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme s výhradami**. Za vhodnejší považujeme bežný PSM model na základe najnovších dát z MONARCH 3 bez použitia „pay-off“ podmodelu. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Predložený Markov model s PSM podmodelom bol akceptovaný v hodnotení NICE [str. 435, 57], vzhľadom na nezrelé dáta pre OS v MONARCH 3 štúdii. V Česku sa SÚKL k farmako-ekonomickému hodnoteniu nevyjadroval, nakoľko bol Verzenio uznaný ako látka s porovnateľnou účinnosťou s už preplácaným ribociklibom a stačilo, aby bola uzavretá dohoda s rovnakou úhradou akú má ribociklib [26].
- Nakoľko pre OS existujú novšie dáta [33], preferovali by sme ich zapracovanie. Vo výzve č.2 sme od DR vyžiadali použitie najnovších dát zo štúdie MONARCH 3, čo by eventuálne mohlo viesť k vytvoreniu iného (štandardnejšieho) typu modelu. DR odmietol zapracovať tieto dáta s vysvetlením, že ukazovateľ OS v novších dátach ešte nedosiahol štatistickú významnosť (p-hodnota je síce nižšia než 0,05, ale limit p-

hodnoty je nižší kvôli opakovaným analýzám¹³). Toto vysvetlenie nepovažujeme za dostatočný dôvod pre nezahrnutie do modelu.

- DR zároveň argumentuje, že nové klinické dáta vykazujú lepši prínos ako ten získaný z modelu. Toto vysvetlenie akceptujeme a model ďalej považujeme za konzervatívny. Tabuľku veľkosti prínosov medzi A + IA vs IA pre nové KM dáta, model podľa DR a model podľa NIHO uvádzame nižšie (Tabuľka 11).

Tabuľka 9 Rozdiel v OS medzi ramenami A + IA vs IA, v percentuálnych bodoch

Mesiace	12	24	36	48	60	72
KM dáta v novšom sledovaní*	■	■	■	■	■	■
DR model	■	■	■	■	■	■

*KM dáta sú manuálne prevzaté z grafického zobrazenia kriviek, čo môže ovplyvniť presnosť uvedených hodnôt

Zdroje: NIHO spracovanie na základe farmako-ekonomického modelu a [16]

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Zvolený bol časový horizont 30 rokov pre prvú časť modelu a 15 rokov pre podmodel (spolu 45 rokov). Diskontná sadzba bola zvolená vo výške 5% pre prínosy aj náklady. Model nepracuje s počiatočným vekom, aj keď pracuje s dátami z klinickej štúdie, v ktorej mali pacienti mediánový vek 63 rokov pre ramená A + IA a IA. Pre výpočet BSA boli použité dáta zo štúdie MONARCH 3.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- V hodnotení NICE [str. 477, 57] bol akceptovaný 35-ročný časový horizont, avšak nie je jasné, koľko rokov bolo použitých v ktorej časti modelu v podaní v Anglicku. Vzhľadom na závažnosť ochorenia považujeme použitý údaj za celoživotný časový horizont a očakávame, že model dostatočne zachytil všetky možné udalosti pri liečbe pacientok. Na konci horizontu ostáva v modeli menej ako 0,01 % pacientok. Nakoľko zmena modelu na kratší časový horizont (napríklad 25 rokov pre prvý model a 10 rokov pred) nemá významný dopad na výsledný ICUR (zníženie o 14 € / QALY), nastavenie akceptujeme.
- Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- Model nepracuje s počiatočným vekom pacientok a nezohľadňuje tým pádom prirodzenú mortalitu v populácii. Štandardne by sa celkové prežívanie malo limitovať prežívaním v celkovej populácii s ohľadom na vek. Akceptujeme však vysvetlenie DR pre indikáciu C [58], že zahrnutie všeobecnej mortality do modelu by malo minimálny dopad na výslednú efektivitu, nakoľko celkové prežívanie je značne nižšie ako u bežnej populácie.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR predložil výsledky zo štúdie MONARCH 3 pri 26,7-mesačnom sledovaní pre ITT skupinu do prvej progresie. V PFS2 a PPS stavoch je model informovaný z dát z MONARCH 2 pre skupinu pacientok, ktoré v 2. a vyššej línii liečby užívali fulvestrant. Pre modelovanie následných liečob v 2. a vyššej línii bola využitá sieťová metaanalýza (NMA) porovnávajúca viaceré liečby s fulvestrantom zo štúdie MONARCH 2 (M2 – NMA).

Do ekonomického modelu vstupujú nežiaduce účinky odvodené z výsledkov MONARCH 3, do úvahy DR berie nežiaduce účinky stupňa 3 a viac, ktorých výskyt je viac ako 5% v ktorejkoľvek zo štúdií použitej v NMA pripravenej pre populáciu z MONARCH 3 štúdie (M3 – NMA).

Vo výzve č.2 sme od DR vyžiadali použitie najnovších dát zo štúdie MONARCH 3. DR odmietol zapracovať tieto dáta (viac v časti 5.2.1 a 9.5).

¹³ Meurer WJ, Tolles J. Interim Analyses During Group Sequential Clinical Trials. JAMA. 2021;326(15):1524. doi:10.1001/jama.2021.10174

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **akceptujeme s výhradami**. Preferovali by sme model, ktorý je informovaný najmä štúdiou MONARCH 3 s najnovšími dostupnými dátami. Keďže novšie dáta vykazujú lepšie výsledky v OS, akceptujeme aj model so staršími dátami. Bližšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Najnovšie dáta pre OS v MONARCH 3 vykazujú väčší prínos oproti starším dátam (Tabuľka 4), čo znižuje mieru neistoty.
- Najnovšie dáta pre PFS1 z MONARCH 3 vykazujú podobné HR ako staršie dáta (Tabuľka 5).
- Model z veľkej časti vychádza z dát štúdie MONARCH 2 v ramene fulvestrantu. Tieto dáta informujú nasledujúce stavy PFS2 a PPS, nie sú však informované dátami z pacientov používajúcich abemaciclib v prvej línii, a preto plne nezodpovedajú populácii, ktorá sprogreduje zo stavu PFS1. Z hľadiska nezrelosti dát o OS v MONARCH 3 bol tento postup akceptovaný v hodnotení NICE v čase, keď ešte neboli dostupné novšie dáta [str. 435, 57]. Tento aspekt prispieva k neistote.
- Keďže OS krivka je v modeli informovaná PFS1 krivkou z MONARCH 3 a OS krivkou z MONARCH 2, akékoľvek navýšenie PFS1 sa automaticky prejaví v OS, čo nemusí zodpovedať realite (viac v časti 5.2.4).
- Spôsob modelovania pomocou M2 – NMA a dát z podskupiny pacientok liečených monoterapiou fulvestrantu v 2. línii bol konzistentný so spôsobom akceptovaným v NICE [str. 435, 57]. Parametrizácie preferované NICE neboli v súlade s najlepšími parametrizáciami podľa AIC / BIC hodnôt a vizuálnych fitov, ktoré DR dodal v žiadosti v SR. Podľa vyjadrenia DR v 4. emailovej komunikácii disponoval NICE staršími dátami pre túto podskupinu. Vyhodnotenie validity M2 – NMA preberáme z CADTH¹⁴ [59, str. 105] a uvádzame v sekcii 9.6.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

PFS1 úmrtia

V základnom modeli DR vyčlenil úmrtia, ktoré nastali v stave PFS1 a modeloval ich samostatne. Následne preživších v stave PFS1 spolu s preživšími v podmodeli zohľadnil vo výslednej krivke OS. Týmto spôsobom je krivka OS čiastočne informovaná aj nezrelými dátami zo štúdie MONARCH 3 o prežívaní, hoci väčšina úmrtí nastáva až v neskorších stavoch.

Pre odhad prechodovej pravdepodobnosti z PFS1 do stavu smrti DR použil modelovanie pomocou binomiálnej negatívnej regresie. Toto modelovanie počíta s konštantným hazardom ($A + F - \text{■} \%$ a $F - \text{■} \%$).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber odhadu prechodovej pravdepodobnosti **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch:

- NICE akceptoval modelovanie pomocou binomiálnej negatívnej regresie z dôvodu nízkeho počtu úmrtí v MONARCH 3 [str. 443, 57].
- PFS1 úmrtia ovplyvňujú OS. Z celkového poklesu OS predstavujú asi 5 – 9 %.

Celkové prežívanie (OS)

Celkové prežívanie je modelované na základe pacientov prežívajúcich v PFS1 stave a pacientov prežívajúcich v podmodeli (v stavoch PFS2 a PPS).

V rámci následnej liečby DR počíta s rovnakým podielom typov liečob pre obe ramená A + IA aj IA. Pre obe ramená v modeli modeluje rovnakú krivku prežívania, spojenú zo separátnych kriviek za jednotlivé typy následnej liečby. Pre fulvestrant krivku celkového prežívania modeluje na základe dát z MONARCH 2 Weibullovou funkciou. Pre ostatné následné liečby bolo použité HR získané z M2 – NMA, ktoré aplikoval na krivku fulvestrantu. Výsledná krivka predstavuje vážený priemer týchto kriviek podľa zastúpenia liečob. Zoznam následných liečob, ich použité HR voči fulvestrantu a podiel v DR scenári uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 11).

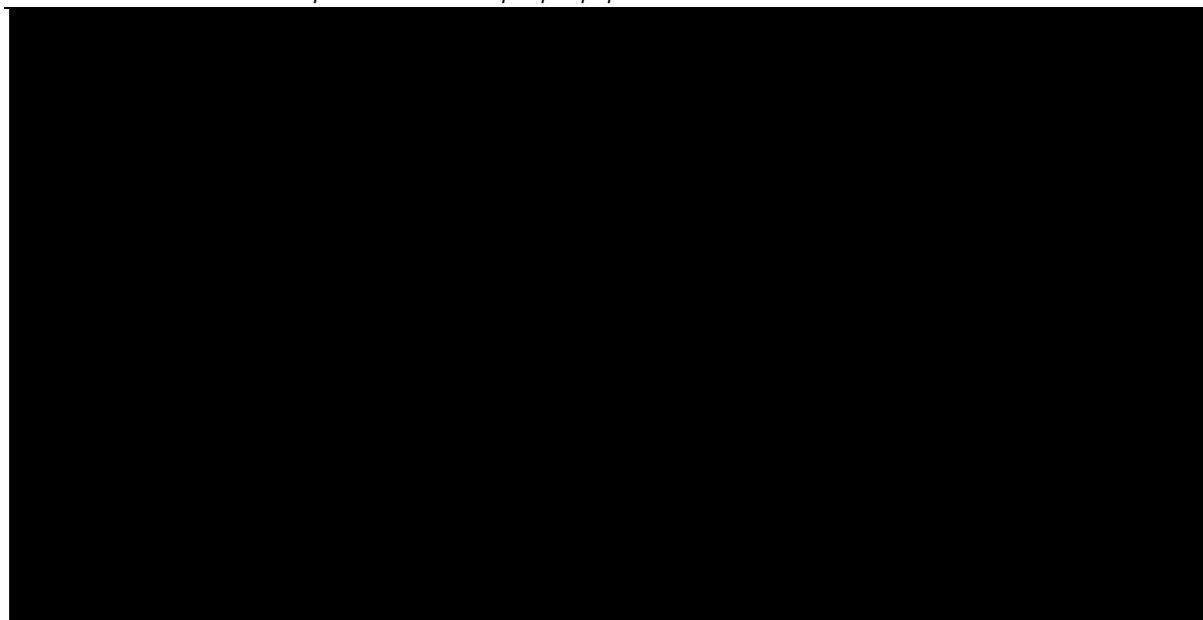
¹⁴ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Healthcare

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber Weibullovej funkcie **akceptujeme**. Zastúpenie liečob v 2. línii **neakceptujeme**. Zmena podielu liečob vedie k navýšeniu ICUR o 2,0-tisíc € / QALY. Podrobnú diskusiu k nastaveniam uvádzame v bodoch:

- Výber Weibullovej funkcie je postavený na základe vizuálnej podobnosti s KM dátami (
- Obrázok 4) a na základe AIC/BIC hodnôt (Tabuľka 10). V NICE ERG preferovala Gompertzovu krivku [str. 451, 57], avšak túto nezrovnalosť nepovažujeme za významnú, nakoľko podľa odpovede DR na 4. emailovú komunikáciu NICE hodnotilo parametrizácie na starších dátach.
- Akékoľvek navýšenie PFS1 sa automaticky prejaví v OS, čo nemusí zodpovedať realite.
- Podľa nastavenia DR rozdelenie pacientok medzi typy následnej liečby dosahuje v súčte iba 88%. Takýmto spôsobom 12 % pacientok opúšťa model a ďalej v ňom nevystupuje. Preferujeme využitie podielov liečby podľa analýzy Pharm In [60] s prepočtom na 100% kvôli chýbajúcim liečbam, pričom sa zvyšné pacientky rovnomerne rozdelia medzi použité liečby (Tabuľka 11). V podiele nasledujúcich liečob (2. línia) nie sú zarátané všetky liečby udané analýzou spoločnosti Pharm In. Dôvodom sú hlavne chýbajúce údaje porovnania s fulvestrantom z M2 – NMA pre tieto lieky.
- Najnovšie dáta pre OS z MONARCH 3 vykazujú väčší prínos oproti prínosu v modeli predloženom DR aj v nastavení NIHO, preto scenár NIHO považujeme za konzervatívny (Tabuľka 12).

Obrázok 4 Parametrizácie OS pre F s KM dátami pre podpopuláciu z MONARCH 2



Zdroj: NIHO spracovanie na základe odpovede DR na druhú výzvu

Tabuľka 10: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS

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

Zdroj: NIHO spracovanie na základe odpovede DR na druhú výzvu

Tabuľka 11 Následná liečba (2. línia) a použité HR voči fulvestrantu pre OS

Liečba	HR	DR podiel liečob	NIHO podiel liečob
Fulvestrant			
Exemestán			
Exemestán + everolimus			
Chemoterapia (kapecitabín)			
Súčet:		88 %	100 %

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

Tabuľka 12 Rozdiel v OS medzi ramenami A + IA vs IA, v percentuálnych bodoch

Mesiace	12	24	36	48	60	72
KM dáta v novšom sledovaní*						
Model DR						
Model NIHO						

*KM dáta sú manuálne prevzaté z grafického zobrazenia kriviek, čo môže ovplyvniť presnosť uvedených hodnôt

Zdroje: NIHO spracovanie na základe farmako-ekonomického modelu a [16]

Prežívanie bez progresie v 1. línii (PFS1)

V základnom scenári DR modeloval PFS1 na základe dát z MONARCH 3 pre IA exponenciálnou funkciou a následne použil HR získané z M3 – NMA pre odhadnutie PFS1 krivky pre A + IA. Model bol upravený o intervalové cenzurovanie, kedy sa čas do udalosti progresie počítal ako interval od poslednej návštevy lekára bez progresie do návštevy lekára, pri ktorej sa našla progresia ochorenia. DR intervalové cenzurovanie vykonal, aby odstránil možný bias spôsobený dlhšími intervalmi medzi kontrolami. DR PFS1 v modeli nazýva čas do progresie (v angl. time to progression, TTP).

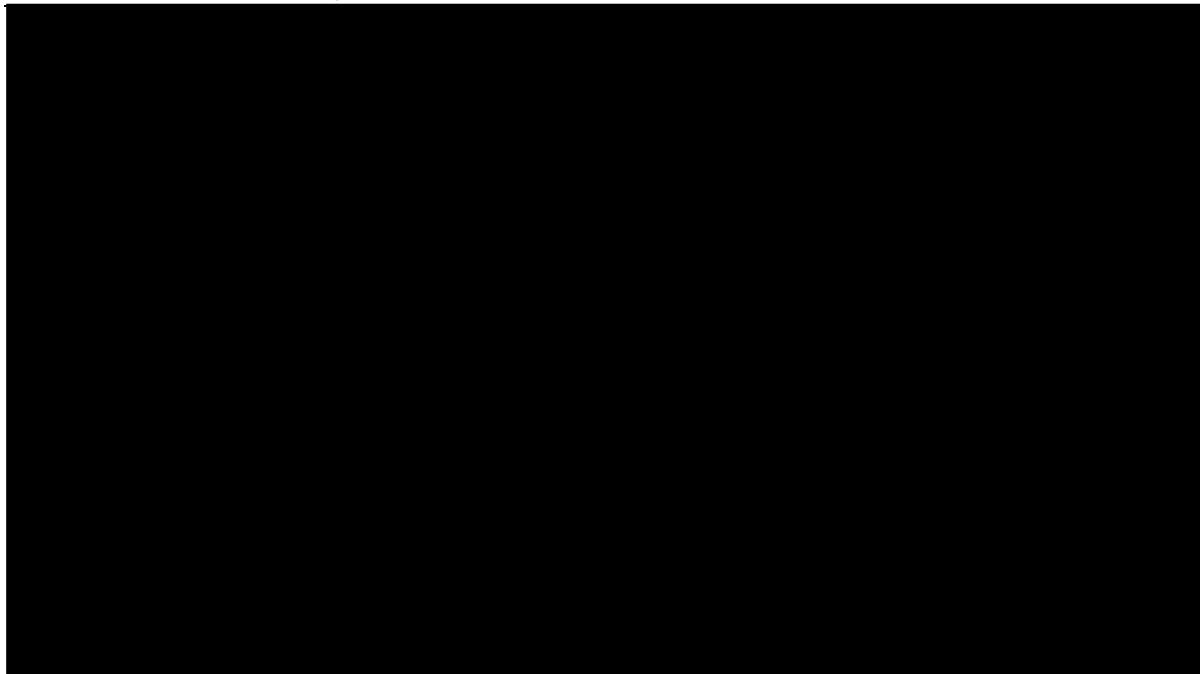
Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Modelovanie PFS1 **neakceptujeme**. Preferujeme priame porovnanie cez spojený model a modelovanie exponenciálnou funkciou pre obe ramená bez použitia HR z M3 – NMA. Zmena modelovania PFS1 zvyšuje ICUR o 17,7-tisíc € / QALY. Intervalové cenzurovanie **akceptujeme**. Bližšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Výber extrapolácie IA pomocou exponenciálnej funkcie akceptujeme na základe hodnotenia NICE [str. 477, 57] a AIC/BIC hodnôt (Tabuľka 13).
- Neakceptujeme však použitie HR z M3 – NMA pre modelovanie prínosu v ramene s A + IA, ktorý bol použitý kvôli konzistentnosti s modelovaním komparátorov nerelevantných pre slovenský kontext. NMA analýzy majú zmysel pri porovnaní efektivity medzi intervenciou a komparátorom, s ktorým neexistujú priame porovnania alebo na syntézu priamych a nepriamych dôkazov. EUnetHTA v príslušnej metodike preferuje priame porovnania [61, riadok 109]. V kontexte žiadosti v SR však sú k dispozícii dôkazy z priameho porovnania A + IA a IA zo štúdie MONARCH 3 a iné dodatočné relevantné dôkazy nepriame porovnania v NMA neposkytujú. V NICE bola M3 – NMA preferovaný model, avšak komparátory v hodnotení NICE [str. 477, 57] boli ribociklib a palbociklib, pre ktoré neexistujú priame porovnania. V NIHO nastavení sme preto zvolili možnosť parametrizácií na základe priameho porovnania. Z rovnakého dôvodu vyberáme spojené modelovanie pre komparátor IA. Grafické zobrazenie KM dát spolu s možnými parametrizáciami uvádzame nižšie na obrázku (Obrázok 5).
- Nakoľko nemáme prístup k všetkým parametrizáciám a parametrizácie neboli vykonané na najnovších dátach, považujeme výber extrapolácie v PFS za neistotu vo výsledku. Najnovšie dáta vykazujú podobný prínos v PFS v rámci HR a zároveň známky vyprchávania prínosu (rozdiel medzi ramenami pri mediáne sledovania 39 mesiacov je 22,7 percentuálnych bodov (p.b.) vs. pri mediáne 70,2 mesiaca – 17,1 p.b., Tabuľka 5). Rovnako by sme preferovali modelovanie samostatnými parametrizáciami, avšak nakoľko podmienka proporcionality podľa analýz vykonaných v M3 – NMA je v PFS1 dodržaná, nepovažujeme toto nastavenie za významný zdroj neistoty.

- DR v reakcii na výzvu č. 3 nesúhlasil s postupom NIHO a trval na použití dát z M3 – NMA. NIHO sa po posúdení argumentov DR rozhodol trvať na voľbe parametrizácií z priameho porovnania (viac v časti 9.5).
- Intervalové cenzurovanie akceptujeme aj v súlade s hodnotením v NICE [str. 437, 57] kvôli dobrej vizuálnej podobnosti s KM dátami (Obrázok 5).

Obrázok 5 Parametrizácie PFS1 pre A + IA a IA s KM dátami



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

Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS1

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

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

Prežívanie bez progresie v 2. línii (PFS2)

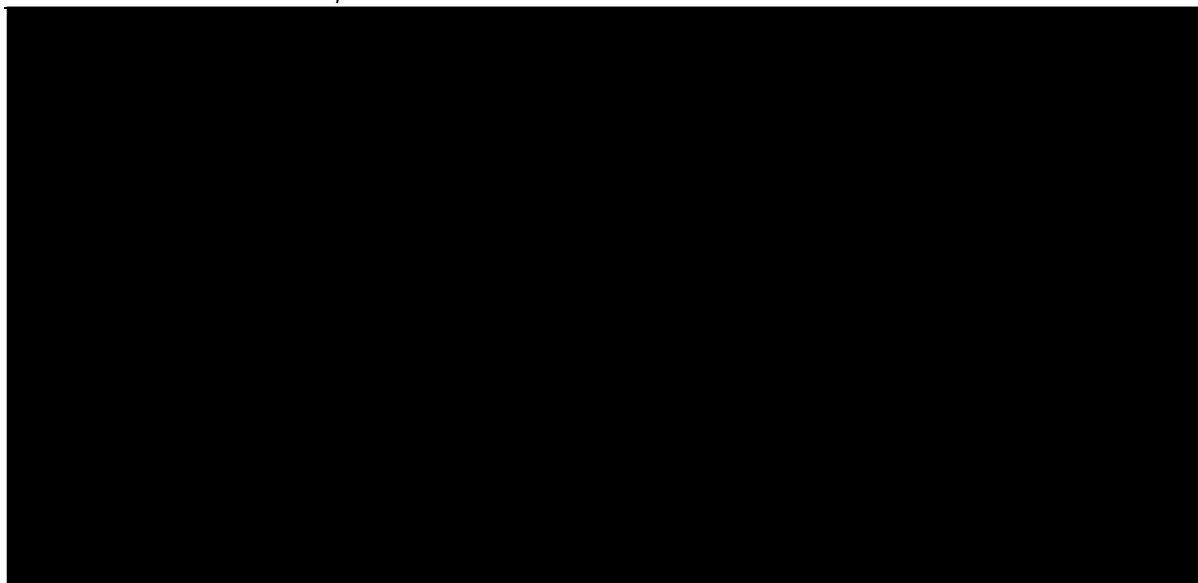
DR modeloval PFS2 krivku pomocou Gamma krivky z údajov pre podskupinu pacientok z MONARCH 2 štúdie, ktoré užívali fulvestrant v 2. línii liečby. Pre ostatné liečby použil HR získaný z M2 – NMA, ktoré aplikoval na krivku fulvestrantu. Výsledná krivka je vážený priemer týchto kriviek podľa zastúpenia liečob.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Modelovanie PFS2 krivky **akceptujeme**. Výber krivky je založený na hodnotách AIC/BIC (Tabuľka 14) a vizuálnej podobnosti s KM dátami (Obrázok 6). V NICE ERG skupina preferovala exponenciálnu krivku [str. 448, 57], avšak túto nezrovnalosť nepovažujeme za významnú, nakoľko podľa odpovede DR na 4. emailovú komunikáciu NICE hodnotilo parametrizácie na starších dátach.

Zastúpenie liečob **neakceptujeme** z rovnakého dôvodu ako pri OS. Zoznam následných liečob, ich použité HR a podiel v DR a NIHO scenári uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 15)

Obrázok 6 Parametrizácie PFS2 pre F s KM dátami



Zdroj: NIHO spracovanie na základe odpovede DR na druhú výzvu

Tabuľka 14: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS2

Funkcia	AIC	BIC
Gompertz		
Weibull		
Gamma		
Lognormálna		
Loglogistická		
Exponenciálna		

Zdroj: NIHO spracovanie na základe odpovede DR na druhú výzvu

Tabuľka 15 Následná liečba a použité HR voči fulvestrantu pre PFS2

Liečba	HR	Podiel liečob – DR scenár	Podiel liečob – NIHO scenár
Fulvestrant			
Exemestán			
Exemestán + everolimus			
Chemoterapia (kapecitabín)			
Súčet:		88 %	100 %

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

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, je však spojené s neistotou, keďže predložené nastavenie modelu môže nadhodnocovať dlhodobý prínos abemaciklibu. Nakoľko sa javí, že dlhodobý prínos abemaciklibu v PFS časom ustupuje (rozdiel 22,7 p.b. medzi PFS udalosťami pri 39 mesačnom mediáne sledovania vs. rozdiel 17,1 p.b. pri 70,2 mesačnom mediáne sledovania), nezahrnutie vyprchávania prínosu alebo nepoužitie najnovších dát považujeme za neistotu. V hodnotení NICE aspekt vyprchania prínosu nebol diskutovaný, avšak v tom čase nemal prístup k najnovším dátam zo 70,2 mesačného mediánu sledovania.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil údaje o kvalite života v troch stavoch: PFS1 (■), PFS2 (■) a PPS (■). Hodnota kvality života pre stav PFS1 vychádza priamo z údajov MONARCH 3 štúdie. PFS2 hodnota bola použitá z NICE hodnotenia TA496 (hodnotenie pre ribociklib) a jedná sa o vážený priemer medzi hodnotami ■ pre ET a ■ pre chemoterapiu. Tieto hodnoty boli v modeli vážené podľa zastúpenia ET alebo chemoterapie v 2. línii liečby. Hodnota ■ je hodnota kvality života pre ET znížená o dekrement pre chemoterapiu (■). Hodnotu pre PPS DR odvádza zo štúdie Lloyd, 2006 [62]. Dáta z analýz z klinickej štúdie pochádzajú z dotazníkov EQ-5D-5L, ktoré následne metódou „cross-walk“ boli transformované na EQ-5D-3L.

DR zarátava disutilitu vplyvom AE v prvom cykle závislosti od ich výskytu a trvania v liečenej populácii. Disutilita kvôli AE bola modelovaná v prvý cyklus podľa počtu pacientok s daným AE, trvania AE a hodnôt disutility. Hodnoty disutilít pre ostatné AE získal DR z rôznych zdrojov, prevažne z článku o kvalite života pri metastatickom obličkovom karcinóme Swinburn, 2010 [63] a článku o kvalite života pri rakovine prsníka [64] a hodnotenia NICE liečiva fulvestrant [65]. Trvania disutilít získal DR prevažne z NICE hodnotenia pre liek na ne-Hodgkinov lymfóm [66]. DR disutility na základe veku populácie nezohľadňuje.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie utilít pre stavy PFS1 a PFS2 **akceptujeme**. Nastavenie utilít pre PPS stav **neakceptujeme**. Zmena nastavení PPS utility zvyšuje ICUR o 1,4-tisíc € / QALY. DR tiež nezapracoval zhoršenie kvality života so zvyšujúcim sa vekom, čo **neakceptujeme**. Po zapracovaní tohto nastavenia sa ICUR zvýšil o 1,7-tisíc € / QALY. Nastavenie disutilít za AE **akceptujeme**. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Postup pre výpočet utilít v PFS1 a PFS2 stave je zhodný s postupom aplikovaným v hodnotení v NICE [str. 479, 57].
- Hodnota pre PPS utility ■ je pravdepodobne vypočítaná na základe vzťahu publikovanom zo štúdie Lloyd, 2006 je pravdepodobne vypočítaná pre 40-ročné pacientky. Prebrali sme prepočet pre 60-ročné pacientky z NIHO hodnotenia palbociklibu [24]. Z dôvodu konzistentnosti v rámci iných hodnotení NIHO týkajúcich sa liečby karcinómu prsníka a iných indikácií pre liek Verzenio preferujeme použiť prepočítanú hodnotu pre 60-ročné pacientky zo vzťahu publikovaného v Lloyd, 2006 (0,591) [24, 25]
- Na základe našej úpravy podielu liečob v 2. línii sa tiež zmenila hodnota utility v PFS2 stave, nakoľko ide o vážený priemer cez podiel ET a chemoterapie v 2. línii. Hodnoty utilít použitých v základnom scenári DR a hodnoty, ktoré preferujeme, uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 16). Zohľadnenie poklesu utilít z dôvodu nárastu veku považujeme za klinicky plauzabilnejšie nastavenie modelu. Pokles sme zapracovali podľa prepočtu z Ara a Brazier, 2010 [67] pre pacientky s počiatočným vekom 63 rokov.
- Disutility vplyvom AE boli zarátané bežným spôsobom, postup akceptujeme.

Tabuľka 16: Hodnoty utilít v DR a NIHO scenári

Stav	DR scenár	NIHO scenár
PFS1	■	■
PFS2	■	■
-PFS2 (základ)	■	■
-PFS2 (chemoterapia – dekrement)	■	■
PPS	■	0,591

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

*hodnota utility v stave PFS2 je iná scenári NIHO oproti DR kvôli inému podielu chemoterapie pre následnú liečbu

5.2.6. Náklady

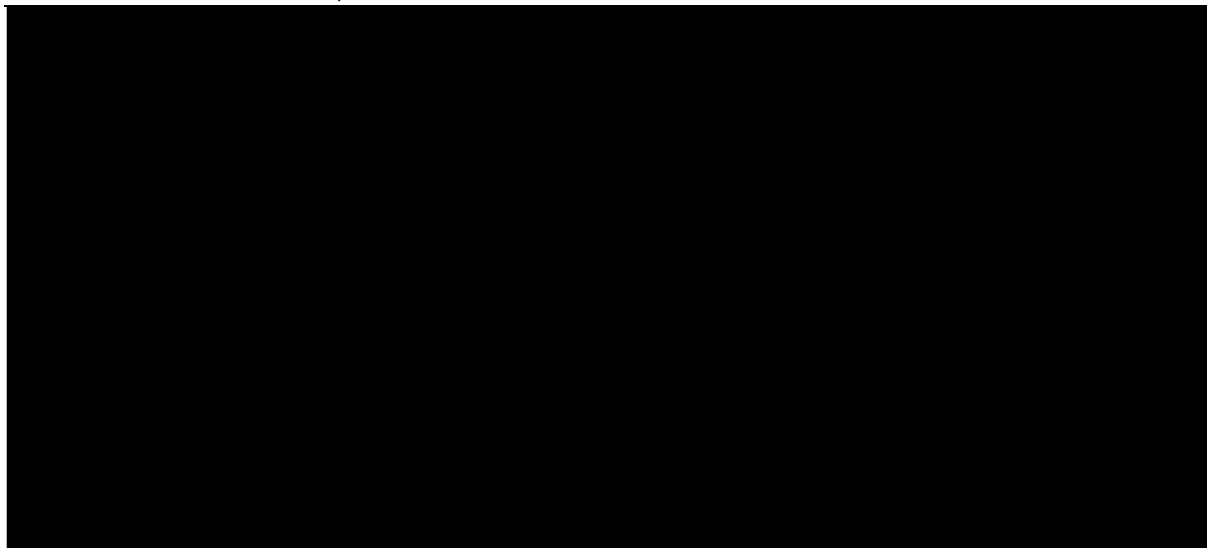
Zotrvanie na liečbe v 1. línii (z angl. time to discontinuation, TTD)

DR modeluje zotrvanie v 1. línii liečby (TTD1) pomocou priameho spojeného modelovania TTD1 kriviek pre A + IA a IA zo štúdie MONARCH 3. Dáta sú modelované pomocou Gamma funkcie. Obrázky ukazujúce poskytnuté extrapolácie sú uvedené nižšie (Obrázok 7, Obrázok 8).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

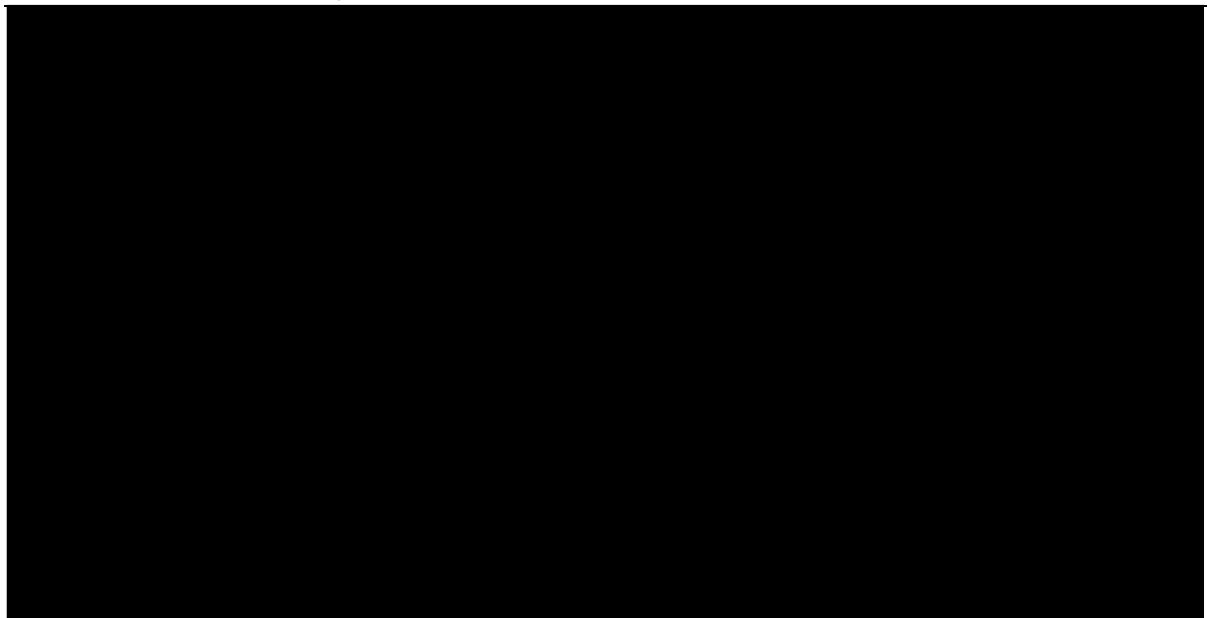
Modelovanie Gamma krivkou **akceptujeme**. Gamma krivka má podobný priebeh ako lognormálna krivka, lognormálna krivka však vykazuje nižšie hodnoty AIC/BIC a štandardne by sme sa prikláňali ku extrapolácii lognormálnou krivkou. Prikláňame sa však k stanovisku NICE, ktorý túto extrapoláciu akceptoval [str. 478, 57]. Nakoľko DR nedodal samostatné modelovanie pre ramená, považujeme výber TTD extrapolácie za zdroj neistoty.

Obrázok 7 Parametrizácie TTD1 pre A + IA s KM dátami



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

Obrázok 8 Parametrizácie TTD1 pre IA s KM dátami



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

Tabuľka 17: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli TTD1

Funkcia	AIC	BIC
Lognormálna		
Gamma		
Gompertz		
Loglogistická		
Weibull		
Exponenciálna		

Zdroj: NIHO spracovanie na základe odpovede DR na druhú výzvu

Zotrvanie na liečbe v 2. a 3. línii (TTD2 a TTD3)

DR modeluje zotrvanie na liečbe pre fulvestrant v 2. línii pomocou extrapolácie Gamma funkciou. Dáta pre liečbu na fulvestrante sú z podskupiny pacientok liečených v 2. línii zo štúdie MONARCH 2. Pre ostatné liečby používa HR odhadnuté ako podiel mediánu TTD2 pre fulvestrant a mediánu liečby pre daný typ liečby získaného z klinických štúdií pre dané liečby. Odkazy na tieto štúdie DR uvádza vo farmakoeconomickom modeli. Toto HR následne aplikuje na krivku fulvestrantu. DR použil odhad HR, keďže chýbali reportované KM dáta pre zotrvanie na liečbe na 2. línii u ostatných liečiv, pre ktoré je reportovaný iba medián zotrvania na liečbe. Tabuľky nasledujúcich liečob, ich podiel a ich HR uvádzame nižšie (Tabuľka 18, Tabuľka 19).

V následnej 3. línii DR odhaduje, že pacienti zotrvajú 37% času z priemerného zotrvania v PPS, toto tvrdenie nepodložil dátami. Nakoľko je dĺžka trvania PPS stavu závislá len od zloženia liečby v 2. línii, ktorá je rovnaká pre A + IA a IA, aj zotrvanie v 3. línii je v oboch ramenách rovnaké.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Spôsob modelovania TTD2 a TTD3 **akceptujeme**. Extrapoláciu pomocou Gamma funkcie **akceptujeme**. Odhad HR pomocou pomeru mediánov je neistý, avšak toto nastavenie má malý vplyv na výsledný ICUR. Podiel následnej liečby **neakceptujeme**. Zmena podielu nasledujúcich liečob znižuje ICUR o 280 € / QALY. Bližšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Spôsob modelovania TTD2 a TTD3 je v súlade s nastaveniami akceptovanými v hodnotení NICE [str. 479, 57]. NICE ERG však odhadoval, že pacienti zotrvajú na liečbe v 3. línii dlhšie ako len 37 % času, stále však toto číslo NICE akceptoval. Nastavenie tohto odhadu na 10 % by zvýšilo ICUR o 240 € / QALY, nastavenie na 50 % by zvýšilo ICUR o 115 € / QALY. Výber tohto odhadu berieme ako zdroj miernej neistoty.
- Extrapoláciu pomocou Gamma funkcie sme akceptovali na základe podobnosti s KM dátami (Obrázok 9) a na základe hodnôt AIC/BIC (Tabuľka 20).
- Podiel nasledujúcich liečob **neakceptujeme**. Preferujeme postupovať v súlade s analýzou Pharm In, ako bolo spomenuté v predchádzajúcich častiach o celkovom prežívaní. Podiel následných liečob uvádzame v tabuľkách nižšie (Tabuľka 18, Tabuľka 19).

Tabuľka 18 Následná liečba a použité HR voči fulvestrantu pre TTD2

Liečba	HR	Podiel liečob – DR scenár	Podiel liečob – NIHO scenár
Fulvestrant			
Exemestán			
Exemestán + everolimus			
Kapecitapín			
Paklitaxel			
Docetaxel			
Súčet:		100 %	100 %

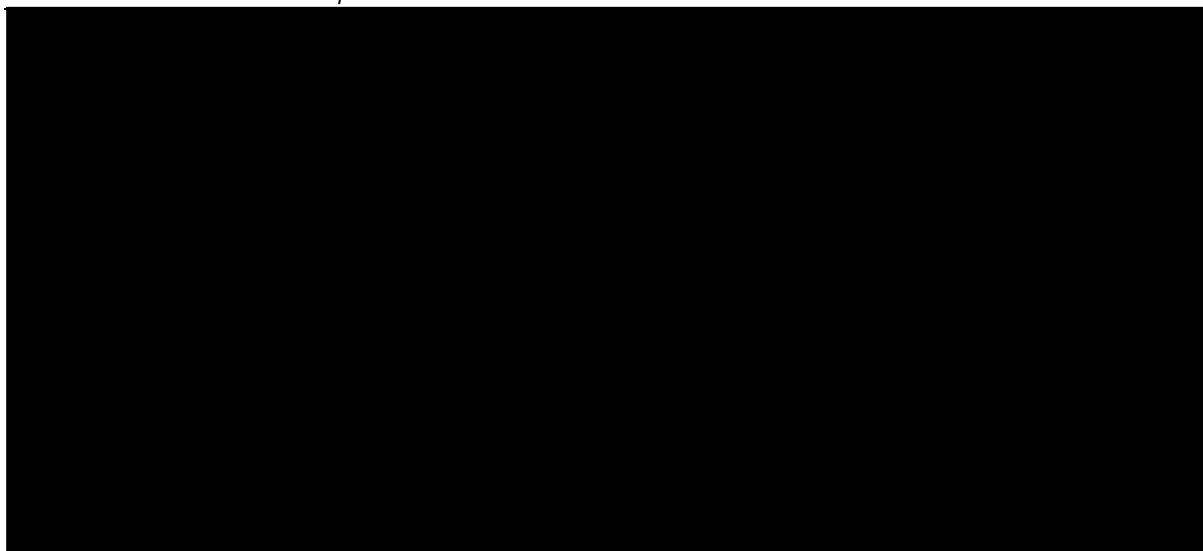
Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 19 Následná liečba a jej trvanie pre TTD3

Liečba	Trvanie (mesiace)	Podiel liečob - DR	Podiel liečob - NIHO
Fulvestrant			
Exemestán			
Kapecitapín			
Bez liečby			
Súčet:		100 %	100 %

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

Obrázok 9 Parametrizácie TTD2 pre F s KM dátami



Zdroj: NIHO spracovanie na základe odpovede DR na druhú výzvu

Tabuľka 20: Prehľad hodnôt AIC a BIC v ukazovateli TTD2

Funkcia	AIC	BIC
Gamma		
Lognormálna		
Loglogistická		
Exponenciálna		
Weibull		
Gompertz		

Zdroj: NIHO spracovanie na základe odpovede DR na druhú výzvu

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu aj pri prínosoch aj pri nákladoch. V rámci nákladov nepoužíva korekciu na polovicu cyklu pre náklady na lieky v PFS1 stave.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Nepoužitie korekcie na polovicu cyklu pri nákladoch na lieky považujeme za konzervatívnejší scenár.

Náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa 08/2022 Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL). Pre Verzenio používa úhradu v hodnote ■■■ € na balenie pre všetky požadované sily balenia, čo oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni 2 207,02 € predstavuje ■■■ % zľavu pri nulovom doplatku pacienta. Náklady na následné liečby boli vypočítané ako

vážený priemer nákladov viacerých liekov/typov následnej liečby na základe ich zastúpenia. Pre určenie zloženia a zastúpenia následnej liečby DR vychádza z analýzy spoločnosti Pharm-In, ktorá urobila prieskum v roku 2022 na 9 slovenských onkologických pracoviskách so špecializáciou na nádory prsníka [60]. Zloženie následnej liečby uvádzame v tabuľkách vyššie (Tabuľka 18, Tabuľka 19). DR predpokladá rovnaké zastúpenia následnej liečby u intervencie a komparátora.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Jednotkové náklady relevantné pre ekonomický model sme porovnali s údajmi k 03/2023 v ZKL [68]. Zistili sme nižšiu aktuálnu úhradu pre liečivá fulvestrant a kapecitabín, ktorú sme aplikovali.
- Použitá frekvencia dávkovania sa zdá byť v súlade s klinickou praxou.

Ostatné náklady

DR v modeli počíta s nákladmi na zdravotné výkony v PFS1, PFS2 a PPS stave, podporné lieky (BSC z angl. best supporting care) podávané neliečeným pacientkam a pacientkam počas liečby, s nákladmi na hospitalizáciu a nákladmi na terminálnu starostlivosť. Náklady a frekvencie výkonov vychádzali z prieskumu od spoločnosti Pharm-In [60] samostatne pre PFS1, PFS2 a PPS stav. Miera hospitalizácií vychádzala z miery hospitalizácií v štúdiu MONARCH 3. V modeli sa počíta s rovnakou pravdepodobnosťou pre hospitalizáciu pre rameno A + IA ako pre rameno IA. Cena hospitalizácie a terminálnej liečby vychádzala tiež z analýzy spoločnosti Pharm In [60].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie nákladov na zdravotné výkony, BSC a terminálnu starostlivosť **akceptujeme**. Nastavenie miery hospitalizácií **neakceptujeme**. V modeli je možnosť modelovať mieru hospitalizácií pre A + IA samostatne. Nakoľko sa javí rozdiel medzi mierami hospitalizácií pre A + IA a IA ako významný, preferujeme, aby sa hodnotila miera hospitalizácií oddelene. Zmena nastavenia modelu tak, aby zarátal hospitalizácie oddelene vedie ku zvýšeniu ICUR o 212 €/ QALY. Mieru hospitalizácií ERG v NICE hodnotení nekomentoval. V postupe DR sme nezistili ďalšie nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Zahrnutie odpadu v základnom scenári by znamenalo, že nespotrebované balenia na konci klinického cyklu by sa vyhadzovali. Toto pre lieky podávané orálne neplatí. Preferujeme nastavenie „drug sharing“, pri ktorom sa zahrnutie odpadu nepočíta.

Zároveň sme do modelu zapracovali odpad za nespotrebované balenia na konci liečby pomocou zarátania polovice balenia abemaciklibu navyše do celkových nákladov (rátame, že v priemere každému pacientovi ostane nespotrebovaná polovica balenia abemaciklibu na konci liečby). Toto balenie je ešte prenasobené podielom diskontovaných a nediskontovaných nákladov pre zohľadnenie diskontácie. Zmena nastavenia vedie k navýšeniu ICUR o ■■■ €/ QALY.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

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

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme dodaný ekonomický model od DR pri dátach s 26,7-mesačným mediánom sledovania zo štúdie MONARCH 3. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 21). A + IA je v základnom scenári nákladovo neefektívny voči IA s ICUR ■■■-tisíc € / QALY.

Tabuľka 21: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	A + IA	IA	Rozdiel
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■	■■■
QALY	■■■	■■■	■■■
pred progresiou – 1. Línia	■■■	■■■	■■■
pred progresiou – 2. Línia	■■■	■■■	■■■
po progresii	■■■	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■	■■■
Náklady			
PFS1 lieky	■■■	■■■	■■■
AE	■■■	■■■	■■■
BSC v PFS1	■■■	■■■	■■■
Úkony v PFS1	■■■	■■■	■■■
Hospitalizácie v PFS1	■■■	■■■	■■■
PFS2 lieky a podanie liekov	■■■	■■■	■■■
BSC v PFS2	■■■	■■■	■■■
Úkony v PFS2	■■■	■■■	■■■
Hospitalizácie v PFS2	■■■	■■■	■■■
PPS lieky a podanie liekov	■■■	■■■	■■■
BSC v PPS	■■■	■■■	■■■
Úkony v PPS	■■■	■■■	■■■
Hospitalizácie v PPS	■■■	■■■	■■■
Koniec života	■■■	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■	■■■
A + IA vs. IA			
Inkrementálne QALY			■■■
Inkrementálne náklady			■■■
ICUR			■■■ € / QALY
Násobok HDP			3
Prahová hodnota – v eur *			54 325,93 € / QALY

* doplnené NIHO

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

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR pri 26,7-mesačných dátach ukazuje, že kombinácia A + IA nie je nákladovo efektívna voči komparátoru IA pri požadovanej úhrade. DR už na základe ním predloženého ekonomického modelu pri 26,7-mesačnom sledovaní potrebuje poskytnúť zľavu na balenie Verzenios, aby boli

dozržené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti vo výške ■■■ % voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 207,02 eur.

Zároveň sme 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):

- Extrapoláciu pomocou M3 – NMA v PFS1 stave sme nahradili spojenou extrapoláciou pomocou exponenciálnej funkcie.
- Upravili sme podiel liečob pre klinickú aj nákladovú časť podľa analýzy Pharm In.
- Zmenili sme hodnotu kvality života v PPS na 0,591 podľa Lloyd, 2006.
- Zohľadnili sme pokles utilít vplyvom rastúceho veku.
- Aktualizovali sme ceny úhrad pre fulvestrant a kapecitabín.
- Hospitalizácie sme modelovali oddelene pre intervenciu a komparátor.
- Zapracovali sme zohľadnenie odpadu spôsobom bližšie uvádzaným v sekcii 5.2.6.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, kombinácia A + IA dosahuje ICUR voči IA na úrovni **106 021,18 € / QALY**, a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade ■■■ (prahová hodnota je 54 325,93 € / QALY).

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

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

Tabuľka 22: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	A + IA	IA	Rozdiel
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■	■■■
QALY			
pred progresiou – 1. lúnia	■■■	■■■	■■■
pred progresiou – 2. lúnia	■■■	■■■	■■■
po progresii	■■■	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■	■■■
Náklady			
PFS1 lieky	■■■	■■■	■■■
AE	■■■	■■■	■■■
BSC v PFS1	■■■	■■■	■■■
Úkony v PFS1	■■■	■■■	■■■
Hospitalizácie v PFS1	■■■	■■■	■■■
PFS2 lieky a podanie liekov	■■■	■■■	■■■
BSC v PFS2	■■■	■■■	■■■
Úkony v PFS2	■■■	■■■	■■■
Hospitalizácie v PFS2	■■■	■■■	■■■
PPS lieky a podanie liekov	■■■	■■■	■■■
BSC v PPS	■■■	■■■	■■■
Úkony v PPS	■■■	■■■	■■■
Hospitalizácie v PPS	■■■	■■■	■■■
Koniec života	■■■	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■	■■■
A + IA vs. IA			
Inkrementálne QALY			■■■

Inkrementálne náklady			■
ICUR			106 021,18 €
Násobok HDP			3
Prahová hodnota – v eur *			54 325,93 € / QALY

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

*doplnená NIHO

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.

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

Tabuľka 23: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

Výsledok NIHO je spojený s miernou neistotou z hľadiska rizika nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi, avšak s výrazným pozitívnym rizikom z hľadiska najnovších dát zo štúdie MONARCH 3. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- DR odmietol zapracovať najnovšie dáta OS zo štúdie MONARCH 3. Novšie dáta vykazujú väčší prínos v OS, ako ten, ktorý odhaduje model. Použitie starších dát vedie ku konzervatívnejšiemu výsledku a je spojené s vysokým pozitívnym rizikom.
- DR v modeli nepredpokladá postupné vypĺňanie prínosu A + IA, čo považujeme za možné, ale neisté, aj na základe absolútneho priblíženia kriviek PFS (22,7 % zníženie PFS udalostí medzi ramenami pri 39 mesačnom mediáne sledovania vs. 17,1 % pri 70,2 mesačnom mediáne sledovania).
- DR nedodal samostatné parametrizácie pre PFS1 a TTD1 krivky a miesto toho používa proporcionálne modelovanie. Nakoľko nie pre každý ukazovateľ musí byť splnená podmienka proportionalita, považujeme takýto typ modelovania za neistý.
- Dĺžka zotrvania na následnej liečbe 37 % (3. lúnia) predstavuje miernu neistotu.

Štandardne by sme na základe bodov vyššie konštatovali vysokú mieru neistoty. Avšak vzhľadom na výrazné pozitívne riziko v priaznivých dátach zo štúdie MONARCH 3 v celkovom prežívaní oproti tým modelovaným považujeme neistotu nesplnenia nákladovej efektívnosti v tomto hodnotení za miernu a neodporúčame dodatočnú zľavu.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok A + IA voči IA. Medzi tieto nedostatky patrí extrapolácia v PFS1 stave za použitia HR z M3 – NMA, podiel liečob v 2. a vyššej línii, hodnota kvality života v PPS stave, nezahrnutie poklesu utilít kvôli zvyšujúcemu sa veku, modelovaniu hospitalizácii dokopy pre obe ramená a nezpracovanie odpadu. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

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

A + IA pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. A + IA dosahuje ICUR voči IA vo výške **106-tisíc eur / QALY** pričom prahová hodnota je **54,3-tisíc eur / QALY**. Aby Verzenios bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■ eur pre všetky požadované sily balenia, čo predstavuje zľavu ■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 207,02 eur, respektíve zľavu ■ % oproti požadovanej úhrade ■ eur.

Štandardne by sme konštatovali vysokú mieru neistoty na základe nedodania najnovších dát a nevykonania samostatných parametrizácií. Avšak vzhľadom na výrazné pozitívne riziko v priaznivých dátach zo štúdie MONARCH 3 v celkovom prežívaní oproti tým modelovaným považujeme neistotu nesplnenia nákladovej efektívnosti v tomto hodnotení za miernu a neodporúčame dodatočnú zľavu.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

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

Odhad dopad na rozpočet je spojený s veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientok a vývoja penetrácie lieku Verzenios.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predpokladal postupný prírastok nových pacientok v jednotlivých rokoch, so vstupom lieku Verzenios do kategorizácie od 04/2023. Tento predpoklad sme upravili na realistickejší vstup od 07/2023. DR používa prepočet použitých balení liekov z 28-dňového cyklu na mesiac (1,45 balenia pre A a 1,01 balenia pre IA). Do výpočtu vstupujú nové pacientky, ktoré v modeli zotrávajú fixný počet mesiacov v závislosti od liečby (A + IA alebo IA). Mieru udržania sa na liečbe DR odvádzal z mediánových hodnôt zotrvania na liečbe pozorovaných v štúdiu MONARCH 3 (18 mesiacov pre A + IA a 14 mesiacov pre IA). Do modelu sú zarátané aj pacientky zotrávajúce na liečbe z predchádzajúcich rokov spred 1.4.2022 (pacientky liečené na výnimky). Jednotkové náklady DR používa podľa navrhovanej úhrady a 8/2022 ZKL (■ € pre Verzenios a 11,81 € pre letrozol a anastrozol ako vážený priemer v pomere týchto liečiv 80 : 20).

DR v dodaných podkladoch nevysvetlil presný spôsob, akým z údajov o výskyte ochorenia odvodil odhadované počty pacientok. Vyzvali sme preto DR (v rámci e-mailovej komunikácie č. 1), aby tieto odhady vysvetlil. DR odhaduje počet pacientok vhodných na liečbu liekom Verzenios s pokročilým karcinómom prsníka (ABC) dokopy a uplatňuje podiely podľa línie liečby: indikácia abemaciclibu v kombinácii s IA pre 1. líniu ET senzitívneho ABC (indikácia B – toto hodnotenie) a indikácia abemaciclibu v kombinácii s F pre 1. a 2. líniu ET rezistentného ABC (indikácia C [58]). Údaje uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 24) Odvodenie tohto podielu tiež nie je vysvetlené a jeho vysvetlenie sme si vyžiadali v e-mailovej komunikácii č. 1. DR v odpovedi na e-mailovú komunikáciu vysvetlil, že ide o interný odhad, založený na skúsenosti DR s úhradou na základe výnimky zdravotných poisťovní a ďalej zo skúsenosti a preliečenosti CDK4/6i (v indikácii MBC) v ostatných krajinách Európy. DR tiež odhaduje, že počet pacientok po kategorizácii sa zvýši 2 - 3-krát oproti počtu pacientok vo výnimkovom režime. DR uviedol, že tento odhad nie je založený na analýze Pharm In.

Tabuľka 24: Odhadované počty a podiely liečených pacientok podľa DR

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

*pacientky pred 07/2023 sú v modeli ako výnimkové pacientky

** pacientky prichádzajúce do modelu z predchádzajúceho obdobia v januári daného roku

Zdroj: NIHO spracovanie na základe dopadu na rozpočet dodaným DR

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR po úprave vstupu do kategorizácie v 07/2023 sú uvedené v tabuľke hore a v tabuľkách nižšie (Tabuľka 24; Tabuľka 25; Tabuľka 26).

Sumy úhrad a dopady na rozpočet a týkajú len tejto indikácie. Pri odhade sa nepočíta s kategorizáciou ostatných CDK4/6 inhibítorov.

Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

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

*rátať sa aj pacientky liečené na výnimku, náklady sa začnú rátať až od 7/2022

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

Tabuľka 26: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

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

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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme odhady počtu pacientok, nakoľko nám neboli sprístupnené podklady, z ktorých boli odhadnuté. Preferujeme používať odhady nových pacientok podľa analýzy od spoločnosti Pharm In [3]. **Neakceptujeme** tiež výpočet zotrvania pacientok na liečbe. Upravili sme model, aby pacientky zotrvali na liečbe podľa krivky ToT prebratej z NIHO scenára z farmakoekonomického modelu.

Nakoľko navrhujeme úpravu indikačného obmedzenia tak, aby liečba bola hrazená len pacientkam v postmenopauzálnom stave. Odhad cieľovej populácie sme preto upravili; máme za to, že do výslednej odhadovanej populácie pacientiek, ktoré sú vhodné na liečbu Verzenios v kombinácii s IA, spadá celkovo [REDACTED] pacientok. Tento počet sme získali z odhadu spoločnosti Pharm In [REDACTED], od ktorého sme následne odrátali podiel pacientok vhodných na indikáciu C [REDACTED] a podiel pacientok v pre- a perimenopauzálnom stave [REDACTED]. Podiel pacientok v pre- a perimenopauzálnom stave je získaný zo štúdie MONARCH 2.

V NIHO nastavení počet pacientok z režimu na výnimku vychádza z ročného odhadu novodiagnostikovaných pacientok [REDACTED]. Následne počet bol upravený podľa zastúpenia liečebných režimov v druhej línii (66,80% pre cikliby) vrátane pomeru zastúpenia jednotlivých ciklibov ([REDACTED] % pre abemaciclib). Teda ročný odhad je [REDACTED] pacientok z režimu na výnimky (Tabuľka 27).

DR neuvažuje v modeli s penetráciou trhu. Na základe toho, že ostatné CDK 4/6 inhibítory ešte nie sú kategorizované, odhadujeme 100% penetráciu od kategorizácie.

Zmeny vykonané v modeli uvádzame v bodoch nižšie:

- Upravili sme spôsob, akým sa modelovalo zotrvanie na liečbe v modeli.
- Zmenili sme odhadovaný vstup liek Verzenios do kategorizácie na júl.
- Zmenili sme počet pacientok vstupujúcich do modelu pre roky 2023 - 2027.

Tabuľka 27: Výpočet výnimkových pacientok na rok 2022 podľa NIHO

r.	hlavný údaj	hodnota	výpočet	zdroj
1	Postmenopauzálna pacientky vhodné na liečbu	[REDACTED]	-	Analýza Pharm In [3]
2	Zastúpenie ciklibov v liečbe v 1. línii	[REDACTED]	$r1 * [REDACTED]$	Analýza Pharm In [17]
3	Zastúpenie lieku Verzenios medzi ciklibmi	[REDACTED]	$r2 * [REDACTED]$	Odhad podľa spotreby balení z účtu poistenca [69]

Tabuľka 28: Odhadované počty liečených pacientok podľa NIHO

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Počet nových pacientok s ABC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prírastok (medziročný) [70]	0 %	1,2 %	1,2 %	0,9 %	0,5 %	0,6 %
Počet pokračujúcich pacientok na liečbe s abemaciclibom	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Spolu všetky pacientky	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

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

Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027
počet začínajúcich pacientok	■	■	■	■	■
počet pacientok z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
náklady na IA (v kombinácii s liekom Verzenios)	■	■	■	■	■
náklady na IA bez lieku Verzenios	■	■	■	■	■
náklady na Verzenios pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
náklady na Verzenios pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (■ €) (hrubý = náklady na Verzenios + náklady na IA v kombinácii)	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ €) (čistý = hrubý dopad – náklady na IA bez lieku Verzenios)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientok	■	■	■
počet pacientok z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
náklady na IA bez lieku Verzenios	■	■	■
náklady na IA (v kombinácii s liekom Verzenios)	■	■	■
náklady na Verzenios pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■
náklady na Verzenios pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■

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

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

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

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta preukazujú prínos kombinácie A + IA v PFS aj v OS, čo má pozitívny dopad na pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie A + IA. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

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

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

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

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

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

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)

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

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia môže liečivo predpisovať onkológ a hradenie liečby nepodlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. **Odporúčame úpravu indikačného obmedzenia tak, aby liečba abemaciklibom podliehala predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.**

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

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

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

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

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

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

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

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

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

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

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

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

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

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

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

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

Autori

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

Podpora

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

Korešpondencia

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

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Piovarči I., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D.; Liečivo abemaciclib (liek Verzenios) v kombinácii s inhibítorom aromatázy v 1. línii liečby u pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 18B; 2023; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe 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] ESMO; Karcinóm prsníka – Príručka pre pacientov; použité v: 09/2022 https://www.noisk.sk/files/2019/2019-06-25-23_53_esmo_pg_breast_rgb_slovak_web.pdf
- [2] DR; Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu liekov. Dokument predložený do verejnej časti kategorizácie; ID konania 26359
- [3] Ondrušová, M., Kyseliová, A., Bónová M.: Analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu abemaciclibom v indikácii liečby skorého a pokročilého karcinómu prsníka. Bratislava, Pharm-In 2022.
- [4] Zhang J, Lu CY, Chen CH, Chen HM, Wu SY. Effect of pathologic stages on postmastectomy radiation therapy in breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy and total mastectomy: A Cancer Database Analysis. The Breast. 2020;54:70-78. doi:10.1016/j.breast.2020.08.017
- [5] Mardiak J, Mego M, Palacka P a kol. Karcinóm prsníka. Univerzita Komenského v Bratislave 2012, ISBN: 978-80-223-3233-0; použité v: 10/2022; https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_kniznica/PDF/Elektronicke_knihy_LF_UK/Karcinom_prsnika.pdf
- [6] SEER; Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer; použité v: 10/2022; <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
- [7] Johnstone, PAS, Norton MS, Riffenburgh RH. Survival of patients with untreated breast cancer. Journal of Surgical Oncology, 2000, 73(4): 273–277. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9098\(200004\)73:4<273::aid-jso15>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9098(200004)73:4<273::aid-jso15>3.0.co;2-h).
- [8] UpToDate: Taghian A., Merajver SD. Patient education: Locally advanced and inflammatory breast cancer (Beyond the Basics); 2022. <https://www.uptodate.com/contents/locally-advanced-and-inflammatory-breast-cancer-beyond-the-basics>
- [9] NHS; Overview: Breast cancer in women; 08/2022; <https://www.nhs.uk/conditions/breast-cancer/>
- [10] Breastcancer.org; Metastatic Breast Cancer; použité v 10/2022; <https://www.breastcancer.org/types/metastatic#section-symptoms-and-diagnosis-of-metastatic-breast-cancer>
- [11] Dančíková T. Karcinóm prsníka a kvalita života ženy. Paliat. med. liec. boles., 2012, 5(2): 54–56.
- [12] Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S., & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In Annals of Oncology (Vol. 30, Issue 8, pp. 1194–1220). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
- [13] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623-1649. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010
- [14] Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Annals of Oncology. 2021;32(12):1475-1495. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.019
- [15] ESMO; Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer; 08/2022; [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext)
- [16] ESMO-MSCB; Abemaciclib: First-line locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative.; použité v: 10/2022 <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-159-1>
- [17] Ondrušová, M., Bónová, M., Kyseliová, A., : Vybraný manažment liečby a nákladovosť zhubných nádorov prsníka na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2022
- [18] EMA; Verzenios - Súhrn charakteristík lieku; použité v: 10/2022 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_sk.pdf
- [19] ŠÚKL; Letrozole Pharmcenter - Súhrn charakteristík lieku; použité v: 10/2022 https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=75539
- [20] ŠÚKL; Letrozole Pharmcenter - Súhrn charakteristík lieku; použité v: 10/2022 <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00726768.pdf>
- [21] American Cancer Society; Hormone therapy for breast cancer; použité v: 10/2022 <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/hormone-therapy-for-breast-cancer.html>
- [22] ŠÚKL; Zoladex depot 3,6 mg implantát - Súhrn charakteristík lieku; použité v: 10/2022 https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=99174
- [23] ŠÚKL; Leuproreline Sandoz 5 mg implantát - Súhrn charakteristík lieku; použité v: 10/2022 https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=80455
- [24] Seliga L., Kozak D., Palencar M.; Liečivo palbociklib (Ibrance) v kombinácii s inhibítorom aromatáz na liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho karcinómu prsníka v prvej línii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 15A; 2023; Bratislava: NIHO.

- [25] Majercikova Z., Palencar M., Kozak D., Seliga L., Kralovicova K.; Liečivo ribociklib (Kisqali) v kombinácii s inhibítorom aromatázy v prvej línii liečby metastatického HR+/HER2- karcinómu prsníka. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 13A; 2023; Bratislava: NIHO.
- [26] SUKL; NPM rozhodnutí Verzenios; použité v: 10/2022;
<https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS286654%2F2020>
- [27] NICE; Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer; použité v: 10/2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta563/resources/abemaciclib-with-an-aromatase-inhibitor-for-previously-untreated-hormone-receptorpositive-her2negative-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-pdf-82607080659397>
- [28] ClinicalTrials.gov; A Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors Plus Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Breast Cancer (MONARCH 3); použité v 10/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02246621>
- [29] ClinicalTrials.gov; A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer (MONARCH plus); použité v 10/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02763566>
- [30] Piovarči I., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D.; Liečivo abemaciclib (liek Verzenios) v kombinácii s fulvestrantom v 1. a 2. línii liečby u pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka so skorým nástupom relapsu alebo progresie ochorenia s predchádzajúcou endokrinnou terapiou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 18C; 2022; Bratislava: NIHO.
- [31] Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *JCO*. 2017;35(32):3638-3646. doi:10.1200/jco.2017.75.6155
- [32] Johnston S, O'Shaughnessy J, Martin M, et al. Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer: MONARCH 3 updated results in prognostic subgroups. *npj Breast Cancer*. 2021;7(1). doi:10.1038/s41523-021-00289-7
- [33] Goetz, MP, Toi M, Huober J, et al. LBA15 - MONARCH 3: Interim overall survival (OS) results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC), *Annals of Oncology* 2022; 33 (suppl_7): S808-S869. doi:10.1016/annonc/annonc1089
- [34] Zhang QY, Sun T, Yin YM, et al. MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:175883592096392. doi:10.1177/1758835920963925
- [35] Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *npj Breast Cancer*. 2019;5(1). doi:10.1038/s41523-018-0097-z
- [36] EMA; Assessment report – Verzenios; 2018; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verzenios-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [37] Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *npj Breast Cancer*. 2019;5(1). doi:10.1038/s41523-018-0097-z
- [38] 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
- [39] 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
- [40] 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
- [41] 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
- [42] 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
- [43] 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
- [44] 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
- [45] 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.

- [46] 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
- [47] 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
- [48] 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.
- [49] 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
- [50] 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
- [51] 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.
- [52] 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
- [53] 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
- [54] 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
- [55] 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
- [56] NICE; Abemaciclib with an aromatase inhibitor for untreated advanced hormone-receptor positive, HER2-negative breast cancer [ID1227]; 2018; použité v 10/2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta563/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6715487053>
- [57] NICE; Abemaciclib with an aromatase inhibitor for untreated advanced hormone-receptor positive, HER2-negative breast cancer [ID1227]; 2018; použité v 10/2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta563/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6715487053>
- [58] Piovarčí I., Grajcarová L., Palenčár M, Kozák D.; Liečivo abemaciclib (liek Verzenio) v kombinácii s fulvestrantom v 1. a 2. línii liečby u pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka so skorým nástupom relapsu alebo progresie ochorenia s predchádzajúcou endokrinnou terapiou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 18C; 2022; Bratislava: NIHO.
- [59] CADTH; pan Final Canadian Oncology Drug Review Clinical Guidance Report; Abemaciclib (Verzenio) for Metastatic Breast Cancer; 2019; použité v: 02/2023 <https://www.cadth.ca/abemaciclib-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details>
- [60] Ondrušová, M., Bónová, M., Kyselicová, A., : Vybraný manažment liečby a nákladovosť zhubných nádorov prsníka na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2022.
- [61] EUnetHTA 21; Methodological guideline; D4.3.2.: Direct and Indirect comparisons; 2022 www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2022/05/D4.3.2_GL_Comparisons_for-public-consultation.pdf?x69613
- [62] Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683-690. doi:10.1038/sj.bjc.6603326
- [63] Swinburn P et. al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Current Medical Research and Opinion*. 2010;26(5):1091-1096. doi:10.1185/03007991003712258
- [64] Hudgens S, Taylor-Strokes G, De Courcy J, et al. Real-World Evidence on Health States Utilities in in Metastatic Breast Cancer Patients: Data from a Retrospective Patient Record Form Study and A Cross-Sectional Patient Survey. *Value in Health*. 2016;19(3):A157. doi:10.1016/j.jval.2016.03.1466
- [65] NICE; Fulvestrant for untreated locally advanced or metastatic oestrogen-receptor positive breast cancer [TA503]; použité v: 2/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta503>
- [66] NICE; STA. Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence for pixantrone for the treatment of adults with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma [ID414]; použité v: 12/2022;

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta306/documents/non-hodgkins-lymphoma-relapsed-refractory-pixantrone-monootherapy-cell-therapeutics2>

[67] Ara R, Brazier JE. Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. Value in Health. 2010;13(5):509-518. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x

[68] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.3.2023 – 31.3.2023; Časť I: Abecedný zoznam liekov; použité v 03/2023; <https://health.gov.sk/Clanok?lieky202205>.

[69] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v sr, rok 2021, použité v: 12/2022 https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx

[70] NOR, NCZI; Vývoj a odhad incidencie (Absolútny počet); 12/2022; Nastavenia kritérií: Ukazovateľ (absolútny počet), Pohlavie (ženy), Rok od (2022), Rok do (2027), Diagnóza (ZN prsníka C50); [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovateľ%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22Z%22\],%22rok-od%22:2022,%22rok-do%22:2027,%22diagnoza%22:\[%22Z%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovateľ%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22Z%22],%22rok-od%22:2022,%22rok-do%22:2027,%22diagnoza%22:[%22Z%22]})

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

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

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka A

Liek Verzenios (abemaciclib) na

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

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

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

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

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

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

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

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

O Vás

Vaše meno

Názov organizácie

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

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, napíšte, prosím, ktoré.	indikácia A. 1. Ťažká otázka vzhľadom na to, že nemáme aktuálne zaznamenané údaje o incidencii a prevalencii Ca prsníka v SR. Podľa nedávnej publikácie Doc. Ondrušovej v časopise Onkológia je odhadovaná incidencia Ca prsníka za rok 2020-3587 prípadov, rizikové štádiá (II a III) z ktorých cca vychádza podskupina pacientok, ktorá bude mať benefit z liečby je cca na úrovni 30%, z toho hormonálne pozit. nádory môžu predstavovať cca 60%- naozaj sa hýbeme vo veľkom odhade, ale vychádza z toho populácia cca 1500 pacientok. Z toho nie všetky pacientky spĺnia charakteristiku vysokého rizika, možno tretina pacientok.. Vo veľa prípadoch pôjde aj o staršie pacientky, ktoré aj vzhľadom na komorbiditu a predpokladanú dĺžku ďalšieho života nebudú mať indikovanú intenzívnejšiu zaisťovaciu liečbu. Naozaj nie som špecialista na takéto odhady, ale asi niekoľko stoviek pacientok (do 400 ročne). 2. Vhodné nebude pre pacientky s komorbiditami najmä GITu ako ulcerózna kolitída, m.Crohn, chronické hnačky, syndróm dráždivého čreva. Starší a krehkí pacienti. Naopak predpokladám aj v zmysle princípov adjuvantnej liečby výraznejší benefit v mladšej vekovej podskupine s dlhšou expektanciou ďalšieho života.
	indikácia B. 1. Bohužiaľ nemám celoslovenské údaje o novodiagnostikovaných pacientach v IV.štádiu ochorenia ani relapsoch skorších štádií. Z celkového počtu pacientok vhodných na liečbu má iba malé percento kontraindikácie. 2. Benefituje celková populácia pacientok s nádormi HR+HER2-, výraznejšie rozdiely sa pozorujú v prognosticky horších podskupinách- napríklad viscerálne mts, u hodnoteného preparátu sa pozorovala účinnosť aj v CNS.
	indikácia C. 1. Bohužiaľ nemám celoslovenské údaje o novodiagnostikovaných pacientach v IV.štádiu ochorenia ani relapsoch skorších štádií. Z celkového počtu pacientok vhodných na liečbu má iba malé percento kontraindikácie. Benefituje celková populácia pacientok s nádormi HR+HER2-, výraznejšie rozdiely sa pozorujú v prognosticky horších podskupinách- napríklad viscerálne mts, u hodnoteného preparátu sa pozorovala účinnosť aj v CNS.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	indikácia A. Žiadne. Ako klinický onkológ podávam liečbu prísne v súlade s SPC. indikácia B. Nemám vedomosť o iných indikáciách

	indikácia C. Nemám vedomosť o iných indikáciách
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 štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	indikácia A. 1. Veľká časť prípadov zachytená počas skríningu a preventívnych vyšetrení, zvyšok na základe klinických prejavov ochorenia s následnými cieľovými vyšetreniami. 2. Alternatívou je sólo hormonálna liečba. 3. Postupujeme na základe medzinárodných odporúčaní v súlade s výsledkami klinického výskumu a SPC. 4. Následná liečba po hodnotenom liečive je pokračovanie v adjuvantnej hormonálnej liečbe podľa voľby klinického onkológa, najčastejšie aromatázový inhibítor. V prípade relapsu ochorenia (ktorému sa liečbou snažíme vyhnúť) - je liečba doživotná- začína sa kombináciou hormonálnej liečby a inhibítorom CDK 4/6 ideálne v 1.línii paliat. liečby.
	indikácia B. 1. Diagnostikované ako de novo metastatické ochorenie, resp. ako relaps po liečbe primárneho ochorenia. V tomto prípade ide o pacientky, ktoré boli v adjuvantnej liečbe typicky liečené aromatázovým inhibítorom a relaps nastáva až neskôr po ukočení adjuvantnej liečby a pri ochorení nemajú prejavy viscerálnej krízy. 2. Aktuálne dostupná liečba je aromatázový inhibítor, komparátorom k liečbe abemaciclibom by mali byť však skôr aj kombinácie aromatázového inhibítora s inými inhibítormi CDK4/6 - ribociklib, palbociklib. Kombinácie aromatázového inhibítora s inhibítorom CDK4/6 sú považované za štandard liečby- ESMO, NCCN, ASCO odporúčania. 3. Na základe medzinárodných odporúčaní 4. Liečba II.línie najčastejšie fulvestrant sólo, resp. exemestan+everolimus, v prípade hrozby orgánového zlyhania chemoterapia.
	indikácia C. 1. Progresia počas adjuvantnej hormonálnej liečby aromat. inhibítorom, alebo bezprostredne po nej, progresia po I.línii paliatívnej liečby na báze aromat. inhibítora. 2. fulvestrant sólo, exemestan+everolimus, chemoterapia 3. Riadime sa medzinárodnými odporúčaniami a dostupnosťou preparátov (napríklad na Slovensku nie je kategorizovaná možnosť fulvestrant+alpelisib pre PI3K mutované pacientky)

	4. Po zlyhaní liečby najčastejšie chemoterapia (aj na základe prípadného predliečenia včasného ochorenia- napríklad antracyklíny, taxány, kapecitabín, eribulín a iné)
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	indikácia A. Liečbu indikuje klinický onkológ, ide o perorálny preparát užívaný doma 2x denne, nežiaduce vedľajšie účinky sa typicky vyskytujú skoro na začiatku liečby, sú možné prerušenia a úpravy dávkovania. Na základe výsledkov klinickej štúdie MonarchE sa dá očakávať, že väčšina pacientok bude vedieť absolvovať 2 roky liečby (medián trvania liečby v štúdii 23,7 mesiaca). Po iniciálnom nastavení dávky sa môže interval kontrol predĺžiť- podľa údajov od kolegov zo zahraničia, ktorí majú liečbu k dispozícii- na 3 mesiace. indikácia B. klinický onkológ- liečba p.o. kontroly na začiatku liečby častejšie, následne dľa stavu indikácia C. klinický onkológ- liečba fulvestrantom i.m. vyžaduje počas celej liečby návštevy v mesačných interbaloch + dľa stavu
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	indikácia A. Dostupnosť hormonálnej liečby he dobrá, alternatívu k hodnotenej liečbe abemaciclibom, ktorá poskytuje obdobný benefit nemáme. indikácia B. Prístup k terap. alternatívam je dobrý. indikácia C. Prístup k terap. alternatívam je dobrý.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	indikácia A. Liečba je plne v súlade s mojím presvedčením. Vzhľadom na deklarované signifikantné výsledky je dostupná v zahraničí a pacienti sa jej na základe verejne dostupných informácií o účinnosti a dostupnosti mimo SR aktívne dožadujú. indikácia B. Liečba je plne v súlade s mojím presvedčením. Vzhľadom na deklarované signifikantné výsledky je dostupná v zahraničí a pacienti sa jej na základe verejne dostupných informácií o účinnosti a dostupnosti mimo SR aktívne dožadujú. indikácia C. Liečba je plne v súlade s mojím presvedčením. Vzhľadom na deklarované signifikantné výsledky je dostupná v zahraničí a pacienti sa jej na základe verejne dostupných informácií o účinnosti a dostupnosti mimo SR aktívne dožadujú.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	indikácia A. klinický onkológ indikácia B. klinický onkológ

	indikácia C. klinický onkológ
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	indikácia A. • Nie.
	indikácia B. • Nie.
	indikácia C. • Nie, dosiahnuté výsledky, ktoré priniesli inhibítory CDK4/6 sa v onkológii považujú za prelomové a mala by byť vyvinutá snaha na dostupnosť liečby bez prekážok v tejto indikácii.
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: indikácia A. Je potrebné si uvedomiť, že pri priaznivom bezpečnostnom profile (napríklad pri porovnaní s chemoterapiou) liečba abemaciklibom prináša výborné výsledky a na základe dostupných výsledkov zvýši počet pacientov bez relapsu ochorenia. Efekt liečby pretrváva aj po vysadení preparátu na úrovni dvoch rokov. Pri trojročnom sledovaní je rozdiel medzi kombinovanom liečbou s abemaciklibom a sólo hormonálnou liečbou ešte výraznejší. Ide o inovatívne biologikum, s ktorým máme skúsenosti v paliatívnej liečbe. V neoadjuvantnej a adjuvantnej intencii smerujeme k vyliečeniu pacientok a preto verím, že liečba v tejto indikácii bude veľkým prínosom.	
indikácia B. Dosiahnuté výsledky v klinickom skúšaní, ktoré priniesli inhibítory CDK4/6- vrátane abemaciklibu sa v onkológii považujú za prelomové a mala by byť vyvinutá snaha na dostupnosť liečby bez prekážok v tejto indikácii. Profil toxicity je v starostlivosti klinického onkológa manažovateľný. Ide o perorálnu liečbu, ktorú pacientky považujú za preferovanú.	
indikácia C. Výsledky v klinickom skúšaní sa v paliatívnej liečbe považujú za výborné, liečba dosahuje vysoký stupeň odporúčania, vrátane ESMO-MCBS skóre. Liečba by mala byť dostupná pre všetky pacientky s hormonálne rezist. relapsom ochorenia hneď v 1.línii a tiež pre všetky pacientky, ktoré boli pri nedostupnosti inhibítorov CDK4/6 liečebné v 1.línii sólo hormonálnou liečbou. Profil toxicity je v starostlivosti klinického onkológa manažovateľný a vysoko preferované pred chemoterapiou ktorú vieme na základe výsledkov prežívania bez progresie odsunúť o signifikantne dlhší čas v porovnaní s monoterapiou fulvestrantom.	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup patientskej organizácie

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

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

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

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

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím 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	OZ Amazonky
Pracovná pozícia	■
Krátky opis organizácie	Pacientská organizácia sústreďujúca ženy s karcinómom prsníka. OZ Amazonky organizuje činnosť členiek občianskeho združenia, zabezpečuje pre ne aktivity zlepšujúce ich fyzickú aj psychickú kondíciu, stmeluje ich spolupatričnosť a vzájomnú podporu. Dlhodobou misiou OZ Amazonky je aj meniť a zlepšovať systém poskytovania zdravotnej starostlivosti pre pacientky s karcinómom prsníka: • presadzujeme sfunkčnenie štátom riadeného skríningu, • angažujeme sa v zabezpečení dostupnosti inovatívnej liečby, • chceme, aby bola zabezpečená čo najvyššia kvalita života pacientok aj v pokročilom štádiu choroby.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahnuté v tomto vstupe?	Od pacientok, členiek OZ Amazonky s hormonálne závislým lokálne pokročilým, alebo metastatickým karcinómom prsníka. Medzi respondentky patrili pacientky
Konflikt záujmov (spracované NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov

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-psychológa, psychoterapeuta, väčšina z nich udáva dlhodobú únavu, niektoré sú PN, iné pracujú na skrátený úväzok, časť pacientok ostalo vykonávať pracovné aktivity ako pred ochorením, aj keď sa u nich prejavuje výrazná únava, práca a normálne fungovanie v bežnom živote pre nich predstavuje určitú formu odpútania sa od ochorenia.
--	---

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.	Väčšina pacientok nepotrebuje opateru a sú schopné sa samé o seba postarať
Diagnostika a cesta pacienta	
A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá stanovenie diagnózy od prejavu sa prvých príznakov?	To je individuálne, pri prvej diagnostike je to väčšinou ultrazvuk, mammograf, MR prsníkov, biopsia, pri pokročilom ochorení, dochádza k zvýšeniu onkomarkerov, prípadne klinickým problémom a následná diagnostika CT, PET CT, MR, biopsia konkrétneho postihnutého miesta, kde došlo k vzdialenej recidíve, resp. denovo pokročilému ochoreniu. Dĺžka stanovenia diagnózy je tiež individuálna-väčšinou trvá niekoľko týždňov až mesiacov.
A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia: 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?	1. Väčšinou raz mesačne, krvný obraz, onkomarkery, biochémia, individuálne raz za niekoľko mesiacov, rok CT, MR, PET CT 2. Hormonálna liečba – letrozol, anastrozol, exemestan, chemoterapia, pri hormonálne pozitívnom karcinóme prsníka na celom svete sú základom a štandardom liečby CDK4-6 inhibítory (Kisqali, Ibrance, Verzenios) 3. Únava, znížené biele krvinky, hnačky, liečba liekmi ibrance, kisqali a verzenios bola všeobecne u dotazovaných pacientok 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 dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?	Mnohé inovatívne lieky (medzi ne patria aj spomínané CDK4-6 inhibítory) nie sú na Slovensku pre všetky pacientky dostupné. Tieto lieky nie sú kategorizované, lekár musí vypísať žiadosť o výnimku, ktorá mnohokrát nie je schválená aj napriek tomu, že použitie lieku je v okolitých krajinách bežným štandardom a je súčasťou platných európskych postupov liečby. Pacientky sú v schválení mnohokrát obmedzované aj líniou liečby (vo vyšších líniách im liek poisťovňa neschválila) aj keď na základe biologických vlastností tumoru a metastáz a následného odporúčania onkológa je liek pre ne vhodný. Niektorým pacientkam liek nebol vôbec zdravotnou poisťovňou schválený, musia si zháňať peniaze, aby si ho mohli kúpiť, respektíve bol schválený na niekoľkonásobné podanie žiadosti onkológom. Lepšiemu prístupu by pomohlo, aby lekár rozhodoval o vhodnosti liečby pre pacientov a nie zdravotné poisťovne.
Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva	

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?	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.
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>	Pacienti, ktorí lieky brali, alebo berú sú spokojní s kvalitou života a tešia sa, že majú možnosť tejto liečby.
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?	Riziká, samozrejme ako aj pri iných liečivách sú, no sú určite nižšie ako to je pri chemoterapiách. O rizikách s pridruženými ochoreniami má tieto informácie pacientovi odovzdať onkológ personalizovane na zdravotný stav konkrétneho pacienta.
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?	Onkológ musí pacienta presne upovedomiť o užívaní lieku a zvládnutí vedľajších účinkov, napríklad prevencia hnačiek pri užívaní lieku Verzenios použitím lieku Loperamid.
H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?	Prístupu lieku k pacientom zabraňuje mnohokrát neodôvodnené a neopodstatnené neschválenie výnimky zdravotnou poisťovňou a finančná situácia pacienta nedovoľuje si liek hrať v plnej platbe.
Spoločenské aspekty liečiva	
D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	Mnohé pacientky nemajú obmedzenú schopnosť pracovať, pracujú tak ako zdraví ľudia, prípadne kvôli únave pracujú na znížený úväzok.
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplyva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	Liek je vo forme tabliet, čiže nie je nutné dochádzať na infúzie, alebo injekcie do nemocnice, čo veľmi dobre vplyva na psychiku pacientov. Pacienti môžu byť zapojení do bežného života, tak ako zdraví ľudia.
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	
Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás ťažké, požiadajte niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov. • Hodnotené liečivá sú zlatým štandardom liečby hormonálne závislého karcinómu prsníka celosvetovo už roky, a preto si myslíme, že aj slovenské pacientky si tento liek zaslúžia. • O tom, či je liek pre pacientky vhodný a potrebný by mal rozhodnúť onkológ a nie zdravotná poisťovňa. • Nemalo by byť obmedzenie v indikácii liečiv, teda ak je pacientka aj vo vyššej línii liečby a brala aj chemoterapiu a onkológ rozhodne, že by mohla z liečiv benefitovať, liek by mala dostať. • Vedľajšie účinky liečiva, riziká, presné dávkovanie musí odsledovať a odkomunikovať onkológ. • Veríme, že liečivá budú čoskoro kategorizované a dostupné pre pacientky, ktoré ich potrebujú.	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

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 abemaciclib v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 výziev a 4 e-mailových komunikácií. V tejto časti sa venujeme iba komunikácii ohľadom predmetnej indikácie v tomto hodnotení. Tohto hodnotenia sa týkala 1 výzva a 3 emailové komunikácie. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie. Počas hodnotenia boli hodnotené aj iné indikácie pre abemaciclib.

Emailová žiadosť o súčinnosť číslo 1

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

Emailová žiadosť o súčinnosť číslo 2

Požadované doplnenia Dátum poslania e-mailu: 4.1.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 14.12.2022	Vyhodnotenie odpovede DR
--	--	--------------------------

Informovanie DR o pláne uverejnenia výzvy, v ktorej sa budú požadovať najnovšie dáta a zmena modelu.	DR odmietol zapracovať najnovšie dáta. DR tiež uviedol, že nové dáta vykazujú lepšie výsledky a predložené modely sú konzervatívne.	Odpoveď akceptujeme . Vyzvali sme DR, že ak nechce zmeniť svoje stanovisko, môže ho použiť ako oficiálnu odpoveď na výzvu o súčinnosť.
--	---	---

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

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 10.1.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 8.2.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Upraviť model aby využíval OS hodnoty zo štúdie MONARCH 3 a použiť najnovšie dáta (z mediánu sledovania 70,2 mesiacov)	DR na základe štatistickej nevýznamnosti odmietol zapracovať najnovšie dáta. DR tiež uviedol, že nové dáta vykazujú lepšie výsledky a predložené modely sú konzervatívne.	Odpoveď akceptujeme s výhradami . Použitie starších dát považujeme za konzervatívnejší prístup, nakoľko novšie dáta preukazujú vyšší prínos v porovnaní s komparátorom [33].
Dodať AIC/BIC hodnoty k nanovo pripraveným parametrizáciám	DR nerobil nanovo parametrizácie.	Odpoveď akceptujeme .
Dodať AIC/BIC ku už vyhotoveným parametrizáciám chýbajúcim v dokumente „M3 - doplnok k modelu - vyber kriviek“	DR doplnil požadované AIC/BIC, grafy Cox-Snellových reziduálov a KM dáta pre M2 podpopuláciu.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť identickosť parametrov pre EQ-5D-5L a EQ-5D-3L (crosswalk z 5L) modelov váh kvality života (utilít)	DR vysvetlil, že použité dáta sú iba pre EQ-5D-3L crosswalk.	Odpoveď akceptujeme .

Emailová žiadosť o súčinnosť číslo 4

Požadované doplnenia Dátum poslania e-mailu: 13.2.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 14.2.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Potvrdiť, či dáta použité v hodnotení v NICE pre MONARCH 2 majú rôzny medián sledovania a vysvetliť dôvod použitia iných dát oproti NICE.	DR potvrdil, že dáta hodnotené NICE sú staršie.	Odpoveď akceptujeme .

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

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 9.3.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 10.3.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Podat vyjadrenie k náhrade extrapolácie PFS1 pomocou HR NMA na parametrické extrapolácie v nastavení NIHO (bližšie sekcia 5.2.1).	DR považuje metódu NMA za metodologicky vhodnejšiu. Argumentuje preferenciou iných HTA organizácií pre toto nastavenie, ako aj podobnosťou odhadovaných mediánov OS a PFS s mediánmi získanými zo štúdie MONARCH 3 na dátach v novšom sledovaní (70,2 mesiaca).	Odpoveď neakceptujeme . Súhlasíme s DR, že odhadované a modelované mediány sú podobné tým v novších dátach, avšak spôsob akým sa získali nepovažujeme za metodicky správny. Vykonaná HR NMA nemá žiadne pridané priame alebo nepriame dôkazy voči priamym dôkazom zo štúdie MONARCH 3. Z dôvodu neporušenia

		proporcionalitu preferujeme spojené priame modelovanie PFS1. Podobnosť výsledných mediánov považujeme skôr za náhodný výsledok, nakoľko sa neodvíja len od použitia HR NMA, ale aj od podielu následnej liečby, ktorú bolo treba upraviť, aby pacienti neodchádzali bezdôvodne z modelu. Po zmene tohto podielu sa medián OS pre IA zmenil o 4 mesiace. Ako sme uviedli vo výzve č. 2, preferovali by sme iný typ modelu, v ktorom by PFS aj OS boli informované z najnovších dát z MONARCH 3, tie však DR odmietol zapracovať. Z tohto dôvodu ponechávame nastavenie NIHO.
Podat' vyjadrenie k úprave podielu následnej liečby pre v nastavení NIHO (bližšie sekcia 5.2.4 a 5.2.6).	DR považuje všetky nastavenia v pôvodnom modeli za metodicky správne. Bližšie sa ku konkrétnej zmene nevyjadril.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podat' vyjadrenie k zmene hodnoty kvality života v PPS stave v nastavení NIHO (bližšie sekcia 5.2.5).	DR považuje všetky nastavenia v pôvodnom modeli za metodicky správne. Bližšie sa ku konkrétnej zmene nevyjadril.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podat' vyjadrenie k zohľadneniu poklesu utilít vplyvom zvyšujúceho sa veku v nastavení NIHO (bližšie sekcia 5.2.5).	DR považuje všetky nastavenia v pôvodnom modeli za metodicky správne. Bližšie sa ku konkrétnej zmene nevyjadril.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podat' vyjadrenie k aktualizácii úhrad liekov v následnej liečbe v nastavení NIHO (bližšie v sekcii 5.2.6).	DR považuje všetky nastavenia v pôvodnom modeli za metodicky správne. Bližšie sa ku konkrétnej zmene nevyjadril.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podat' vyjadrenie k modelovaniu hospitalizácii oddelene v nastavení NIHO (bližšie v sekcii 5.2.6).	DR považuje všetky nastavenia v pôvodnom modeli za metodicky správne. Bližšie sa ku konkrétnej zmene nevyjadril.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podat' vyjadrenie k zohľadneniu odpadu v nastavení NIHO (bližšie v sekcii 5.2.6).	DR považuje všetky nastavenia v pôvodnom modeli za metodicky správne. Bližšie sa ku konkrétnej zmene nevyjadril.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podat' vyjadrenie k zmene indikačného obmedzenia na len metastatické a postmenopauzálné pacientky (bližšie v sekcii)	DR sa vyjadril, že počet pacientok s lokálne pokročilým karcinómom prsníka (LABC) v štádiu MONARCH 3 bol ■■■. DR tiež argumentuje, že pacientky s diagnózou neliečiteľného LABC sú v ESMO odporúčaniami liečené rovnako ako v metastatickom štádiu. DR navrhuje upresniť v indikácii, že ide iba o pacientky s neliečiteľným LABC. DR sa nevyjadril k zmene indikačného obmedzenia na pacientky v postmenopauzálnom stave.	Odpoveď akceptujeme. Upresňujeme výraz neliečiteľný na neoperovateľný.
Podat' vyjadrenie k odhadovanému dopadu na rozpočet podľa NIHO (bližšie v sekcii 6.3)	DR sa k odhadovanému dopadu na rozpočet nevyjadril.	Ponechávame nastavenie NIHO.

9.6. Vyhodnotenie validity NMA

Study reference	MONARCH 2 - NMA
RELEVANCE	
Is the population relevant?	Yes.
Are any relevant interventions missing?	No.
Are any relevant outcomes missing?	Yes, in part. Quality of life and safety were excluded due to inconsistencies in reporting HRQoL and AE data
Is the context (settings and circumstances) applicable?	Yes.
CREDIBILITY	
Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	Yes.
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	Yes.
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	No.
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	No.
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	Yes. There were similarities (age, post – menopausal status, performance status), but there also were differences (HR+/HER2-, prior chemotherapy, prior endocrine therapy) that could impact comparability of MONARCH 2 to other studies
6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	Yes. In order to show between-study similarities, the submitted NMA report described the distribution of key baseline characteristics of the study populations along with a description of study design characteristics. Between-study heterogeneity was assessed using a qualitative comparison of study and population characteristics.
Analysis methods	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	Yes.
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	Yes.
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	Yes.
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	Not applicable.
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	Yes.
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	Yes.

13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	Yes, in part. Where possible, sensitivity and subgroup analyses were conducted to address the heterogeneity observed. However, methods to adjust for heterogeneity (e.g., using meta-regression) were not considered to be feasible based on the limited study data available.
Reporting Quality and Transparency	
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	Yes.
15. Are the individual study results reported?	Yes.
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	Yes.
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	Yes.
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	Yes.
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	Yes, in part. A sensitivity analysis was performed to assess the impact of prior chemotherapy in the metastatic setting on the results of the NMA. No other assessments of heterogeneity were performed based on specific patient characteristics.
Interpretation of findings	
20. Are the conclusions fair and balanced?	Yes.
Conflict of interests	
21. Were there any potential conflicts of interest?	Not reported.
22. If yes, were steps taken to address these?	Not applicable.

Zdroj: [CADTH¹⁵]

¹⁵ CADTH; pan Final Canadian Oncology Drug Review Clinical Guidance Report; Abemaciclib (Verzenio) for Metastatic Breast Cancer; 2019; použité v: 02/2023 <https://www.cadth.ca/abemaciclib-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details>