

Liečivo olaparib (Lynparza) v monoterapii v 1. línii liečby lokálne pokročilého alebo metastatického HER2 negatívneho karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

27047

ATC skupina:

L01XK01

ŠÚKL kód:

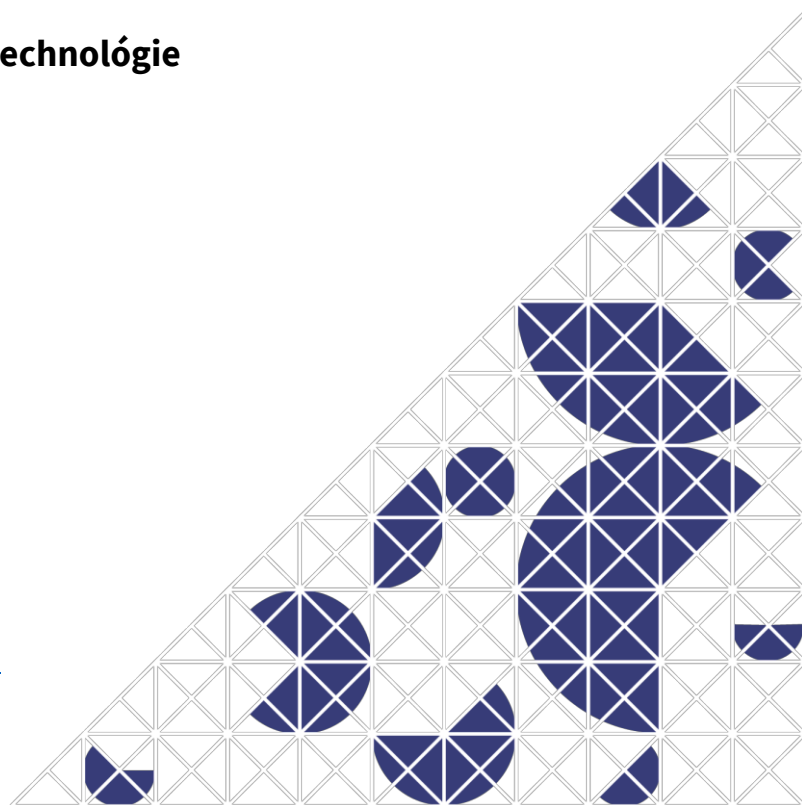
8296C

Publikované dňa:

05.06.2023

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: 30C /2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritéria	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky.....	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	14
3. Úvod	16
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	16
3.2. Opis a vlastnosti technológie	22
4. Hodnotenie klinického prínosu	26
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	26
4.2. Klinická účinnosť.....	27
4.3. Bezpečnosť.....	34
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	36
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	40
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	40
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	40
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	52
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	54
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.....	56
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	67
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	67
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	67
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	69
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	75
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	76

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria	11
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	28
Tabuľka 3: Finálne výsledky klinickej štúdie OlympiAD v ukazovateli mortalita (cut-off dát 25. September 2017). 31	
Tabuľka 4: Výsledky exploratívnej analýzy s predĺženou dobou sledovania (extended follow-up) klinickej štúdie OlympiAD v ukazovateli mortalita (cut-off dát 17. November 2019)	32
Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie OlympiAD v ukazovateli morbidita.	33
Tabuľka 6: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS	43
Tabuľka 7: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS.....	44
Tabuľka 8: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli	46
Tabuľka 9: Hodnoty utilít vstupujúcich do ekonomického modelu v NIHO nastavení	46

Tabuľka 10: Prehľad disutilít z dôvodu nežiaducich účinkov v ekonomickom modeli	46
Tabuľka 11: Prehľad AIC v ukazovateli TTD	48
Tabuľka 12: Náklady na OLAP a ŠT v modeli podľa DR.....	49
Tabuľka 13: Náklady na následnú liečbu podľa liečebného ramena (výpočet DR)	50
Tabuľka 14: Výsledky základného scenára predloženého DR	52
Tabuľka 15: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	53
Tabuľka 16: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	54
Tabuľka 17: Odvodenie počtu pacientov užívajúcich liek Lynparza v indikácii 1. línie mBC	55
Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky, predpoklad zmeny charakteristík ref. skupiny od 1.8.2023	56
Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia, zmena charakteristík ref. skupiny od 1.8.2023.....	56
Tabuľka 20: Odvodenie cieľovej populácie z prevalentného ramena.....	57
Tabuľka 21: Výpočet cieľovej populácie podľa NIHO – indicentné rameno + celkový počet vhodných pacientov na OLAP.....	58
Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	59
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	59

Obrázky

Obrázok 1: Schematicky znázornená liečba HR+, HER2- aBC podľa súčasných odporúčaní ESO-ESMO aBC 5.	20
Obrázok 2: Schematicky znázornená liečba TNBC podľa súčasných odporúčaní ESO-ESMO aBC 5.	21
Obrázok 3: Demografické a východiskové charakteristiky u pacientov v štúdiu OlympiAD	30
Obrázok 4: Charakteristika populácie pacientov v štúdiu OlympiAD bez pedchádzajúcej chemoterapie mBC (1. línia liečby mBC)	30
Obrázok 5: Najčastejšie nežiadúce udalosti v klinickej štúdiu OlympiAD vyskytujúce sa u > 10 % pacientov v oboch liečebných ramenách podľa maximálneho hláseného stupňa CTCAE*	35
Obrázok 6: Prehľad parametrizácií v ramene OLAP v ukazovateli OS	43
Obrázok 7: Prehľad parametrizácií v ramene ŠT (v grafe označené ako TPC) v ukazovateli OS	43
Obrázok 8: Prehľad parametrizácií v ramene OLAP v ukazovateli PFS	44
Obrázok 9: Prehľad parametrizácií v ramene ŠT (v grafe označené ako TPC) v ukazovateli PFS	45
Obrázok 10: Prehľad parametrizácií krivky TTD v ramene OLAP	48
Obrázok 11: Prehľad parametrizácií krivky TTD v ramene ŠT	49

Použité skratky

aBC	Advanced breast cancer - pokročilý karcinóm prsníka
AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
AML	Acute myeloid leukemia - akútna myeloidná leukémia
BC	Breast cancer - karcinóm prsníka
BIC	Bayesian information criterion - Bayesianske informačné kritérium
BICR	Blinded Independent Central Review - zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie
BRCA	BRCA1/2 - gén zodpovedný za ochranu bunky pred rozvojom rakoviny
BSA	Body surface area - plocha povrchu tela
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
ChT	Chemoterapia
CI	Confidence Interval – interval spoľahlivosti
CT	Computed tomography - počítačová tomografia
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events - spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti
ČOS	Česká onkologická spoločnosť
DR	Držiteľ registrácie
DNA	Deoxyribonucleic Acid - deoxyribonukleová kyselina

eBC	Early breast cancer - včasný karcinóm prsníka
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
EORTC-QLQ-C30	Dotazník European Organization for Research and Treatment of Cancer - Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
ESMO	European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
ER	Estrogénový receptor
ESCAT	ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets - škála ESMO
ET	Endocrine therapy - hormonálna liečba
EUnetHTA	European Net of HTA Agencies - Európska sieť HTA agentúr
FER	Farmako-ekonomický rozbor
gBRCAm	Germline BRCA mutation - germinatívna (zárodočná/hereditárna) mutácia BRCA génu
HAS	La Haute Autorité de santé - Vysoký úrad pre zdravie (francúzska HTA agentúra)
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2 - ľudský receptor pre epidermálny rastový faktor 2
HR	Hazard ratio - pomer rizík
HR (+/-)	Hormonálne receptory (pozitívne/negatívne)
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotnickej technológie
i.v.	Intravenózna forma
ICUR	Incremental cost-utility ratio - pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
KM	Kaplan - Meier
laBC	Locally advanced breast cancer - lokálne pokročilý karcinóm prsníka
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison – nepriame porovnanie upravené párovaním
mBC	Metastatic breast cancer - metastatický karcinóm prsníka
MDS	Myelodysplastic Syndrome - myelodysplastický syndróm
MEA	Managed entry agreement - zmluva o podmienkach úhrady lieku
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MRI	Magnetic resonance imaging - magnetická rezonancia
MZ SR	Ministerstvo Zdravotníctva Slovenskej Republiky
NCCN	National Comprehensive Cancer Network – Národná (americká) sieť združujúca najdôležitejšie onkologické pracoviská
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	Network meta-analysis - sieťová metaanalýza
NNT	Number needed to treat - počet pacientov potrebných liečiť
NU	Nežiaduce účinky
OLAP	Olaparib
ONK	Onkológ
ORR	Objective Response Rate - Miera objektívnej odpovede
OS	Overall Survival - celkové prežívanie
OZ	Občianske združenie
p	p-value - p-hodnota
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase - poly-ADP-riboza polymeráza
PD	Progressed Disease - progresia ochorenia
PET CT	pozitronová emisná tomografia v kombinácii s CT
PFS	Progression-Free Survival - prežívanie do progresie
PR	Progesterónový receptor
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite

RCT	Randomised Controlled Trial - Randomizovaná kontrolovaná štúdia
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - Kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch
SPC	Summary of product characteristics - súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠT	Štandardná terapia
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
TNBC	Triple-negative breast cancer - trojnásobne negatívny karcinóm prsníka
TNM	Tumor, uzlina, metastáza, z angl. tumour, node, metastasis
TTD	Time to treatment discontinuation - čas do ukončenia liečby
VŠZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	World Health Organization - Svetová zdravotnícka organizácia
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	Zdravotná poisťovňa

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 Lynparza v indikácii v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým HER2 negatívnym karcinómom prsníka s prítomnosťou germinatívnych BRCA1/2 mutácií v 1. línii liečby, **pokiaľ** nebudú splnené nasledujúce podmienky:
 - **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na** maximálne ■ eur za balenie, čo zodpovedá ■% zľave z navrhovanej úhrady vo výške ■ eur a ■% zľave z oficiálnej úhrady v ZKL vo výške 2580,43 eur. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z..
 - **nebude upravené indikačné obmedzenie podľa nižšie uvedeného návrhu.**

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■% z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za liek Lynparza na úrovni ■ eur.

Navrhované indikačné obmedzenie (NIHO zmena zvýraznená):

„Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na liečbu ~~lokálne pokročilého alebo~~ metastatického karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov s výkonnostným stavom 0-1 podľa ECOG, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre ~~lokálne pokročilé alebo~~ metastázujúce ochorenie. **Pacienti v (neo)adjuvantnom režime, ktorý predchádzal progresii do súčasného štádia mali byť liečení antracyklínom a taxánom, ak takáto liečba bola pre pacientov vhodná.** U pacientov s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) by mala byť zaznamenaná aj progresia počas alebo po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe, alebo by mala byť u nich endokrinná liečba považovaná za nevhodnú. Táto liečba olaparibom sa poskytuje do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.“

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 (mBC) sa považuje za nevyliciteľný, pacientky sú liečené nekuratívou 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. Prítomnosť germinatívnych BRCA mutácií 1 alebo 2 (ďalej iba gBRCAm) výrazne zvyšuje riziko vzniku niektorých druhov rakoviny, vrátane rakoviny prsníka.
- **Liek Lynparza s obsahom liečiva olaparib (OLAP) preukázal v porovnaní so štandardnou terapiou (ŠT) v štúdií OlympiAD štatisticky a klinicky významný prínos v celkovom prežívaní (OS, z angl. overall survival) v podskupine v 1. línii liečby pacientov s HER2 negatívnym mBC s prítomnosťou gBRCAm. V celkovej populácii, ktorá zahŕňala pacientov v 1.-3. línii nebol prínos v OS štatisticky významný. OLAP v štúdií OlympiAD preukázal štatisticky významný prínos v prežívaní bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival) v celkovej populácii ako aj v subpopulácii v 1. línii liečby. ŠT v štúdií OlympiAD predstavuje jeden z liekov kapecitabín, eribulín a vinorelbín.**

Vo finálnej analýze OS (cut-off dát 09/2017) bol pre podskupinu v 1. línii mBC HR OLAP vs ŠT 0,51 ([95% CI; 0,29 - 0,90]; p = 0,02) a pre celkovú populáciu bol HR 0,90 ([95% CI; 0,66 - 1,23]; p = 0,5131). V najnovších výsledkoch exploratívnej analýzy s predĺženým sledovaním (extended follow up, cut-off dát 11/2019) prišlo k zhoršeniu HR v celkovej populácii aj v predmetnej podskupine voči výsledkom z finálnej analýzy (1. línia mBC HR=0,55; [95% CI; 0,33 - 0,95]; celková populácia HR=0,89; [95% CI; 0,67 - 1,18]). **Pre ukazovateľ PFS boli použité dáta z primárnej analýzy** (cut-off dát 12/2016). OLAP dosiahol v populácii v 1.línii mBC v ukazovateli PFS HR 0,56; 95% CI: 0,34 - 0,98; p < 0,001 a v celkovej populácii HR 0,58; [95% CI; 0,43 - 0,80]; p<0,001.

Odvodenie účinnosti OLAP v ukazovateli OS na základe výsledkov z exploratívnej analýzy subpopulácií je spojené s vysokou neistotou keďže v celkovej populácii nebol dosiahnutý štatisticky významný prínos a v sledovanej podskupine bola malá vzorka pacientov. Analýza podskupín bola síce vopred preddefinovaná, avšak bola plánovaná iba ako exploratívna, s cieľom potvrdiť výsledok v celkovej populácii. Prínos v OS v tejto podskupine v 1. línii liečby sme akceptovali vzhľadom na to, že v rámci hodnotenia nemeckého IQWIG bol dodaný test pre heterogenitu podskupín, v ktorom bolo preukázané, že líniovosť liečby je štatisticky významný modifikátor účinnosti liečby. **Ďalším zdrojom neistoty v hodnotení je nepoužitie najnovších výsledkov OS z predĺženého sledovania.** DR v modeli nákladovej efektívnosti používa dáta k OS z finálnej analýzy, pričom sú dostupné aj zrelšie výsledky z exploratívnej analýzy s predĺženým sledovaním. Tieto výsledky sú však spojené s neistotou, keďže nie všetci pacienti súhlasili s participáciou na predĺženom sledovaní a ich podiel medzi ramenami nebol vyvážený. IQWIG z týchto dôvodov akceptoval použitie menej zrelej dát z finálnej plánovanej analýzy.

Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá, väčšina nežiaducich udalostí mala charakter miernej alebo strednej závažnosti (CTCAE stupňa 1 alebo 2), ktoré si nevyžadovali ukončenie liečby.

- **NIHO odporúča upraviť indikačné obmedzenie v dvoch aspektoch. Prvým je vypustenie populácie s lokálne pokročilým BC, keďže takíto pacienti neboli zahrnutí v podkladovej štúdií OlympiAD.** Druhým je úprava podmienky o predliečení antracyklínom/taxánom, ktorá v navrhovanom znení obsahovala nejasnosti.
- **OLAP pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V pôvodnom nastavení modelu držiteľa registrácie dosiahol OLAP voči ŠT ICUR na úrovni ■■■ eur/QALY, pričom prahová hodnota je 54 326 eur/QALY. Požadovaná úhrada predstavuje ■■■% zľavu voči oficiálnej úhrade v ZKL vo výške 2 580,43 eur. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. Podľa NIHO nastavenia OLAP dosahuje ICUR voči ŠT vo výške **91,5-tisíc eur/QALY** pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur/QALY, preto nie je nákladovo-efektívny. **OLAP voči ŠT pridáva ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch ■■■-tisíc eur.**

Aby bol liek Lynparza nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie 56x150mg môže byť maximálne vo výške ■■■ eur čo predstavuje zľavu ■■■% oproti oficiálnej úhrade v ZKL vo výške 2 580,43 eur, respektíve zľavu ■■■% oproti požadovanej úhrade ■■■ eur.

DR v základnom nastavení modelu nezapočítava náklady na OLAP od ■■■ týždňa, pričom explicitne neuviedol zámer hradiť OLAP na vlastné náklady, preto sme nastavenie neakceptovali. V prípade, že by v MEA bola dohodnutá podmienka, aby DR hradil liek od ■■■ týždňa, výsledný ICUR voči ŠT by bol na úrovni ■■■eur/QALY. V takomto prípade by bola potrebná na dosiahnutie nákladovej efektívnosti zľava ■■■% oproti oficiálnej úhrade v ZKL vo výške 2580,43 eur, resp zľava ■■■% oproti požadovanej úhrade ■■■. **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.** Táto neistota vyplýva z viacerých dôvodov, najmä z dôvodov použitia dát o účinnosti z podskupiny s nízkym počtom pacientov a z dôvodu nepoužitia najnovších dostupných dát. Vzhľadom na túto neistotu odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■% z nákladovo-efektívnej úhrady podľa NIHO, čo znamená maximálnu výšku UZP za liek Lynparza vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■% voči oficiálnej úhrade v ZKL, respektíve zľavu ■■■% oproti požadovanej úhrade ■■■ eur.

- Odhadujeme sumárnu úhradu z VZP za liek Lynparza v tretí rok vo výške ■■■ mil. eur a čistý dopad vo výške ■■■ mil. eur za predpokladu, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.. Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO (aj s dodatočnou zľavou z dôvodu neistoty) odhadujeme sumárnu úhradu z VZP za liek Lynparza v tretí rok od zmeny charakteristík ref. skupiny vo výške ■■■ mil. eur a čistý dopad vo výške ■■■ mil. eur.

Odhadované dopady na rozpočet sa týkajú iba liečby dospelých pacientov s metastatickým, HER2 negatívnym karcinómom prsníka s gBRCA mutáciami u pacientov v 1. línii liečby. Odhady sú spojené so strednou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov a vývoja penetrácie lieku Lynparza.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	31.10.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	1.11.2022
Zverejnenie projektového protokolu	21.02.2023
Prerušenie konania č. 1	08.02.2023 – 07.03.2023 (Dňa 07.02.2023 bola zverejnená výzva na opravu č. 1 na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 07.03.2023)
Prerušenie konania č. 2	22.03.2023 – 20.04.2023 (Dňa 21.03.2023 bola zverejnená výzva na opravu č. 2 na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 20.04.2023)
Prerušenie konania č. 3	05.05.2023 – 02.06.2023 (Dňa 04.05.2023 bola zverejnená výzva na opravu č. 3 na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 02.06.2023)
Vydanie odporúčania	05.06.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí ľudia s lokálne pokročilým alebo metastatickým HER2-negatívnym karcinómom prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2. • MKCH-10¹: C50.- • MeSH²: Breast Neoplasms <p>Populácia podľa EMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lynparza v monoterapii na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického HER2-negatívneho karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2. Pacienti by mali byť predtým liečení antracyklínom a taxánom v (neo)adjuvantnej alebo metastatickej liečbe ak pacienti boli vhodní na túto liečbu. U pacientov s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory by mala byť zaznamenaná aj progresia počas alebo po predchádzajúcej endokrinatej liečbe, alebo by mala byť u nich endokrinná liečba považovaná za nevhodnú. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí ľudia s HER2-negatívnym lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, s výkonnostným stavom ECOG 0-1, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé/metastázujúce ochorenie. • Pacienti s (neo)adjuvantným alebo metastatickým ochorením majú byť predtým liečení antracyklínom a taxánom, ak je takáto liečba pre pacientov vhodná. • U pacientov s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) by mala byť zaznamenaná aj progresia počas alebo po predchádzajúcej endokrinatej liečbe, alebo by mala byť u nich endokrinná liečba považovaná za nevhodnú. • Liečba je hradená do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr. • Hradená liečba je podmienená predchádzajúcim súhlasom zdravotnej poisťovne. • Bez návrhu preskripcného obmedzenia.
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Olaparib je silný inhibítor enzýmov ľudskej poly (ADP-ribózo) polymerázy (PARP-1, PARP-2 a PARP-3). Preukázalo sa, že inhibuje rast vybraných línii nádorových buniek in vitro a rast nádorov in vivo, buď ako samostatná liečba alebo v kombinácii so zavedenými chemoterapiami. • Olaparib sa užíva v dávke 300 mg 2x denne po dobu 1 roka alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

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

	<ul style="list-style-type: none"> Zvládnutie nežiaducich reakcií môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby alebo zníženie dávky. Dávka olaparibu sa môže v zmysle Súhrnnej charakteristiky lieku (SPC) znížiť na 250 mg 2x denne pri prvom znížení a 200 mg 2x denne pri druhom znížení. DR žiada o kategorizáciu liečiva v monoterapii. <p>MeSH: olaparib</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> Kapecitabín je indikovaný ako monoterapia pacientom s lokálne rozvinutým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní taxánov a antracyklínov alebo pacientom, u ktorých nie je indikovaná ďalšia liečba antracyklínom a bol zaradený do ZKL 10/2013. Vinorelbín je indikovaný na liečbu karcinómu prsníka v monoterapii alebo v kombinácii s inými liečivami, a bol zaradený do ZKL 04/2020. <p>MeSH: capecitabine, vinorelbine</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie) ORR (objective response rate; miera objektívnej odpovede) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> HRQoL merané cez EORTC QLQ-C30³.
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events) Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events). <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ol style="list-style-type: none"> Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2. <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p>

³ EORCT-QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer).

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

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 klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 15.2.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od IQWiG.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 15.2.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované dvomi hodnotiteľmi (ZVK, KK) a kontrolované dvomi vedúcimi príslušných častí (MP, DK). Hodnotenie kvality klinickej štúdie bolo prebrané z IQWiG.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 21.2.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (21.2.2023) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti. Vstup do hodnotenia poskytol jeden klinický odborník. Celé znenie vstupu je uvedené v časti Prílohy.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 21.2.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 3 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, NIE RAKOVINE). Do hodnotenia sa zapojila patientska organizácia OZ Amazonky. Celé znenie vstupu je uvedené v časti Prílohy.

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 SR. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

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

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

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

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

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

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

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začíerňovanie 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?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002) [1, 2]

Karcinóm prsníka (ďalej len BC, z angl. breast cancer,) patrí medzi najčastejšie diagnostikované zhubné ochorenia žien na Slovensku a druhé najčastejšie diagnostikované zhubné ochorenie v celej populácii. Karcinóm prsníka u žien je najčastejšou príčinou úmrtí spojených s rakovinou [3].

BC je zhubný karcinóm, ktorý vzniká z 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).

Rast nádoru môže byť stimulovaný nadmernou expresiou receptorov, ktoré zachytávajú hormóny estrogén (ER; estrogénový receptor) a progesterón (PR; progesterónový receptor) alebo HER2 proteín (human epidermal growth factor receptor 2), ktorý sa podieľa na raste rakovinových buniek. HER2-negatívny (HER2-) je podtyp BC charakteristický rakovinovými bunkami, ktoré majú na svojom povrchu malé množstvo alebo žiadny HER2 proteín. V dôsledku malého množstva proteínu HER2 tieto bunky môžu rásť pomalšie a je menej pravdepodobné, že sa vrátia alebo sa rozšíria do iných častí tela ako rakovinové bunky, ktoré majú na svojom povrchu veľké množstvo HER2 [4].

- HER2- BC v závislosti od hormonálneho statusu sa delí na podtypy BC: **HR+/HER2- (luminálny podtyp A)** – charakteristický expresiou HR – estrogénového receptora (ER) alebo progesterónového receptora (PR), a je bez expresie HER2
- **ER+ (luminálny podtyp B)** – charakteristický expresiou ER, môže sa ďalej deliť na HER2- a HER2+ BC
- **HR-/HER2- (triple-negatívny podtyp, angl. triple negative breast cancer, TNBC)** – charakterizovaný absentujúcou expresiou HR (t.j. ER aj PR) a HER2.

Najrozšírenejším podtypom je práve **luminálny podtyp A** (72,6 %), nasleduje **TNBC** (11,3 %) a **luminálny podtyp B** (11,2 %) [5]. Prevažná väčšina všetkých BC, 70-80% je HR+ BC [6]. TNBC je signifikantne agresívnejší ako iné molekulárne podtypy.

BRCA1 a BRCA2 sú tumor supresorové gény, ktoré produkujú proteíny, ktoré pomáhajú opraviť poškodenú DNA. Pacientky so zárodočnou (t.j. germinatívnu) mutáciou génov BRCA1 a BRCA2 nemajú tento opravný mechanizmus, preto majú zvýšené riziko niektorých druhov rakoviny. Približne 5 % karcinómov prsníka a až 25 % prípadov familiárnych karcinómov prsníka je spôsobených BRCA1/2 mutáciou.

Pokročilý karcinóm prsníka (advanced breast cancer, aBC) zahŕňa lokálne pokročilý karcinóm prsníka (locally advanced breast cancer, laBC) s neoperovateľným nádorom (neresekovateľný laBC) a metastatický karcinóm prsníka (metastatic breast cancer, mBC). ABC je nevyliciteľné ochorenie, ale chronicky liečiteľné s mediánom celkového prežívania (overall survival, OS) približne 3 roky [7]. Pri laBC je 5-ročné prežívanie pacientiek 86,1 %, pri metastatickom BC (IV. štádium) je 5-ročné prežívanie iba 30 % [8]. Takmer vždy je hlavnou príčinou úmrtia metastatický rozsev. De novo metastatická choroba a rekurentná metastatická choroba sa môžu líšiť biologicky. Rekurentné ochorenie býva zvyčajne agresívnejšie a ťažšie liečebne ovplyvniteľné. Predmetom tohto hodnotenia je aBC alebo mBC s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2-negatívny, ktorý môže byť HR+ alebo HR- (TNBC).

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1, 2]

Karcinóm prsníka sa vyskytuje najmä u žien, zo všetkých novo-diagnostikovaných prípadov karcinómu prsníka predstavujú 1% muži. Postihuje najmä ženy po 50 roku života. Pacienti s príbuzným prvého stupňa (rodič, súrodenec alebo dieťa) s BC majú dvojnásobne vyššie riziko vzniku BC oproti pacientom bez takejto anamnézy. Riziko sa zvyšuje trojnásobne, ak príbuznej bol diagnostikovaný BC pred menopauzou.

Pacienti, ktorí zdedili škodlivý variant BRCA1 a/alebo BRCA2, majú riziko vývinu rakoviny v mladšom veku. Žena, nositeľka BRCA1 mutácie má 65-95 % celoživotné riziko karcinómu prsníka, a viac než 90 % dedičných karcinómov prsníka a vaječníkov sa pripisuje mutácii v BRCA1 alebo BRCA2. Riziko stúpa s vekom a v 70-80 rokoch je toto riziko až 70% oproti ženám v bežnej populácii bez mutácie kde je 10%.

Rizikové sú aj reprodukčné faktory ako neskorá menopauza a prvé tehotenstvo v neskoršom veku (>35 rokov). Medzi ďalšie faktory patrí vysoká postava, benígne ochorenie prsníku, denzné tkanivo prsníku, vyššia hladina endogénnych estrogénov, hormonálna terapia, obezita u žien po menopauze, zvýšená konzumácia alkoholu, a fajčenie. Medzi protektívne faktory sa zaraďujú fyzická aktivita, kojenie, rodičovstvo, či regulácia hmotnosti v menopauze [9].

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 [10]. Ďalšie symptómy pacientov s karcinómom prsníka sú [2]:

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

ABC v poslednom štádiu 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 [11]:

- 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 vždy predstavuje enormnú nielen fyzickú, ale aj psychickú záťaž na pacienta a jeho blízkych. Kvalitu života onkologických pacientov jednoznačne ovplyvňuje strach zo smrti alebo relapsu ochorenia. Navyše, pri pacientkach trpiacich karcinómom prsníka je špecifickým následkom liečby strata alebo deformácia prsníka, symbolu ženskosti, ktorá má výrazný dopad na sebavedomie ženy z dôvodu osobného pocitu zníženej fyzickej príťažlivosti, čo následne môže ovplyvniť nadväzovanie známostí, či sexuálny život. S pocitom menejcnosti a neustálym strachom sa potom spája vyvinutie depresie, úzkosti, poruchy spánku, či znížený apetít [12].

OZ Amazonky uvádza, že pacientkam sa po diagnostikovaní väčšinou zmenil život od základov. Mnohé pacientky s BRCA mutáciami ochorejú v mladom veku často aj pred 30tkou. OZ Amazonky zároveň uvádza, že viaceré pacientky mali potrebu vyhľadať odborníka-psychológa, psychoterapeuta, psychiatra. Tiež aj odborníkov v sociálnej oblasti (pracovné zaradenie), mediátorov, alebo zdravotných pracovníkov, ako sú fyzioterapeuti, prípadne špecialisti (lekári), ktorí riešia následky vedľajších účinkov liečby (neuroológ, ortopéd, kardiológ). Väčšina pacientiek udáva dlhodobú únavu, v závislosti od stavu ochorenia, ale aj typu liečby. Niektoré pacientky sú dlhodobo PN, na invalidnom dôchodku, iné pracujú na skrátenej úväzok, časť pacientiek ostalo vykonávať pracovné aktivity ako pred ochorením, aj keď sa u nich prejavuje výrazná únava, práca a normálne fungovanie v bežnom živote pre nich predstavuje určitú formu odpútania sa od ochorenia.

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [9, 13, 14]

Medzi prvé klinické vyšetrenia patrí prehmatanie prsníkov a blízkych lymfatických uzlín. Diagnostika BC ďalej zahŕňa klinické vyšetrenie, zobrazovacie vyšetrenia (ultrazvuk/mamografia/magnetická rezonancia) a biopsiu a laboratórne vyšetrenia pre potvrdenie diagnózy.

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

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

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

Ďalšie terapeuticky relevantné biomarkery, ktoré sa majú hodnotiť ako súčasť rutinej klinickej praxe, zahŕňajú: stav zárodočnej BRCA1/2 mutácie (gBRCAm) v HER2-negatívnom mBC, PD-L1 stav pri triple-negatívnom karcinóme prsníka (TNBC) a fosfatidylinozitol-4,5- bisfosfát 3-kinázová katalytická podjednotka alfa (PIK3CA) v ER/PgR- pozitívnom, HER2-negatívnom mBC [I, A; Skóre ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT): I-A]. Genómový profil a ďalšie diagnostické testy [napr. na nádorovom tkanive alebo cirkulujúcej nádorovej DNA (ctDNA)] by sa mali vykonávať ako súčasť bežnej klinickej praxe len vtedy, ak výsledok zmení liečebný prístup podľa stupnice ESCAT, alebo ak má pacient prístup k príslušným klinickým skúškam [V, B].

Pri mBC sa podľa odporúčaní ESMO vykonáva aj zobrazovacie vyšetrenie určujúce rozsah ochorenia (metastáz), ktoré zahŕňa počítačovú tomografiu (CT) hrudníka a brucha a kostnú scintigrafiu [II, A]. U symptomatických

pacientov by sa malo vždy vykonať zobrazovanie mozgu, najlepšie pomocou MRI [II, B] pre potvrdenie prítomnosti metastáz. Toto vyšetrenie nie je potrebné vykonávať u všetkých asymptomatických pacientov pri počiatočnej diagnóze mBC alebo počas monitorovania ochorenia [14].

OZ Amazonky uvádzajú, že ochorenie v SR diagnostikuje odborný lekár-mamológ, klinický onkológ, klinický genetik po predchádzajúcom gynekologickom vyšetrení (ultrazvuk, mamografia, mri, biopsia, CT, niekedy PET CT). Dĺžka od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy je rôzna v závislosti od toho ako rýchlo sa pacientka snaží problém riešiť, aká je pacientka uvedomelá, ako aj od možných voľných termínov a lokality kde pacientka na Slovensku žije. Vo väčších mestách, kde sú špecializované onkologické zariadenia a pacientky sú vzdelanejšie a uvedomejšie je to väčšinou rýchlejšie. Doba sa pohybuje od cca 1 mesiaca po niekoľko mesiacov až roky. Pri potvrdení germinatívnych mutácií BRCA 1 alebo BRCA2 genetické vyšetrenie trvá od niekoľkých týždňov až po niekoľko mesiacov. Bol zaznamenaný prípad, ktorý trval viac ako rok.

Liečba pacienta (A0025)

O liečbe lekár rozhoduje predovšetkým na základe stavu pacientky, veľkosti nádoru a preferencií pacientky. V (neo)adjuvantnom a v lokálne pokročilom alebo metastatickom režime sa používa **systemová terapia** – hormonálna terapia (ang. endocrine therapy, ET), chemoterapia (ChT) a **cielená liečba**. V niektorých prípadoch sa môže odporučiť kombinácia týchto liečebných postupov.

Faktory ovplyvňujúce výber liečby u pacientov s aBC sú expresia HR a HER2, ďalej je to prítomnosť zárodočných mutácií BRCA, prítomnosť mutácie PIK3CA v HR+ aBC a expresia PD-L1 v triple negatívnom karcinóme prsníka (TNBC). Do úvahy sa berú predchádzajúce terapie a ich toxicita, prežívania bez prejavov ochorenia (DFS), nádorová záťaž (definovaná ako počet a lokalizácia metastáz), biologický vek, výkonnostný stav, komorbidity (vrátane orgánových dysfunkcií), menopauzálny status (pre endokrinnú terapiu), potreba rýchlej kontroly choroby/symptómov, sociálno-ekonomické a psychologické faktory, dostupné terapie v krajine pacienta a preferencie pacienta [15]. Na tomto odporúčaní sa zhodlo 95% odborníkov v rámci 5. medzinárodnej konferencie o konsenze v liečbe pokročilého karcinómu prsníka (The 5th International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer, ABC5) [16]. ESMO odporúčania pre liečbu pacientok s HR+/HER2- aBC (Obrázok 1) a TNBC (Obrázok 2) sú znázornené na obrázku nižšie.

Medzinárodné odporúčania

ESMO [14], NCCN odporúča [17]:

- Systemová (cytostatická) liečba

V súčasnosti je preferovaná sekvenčná monoterapia pred kombinovanou chemoterapiou. Kombinácia chemoterapeutík je spojená s vyššou liečebnou odpoveďou, s dlhšou dobou do progresie ochorenia, ale s vyšším výskytom nežiaducich účinkov. Zároveň má minimálny vplyv na celkové prežívanie pacientiek. Kombináciu chemoterapeutík je opodstatnené indikovať v situáciách, keď je potrebné rýchle zredukovať rozsah ochorenia v dôsledku výrazných klinických symptómov, poprípade pri veľmi rýchlej progresii ochorenia.

HR+/HER2- ABC pacienti: Podľa odporúčaní ESMO je inhibítor CDK4/6 v kombinácii s ET štandardnou terapiou prvej línie pre pacientov s ER-pozitívnym, HER2-negatívnym mBC [I, A ; ESMO-MCBS v1.1 skóre: 3-5]. Monoterapia inhibítorom PARP (olaparib alebo talazoparib) by sa mala zvážiť u pacientov so zárodočnými patogénnymi mutáciami BRCA1/2 [I, A; ESMO-MCBS v1.1 skóre: 4; Skóre ESCAT: I-A]. Výber liečby v druhej línii liečby (ChT verzus ďalšia ET) by mal byť založený na agresivite ochorenia, rozsahu a funkcii orgánov a mal by sa zvážiť súvisiaci profil toxicity. U pacientov s hroziacim zlyhaním orgánov je preferovanou možnosťou ChT pred ET. U pacientov s nádormi, ktoré sú endokrinne rezistentné, je potrebné zvážiť ChT. Sekvenčná mono-ChT je všeobecne preferovaná pred kombinovanými stratégiami, pričom odporúčané sú antracyklíny, taxány, kapecitabín, eribulín, vinorelbín u pred tým neliečených pacientov. U pacientov pred tým predliečených antracyklínom, taxánom sa odporúča kapecitabín, eribulín, vinorelbín. ChT má vo všeobecnosti pokračovať až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity (okrem antracyklínov, kde je potrebné vziať do úvahy kumulatívny limit) (vid. Obrázok 1). Podľa súčasných ESMO odporúčaní však optimálna postupnosť terapie pri mBC nebola stanovená a dostupné možnosti by sa mali prediskutovať s pacientom [I, A] [14, 16].

TNBC (HR-/HER2- ABC) pacienti: Pre väčšinu TNBC zostáva ChT štandardnou liečbou. Chýbajú však špecifické údaje týkajúce sa mTNBC (metastatický TNBC) pacientov liečených historickými, ale stále relevantnými ChT. V rámci

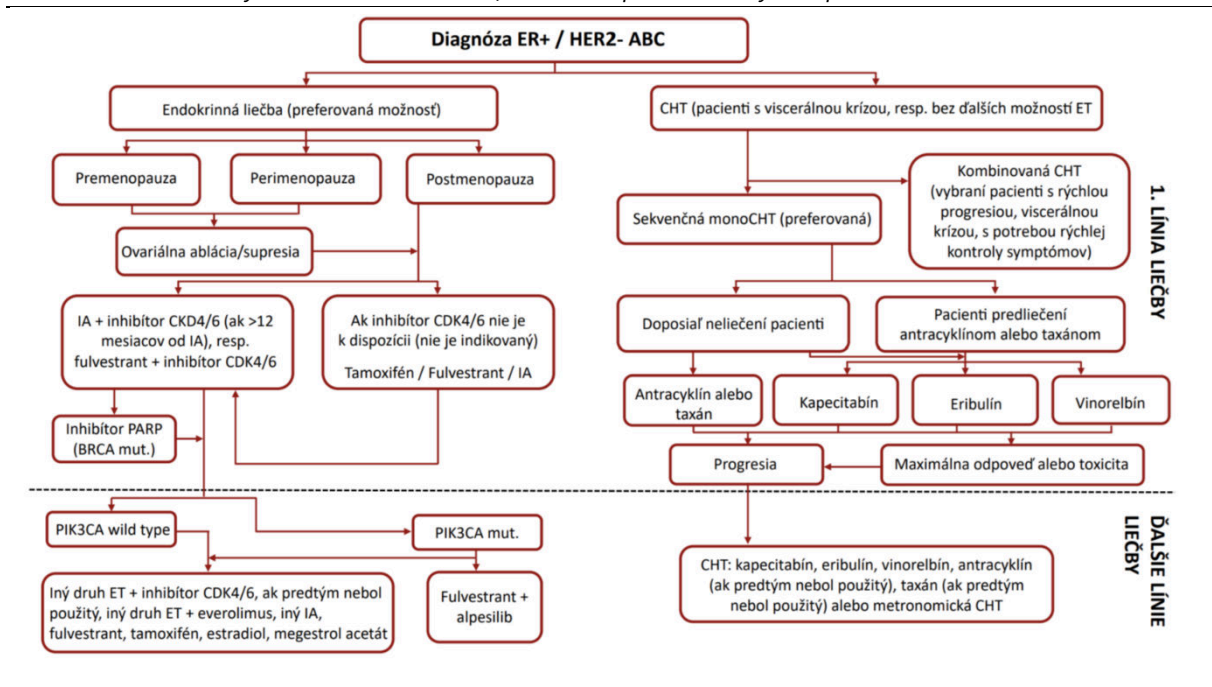
optimalizácie riadenia liečby pacienta s TNBC sa v prvom rade stanovuje pozitivita nádoru pre PD-L1 a gBRCAm biomarkery. U pacientov s potvrdenou gBRCA1/2, ktorí sú PD-L1 negatívny sú podľa aktuálnych ESMO odporúčaní preferované možnosti olaparib alebo talazoparib [I, A; ESMO-MCBS v1.1 skóre: 4; ESCAT skóre: I-A] alebo sekvenčná mono-ChT, pričom ak nie sú dostupné PARP inhibítory preferuje sa chemoterapia karboplatinou [II, A] pred použitím chemoterapie na báze antracyklínov a taxánov. U pacientov, ktorí boli pred tým predliečení antracyklínom a taxánom sa odporúča ChT eribulínom, kapecitabínom, vinorelbínom a karboplatinou (viď. Obrázok 2).

- Cílená (biologická) liečba

HR+/HER2- aBC pacienti: Podľa ESO-ESMO z roku 2021 odporúčaní pre liečbu HR+, HER2- ABC bola preferovanou iniciálnou možnosťou liečby sekvencia endokrinné terapie samostatne alebo v kombinácii s cieľovou terapiou, a to aj v prípade viscerálneho ochorenia, ak nedôjde k viscerálnej kríze. Ak u týchto pacientok bola následne potvrdená zárodočná mutácia BRCA1/2 sú odporúčanou liečbou u tohto typu pacientok ako podľa európskych (ESMO [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT score: I-A]) [14], tak aj amerických onkologických odporúčaní (NCCN) PARP inhibítory (olaparib a talazoparib) [17].

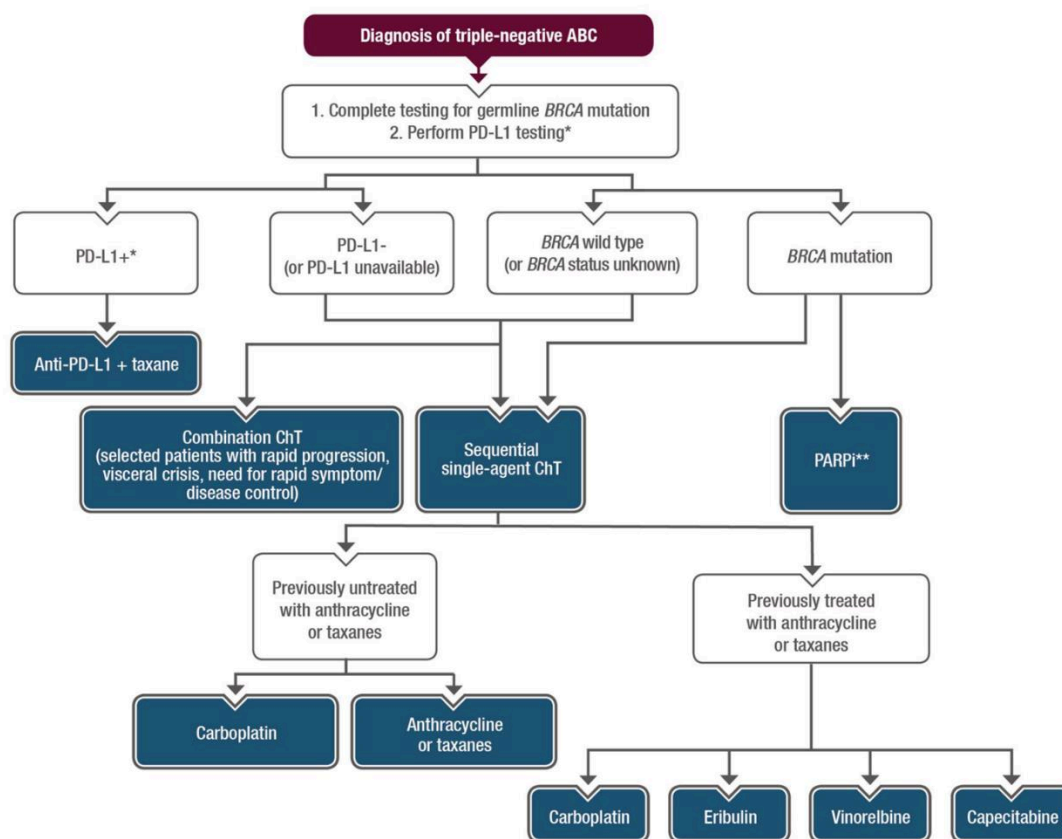
TNBC (HR-/HER2- aBC) pacienti: V rámci ESMO odporúčaní sa skoro 80 % odborníkov zhodlo na doporučení používania PARP inhibitorov (olaparib a talazoparib) u pacientov s potvrdenou zárodočnou mutáciou BRCA1/2, ktorí mali diagnostikovaný triple negatívny karcinóm prsníka, ako aj u pacientov po predchádzajúcej liečbe antracyklínmi a taxánmi, ktorí boli rezistentní voči hormonálnej terapii [14].

Obrázok 1: Schematicky znázornená liečba HR+, HER2- aBC podľa súčasných odporúčaní ESO-ESMO aBC 5.



Zdroj: [1]

Obrázok 2: Schematicky znázornená liečba TNBC podľa súčasných odporúčaní ESO-ESMO aBC 5.



Zdroj: [16]

Klinická prax na Slovensku

Na Slovensku nie je vytvorený štandardný diagnosticko-terapeutický postup pre predmetné ochorenie, preto sa používajú postupy ESMO.

V súčasnosti na slovenskom trhu nie je dostupný v liečbe karcinómu prsníka žiadny PARP inhibítor.

Odborník A sa vyjadril, že na SR neexistujú národné štandardné postupy na liečbu pacientov s mBC a v súčasnosti sa preto aplikujú smernice (guideliny) ESMO a NCCN. V súčasnosti sa v SR v bežnej klinickej praxi ako intervencia používajú predovšetkým viaceré režimy chemoterapie, imunoterapia zriedka. Odborník A ako následnú liečbu uvádza predovšetkým chemoterapiu.

OZ Amazonky uvádzajú, že pacienti počas liečby a po liečbe chodia na vyšetrenia ku klinickému onkológovi, a to každé 3 mesiace po liečbe, neskôr každých 6 mesiacov, prípadne každý 1 rok v závislosti od typu nádoru. Počas aktívnej liečby či už adjuvantnej chemoterapie, alebo v metastatickom štádiu chodia pacienti na kontroly väčšinou keď sa liečba podáva (od každé 3 týždne po každé 3 mesiace v závislosti od liečby). Vždy pred liečbou pacienti podstúpia odbory krvi, prípadne iné vyšetrenia (EKG a pod.). Na rádio-diagnostické vyšetrenie pacienti chodia tiež rôzne, od každé 3 mesiace po každý 1 rok a viac. V prípade pozitívnej rodinnej anamnézy alebo diagnostiky v mladom veku je pacientka/pacient odoslaný na genetické vyšetrenie, ktorým je potvrdená alebo vyvrátená genetická predispozícia na dané ochorenie, napríklad ako je to v prípade BRCA1/2 mutácií.

3.2. Opis a vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
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?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Nemecku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie (B0001)

Olaparib [1, 18]

Olaparib (OLAP) je silný inhibítor enzýmov ľudskej poly (ADP-ribózo) polymerázy (PARP-1, PARP-2 a PARP-3). Preukázalo sa, že inhibuje rast vybraných línii nádorových buniek in vitro a rast nádorov in vivo, buď ako samostatná liečba alebo v kombinácii so zavedenými chemoterapiami.

Na Slovensku DR požaduje o rozšírenie indikačného obmedzenia pre silu tabliet 150 mg (balenie 56x150 mg). 100 mg tablety na Slovensku nie sú dostupné, ani DR nežiada o ich kategorizáciu.

Podľa SPC je odporúčaná dávka Lynparzy v monoterapii 300 mg (2x 150 mg tableta) užívaných 2x denne. Na zníženie dávky je podľa SPC k dispozícii 100 mg tableta. OLAP sa má v predmetnej indikácii užívať do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity.

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [19]

Liek Lynparza bol registrovaný v EMA v 12/2014 v indikácii: „monoterapia na udržiavaciu liečbu rekurentného, s vysokým gradingom, epitelového serózneho karcinómu vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu citlivého na platínu u dospelých pacientok s mutáciou génu BRCA (germinatívnu a/alebo somatickou), ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na chemoterapiu na báze platiny.“

Neskôr bola indikácia rozšírená o ďalšie a to:

- **Karcinóm ovárií:**
 - Lynparza je indikovaná ako monoterapia na udržiavaciu liečbu pokročilého (FIGO štádia III a IV) epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, s mutáciou BRCA1/2 (germinatívnu a/alebo somatickou) u dospelých pacientok, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na ukončenú chemoterapiu prvej línie na báze platiny.
 - Lynparza je v kombinácii s bevacizumabom indikovaná na: udržiavaciu liečbu pokročilého (FIGO štádia III a IV) epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, u dospelých pacientok, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na ukončenú chemoterapiu prvej línie na báze platiny v kombinácii s bevacizumabom, a ktorých nádor sa spája s pozitívnym nálezom deficiencie homolognej rekombinácie (homologous recombination deficiency, HRD) definovaným buď mutáciou BRCA1/2 a/alebo genómovou nestabilitou.
- **Karcinóm prsníka - Lynparza je indikovaná ako:**
 - monoterapia alebo v kombinácii s endokrinnou terapiou na adjuvantnú liečbu vysokorizikového karcinómu prsníka v skorom štádiu s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov, ktorí boli predtým liečení neoadjuvantnou alebo adjuvantnou chemoterapiou

- monoterapia na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov. Pacienti s (neo)adjuvantným alebo metastatickým ochorením majú byť predtým liečení antracyklínom a taxánom, ak je takáto liečba pre pacientov vhodná (pozri časť 5.1). U pacientov s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) by mala byť zaznamenaná aj progresia počas alebo po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe, alebo by mala byť u nich endokrinná liečba považovaná za nevhodnú.
- **Adenokarcinóm pankreasu** - Lynparza je indikovaná ako monoterapia na udržiavaciu liečbu metastatického adenokarcinómu pankreasu s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2 u dospelých pacientov, u ktorých nedošlo k progresii ochorenia minimálne počas 16 týždňov liečby platinou v rámci chemoterapeutického režimu prvej línie.
- **Karcinóm prostaty** - Lynparza je indikovaná ako monoterapia na liečbu metastatického, kastračne rezistentného karcinómu prostaty s mutáciami BRCA1/2 (germinatívnymi a/alebo somatickými) u dospelých pacientov, ktorých došlo k progresii ochorenia po predchádzajúcej terapii zahŕňajúcej novú hormonálnu liečbu.

V čase prvej registrácie bola Lynparza dostupná iba vo forme 50 mg kapsúl, neskôr boli registrované aj tablety 100 mg a 150 mg.

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [1]

Na Slovensku je už v súčasnosti liek Lynparza hradený v jednej indikácii (viac nižšie). DR v žiadosti o zmenu charakteristík referenčnej skupiny žiada o rozšírenie indikačného obmedzenia o 3 indikácie. Predmetom tohto hodnotenia je indikácia:

„Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov s výkonnostným stavom 0-1 podľa ECOG, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé alebo metastázujúce ochorenie. Pacienti s (neo)adjuvantným alebo metastatickým ochorením majú byť predtým liečení antracyklínom a taxánom, ak je takáto liečba pre pacientov vhodná. U pacientov s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) by mala byť zaznamenaná aj progresia počas alebo po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe, alebo by mala byť u nich endokrinná liečba považovaná za nevhodnú. Táto liečba olaparibom sa poskytuje do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.“

Navrhovaná indikácia je užšia ako bola schválená v EMA, nakoľko EMA liečbu nešpecifikuje pre pacientov vo výkonnostnom stave ECOG 0-1, ako aj pre pacientov, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé alebo metastázujúce ochorenie.

DR v žiadosti nenavrhuje žiadne preskripčné obmedzenie, avšak v súčasnosti je pre hradenú indikáciu platné preskripčné obmedzenie na lekára, ktorý poskytuje zdravotnú starostlivosť v špecializačnom odbore klinická alebo radiačná onkológia alebo subspecializačnom odbore pediatrika hematológia a onkológia, onkológia v gynekológii, onkológia v chirurgii, detská onkológia, onkológia vo vnútornom lekárstve a neurologická onkológia.

3.2.4. Komparátory (B0001)

Na základe odporúčaných postupov ESMO za relevantného komparátora považujeme chemoterapiu, ktorá vychádza z týchto štandardov, pričom preferovaná je monoterapia nad kombinovanými liečebnými režimami [14]. Z dôvodu požadovanej indikácie predloženej DR týkajúcej sa pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým BC, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie, a spĺňajú nasledujúce kritériá:

- Pacienti s (neo)adjuvantným alebo metastatickým ochorením majú byť predtým liečení antracyklínom a taxánom, ak je takáto liečba pre pacientov vhodná.
- U pacientov s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) by mala byť zaznamenaná aj progresia počas alebo po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe, alebo by mala byť u nich endokrinná liečba považovaná za nevhodnú.

za relevantné komparátory považujeme kapecitabín a vinorelbín.

Odôvodnenie NIHO:

Podmienky indikačného obmedzenia, ktoré DR žiada vychádzajú zo štúdie OlympiAD a sú v zhode s inklúznymi kritériami pre vstup pacientov do štúdie, čím umožňujú reálne zhodnotenie klinického prínosu predmetnej liečby pre takto úzko špecifikovanú populáciu pacientov. Zároveň všetky tri lieky sú u nás kategorizované a hrazené z VZP. Podotýkame však, že eribulín je v rámci platného SPC indikovaný až po minimálne jednom predchádzajúcom chemoterapeutickom režime pre pokročilé ochorenie, t.j. až v následnej línii chemoterapie metastatického BC.

Kapecitabín [20]

Kapecitabín je podľa platného SPC indikovaný ako monoterapia pacientom s lokálne rozvinutým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní taxánov a antracyklínov alebo pacientom, u ktorých nie je indikovaná ďalšia liečba antracyklínom.

Vinorelbín [21]

Vinorelbín je podľa platného SPC indikovaný na liečbu karcinómu prsníka v monoterapii alebo v kombinácii s inými liečivami.

Za relevantný komparátor nepovažujeme eribulín, ktorý je v SR kategorizovaný a hrazený z VZP až v 3. línii liečby mBC. Hradená liečba sa môže indikovať iba dospelým pacientom s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka s progresiou po predchádzajúcej liečbe v najmenej v dvoch chemoterapeutických režimoch, indikovaných na pokročilé alebo metastatické ochorenie. Predchádzajúca liečba musí zahŕňať antracyklín alebo taxán a kapecitabín, s výnimkou pacientov, u ktorých boli tieto terapie kontraindikované [22, 23].

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu pre túto indikáciu za balenie 56x150mg vo výške ■■■ eur čo predstavuje zľavu ■■■% oproti oficiálnej úhrade v ZKL. Oficiálna úhrada podľa ZKL 02/2023 za liek Lynparza balenie 56x150mg je 2580,43 eur.

Úhrada v Anglicku, Nemecku a v Českej republike:

- NICE úhradu Lynparzy v rovnakej/podobnej indikácii nehodnotil. DR nepredložil návrh na posúdenie z dôvodu, že nepredpokladá nákladovú efektívnosť liečby v predmetnej indikácii [24].
- Podľa IQWiGu je klinický prínos OLAP voči ŠT stredne veľký na základe strednej kvality dôkazu v indikácii *monoterapia u dospelých pacientov so zárodočnou mutáciou BRCA1/2, ktorí majú HER2-negatívny lokálne pokročilý/metastatický karcinóm prsníka*, pre podskupinu pacientov, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé alebo metastázujúce ochorenie; t.j. pre skupinu pacientov, ktorá je predmetom tohto hodnotenia [25].
- SÚKL vydal pozitívne stanovisko na úhradu Lynparzy v rovnakej indikácii v nasledujúcom znení: „*Olaparib vo forme tabliet je hrazený v monoterapii v liečbe dospelých pacientov s diagnózou HER2-negatívneho lokálne pokročilého alebo metastázujúceho karcinómu prsníka s pozitívnou zárodočnou (germinatívnou) mutáciou BRCA1/2 a s výkonnostným stavom 0-1 podľa ECOG, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé alebo metastázujúce ochorenie. Predchádzajúca (neo)adjuvantná terapia má zahŕňať antracyklín a taxán, okrem pacientov, ktorí neboli pro túto liečbu vhodní. U pacientov, ktorí majú HR-pozitívny karcinóm prsníka, muselo zároveň dôjsť k progresii na alebo po predchádzajúcej hormonálnej terapii, alebo nie sú vhodní pre hormonálnu liečbu.*“ [26].

Na Slovensku je od 05/2021 liek Lynparza 150 mg filmom obalené tablety, zaradený v ZKL s indikačným obmedzením: „*Hradená liečba sa môže indikovať v udržiavacej liečbe dospelých pacientiek s pokročilým (štádium FIGO III, FIGO IV) high-grade epitelialným karcinómom vaječníkov, vajcovodu alebo primárne peritoneálnym karcinómom s preukázanou BRCA1 / 2 mutáciou, ktoré dosiahli kompletnú alebo čiastočnú odpoveď na prvólíniovú chemoterapiu režimom obsahujúcim platínu. Liečba olaparibom je hrazená do progresie ochorenia. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.*“

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [1]

DR predpokladá prínos OLAP na základe výsledkov klinickej štúdie OlympiAD (NCT02000622), v ktorej bola liečba OLAP porovnávaná s chemoterapiou zvolenou podľa výberu lekára (TPC [therapist preferred choice]; kapecitabín, eribulín, vinorelbín). DR očakáva zlepšenie PFS a OS, ako aj prínos vo všeobecnej kvalite života prostredníctvom dotazníka EORTC QLQ-C30 v parametroch najlepšej celkovej miere odozvy a na subškále funkčnosti.

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

Štúdia OlympiAD nepreukázala vo finálnej analýze (cut-off dát 25. September 2017) štatisticky významný vplyv liečby OLAP na celkové prežívanie (OS) (HR=0,90; [95% CI; 0,66 - 1,23]; p = 0,5131) u celkovej populácie pacientov s HER2 negatívnym mBC s mutáciou gBRCA1/2 oproti ŠT. Celková populácia v štúdiu OlympiAD zahŕňala pacientov nepredliečených aj predliečených (v 2. a 3. línii) chemoterapiou pre mBC. Prínos v predĺžení OS (HR=0,51; [95% CI; 0,29 - 0,90]; p = 0,02) bol preukázaný iba u podskupiny pacientov v 1. línii liečby mBC. Táto podskupina bola vopred preddefinovaná, avšak analýza podskupín bola iba exploratívna a preto je klinický účinok spojený s neistotou.

Monoterapia OLAP v štúdiu OlympiAD preukázala u celkovej populácie pacientov štatisticky významné 42 % predĺženie prežívania bez progresie ochorenia (PFS) v porovnaní so ŠT (7,0 mesiaca vs. 4,2 mesiaca; HR=0,58; [95% CI; 0,43 - 0,80]; p<0,001). Klinicky významné zlepšenie v ukazovateli PFS bolo preukázané aj v subpopulácii pacientov v 1. línii liečby mBC (HR=0,56; 95% CI: 0,34 - 0,98; p < 0,001). Výsledky v parametri OS boli doplnené aj výstupmi z exploratívnej analýzy celkového prežitia s predĺženou dobou sledovania (extended follow up). Výsledky z analýzy s predĺženou dobou sledovania v ukazovateli OS (celková populácia HR=0,89; [95% CI; 0,67 - 1,18]; 1. lúnia mBC HR=0,55; [95% CI; 0,33 - 0,95]) ukázali menší rozdiel medzi OLAP a ŠT oproti finálnej analýze OS, napriek tomu stále preukázali významný klinický prínos liečby OLAP voči ŠT v podskupine pacientov v 1. línii liečby mBC. Vo farmako-ekonomickom modeli však boli pre ukazovateľ OS použité staršie dáta z tzv. finálnej analýzy (cut-off dát 25. September 2017). Pre ukazovateľ PFS boli použité dáta z primárnej analýzy (cut-off dát 9. December 2016).

Hodnotením kvality života pomocou dotazníka EORTC QLQ-C30 sa preukázalo, že liečba OLAP viedla u celkovej populácie k signifikantnému zlepšeniu priemerného celkového zdravotného stavu pacientov liečených OLAP (rozdiel v skóre: 7,5 bodu [95% CI; 2,5 - 12,4]; p = 0,004) a zároveň predĺžila čas do zhoršenia celkového zdravotného stavu pacientov (HR= 0,44; 95 % CI, 0,25 až 0,77; P = 0,004) voči ŠT.

Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá, väčšina nežiaducich udalostí mala charakter miernej alebo strednej závažnosti (CTCAE stupňa 1 alebo 2), ktoré si nevyžadovali ukončenie liečby. Medzi

najzávažnejšie NU v ramene s OLAP patrili nevoľnosť (58%) a anémia (40%); v ramene so ŠT neutropénia (49,5%) a nevoľnosť (32,2%). Miera prerušenia liečby OLAP v dôsledku NU bola nízka (<5 %).

Klinický prínos liečby OLAP bol hodnotený prostredníctvom štúdie OlympiAD. Štúdia mala dobrú kvalitu dizajnu s nízkym rizikom bias, avšak zahrnutá populácia v plnej miere nerefletovala požadované indikačné obmedzenie. V štúdiu boli zahrnutí iba pacienti s metastatickým ochorením, avšak požadované indikačné obmedzenie zahŕňa aj pacientov s lokálne pokročilým ochorením. **Výsledky štúdie OlympiAD v ukazovateli PFS (73,6% zrelosť dát pre cieľovú populáciu) považujeme za použiteľné pre odvodenie prínosu liečby OLAP voči ŠT. Výsledky pre OS pochádzajúce z tzv. finálnej analýzy nepovažujeme za najvhodnejšie pre odvodenie dlhodobého prínosu liečby OLAP voči ŠT, nakoľko existujú dáta exploratívne, ktoré sú ešte zrelšie,** zároveň sú však spojené s neistotou vzhľadom na fakt, že nie všetci pacienti súhlasili s participáciou na predĺženom sledovaní. **Najproblematickejší aspekt nepredstavuje samotný dizajn štúdie OlympiAD, ale odvodzovanie účinnosti iba na základe analýzy podskupín, ktorá síce bola vopred definovaná ale mala iba exploratívny charakter a zároveň v predmetnej podskupine (1. línia liečby) bol nízky počet pacientov.**

Vzhľadom na to, že štúdia OlympiAD zahŕňala iba pacientov s mBC, navrhujeme z indikačného obmedzenia vypustiť pacientov s lokálne pokročilým BC. Upravené znenie je nasledovné: **„Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov s výkonnostným stavom 0-1 podľa ECOG, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé alebo metastázujúce ochorenie.**

Pre väčšiu jasnosť a na odstránenie zdanlivého logického nesúladu odporúčame tiež upraviť indikačné obmedzenie pre pacientov predliečených antracyklínom a taxánom v nasledujúcom znení: **„Pacienti v (neo)adjuvantnom režime, ktorý predchádzal progresii do súčasného metastatického štádia mali byť predtým liečení antracyklínom a taxánom, ak takáto liečba pre pacientov bola vhodná“.**

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. Stav prežívania sa hodnotil každé 3 týždne až do ukončenia liečby, potom každých 8 týždňov (maximálne do 30 mesiacov v primárnej analýze).

Morbidity

PFS (z angl. progression-free survival) je prežívanie pacientov bez progresie, definované ako čas od randomizácie až do objektívnej rádiologickej progresie ochorenia alebo smrti. PFS bolo stanovené nezávislým centrálnym hodnotením (blinded independent central review, BICR) s použitím RECIST verzie 1.1. (response evaluation criteria in solid tumors, kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch). Objektívna rádiologická progresia je definovaná ako 20% nárast súčtu najdlhšieho priemeru cieľových lézií alebo merateľné zvýšenie necieľovej lézie alebo objavenie sa nových lézií [27].

ORR (z angl. objective response rate) je miera objektívnej odpovede. Bola hodnotená centrálnym nezávislým hodnotením (blinded independent central review, BICR) s použitím RECIST verzie 1.1. v čase od rádiologickeho vyšetrenia vykonávaného na začiatku štúdie každých ~6 týždňov až do 24 týždňov, a potom každých ~ 12 týždňov až do objektívnej rádiologickej progresie ochorenia (maximálne do 30 mesiacov v primárnej analýze). Hodnotila sa kompletná odpoveď (CR) definovaná ako vymiznutie všetkých cieľových lézií a častočná odpoveď (PR) definovaná ako $\geq 30\%$ zníženie súčtu najdlhšieho priemeru cieľových lézií. Celková odpoveď bola definovaná ako súčet CR + PR. Cieľové lézie boli stanovené pomocou CT alebo MRI.

Kvalita života

Kvalita života počas liečby bola hodnotená pomocou dotazníka EORTC QLQ-C30. Dotazník bol pacientmi vyplnený na začiatku liečby a potom každých 6 týždňov až do progresie ochorenia. Primárnym koncovým ukazovateľom HRQoL bola priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v dvoch položkách hodnotiacich globálny stav zdravia (QoL skóre) pacienta dotazníkom EORTC QLQ-C30, ktorý bol vypočítaný pomocou zmiešaného modelu pre opakované merania (mixed-model repeated-measures; MMRM). Hodnotené boli aj ďalšie ukazovatele, ako výskyt symptómov, subškála funkčnosti, najlepšia celková miera odozvy a čas do zhoršenia zdravotného stavu (QoL) pri progresii ochorenia.

EORTC QLQ-30 je 30 položkový dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer), ktorý hodnotí kvalitu života na škále globálneho zdravia, subškále funkčnosti (fyzická, rolová, emocionálna, kognitívna, sociálna úroveň), škále symptómov (únava, bolesť, nevoľnosť/vracanie), položiek hodnotiacich bežné symptómy rakoviny (dyspnoe, nespavosť, strata chuti do jedla, zápcha, hnačka) a položky hodnotiacej finančný dopad choroby. Skóre QLQ-C30 dotazníka malo rozsah od 0 do 100. Pre hodnotenie globálneho zdravotného stavu a hodnotenia škály funkčnosti platilo čím vyššie skóre, tým vyššia kvalita života. Pre hodnotenie škály symptómov vyššie skóre naznačovalo väčšiu závažnosť symptómov. Za klinicky významnú zmenu sa považovalo zvýšenie alebo zníženie dosiahnutého skóre aspoň o 10 bodov.

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 karcinómom prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2 (vo výkonnostnom stave ECOG 0-1), HER2 negatívneho, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé alebo metastázujúce ochorenie, a ktorým bol podávaný OLAP a niektorý z komparátorov. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Stanoveným kritériám plne zodpovedala štúdia OlympiAD (NCT02000622), vid' *Tabuľka 2*. Kritériám zodpovedala aj štúdia LUCY (NCT03286842; jednoramenná, otvorená štúdia fázy IIIb, údaje z reálnej klinickej praxe), ktorá však svojím dizajnom poskytovala nižšiu kvalitu dôkazu v porovnaní so štúdiou OlympiAD. Na základe spomenutého, sme sa rozhodli do hodnotenia klinického prínosu zahrnúť iba štúdiu OlympiAD.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02000622	OlympiAD	OLAP	Štandardná terapia (TPC*)	205 : 97	12/2023 [†]

* z angl. *therapist preferred choice*; terapia podľa výberu lekára (kapecitabín, eribulín, vinorelbín)

Zdroj: [28, 29]

[†] predpokladaný koniec štúdie

Popis klinickej štúdie OlympiAD [28, 29, 30]

Základná charakteristika štúdie:

OlympiAD je medzinárodná, otvorená, randomizovaná, kontrolovaná štúdia fázy III, ktorá sledovala bezpečnosť a účinnosť OLAP u pacientov s HER2-negatívnym metastatickým karcinómom prsníka s germinatívnou mutáciou BRCA1/2 (gBRCA1/2).

Do štúdie bolo zaradených 302 pacientov s dokumentovanou škodlivou (alebo predpokladanou škodlivou) mutáciou gBRCA1/2, ktorí boli randomizovaní v pomere 2:1 pre liečbu Lynparzou (300 mg [2 x 150 mg tablety] dvakrát denne) alebo štandardnou chemoterapiou (ŠT) podľa výberu lekára (kapecitabín 42 %, eribulín 35 % alebo vinorelbín 17 % v 21 dňových cykloch) do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Kapecitabín sa podával perorálne v dávke 2 500 mg/m² denne, rozdelených do dvoch dávok, počas 14 dní každé 3 týždne (q3w); eribulín mezylát sa podával intravenózne v dávke 1,4 mg/m² a vinorelbín v dávke 30 mg/m², v dňoch 1 a 8 q3w. Prechod na OLAP z druhého ramena nebol v štúdii povolený. Pacienti s mutáciami BRCA1/2 boli identifikovaní buď pri testovaní zárodočných buniek v krvi prostredníctvom lokálneho testu alebo centrálnym testovaním Myriad.

Pacienti v štúdii boli stratifikovaní na základe:

- predchádzajúcej liečby metastatického karcinómu prsníka chemoterapeutickými režimami (áno/nie),

- pozitivy na hormonálne receptory (HR) oproti trojitej negativite (TNBC); t.j. pacienti HR+HER2- vs. pacienti HR-/HER2-,
- predchádzajúcej liečby karcinómu prsníka platinou (áno/nie).

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo PFS posúdené BICR a doplnené hodnotením skúšajúceho. **Sekundárne cieľové ukazovatele** zahŕňali OS, mieru objektívnej odpovede (objective response rate, ORR) a HRQoL.

Predmetná štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou AstraZeneca v spolupráci so spoločnosťami Myriad Genetic Laboratories, Inc. a Merck Sharp & Dohme LLC.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Inklúzne kritériá pre zaradenie do štúdie boli:

- obe pohlavia vo veku nad 18 rokov a vo výkonnostnom stave ECOG 0-1,
- pacienti museli mať histologicky alebo cytologicky potvrdený karcinóm prsníka s dôkazom metastatického ochorenia,
- zdokumentovaná germinatívna mutácia v BRCA1 alebo BRCA2 géne, o ktorej sa predpokladá, že je škodlivá alebo sa predpokladá, že by mohla byť škodlivá,
- pacienti museli v minulosti dostávať liečbu antracyklínom, pokiaľ nebol kontraindikovaný, a taxánom buď pre (neo)adjuvantné alebo metastatické ochorenie,
- pacienti s HR+ (pozitívou ER a/alebo PgR) karcinómom museli v minulosti dostávať minimálne jednu endokrinnú liečbu (adjuvantné alebo metastatické podmienky), počas ktorej došlo k progresii ochorenia, alebo mali ochorenie, pri ktorom bola endokrinná liečba podľa ošetrojúceho lekára považovaná za nevhodnú,
- predchádzajúca liečba platinou bola povolená v prípade metastatického ochorenia za predpokladu, že počas liečby platinou nebol k dispozícii žiadny dôkaz progresie ochorenia a v (neo)adjuvantných podmienkach za predpokladu, že pacient dostal poslednú dávku minimálne 12 mesiacov pred randomizáciou,
- pacienti mali mať primeranú funkciu kostnej drene, obličiek a pečene.

Exklúzne kritériá pre zaradenie do štúdie boli:

- predchádzajúca liečba inhibítorom PARP vrátane olaparibu,
- pacienti s HER2 pozitívnym ochorením,
- viac ako 2 predchádzajúce línie chemoterapie pre metastatický karcinóm prsníka,
- neliečené a/alebo nekontrolované metastázy v mozgu.

Opis populácie zo štúdií

Priemerný vek všetkých pacientov v štúdií bol 44 rokov. Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi skupinami s OLAP a komparátorom vo všeobecnosti dobre vyvážené a sú znázornené na obrázku nižšie (Obrázok 3). Populáciu pacientov v štúdií tvorili v 98% ženy (muži iba 2% v oboch ramenách) vo výkonnostnom stave ECOG 0-1 (72% OLAP vs. 64% ŠT pre ECOG 0; 28% OLAP vs. 36% ŠT pre ECOG 1). Všetci pacienti v štúdií mali diagnostikovaný metastatický karcinóm prsníka s potvrdenou gBRCA1/2 mutáciou, pričom v priemere 50,4 % pacientov bolo HR+ (50,2% OLAP vs. 50,5% ŠT) a 49,7% pacientov bolo triple-negatívnych (49,8% OLAP vs. 49,5% ŠT). Podiel pacientov, ktorí nepodstúpili žiadnu predchádzajúcu chemoterapiu pri diagnostikovanom metastatickom karcinóme prsníka bol v priemere 32,5% (33% OLAP vs. 32% ŠT), 41% (39% OLAP vs. 43% ŠT) pacientov v priemere podstúpilo predtým jednu líniu chemoterapie a 26,5% (28% OLAP vs. 25% ŠT) pacientov podstúpilo dve línie chemoterapie. Predchádzajúcu liečbu na báze platiny podstúpilo 27% pacientov v ramene OLAP a 22% pacientov v ramene ŠT. Predchádzajúcu liečbu antracyklínom a taxánom podstúpilo 99,5% pacientov v ramene OLAP a 99% pacientov v ramene ŠT [1, 30].

Priemerný vek pacientov v podskupine s mBC bez predchádzajúcej chemoterapie (1LmBC) bol 43,3 rokov (OLAP 42 rokov, ŠT 44,5 rokov). V ramene s OLAP bolo 23 (39%) pacientov HR+ a 36 (61%) pacientov triple-negatívnych. V ramene so ŠT bolo 12 (42,9%) pacientov HR+ a 16 (57,1%) pacientov triple-negatívnych. Predchádzajúcu liečbu

platinou podstúpili 4 (6,8%) pacienti v skupine s OLAP a 2 (7,1%) pacienti v skupine so ŠT [30]. Informácie o subpopulácii pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC (v 1. línii liečby mBC) sú znázornené na obrázku nižšie (Obrázok 4).

Údaje z finálnej analýzy uvádzajú, že následnú liečbu PARP inhibítorom dostávalo 1,1 % pacientov v ramene s OLAP a 8,2 % pacientov v skupine s komparátorom; následnú liečbu platinou dostávalo 43 % a 45,4 % pacientov, v uvedenom poradí. Bez následnej liečby bolo 17,9% pacientov v OLAP ramene a 18,6% pacientov v ramene s komparátorom [30]. Dáta o následnej liečbe pre podskupinu pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie BC, ktorí sú predmetom hodnotenia (cieľová/navrhovaná populácia) v štúdiu OlympiAD reportované neboli.

Obrázok 3: Demografické a východiskové charakteristiky u pacientov v štúdiu OlympiAD

	Olaparib 300 mg bd n=205	Chemoterapia n=97
Vek - roky (medián)	44	45
Pohlavie (%)		
Ženy	200 (98)	95 (98)
Muži	5 (2)	2 (2)
Rasa (%)		
Belosi	134 (65)	63 (65)
Aziati	66 (32)	28 (29)
Iné	5 (2)	6 (6)
ECOG výkonnostný stav (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Celková klasifikácia ochorenia		
Metastatické	205 (100)	97 (100)
Lokálne pokročilé	0	0
Nový metastatický karcinóm prsníka (%)	26 (13)	12 (12)
Stav hormonálnych receptorov (%)		
Dobre diferencovaný (G1)	5 (2)	2 (2)
Stredne diferencovaný (G2)	52 (25)	23 (24)
Nízko diferencovaný (G3)	108 (53)	55 (57)
Nediferencovaný (G4)	4 (2)	0
Neurčený (GX)	27 (13)	15 (16)
Chýbajúci	9 (4)	2 (2)
Počet predchádzajúcich línii chemoterapie pri metastatickom karcinóme prsníka (%)		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
Predchádzajúca liečba na báze platiny (%)		
iba pri (neo)adjuvantnom ochorení	12 (6)	6 (6)
iba pri metastatickom ochorení	40 (20)	14 (14)
pri (neo)adjuvantnom a metastatickom ochorení	3 (1)	1 (1)
Predchádzajúca liečba antracyklínom		
pri (neo)adjuvantnom ochorení	169 (82)	76 (78)
pri metastatickom ochorení	41 (20)	16 (17)
Predchádzajúca liečba taxánom		
pri (neo)adjuvantnom ochorení	146 (71)	66 (68)
pri metastatickom ochorení	107 (52)	41 (42)
Predchádzajúca liečba antracyklínom a taxánom	204 (99,5)	96 (99)

Zdroj: [1]

Obrázok 4: Charakteristika populácie pacientov v štúdiu OlympiAD bez predchádzajúcej chemoterapie mBC (1. línia liečby mBC)

	No prior chemotherapy (1L)	
	Olaparib (N=59)	TPC (N=28)
Median age, years	42.0	44.5
Hormone-receptor status, n (%)		
Hormone-receptor positive	23 (39.0)	12 (42.9)
Triple-negative	36 (61.0)	16 (57.1)
Prior platinum treatment, n (%)	4 (6.8)	2 (7.1)
Visceral, n (%)	45 (76.3)	24 (85.7)
Non-visceral, n (%)	14 (23.7)	4 (14.3)

Zdroj: [30]

Čas analýzy dát

Údaje použité vo finálnej analýze OS pochádzali z obdobia od začiatku štúdie do 25. Septembra 2017 (cut-off dát). Zrelosť údajov v celkovej populácii pre OS bola 64 %; v ramene OLAP na úrovni 63 %, pre ŠT 64 %. Údaje použité v analýze PFS pochádzali z primárnej analýzy dát z obdobia od začiatku štúdie do 9. Decembra 2016. Zrelosť dát pre PFS v tom čase bola na úrovni 77 % (OLAP 80%, ŠT 73%) [28, 30].

Údaje pre OS boli následne doplnené o najnovšie výstupy pochádzajúce z exploratívnej analýzy s predĺženou dobou sledovania (cut-off dát 17. November 2019, extended follow-up), pri ktorej zrelosť údajov pre OS v celkovej populácii dosiahla úroveň 76,8 %; 77,6 % (159 zo 205 pacientov) v skupine s OLAP a 75,3 % (73 z 97 pacientov) v skupine so ŠT. Medián OS v čase extended follow-up analýzy bol konzistentný s predchádzajúcou finálnou analýzou OS (cut-off dát 25. September 2017), t.j. 17,1 mesiaca pre ŠT a 19,3 mesiaca pre OLAP [31].

4.2.3. Výsledky OLAP v porovnaní so ŠT

Mortalita (D0001) [28, 30, 31]

Vo finálnej analýze hodnotenia ukazovateľa OS (cut-off dát 25. September 2017) nebol pre celkovú populáciu pacientov v štúdiu OlympiAD preukázaný štatisticky významný prínos liečby OLAP oproti ŠT (kapecitabín, eribulín, vinorelbín) (HR=0,90; [95% CI; 0,66 – 1,23]; p = 0,5131). Pri 64 % zrelosti dát bol medián celkového prežívania pacientov v ramene OLAP 19,3 mesiacov (95 % CI; 17,2 – 21,6), v ramene so ŠT 17,1 mesiacov (95 % CI; 13,9 – 21,9). Medián sledovania v ramene s OLAP bol 25,3 mesiacov; v ramene so ŠT 26,3 mesiacov. V 12. mesiaci bolo nažive 72,7% pacientov v ramene OLAP a 69,2% pacientov v ramene ŠT; v 18. mesiaci 54,1% v OLAP a 48% v ŠT. Po ukončení finálnej analýzy v liečbe OLAP pokračovalo 26 pacientov, avšak žiadny pacient nepokračoval v liečbe prostredníctvom ŠT [30].

Analýza podskupín preukázala signifikantný prínos liečby OLAP voči ŠT (HR=0,51; [95% CI; 0,29 - 0,90]; p = 0,02) pre subpopuláciu pacientov v 1. línii liečby mBC. Medián celkového prežívania pacientov v ramene OLAP bol 22,6 mesiacov, v ramene so ŠT 14,7 mesiacov [28, 30].

Podrobnosti o finálnych výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) s cut-offom dát k 25. Septembru 2017 sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Finálne výsledky klinickej štúdie OlympiAD v ukazovateli mortalita (cut-off dát 25. September 2017)

OS (cut-off 25. September 2017)	OLAP (n= 205)	Štandardná terapia (n=97)
Celková populácia (64% zrelosť dát)		
Čas analýzy*, mesiace	25,3	26,3
Podiel úmrtí %, (počet udalostí : celkový počet pacientov)	63 % (130 : 205)	64 % (62 : 97)
Medián OS, mesiace (95% CI)	19,3 (17,2 – 21,6)	17,1 (13,9 – 21,9)
OS HR; (95% CI; p)	0,90 (0,66 – 1,23; p = 0,5131)	
Cieľová/Navrhovaná populácia (1.línia chemoterapie mBC) (58,6% zrelosť dát)		
Počet pacientov, n	59	28
Podiel úmrtí %, (počet udalostí : celkový počet pacientov)	50,8 % (30 : 59)	75,0 % (21 : 28)
Medián OS, mesiace	22,6	14,7
OS HR; (95% CI; p)	0,51 (0,29 - 0,90; p = 0,02)	

* čas analýzy je vyjadrený ako medián sledovania
CI – z angl. Confidence Interval; Intreval spoľahlivosti

Zdroj:[28, 30]

V rámci klinického zhodnotenia predmetnej liečby v súčinnosti s požadovanou indikáciou boli zdokumentované aj výsledky z exploratívnej analýzy OS s predĺženým sledovaním (extended follow-up) pre celkovú populáciu z OlympiAD, ako aj subpopuláciu v 1. línii liečby mBC (cut-off dát 17. November 2019). Údaje z tejto analýzy pre ukazovateľ OS boli v súlade s predchádzajúcimi výsledkami z finálnej analýzy OS (cut-off dát 25. September 2017). V kontexte celkovej populácie nebol preukázaný štatisticky významný vplyv OLAP voči ŠT na OS (HR=0,89; [95% CI; 0,67 – 1,18]). Pri 76,8 % zrelosti dát bol medián celkového prežívania pacientov v ramene OLAP 19,3 mesiacov, v ramene so ŠT 17,1 mesiacov.

Výsledky analýzy s predĺženým sledovaním boli v súlade s finálnou analýzou aj u pacientov v 1. línii liečby mBC. Analýza s predĺženou dobou sledovania preukázala signifikantný prínos liečby OLAP voči ŠT (HR=0,55; [95% CI; 0,33 - 0,95]) u pacientov v 1. línii liečby mBC. Medián celkového prežívania pacientov v ramene OLAP bol 22,6 mesiacov, v ramene so ŠT 14,7 mesiacov. V čase tejto analýzy (73,6% zrelosť dát) bolo pozorovaných 71,2 % úmrtí v ramene OLAP a 78,6 % úmrtí v ramene so ŠT. Miera 3-ročného prežívania u pacientov v 1. línii liečby mBC v ramene OLAP bola 40,8%, v ramene so ŠT 12,8% [31].

Podrobnosti o výsledkoch exploratívnej analýzy OS v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) s cut-offom dát k 17. Novembru 2019 sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 4).

Tabuľka 4: Výsledky exploratívnej analýzy s predĺženou dobou sledovania (extended follow-up) klinickej štúdie OlympiAD v ukazovateli mortalita (cut-off dát 17. November 2019)

OS (cut-off 17. November 2019)	OLAP (n= 205)	Štandardná terapia (n=97)
Celková populácia (76,8% zrelosť dát)		
Podiel úmrtí %, (počet udalostí : celkový počet pacientov)	77,6 % (159 : 205)	75,3 % (73 : 97)
Medián OS, mesiace (95% CI)	19,3	17,1
OS HR; (95% CI)	0,89 (0,67 - 1,18)	
Cieľová/Navrhovaná populácia (1.línia chemoterapie mBC) (73,6% zrelosť dát)		
Počet pacientov, n	59	28
Podiel úmrtí %, (počet udalostí : celkový počet pacientov)	71,2 % (42 : 59)	78,6 % (22 : 28)
Medián OS, mesiace	22,6	14,7
OS HR; (95% CI)	0,55 (0,33 - 0,95)	

* čas analýzy je vyjadrený ako medián sledovania
CI - z angl. Confidence Interval; Inteval spoľahlivosti

Zdroj:[31]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Výsledky primárnej analýzy PFS (zrelosť dat 77 %; cut-off 9. December 2016) hodnotené zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením preukázali, že medián času prežívania bez progresie (celková populácia) bol signifikantne dlhší v skupine s OLAP ako v skupine so ŠT (7,0 mesiaca vs. 4,2 mesiaca; HR=0,58; [95% CI; 0,43 - 0,80]; p<0,001). Výsledky prežívania bez progresie založené na hodnotení skúšajúceho boli v súlade s výsledkami založenými na zaslepenej nezávislej centrálnej kontrole (7,8 mesiaca v skupine s OLAP vs. 3,8 mesiaca v skupine so ŠT; HR=0,50; [95 % CI; 0,36 - 0,68]; p<0,001). Medián dĺžky sledovania pre rameno OLAP bol 13,6 mesiaca; v ramene so ŠT 4,3 mesiaca. Podľa Kaplan-Meierových odhadov prežívania bolo v 12. mesiaci 25,9 % pacientov v ramene OLAP a 15,0 % pacientov v skupine so ŠT bez progresie alebo smrti. Primárny cieľ bol hodnotený u 234 pacientov z celkového počtu 302 (77,5 %).

Exploratívna analýza podskupín preukázala signifikantný prínos liečby OLAP voči ŠT v ukazovateli PFS (73,6% zrelosť dát) u podskupiny pacientov v prvej línii liečby mBC (HR=0,56; 95% CI: 0,34 - 0,98; p < 0,001), ako aj u pacientov s TNBC (HR=0,43; 95% CI: 0,29 - 0,63, n = 150). U pacientov s HR+HER2- mBC nebol preukázaný štatistický významný vplyv liečby OLAP oproti ŠT (HR=0,82; 95% CI: 0,55 - 1,26, n = 152) v ukazovateli PFS, avšak v rámci tejto analýzy podskupín nebola preukázaná heterogenita.

Ako sekundárny ukazovateľ bola v štúdiu hodnotená miera objektívnej odpovede, ORR (čiastočná alebo úplná). V rámci finálnej analýzy ORR (cut-off dát 25. September 2017), ktorá hodnotila vplyv liečby OLAP u celkovej populácie, bola odpoveď na liečbu zaznamenaná u 100 zo 165 pacientov v skupine s OLAP (57,6 %) a u 16 zo 72 pacientov v skupine so ŠT (22,2 %). Medián trvania odpovede v skupine OLAP bol 6,9 (IQR; 2,8 - 10,1) mesiacov, v skupine so ŠT 4,5 (IQR; 2,7 - 8,5) mesiacov. Analýza ORR pre populáciu v 1.línii mBC bola dostupná len z kratšieho časového sledovania (data cut-off 9. December 2016), kde odpoveď na liečbu bola zdokumentovaná u 64% pacientov v ramene OLAP a 11,8% pacientov v ramene so ŠT [28, 30].

Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) pre ukazovatele PFS (cut-off dát k 9. Decembru 2016) a ORR (cut-off dát k 25. Septembru 2017 a k 9. Decembru 2016) sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie OlympiAD v ukazovateli morbidita.

	OLAP (n= 205)	Štandardná terapia (n=97)
PFS (cut-off 9. December 2016)		
Celková populácia (76,8% zrelosť dát)		
Čas analýzy*, mesiace	13,6	4,3
Počet udalostí : celkový počet pacientov (%)	163 : 205 (79,5)	71 : 97 (73,2)
Medián PFS, mesiace (95% CI)	7,0 (5,7 – 8,3)	4,2 (2,8 – 4,3)
PFS HR; (95% CI, p)	0,58 (0,43 – 0,80; p < 0,001)	
Cieľová/Navrhovaná populácia (1.línia chemoterapie mBC) (73,6% zrelosť dát)		
Počet pacientov, n	59	28
Čas analýzy*, mesiace	-	-
Počet udalostí : celkový počet pacientov (%)	44 : 59 (74,6)	20 : 28 (71,4)
PFS HR; (95% CI, p)	0,56 (0,34 - 0,98; p < 0,001)	
ORR		
Celková populácia (cut-off 25. September 2017)		
Medián trvania odpovede, mesiace (IQR)	6,9 (2,8 – 10,1)	4,5 (2,7 – 8,5)
Podiel odpovedajúcich pacientov %, (počet pacientov s objektívnou odpoveďou : celkový počet pacientov s merateľným ochorením)	57,6 % (100 : 165)	22,2 % (16 : 72)
Cieľová/Navrhovaná populácia (1.línia chemoterapie mBC) (cut-off 9. December 2016)		
Počet pacientov s objektívnou odpoveďou. n (%)	32 (64,0)	2 (11,8)

* čas analýzy je vyjadrený ako medián sledovania (od randomizácie po cenzúru)

Zdroj: [28]

V rámci **výzvy č.1** sme DR požiadali, aby do farmako-ekonomického modelu zapracoval najnovšie dáta pre ukazovatele OS a PFS. V tom čase boli dohľadané dáta zo štúdie OlympiAD (zrelosť dát 73,8%) pri 40,7 mesačnom mediáne sledovania, ktoré boli zverejnené vo forme abstraktu Robson et al. 2020 (s cut-offom dát 3. Marec 2019). DR však odmietol tieto dáta do modelu zapracovať (odôvodnenie DR vid' 9.5 Komunikácia s DR). Výsledky z exploratívnej analýzy (data cut-off 17. November 2019) boli zverejnené až v medzičase prebiehajúcej výzvy (online prístupné 23. Februára 2023), z toho dôvodu sme ich reportovali v klinickej časti hodnotenia.

Kvalita života (D0012, D0013) [32]

V štúdiu OlympiAD sa kvalita života súvisiaca so zdravím (HRQoL) a zdravotným stavom hodnotila prostredníctvom dotazníku EORTC QLQ-C30, a to v parametroch globálneho (celkového) zdravotného stavu, najlepšej celkovej miere odozvy (zlepšenie, žiadna zmena a zhoršenie), na subškále funkčnosti a prítomnosti symptómov. Prostredníctvom MMRM analýzy bolo preukázané v celkovej populácii klinicky významné zlepšenie priemerného celkového zdravotného stavu pacientov liečených OLAP voči ŠT. Toto zlepšenie bolo pozorované pri každej návšteve pacienta. Zlepšenie bolo pozorované aj pri hodnotení celkovej miere odozvy; v subškále funkčnosti a v symptómoch ochorenia u pacientov užívajúcich OLAP oproti ŠT. Podrobnejšie výsledky uvádzame nižšie:

Hodnotenie globálneho zdravotného stavu

- Priemerné skóre (\pm SD) v QLQ-C30 na začiatku štúdie: 63,2 \pm 21,0 v skupine s OLAP a 63,3 \pm 21,2 v skupine so ŠT.
- Upravená priemerná zmena (\pm SE) od východiskovej hodnoty v rámci všetkých časových bodov: 3,9 \pm 1,2 v skupine s OLAP (medzi 191 pacientmi, ktorí vyplnili dotazník na začiatku a aspoň raz potom) a -3,6 \pm 2,2 v skupine so ŠT (medzi 73 pacientmi); rozdiel v skóre: 7,5 bodu (95% CI; 2,5 - 12,4; p = 0,004).
- Stredný čas do klinicky významného zníženia skóre QLQ-C30 (\geq 10 bodov) nebol dosiahnutý v skupine s OLAP a bol 15,3 mesiaca v skupine so ŠT (HR= 0,44; 95 % CI, 0,25 až 0,77; P = 0,004).
- Viac pacientov v skupine liečenej OLAP vykazovalo zlepšenie v najlepšej celkovej miere odozvy v kontexte globálneho zdravotného stavu oproti ŠT (33,7 % oproti 13,4 %) a zároveň viac pacientov v ramene so ŠT preukázalo zhoršenie globálneho zdravotného stavu oproti pacientom liečených OLAP (20,6 % vs. 11,7 %).

Hodnotenie na subškále funkčnosti

- Liečba OLAP viedla k významnému zlepšeniu všetkých štyroch parametrov hodnotených na subškále funkčnosti (fyzický [HR=0,5; 95%CI: 0,27 - 0,94], rolový [HR=0,45; 95%CI: 0,26 - 0,76], emocionálny

[HR=0,34; 95%CI: 0,16 - 0,70], sociálny parameter [HR=0,44; 95%CI: 0,25 - 0,78]; okrem kognitívneho parametra [HR=0,80; 95%CI: 0,46 - 1,37]) oproti ŠT, a zároveň viac pacientov zaznamenalo zhoršenie v subškále funkčnosti v ramene so ŠT oproti OLAP.

Hodnotenie symptómov

- Analýza upraveného priemeru v skóre symptómov (zmena oproti východiskovej hodnote) preukázala zlepšenie v symptómoch únavy, bolesti, dyspnoe, nespavosti, straty chuti do jedla, zápchy a hnačky u pacientov užívajúcich OLAP oproti pacientom užívajúcim ŠT, t.j. pacienti v ramene OLAP týmito symptómami trpeli v menšej miere. Iba skóre v symptóme nauzey/vracania bolo horšie pri OLAP oproti ŠT (HR=1,27; [95%CI: 0,78 - 2,07]). Signifikantné zlepšenie bolo pozorované pri symptómoch zápchy (HR=0,40; [95%CI: 0,22 - 0,74]).

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotený ukazovateľ

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

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

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

2. Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť OLAP v porovnaní so štandardnou terapiou bola hodnotená na základe klinickej štúdie OlympiAD, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov z finálnej analýzy (cut-off dát 25. September 2017), ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (296 pacientov).

4.3.3. Výsledky OLAP v porovnaní so ŠT

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [30]

EMA konštatovala, že nebolo pozorované významné zvýšenie toxicity podávaním OLAP a celková tolerovateľnosť liečiva je relatívne dobrá a spojená s nežiaducimi reakciami prevažne miernej alebo strednej závažnosti (CTCAE stupňa 1 alebo 2), ktoré si zvyčajne nevyžadujú ukončenie liečby [30]. Výskyt NU v štúdiu bol hodnotený iba pre celkovú populáciu pacientov. Nepredpokladáme rozdiely v bezpečnostnom profile predmetnej liečby medzi celkovou a cieľovou populáciou pacientov. Podrobnosti o výskyte NU uvádzame nižšie:

- V skupine s OLAP bolo zaznamenaných najviac nežiaducich udalostí na úrovni stupňa 1 alebo 2.
- NU stupňa 3. alebo vyššieho stupňa boli zaznamenané u 38,0 % v ramene s OLAP a 49,5 % v ramene so ŠT; s podozrením na kauzalitu súvisiacu s liečbou u 24,4 % a 34,1 % pacientov, v uvedenom poradí. Najčastejšou NU 3. stupňa bola anémia (16,1%) v rameno olaparib a neutropénia (26,4%) v ramene so ŠT.
- NU stupňa 4. a 5. boli 3,4 % a 0 %, v uvedenom poradí v skupine s OLAP a 12,1 % a 1,1 % v skupine so ŠT.
- Celkovo najčastejším NU v ramene s OLAP bola nevoľnosť (58%) a anémia (40%); v ramene so ŠT neutropénia (49,5%) a nevoľnosť (32,2%).
- V ramene OLAP sa vyskytovali väčšinou NU stupňa 1 a 2 (nevoľnosť, anémia, vracanie, únava, kašeľ, znížená chuť do jedla, bolesti chrbta a hlavy), ktoré len zriedkavo viedli k trvalému prerušeniu liečby. V ramene so ŠT sa vyskytovali NU ako neutropénia, PPE (palmárno-plantárna erytrodyzestézia), zvýšenie alanín aminotransferázy (ALT), zvýšenie aspartátaminotransferázy (AST) a alopecia. Miera alopecie počas liečby OLAP bola nízka (3,4 %) v porovnaní s ramenom so ŠT (13,2 %).
- V rámci jednotlivých podskupín v ramene so ŠT najčastejšie nežiaduce udalosti boli: pre kapecitabín PPE (43,9 %), nauzea (41,5 %) a hnačka (29,3 %); pre eribulín, neutropénia (47,1 %), alopecia (29,4 %) a nevoľnosť (26,5 %) a v prípade vinorelbínu anémia (62,5 %), únava (43,8 %) a neutropénia (43,8 %).
- Zníženie dávky bolo najčastejšie spôsobené v skupine s OLAP anémiou (u 13,7 % pacientov) a v skupine so ŠT neutropéniou (14,3%) a palmárno-plantárnou erytrodyzestéziou (7,7 %). Výskyt prerušení liečby z dôvodu anémie bol podobný v oboch skupinách (2,0 % v OLAP a 2,2 % v ŠT). Neutropénia viedla k prerušeniu liečby u dvoch pacientov v štandardnej liečbe (2,2 %) a u žiadneho pacienta v skupine OLAP.

- Dve nežiaduce udalosti mali za následok smrť: jeden prípad sepsy v skupine s OLAP (15 dní po prerušení liečby OLAP) a jeden prípad dyspnoe v skupine so ŠT (s progresiou ochorenia ako sekundárnou príčinou).
- Celkovo kvôli NU liečbu prerušilo 10 (4,9 %) pacientov v ramene s OLAP a 7 (7,7 %) pacientov v ramene so ŠT. Vzhľadom na nízku mieru prerušenia liečby olaparibom v dôsledku NU (<5 %) je možné predpokladať, že následnou podpornou liečbou, prerušením dávkovania alebo prípadným znížením dávky sa dá efektívne zvládať znášanlivosť liečby a zároveň zabezpečiť, aby pacienti zotrvali na liečbe tak dlho, kým z nej budú mať prospech.
- V rámci exploratívnej analýzy (extended follow-up) neboli reportované žiadne ďalšie závažné NU v porovnaní s finálnou analýzou. Neboli reportované ani prípady myelodysplastického syndrómu (MDS), akútnej myeloidnej leukémie (AML) alebo zápalu pľúc [31].
- Prehľad nežiaducich účinkov z finálnej analýzy štúdie OlympiAD je k dispozícii na obrázku 5.

Obrázok 5: Najčastejšie nežiaduce udalosti v klinickej štúdii OlympiAD vyskytujúce sa u > 10 % pacientov v oboch liečebných ramenách podľa maximálneho hláseného stupňa CTCAE*

	Olaparib (N = 205)				Chemotherapy TPC (N = 91)			
	All grades	Grade 1	Grade 2	Grade ≥3	All grades	Grade 1	Grade 2	Grade ≥3
Any AE	200 (97.6)	33 (16.1)	89 (43.4)	78 (38.0)	87 (95.6)	6 (6.6)	36 (39.6)	45 (49.5)
Nausea	119 (58.0)	92 (44.9)	27 (13.2)	0	32 (35.2)	26 (28.6)	5 (5.5)	1 (1.1)
Anemia	82 (40.0)	19 (9.3)	30 (14.6)	33 (16.1)	24 (26.4)	9 (9.9)	11 (12.1)	4 (4.4)
Neutropenia	56 (27.3)	12 (5.9)	25 (12.2)	19 (9.3)	45 (49.5)	4 (4.4)	17 (18.7)	24 (26.4)
Vomiting	66 (32.2)	49 (23.9)	17 (8.3)	0	14 (15.4)	12 (13.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
Fatigue	61 (29.8)	40 (19.5)	14 (6.8)	7 (3.4)	22 (24.2)	6 (6.6)	15 (16.5)	1 (1.1)
Diarrhea	42 (20.5)	33 (16.1)	8 (3.9)	1 (0.5)	20 (22.0)	13 (14.3)	7 (7.7)	0
PPE	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	19 (20.9)	8 (8.8)	9 (9.9)	2 (2.2)
Decreased WBC	33 (16.1)	13 (6.3)	13 (6.3)	7 (3.4)	19 (20.9)	3 (3.3)	7 (7.7)	9 (9.9)
Headache	42 (20.5)	28 (13.7)	12 (5.9)	2 (1.0)	14 (15.4)	8 (8.8)	4 (4.4)	2 (2.2)
Pyrexia	30 (14.6)	25 (12.2)	5 (2.4)	0	16 (17.6)	10 (11.0)	6 (6.6)	0
Increased ALT	24 (11.7)	15 (7.3)	6 (2.9)	3 (1.5)	16 (17.6)	8 (8.8)	7 (7.7)	1 (1.1)
Cough	35 (17.1)	24 (11.7)	11 (5.4)	0	6 (6.6)	5 (5.5)	1 (1.1)	0
Increased AST	20 (9.8)	11 (5.4)	4 (2.0)	5 (2.4)	15 (16.5)	11 (12.1)	4 (4.4)	0
Decreased appetite	35 (17.1)	26 (12.7)	9 (4.4)	0	11 (12.1)	9 (9.9)	2 (2.2)	0
Constipation	26 (12.7)	19 (9.3)	6 (2.9)	1 (0.5)	12 (13.2)	9 (9.9)	3 (3.3)	0
Asthenia	19 (9.3)	11 (5.4)	6 (2.9)	2 (1.0)	12 (13.2)	6 (6.6)	6 (6.6)	0
Alopecia	7 (3.4)	6 (2.9)	1 (0.5)	0	12 (13.2)	7 (7.7)	5 (5.5)	0
URTI	27 (13.2)	17 (8.3)	9 (4.4)	1 (0.5)	9 (9.9)	4 (4.4)	5 (5.5)	0
Back pain	30 (14.6)	15 (7.3)	11 (5.4)	4 (2.0)	8 (8.8)	5 (5.5)	2 (2.2)	1 (1.1)
Stomatitis	16 (7.8)	14 (6.8)	2 (1.0)	0	10 (11.0)	6 (6.6)	4 (4.4)	0
Arthralgia	23 (11.2)	20 (9.8)	2 (1.0)	1 (0.5)	9 (9.9)	6 (6.6)	2 (2.2)	1 (1.1)
Leukopenia	23 (11.2)	4 (2.0)	14 (6.8)	5 (2.4)	9 (9.9)	3 (3.3)	3 (3.3)	3 (3.3)

^aAEs of any cause; MedDRA-preferred terms are grouped for anemia (anemia, decreased Hb level, decreased hematocrit, decreased red blood cell count, and erythropenia) and neutropenia (febrile neutropenia, granulocytopenia, decreased granulocyte count, neutropenia, neutropenic sepsis, decreased neutrophil count, and neutropenic infection).
 AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PPE, palmar plantar erythrodysesthesia; TPC, treatment of physician's choice; URTI, upper respiratory tract infection; WBC, white blood cells.

*CTCAE - Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (Common terminology criteria for adverse events)

Zdroj: [30]

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

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s predávkovaním OLAP. U malého počtu pacientov, ktorí užili denné dávky až do 900 mg OLAP vo forme tabliet počas dvoch dní, sa nehlásili žiadne neočakávané nežiaduce reakcie. Príznaky predávkovania nie sú stanovené a v prípade predávkovania Lynparzou neexistuje žiadna špecifická liečba. V prípade predávkovania majú lekári prijať všeobecné podporné opatrenia a pacienta liečiť symptomaticky.

V SPC je uvedené, že samotné podávanie liečiva OLAP bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta asociovanými s hematologickou toxicitou (vrátane klinických diagnóz a/alebo laboratórnych nálezov anémie, neutropénie a leukopénie) a výskytom MDS/AML. Výskyt MDS/AML u pacientov s mBC v štúdii OlympiAD však zaznamenaný nebol. Predmetné informácie pochádzajú z iných štúdií s OLAP.

Ak sa u pacienta vyvinie závažná hematologická toxicita alebo nutnosť krvných transfúzií, liečba Lynparzou sa musí prerušiť a majú sa vykonať príslušné hematologické vyšetrenia. Pokiaľ krvné parametre pretrvávajú mimo

normálnych klinických hodnôt aj po 4 týždňoch po prerušení liečby Lynparzou, odporúča sa vyšetrenie kostnej drene a/alebo cytogenetické vyšetrenie krvi.

Pri podozrení na MDS/AML je potrebné poslať pacienta k hematológovi na ďalšie vyšetrenia, vrátane analýzy kostnej drene a cytogenetického vyšetrenia zo vzorky krvi. Ak sa vyšetrením dlhotrvajúcej hematologickej toxicity potvrdí MDS/AML, liečba Lynparzou sa má ukončiť a pacienta je potrebné vhodne liečiť.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Monoterapia OLAP v podkladovej štúdií OlympiAD nepreukázala štatisticky významný rozdiel medzi liečebným a kontrolným ramenom vo finálnej analýze (cut-off 25. September 2017) v parametri OS pre celkovú populáciu pacientov v štúdií (HR=0,90; [95% CI; 0,66 – 1,23]; p = 0,5131). Pri 64 % zrelosti dát bol medián celkového prežívania pacientov v ramene OLAP 19,3 mesiacov (95 % CI; 17,2 – 21,6), v ramene so ŠT 17,1 mesiacov (95 % CI; 13,9 – 21,9). Celková populácia v štúdií OlympiAD zahŕňala pacientov nepredliečených aj predliečených (v 2. a 3. línii) chemoterapiou pre mBC. **Prínos v predĺžení OS bol preukázaný iba u podskupiny pacientov s HER2-metastatickým karcinómom prsníka s mutáciou gBRCA1/2 v 1. línii liečby mBC (HR=0,51; [95% CI; 0,29 - 0,90]; p = 0,02).** Uvedená podskupina bola vopred preddefinovaná, avšak analýza podskupín mala podľa štatistického plánu iba exploratívny charakter s cieľom potvrdiť výsledok pre celkovú populáciu. Prínos v podskupine je preto spojený s neistotou. Výsledky v parametri OS pre subpopuláciu pacientov v 1.línii mBC boli podporené aj výstupmi z exploratívnej analýzy celkového prežitia s predĺženou dobou sledovania (extended follow up; cut off dát 17. November 2019). **Analýza s predĺženou dobou sledovania (obsahuje najzrelšie dáta) v kontexte celkovej populácie preukázala štatisticky nevýznamný vplyv OLAP voči ŠT na OS (HR=0,89; [95% CI; 0,67 – 1,18]), ale v zhode s finálnou analýzou preukázala významný prínos liečby OLAP voči ŠT (HR=0,55; [95% CI; 0,33 - 0,95]) v subpopulácii pacientov v 1. línii liečby mBC.**

Výsledky z analýzy s predĺženou dobou sledovania v ukazovateli OS sú numericky horšie oproti finálnej analýze OS (1.línia mBC HR=0,55 vs. HR=0,51), ale stále preukazujú významný klinický prínos liečby OLAP voči ŠT u pacientov v 1. línii mBC. Vo farmako-ekonomickom modeli DR použil pre ukazovateľ OS dáta z finálnej analýzy (cut-off dát 25. September 2017). Pre ukazovateľ PFS boli použité dáta z primárnej analýzy (cut-off dát 9. December 2016). DR v rámci odpovede na výzvu č.1 odmietol zapracovať najnovšie údaje pre ukazovatele PFS a OS do ekonomického modelu.

Monoterapia OLAP v štúdií OlympiAD preukázala štatisticky významné 42 % predĺženie prežívania bez progresie ochorenia (PFS) v porovnaní so ŠT (7,0 mesiaca vs. 4,2 mesiaca; HR=0,58; [95% CI; 0,43 - 0,80]; p<0,001) u celkovej populácie pacientov s HER2 negatívnym mBC s mutáciou gBRCA1/2. Klinicky významné zlepšenie v ukazovateli PFS bolo preukázané aj pre subpopuláciu pacientov v 1. línii mBC (HR=0,56; 95% CI: 0,34 - 0,98; p < 0,001).

Hodnotením kvality života v štúdií OlympiAD pomocou dotazníka EORTC QLQ-C30 sa preukázalo, že liečba OLAP viedla u celkovej populácie k významnému zlepšeniu priemerného celkového zdravotného stavu pacientov liečených OLAP (rozdiel v skóre: 7,5 bodu [95% CI; 2,5 - 12,4]; p = 0,004) a zároveň predĺžila čas do zhoršenia celkového zdravotného stavu pacientov (HR= 0,44; 95 % CI, 0,25 až 0,77; P = 0,004) voči ŠT. Signifikantné zlepšenie voči ŠT bolo zaznamenané aj vo všetkých štyroch parametroch hodnotených na subškále funkčnosti (fyzický [HR=0,5; 95%CI: 0,27 - 0,94], rolový [HR=0,45; 95%CI: 0,26 - 0,76], emocionálny [HR=0,34; 95%CI: 0,16 - 0,70], sociálny parameter [HR=0,44; 95%CI: 0,25 - 0,78]; okrem kognitívneho parametra [HR=0,80; 95%CI: 0,46 - 1,37]).

Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá, väčšina nežiaducich udalostí mala charakter miernej alebo strednej závažnosti (CTCAE stupňa 1 alebo 2), ktoré si nevyžadovali ukončenie liečby. Medzi najzávažnejšie NU v ramene s OLAP patrili nevoľnosť (58%) a anémia (40%); v ramene so ŠT neutropénia (49,5%) a nevoľnosť (32,2%). Miera prerušenia liečby OLAP v dôsledku NU bola nízka (<5 %). Na základe uvedeného je možné predpokladať, že následnou podpornou liečbou, prerušením dávkovania alebo prípadným znížením dávky sa dá efektívne zvládnuť znášanlivosť liečby OLAP a zároveň zabezpečiť, aby pacienti zotrvali na liečbe tak dlho, kým z nej budú mať prospech.

Klinický prínos liečby OLAP bol hodnotený prostredníctvom štúdie OlympiAD. Štúdia mala dobrú kvalitu dizajnu s nízkym rizikom bias, avšak zahrnutá populácia v plnej miere nerefletovala požadované indikačné obmedzenie. V štúdiu boli zahrnutí iba pacienti s metastatickým ochorením, avšak požadované indikačné obmedzenie zahŕňa aj pacientov s lokálne pokročilým ochorením. Výsledky štúdie OlympiAD v ukazovateli PFS (73,6% zrelosť dát pre populáciu v 1. línii mBC) pochádzajúce z primárnej analýzy považujeme za použiteľné pre odvodenie prínosu liečby OLAP voči ŠT. Výsledky pre OS (58,6% zrelosť dát pre subpopuláciu v 1.línii mBC) pochádzajúce z tzv. finálnej analýzy hodnotenia týchto ukazovateľov nepovažujeme za najvhodnejšie pre odvodenie dlhodobého prínosu liečby OLAP voči ŠT, nakoľko existujú dáta exploratívne, ktoré sú ešte zrelšie (73,6% zrelosť v 1. línii mBC). Hodnotenie dlhobojšieho prínosu liečby OLAP sme v klinickej časti hodnotenia doplnili týmito výsledkami z exploratívnej analýzy OS s predĺženým sledovaním (extended follow-up) s cut-offom dát k 17. November 2019, ktorá bola dostupná pre celkovú populáciu, aj subpopuláciu v 1.línii mBC. Použitie týchto výsledkov je však spojené s neistotou, ktorá vyplýva zo skutočnosti, že nie všetci pacienti súhlasili s participáciou na post-hoc predĺženom sledovaní, pričom podiel týchto pacientov nebol medzi ramenami vyrovnaný. Tieto skutočnosti sú dôvodom, pre ktorý IQWiG akceptoval použitie dát k OS z finálnej analýzy.

Najproblematickejší aspekt predstavuje odvodzovanie účinnosti OLAP pre podskupinu, ktorá síce bola vopred preddefinovaná, avšak analýza podskupín mala podľa štatistického plánu iba exploratívny charakter s cieľom potvrdiť výsledok pre celkovú populáciu. Zároveň je problémom malý počet pacientov v podskupine v 1. línii liečby. Prínos v OS v tejto podskupine sme akceptovali vzhľadom na to, že v rámci hodnotenia nemeckého IQWiG bol dodaný test pre heterogenitu podskupín, v ktorom bolo preukázané, že líniovosť liečby je štatisticky významný modifikátor účinnosti liečby.

Vzhľadom na to, že štúdia OlympiAD zahŕňala iba pacientov s mBC, navrhujeme z indikačného obmedzenia vypustiť pacientov s lokálne pokročilým BC. Upravené znenie je nasledovné: *„Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov s výkonnostným stavom 0-1 podľa ECOG, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé alebo metastázujúce ochorenie.*

Keďže predmetom indikačného obmedzenia v žiadosti sú pacienti v 1. línii chemoterapie pre mBC, odporúčame upraviť indikačné obmedzenie pre pacientov predliečených antracyklínom a taxánom v nasledujúcom znení: *„Pacienti v (neo)adjuvantnom režime, ktorý predchádzal progresii do súčasného metastatického štádia majú byť predtým liečení antracyklínom a taxánom, ak bola takáto liečba pre pacientov vhodná“.*

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia OlympiAD

Pri posudzovaní internej validity sa NIHO opieral o hodnotenie IQWiG [25] a EMA [33]. Nižšie uvádzame podrobnú diskusiu:

- **Randomizovaný, multicentrický, otvorený a kontrolovaný klinický štúdiu OlympiAD považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu OLAP voči ŠT.** Štúdia mala dobrú kvalitu dizajnu s nízkym celkovým rizikom bias. Východiskové a demografické charakteristiky oboch skupín (OLAP vs. ŠT) v štúdiu boli relatívne vyvážené. Za nedostatok považujeme 2-krát vyšší počet pacientov v skupine OLAP v porovnaní so ŠT, ako aj malý počet pacientov v podskupinách, predovšetkým v podskupine pacientov v 1. línii liečby, z ktorej DR odvodzuje prínos vo farmako-ekonomickom modeli. Kvalitu dôkazu znižuje aj nezaslepenie štúdie, ktoré je však kompenzované záverečnou analýzou výsledkov štúdie nezávislým centrálnym hodnotením (BICR), paralelne s hodnotením skúšajúceho. Pacienti boli pred vstupom do štúdie randomizovaní prostredníctvom počítačového softvéru a ich údaje boli nahrané do interaktívnej hlasovej a webovej databázy (IVRS/IWRS), ktorá každému pacientovi následne pridela unikátny kód definujúci typ liečby v závislosti od predchádzajúcej terapie pre mBC, pozitivity na membránové receptory (HR+/HER2- vs. TNBC) a predchádzajúcej liečby platinou. Štúdia bola realizovaná na relatívne dostatočnej vzorke pacientov (302) a prebiehala v 172 centrách, v 19 krajinách (platí pre celkovú populáciu). V štúdiu nebol povolený prechod pacientov v ramene so ŠT na OLAP. Kvalitu dôkazu hodnotenej štúdie preto považujeme za vysokú [33].

- **Problematickým a generujúcim neistotu zostáva odvodzovanie účinnosti v ukazovateli OS pre navrhovanú populáciu na základe analýzy podskupín, pričom v celkovej populácii nebol preukázaný prínos v OS.** Analýza podskupín síce bola vopred preddefinovaná, avšak podľa štatistického plánu mala iba exploratívny charakter s cieľom potvrdiť výsledok pre celkovú populáciu [34, s. 99, s.361]. V publikácii výsledkov finálnej analýzy OS autori uvádzajú, že vzhľadom na veľkosť podskupín nie je možné vylúčiť prítomnosť mätúcich premenných (z angl. confounding), a preto by bolo vhodné potvrdiť klinicky významný prínos OLAP v podskupine v 1. línii mBC v ďalších štúdiách [30, s. 8]. Podobný záver konštatujú aj autori v publikácii výsledkov z analýzy s predĺženým sledovaním [31, s.13]. V rámci hodnotenia IQWIG bol doložený aj výsledok testu pre heterogenitu podskupín pre výsledky v ukazovateli OS z data cut-off 25. September 2017. Na základe štatistickej významnosti tohto testu IQWIG konštatoval, že pre podskupinu v 1. línii liečby je rozdiel v OS medzi OLAP a ŠT štatisticky významný [25, Extract of dossier assessment, s. 33]. IQWIG v rámci zhrnutia prínosu pre populáciu v 1. línii liečby mBC považuje prínos OLAP voči ŠT ako stredne veľký na základe strednej kvality dôkazu [25, Extract of dossier assessment, s. 33].
- **Problémom pri použití analýzy podskupín pre odvodenie prínosu OLAP voči ŠT je aj malý počet pacientov v podskupine v 1. línii liečby, z ktorej DR odvodzuje účinnosť.** V štúdií OlympiAD bolo v ramene OLAP z 205 randomizovaných pacientov iba 59 pacientov v 1. línii liečby a v ramene ŠT bolo z 97 randomizovaných pacientov iba 28 pacientov v 1. línii liečby.
- **Výsledky pre OS (58,6% zrelosť dát pre subpopuláciu v 1.línii mBC) pochádzajúce z tzv. finálnej analýzy hodnotenia nepovažujeme za najvhodnejšie pre odvodenie dlhodobého prínosu liečby OLAP voči ŠT, nakoľko existujú dáta exploratívne, ktoré sú ešte zrelšie (73,6% zrelosť v 1. línii mBC), avšak akceptujeme ich použitie vzhľadom na diskusiu nižšie.** Hodnotenie dlhobehšieho prínosu liečby OLAP sme v klinickej časti hodnotenia doplnili výsledkami z exploratívnej analýzy OS (extended follow-up) s cut-offom dát k 17. November 2019, ktorá bola dostupná pre celkovú populáciu, ako aj subpopuláciu v 1. línii liečby mBC. V podaní pre IQWIG DR dodal výsledky z dvoch predchádzajúcich post-hoc analýz z predĺženého sledovania, avšak pre odvodenie prínosu liečby OLAP používa menej zrelé dáta z finálnej OS analýzy. DR tento výber odôvodnil tým, nie všetci pacienti súhlasili s pokračovaním sledovania v rámci post-hoc analýzy, preto výsledky nie sú založené na celej ITT populácii. **IQWIG v hodnotení tento postup akceptoval a súhlasil s použitím dát z finálnej analýzy OS (t.j. menej zrelej) pre odvodenie prínosu OLAP voči ŠT.** Zároveň IQWIG uvádza, že počet pacientov, ktorí nesúhlasili s participáciou v predĺženom sledovaní je medzi ramenami nevyvážený [25, Dossier assessment, s. 55-56]. Publikované dáta z najnovšieho zberu (nov. 2019, [31]) sa zdajú byť v súlade so zistením IQWIG nakoľko naznačujú, že sledovanie v post-hoc analýze odmietol väčší podiel pacientov v ramene ŠT než v ramene OLAP. Zároveň však tieto informácie nie sú dostupné pre subpopuláciu pacientov v 1. línii liečby. DR v slovenskom podaní v odpovedi na výzvu MZ SR č. 2 odmietol zapracovať do modelu novšie dáta z post-hoc analýzy, avšak vyššie uvedené argumenty, ani podkladové dáta nepoužíva.
- Výsledky štúdie OlympiAD v ukazovateli PFS (73,6% zrelosť dát pre populáciu v 1. línii mBC) pochádzajúce z primárnej analýzy hodnotenia týchto ukazovateľov považujeme za použiteľné pre odvodenie prínosu liečby OLAP voči ŠT.

Externá validita

Klinická štúdia OlympiAD

Pri posudzovaní externej validity sa NIHO opieral o hodnotenie SUKL [26] a IQWIG [25]. Boli identifikované nasledujúce zdroje neistoty v externej validite štúdií:

- DR v indikačnom obmedzení navrhuje liečbu pre pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým BC, avšak **v štúdií OlympiAD boli na základe inklúzných kritérií zahrnutí iba pacienti s metastatickým BC.** Navrhujeme preto z indikačného obmedzenia vypustiť pacientov s lokálne pokročilým BC. Návrh upraveného indikačného obmedzenia uvádzame v diskusii nižšie. IQWIG v hodnotení tiež upozorňuje na to, že pacienti s lokálne pokročilým BC neboli v štúdií zahrnutí, preto je nejasné, či sú pozorované výsledky prenesiteľné aj na túto populáciu [25, Dossier assessment s.72].
- Cieľovú populáciu pacientov, ktorá bola predmetom hodnotenia tvorili vo väčšej miere pacienti s TNBC (61% OLAP vs. 57,1% ŠT) ako pacienti HR+HER2- karcinómom prsníka (39% OLAP vs. 42,9% ŠT). **Analýzy klinickej účinnosti liečiva OLAP pre jednotlivé podskupiny pacientov v 1. línii liečby mBC neboli reportované.** Zároveň vzhľadom na celkovo malú vzorku pacientov by tieto analýzy poskytovali nízku kvalitu dôkazu.
- V štúdií OlympiAD bola v následných líniiach liečby okrem chemoterapie použitá aj cielená biologická liečba, hormonálna terapia a PARP inhibítory. **V rámci predložených klinických podkladov nebolo**

zrejme zloženie následnej liečby pre cieľovú populáciu pacientov doposiaľ neliečených pre mBC, avšak tieto údaje sa nachádzali v modeli nákladovej efektívnosti. V rámci hodnotenia český SÚKL požiadal DR o doplnenie týchto informácií, pričom po ich posúdení skonštatoval, že rozdiely v následnej liečbe nemajú významný vplyv na OS a neskresľujú tým účinnosť predmetnej liečby v prospech ŠT. Navyiac, v kontexte celkovej populácie pacientov v štúdiu OlympiAD, EMA v Assessment report pre liek LYNPARZA uvádza (str. 79), že podiel pacientov, ktorí prešli v následnej línii liečby na PARPi (1% pacientov v ramene OLAP a 8,2% pacientov v ramene so ŠT) bol taký malý, že v konečnom hodnotení by mal minimálny vplyv na analýzu OS a tým pádom by nefavorizoval OLAP voči ŠT [33]. S týmto stanoviskom sa stotožňujeme, avšak týka sa iba dát z finálnej analýzy OS. Dáta z post-hoc analýzy s predĺženým sledovaním sú taktiež ovplyvnené následnou liečbou OLAP v ramene ŠT (2% pacientov v ramene OLAP a 12,8% pacientov v ramene ŠT užívalo OLAP). Nie je zrejme nakoľko použitie OLAP v následnej liečbe, obzvlášť vo vyššej miere v ramene ŠT ovplyvňuje výsledky pre OS. Predpokladáme, že takéto použitie následnej liečby nefavorizuje rameno OLAP.

- Keďže DR požaduje schválenie predmetnej technológie pre populáciu pacientov, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm prsníka, t.j. pacientov v 1. línii chemoterapie mBC, a ktorí boli pred tým predliečení antracyklínom a taxánom, odporúčame upraviť požadovanú indikáciu v nasledujúcom znení: *„Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na liečbu ~~lokálne pokročilého alebo~~ metastatického karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov s výkonnostným stavom 0-1 podľa ECOG, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre ~~lokálne pokročilé alebo~~ metastázujúce ochorenie. **Pacienti v (neo)adjuvantnom režime, ktorý predchádzal progresii do súčasného štádia mali byť liečení antracyklínom a taxánom, ak takáto liečba bola pre pacientov vhodná.** U pacientov s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) by mala byť zaznamenaná aj progresia počas alebo po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe, alebo by mala byť u nich endokrinná liečba považovaná za nevhodnú. Táto liečba olaparibom sa poskytuje do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.“* Keďže predmetom indikačného obmedzenia v žiadosti sú pacienti v 1. línii chemoterapie mBC, z toho vyplýva, že pacienti nemôžu byť v metastatickom režime liečení antracyklínom a taxánom (liečení môžu byť iba v [neo]adjuvantnom režime). Toto odporúčanie je súlade so stanoviskom, ktoré zaujal SÚKL [26].

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

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

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k úpravám v PICO. Zmena nastala pri zedefinovaní relevantných komparátorov voči hodnotenej technológii. Za vhodných komparátorov považujeme iba kapecitabín a vinorelbín. Podrobné odôvodnenie uvádzame v odseku 3.2.4 nášho hodnotenia. Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

V NIHO nastavení OLAP pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu držiteľa registrácie dosiahol OLAP voči ŠT ICUR na úrovni ■■■ eur/QALY, pričom prahová hodnota je 54 326 eur/QALY. Požadovaná úhrada predstavuje ■■■% zľavu voči oficiálnej úhrade v ZKL vo výške 2 580,43 eur. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia OLAP dosahuje ICUR voči ŠT vo výške 91,5-tisíc eur/QALY pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur/QALY. Aby bol liek Lynparza nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie 56x150mg môže byť maximálne vo výške ■■■ eur čo predstavuje zľavu ■■■% oproti oficiálnej úhrade v ZKL vo výške 2 580,43 eur, respektíve zľavu ■■■% oproti požadovanej úhrade ■■■ eur.

DR v základnom nastavení modelu nezapočítava náklady na OLAP od ■■■ týždňa, pričom explicitne neuviedol zámer hradiť OLAP na vlastné náklady, preto sme nastavenie neakceptovali. V prípade, že by v MEA bola dohodnutá podmienka, aby DR hradil liek od ■■■ týždňa, výsledný ICUR voči ŠT by bol na úrovni ■■■ eur/QALY. V takomto prípade by bola potrebná na dosiahnutie nákladovej efektívnosti zľava ■■■% oproti oficiálnej úhrade v ZKL vo výške 2 580,43 eur, resp zľava ■■■% oproti požadovanej úhrade ■■■ eur.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. Táto neistota vyplýva z viacerých dôvodov, najmä z dôvodu použitia dát o účinnosti z podskupiny s nízkym počtom pacientov a z dôvodu nepoužitia najnovších dostupných dát. Vzhľadom na túto neistotu odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■% z nákladovo-efektívnej úhrady podľa NIHO, čo znamená maximálnu výšku UZP za liek Lynparza vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■% voči oficiálnej úhrade v ZKL, respektíve zľavu ■■■% oproti požadovanej úhrade ■■■ eur.

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami zo štúdie OlympiAD z finálnej OS analýzy (data cut-off 25. September 2017) pri 25,3-mesačnom mediáne sledovania v ramene OLAP a 26,3 mesiacov v ramene ŠT. Existujú aj novšie výsledky z exploratívnej analýzy OS (data cut-off 17. November 2019). NIHO v 1. výzve žiadal DR o doplnenie novších dát a ich zapracovanie do modelu. DR novšie výsledky nedodal, ani nezpracoval do modelu, pričom argumentoval, že výsledky OS z post-hoc exploratívnej analýzy nie sú metodicky konzistentné s finálnymi PFS dátami, preto by ich použitie v modeli nebolo správne. S touto argumentáciou DR sa nestotožňujeme, bližšie adekvátnosť dát diskutujeme v časti 4.4.2 a 5.2.3.

Opis nastavení vo FER a reálne nastavenie dodaného modelu nákladovej efektívnosti sú v niektorých dôležitých aspektoch rozdielne, čo sťažuje pochopenie modelu. Ide napríklad o nastavenie nákladov na následnú liečbu, alebo vymiznutie efektu OLAP po 12. mesiacoch liečby. Za základný scenár považujeme základné nastavenie modelu nákladovej efektívnosti, ktorého výsledok sa zhoduje s výsledkom uvedeným vo FER.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie OlympiAD pre OLAP aj pre komparátor. DR predložil porovnanie s komparátorom ŠT (chemoterapia podľa voľby lekára), ktorého zloženie vychádza zo štúdie OlympiAD. ŠT v základnom scenári má nasledujúce zloženie: 43 % eribulín (IV), 54 % kapecitabín a 3,6% vinorelbín (IV).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme zloženie komparátora, ostatné nastavenia akceptujeme. Predložený typ ekonomického modelu akceptujeme, je však spojený s významnou neistotou pri extrapolácii dlhodobého prínosu na základe dát z krátkej dĺžky sledovania. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- PSM model je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach. V prípade predloženého modelu najväčšia miera neistoty vyplýva z použitia dát o účinnosti OLAP zo subpopulácie s malým počtom pacientov. Odhadovanie prínosu preto môže byť nepresné. Podrobnejšie tento problém diskutujeme v častiach 5.2.3 a 5.2.4.
- Upravili sme zloženie komparátora, vzhľadom na to, že eribulín je podľa SPC indikovaný až na 2. líniu liečby lokálne pokročilého/metastatického karcinómu prsníka. Podrobnejšiu diskusiu k zloženiu komparátora uvádzame v časti 3.2.4. Zloženie ŠT sme pomerne rozdelili medzi kapecitabín a vinorelbín (IV) na základe údajov zo štúdie OlympiAD v 1. línii liečby. Výsledné podiely v NIHO nastavení sú: 93,75% kapecitabín a 6,25% vinorelbín (IV). Zmena zloženia komparátora ovplyvňuje iba náklady, a nie prínosy, bližšie toto nastavenie diskutujeme v časti 5.2.4. Táto zmena zvýšila ICUR o 4,3 tis. eur/QALY.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Údaje o pacientoch boli prebraté zo štúdie OlympiAD, z podskupiny pacientov v 1. línii liečby. Za priemerný počiatkový vek model predpokladá 45,3 roka, priemerná váha je 63,9 kg a povrch tela (BSA) 1,69m². Podiel žien použitý pri zohľadnení všeobecnej mortality je 97,7 %. Zvolený bol časový horizont 20 rokov, dĺžka jedného cyklu 7 dní a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme okrem technickej chyby pri výpočte dĺžky cyklu v modeli.** Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Zvolený časový horizont prináša miernu neistotu, z dôvodu extrapolácie krátkodobých výsledkov na dlhodobý horizont modelovania. V podaní pre český SÚKL v rovnakej indikácii bol v základnom nastavení použitý 15-ročný horizont, pričom SÚKL v hodnotení diskutoval nastavenie 10-ročného horizontu, vzhľadom na krátky (22-mesačný) medián prežívania na OLAP v štúdií OlympiAD. SÚKL však nastavenie 15-ročného horizontu akceptoval, keďže zmena na 10-ročný horizont nemala zásadný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti [26]. NIHO nastavenie 20-ročného horizontu akceptuje, zmena horizontu na 15 rokov by nemala významný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.
- Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- V modeli bola chyba pri výpočte dĺžky cyklu, ktorá vstupovala do výsledných získaných rokov života a QALY pri oboch ramenách. Dĺžka cyklu bola počítaná ako 1/52. Výpočet sme upravili na 7/352,25. Táto zmena zvýšila ICUR o 170 eur/QALY.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR pre odvodenie účinnosti OLAP a ŠT používa výsledky zo štúdie OlympiAD, z podskupiny pacientov liečených v 1. línii, t.j. 59 pacientov v ramene OLAP a 28 pacientov v ramene ŠT. Pre OS a TTD sú použité výsledky z finálnej analýzy (data-cutoff 25. September 2017), pre PFS sú použité výsledky z primárnej analýzy z data-cutoff 1. decembra 2016. Existujú aj novšie výsledky pre OS z exploratívnej analýzy s predĺženým sledovaním (data-cutoff 17. November 2019). NIHO v 1. výzve žiadal DR o doplnenie novších dát a ich zapracovanie do modelu. DR novšie výsledky nedodal ani nezpracoval do modelu, pričom argumentoval, že výsledky OS z exploratívnej analýzy s predĺženým sledovaním nie sú metodicky konzistentné s PFS dátami, preto by ich použitie v modeli nebolo správne.

Do ekonomického modelu vstupujú nežiaduce účinky odvodené zo štúdie OlympiAD zo *Safety analysis set*, t.j. pacientov, ktorí užívali intervenciu/komparátor. V základnom scenári sú zohľadnené NÚ 3. a vyššieho stupňa.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Použitý postup **akceptujeme, avšak so zásadnými výhradami a neistotou**. Pre odvodenie prínosu je použitá veľmi malá vzorka pacientov, keďže použité dáta vychádzajú z podskupiny zo štúdie OlympiAD. Neistotu tiež spôsobuje nepoužitie najnovších OS dát z predĺženého sledovania v štúdiu OlympiAD. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Použitie dát z podskupiny v 1. línii liečby s malou vzorkou pacientov spôsobuje v modelovaní **výraznú neistotu**. V štúdiu OlympiAD bolo v ramene OLAP iba 59 pacientov v 1. línii liečby a v ramene ŠT bolo iba 28 pacientov v 1. línii liečby. Malá vzorka má za následok, že v neskorších mesiacoch sledovania bol v riziku veľmi nízky počet pacientov.
- Za **ďalší faktor neistoty** považujeme nepoužitie najnovších dostupných dát k OS zo štúdie OlympiAD pre modelovanie dlhodobého prínosu. Neistotu spôsobuje zhoršenie HR medzi finálnou analýzou OlympiAD použitou v modeli (OLAP vs ŠT HR=0,51; [95% CI; 0,29 - 0,90]) a novšou exploratívnou analýzou s predĺženým sledovaním (OLAP vs ŠT: HR=0,55; [95% CI; 0,33 - 0,95]). NIHO v súlade s hodnotením nemeckého IQWIG akceptuje nepoužitie novších OS dát. Nie všetci pacienti v štúdiu OlympiAD súhlasili s predĺženým sledovaním a ich podiel medzi ramenami nebol vyvážený. Z tohto dôvodu IQWIG pre hodnotenie klinického prínosu OLAP voči ŠT akceptoval použitie menej zreých dát z finálnej OS analýzy. Použité dáta akceptujeme aj preto, že modelovaná miera OS pre OLAP bola v porovnaní s novšími výsledkami v 36. a 48. mesiaci nižšia. Bližšie túto tému diskutujeme v časti 4.4.2.
- **Výrazná neistota** vyplýva aj z neistého klinického prínosu. V štúdiu OlympiAD v ukazovateli OS pri celkovej populácii nebol dosiahnutý štatisticky významný prínos OLAP voči ŠT, pričom štatisticky významný prínos bol dosiahnutý iba v podskupine pacientov v 1. línii liečby. Analýza podskupín bola síce vopred plánovaná, avšak podľa štatistického plánu bola iba exploratívna a mala za cieľ potvrdiť výsledok v celkovej populácii. Bližšie túto neistotu diskutujeme v časti 4.4..

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Pri OS DR v základnom scenári používa parametrizáciu OLAP a ŠT dát pomocou log-normálnej funkcie, modelovanej osobitne pre obe ramená. Na základe AIC a BIC kritérií vychádza log-normálna funkcia ako najpriaznivejšia pre obe ramená. Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v Tabuľke 6, grafické znázornenie je na obrázkoch 6 a 7. DR v základnom scenári limituje celkové prežívanie všeobecnou mortalitou prevzatou z úmrtnostných tabuliek podľa ŠUSR z roku 2019.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber log-normálnej funkcie pri extrapolácii kriviek OLAP a ŠT **akceptujeme**, avšak upozorňujeme na neistotu spojenú s modelovaním dlhodobého prínosu na základe dát z malého počtu pacientov v podskupine v štúdiu OlympiAD. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** voľbu log-normálnej funkcie pri krivke OLAP, vzhľadom na štatistický fit na základe AIC a BIC kritérií a vzhľadom na konzervatívny priebeh v porovnaní s novšími výsledkami z post hoc exploratívnej analýzy (Robson et al. 2023 [31]). V rozmedzí od približne 19. do 23. mesiaca je modelovaná krivka v porovnaní s KM dátami nadhodnotená, avšak v 36. a 48. mesiaci je modelovaná krivka pod krivkou z novších výsledkov z Robson et al. 2023 (viď Obrázok 6).
- Pri krivke ŠT **akceptujeme** voľbu log-normálnej funkcie, vzhľadom na najlepší štatistický fit a na použitie rovnakej funkcie pri krivke OLAP. Pri ŠT nemá porovnanie s novšími výsledkami z Robson et al. 2023 dostatočnú výpovednú hodnotu vzhľadom na nízky počet pacientov, keďže v ramene ŠT boli v 36. a 48. mesiaci iba 2 pacienti v riziku a tiež vzhľadom na to, že v predĺženom sledovaní užívalo OLAP v následnej liečbe 12,8% pacientov v celkovej populácii (údaje zo subpopulácie v 1. línii nie sú dostupné)
- Pri modelovaní krivky OS ŠT zároveň **akceptujeme** použitie dát zo štúdie OlympiAD z ramena ŠT aj napriek tomu, že v NIHO nastavení sme zmenili zloženie komparátora (bližšie v časti 5.2.1), teda zloženie už nezodpovedá ramenu ŠT v štúdiu. Pri akceptovaní tohto postupu vychádzame z predpokladu o porovnateľnej účinnosti jednotlivých liečiv zastúpených v ramene ŠT v štúdiu. Keby neboli liečivá porovnateľne účinné, krivky OS a PFS by museli byť modelované samostatne. Pre potvrdenie

porovnateľnej účinnosti sme vyžiadali v rámci e-mailovej komunikácie od DR dokument, ktorý pre tento účel dodal aj pre český SÚKL. SÚKL na základe dodaných podkladov akceptoval predpoklad o porovnateľnej účinnosti týchto liečiv [26, s.10]

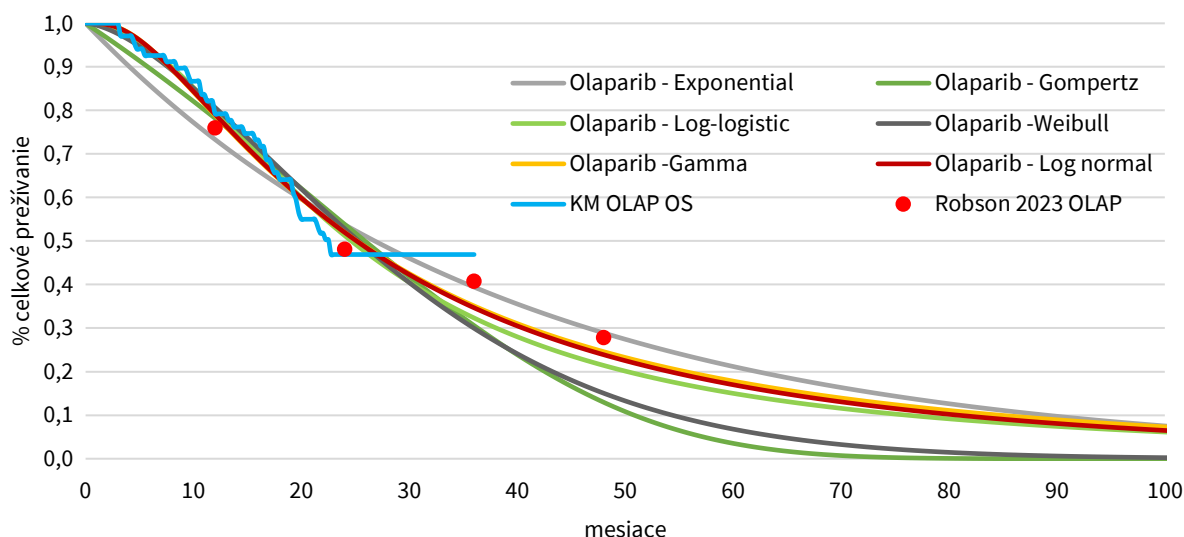
- Aj napriek akceptovaniu zvolených nastavení zdôrazňujeme, že modelovanie na základe dát z malého počtu sledovaných pacientov je spojené s neistotou, čo je nutné adresovať vo výške požadovanej zľavy.

Tabuľka 6: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS

	OLAP		ŠT	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	327,8	284,0	191,2	173,0
Gompertz	326,8	286,8	190,3	172,2
Log-logistic	319,9	280,7	184,3	168,0
Log normal	319,7	279,8	183,8	167,6
Weibull	322,3	283,2	186,8	169,3
Generalised Gamma	321,7	n/a	185,6	n/a

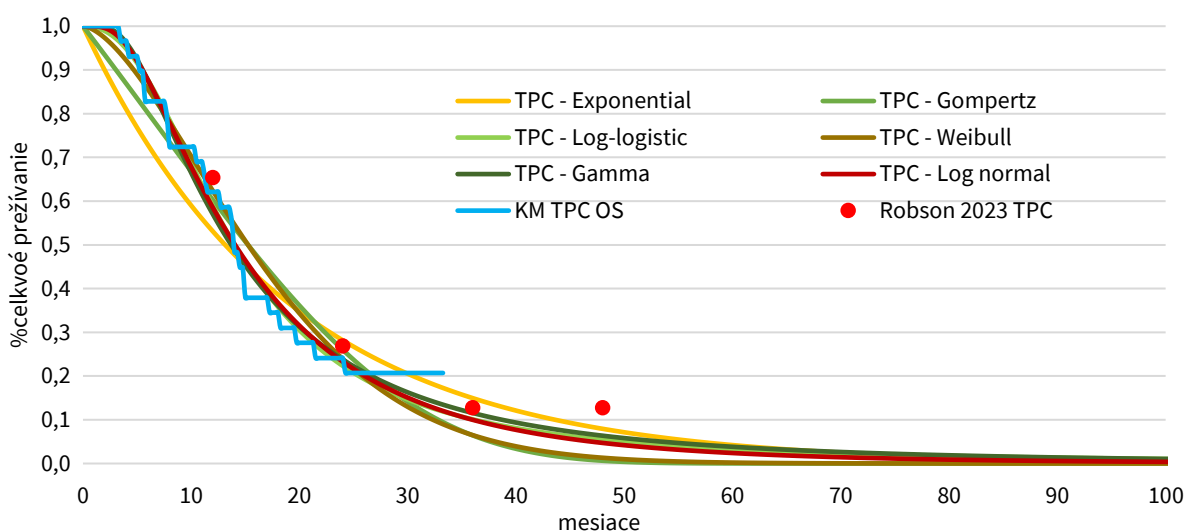
Zdroj: [1]

Obrázok 6: Prehľad parametrizácií v ramene OLAP v ukazovateli OS



Zdroj: spracovanie NIHO na základe dodaného modelu a Robson et al. 2023

Obrázok 7: Prehľad parametrizácií v ramene ŠT (v grafe označené ako TPC) v ukazovateli OS



Zdroj: spracovanie NIHO na základe dodaného modelu a Robson et al. 2023

Prežívanie bez progresie

Pri prežívaní bez progresie DR v základnom scenári zvolil parametrizáciu kriviek OLAP a ŠT tiež pomocou log-normálnej funkcie, modelovanej osobitne pre obe ramená. Pri zohľadnení AIC a BIC vychádza log-normálna funkcia najpriaznivejšie (Tabuľka 7). Grafické znázornenie je k dispozícii na obrázkoch 8 a 9.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

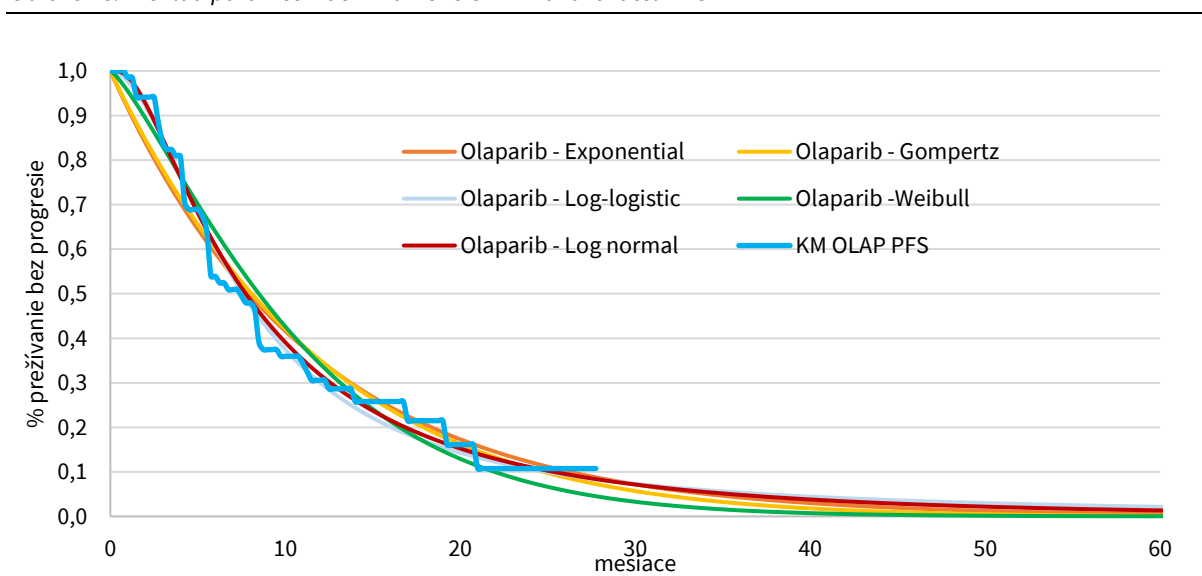
Nastavenie **akceptujeme**. Výber log-normálnej funkcie akceptujeme, súhlasíme s odôvodnením DR. Modelovanie PFS je tiež spojené s neistotou z dôvodu malej vzorky pacientov a zároveň s menšou neistotou ako OS z dôvodu použitia zrelších dát (v subpopulácii v 1.línii - 74,6% zrelosť dát v ramene OLAP a 71,4% v ramene ŠT). Zároveň v súlade s diskusiou v časti *Celkové prežívanie* akceptujeme spoločné modelovanie krivky PFS na základe dát z OlympiAD, napriek zmene zloženia komparátora v NIHO nastavení.

Tabuľka 7: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS

	OLAP		ŠT	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	352,2	354,5	120,5	121,9
Gompertz	354,1	358,6	122,3	125,1
Log-logistic	343,0	347,4	118,1	120,9
Log normal	342,2	346,6	116,8	119,6
Weibull	350,5	354,9	122,3	125,1
Generalised Gamma	n/a	n/a	n/a	n/a

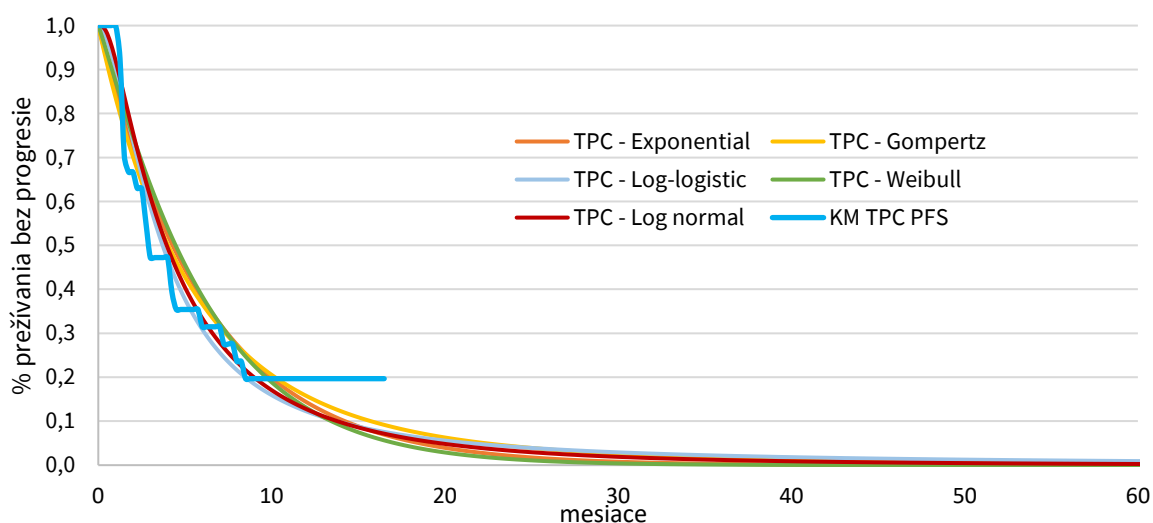
Zdroj: [1]

Obrázok 8: Prehľad parametrizácií v ramene OLAP v ukazovateli PFS



Zdroj: spracovanie NIHO na základe dodaného modelu

Obrázok 9: Prehľad parametrizácií v ramene ŠT (v grafe označené ako TPC) v ukazovateli PFS



Zdroj: spracovanie NIHO na základe dodaného modelu

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos OLAP časom nevyprchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, avšak je spojené s neistotou z dôvodu odvodu prínosu z krátkodobých dát, ktorú diskutujeme v častiach 5.2.3 a 5.2.4.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty kvality života uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 8, hodnoty použité v základnom scenári DR sú vyznačené hrubým písmom a sivým podfarbením). Hodnoty závisia od stavu pacienta a od zvolenej liečby. Hodnoty v stave pred progresiou vychádzajú zo štúdie OlympiAD z podskupiny pacientov v 1. línii liečby. V štúdií boli hodnoty kvality života merané pomocou dotazníka EORTC QLQ-C30, pričom v základnom scenári sú prevedené na hodnoty EQ-5D podľa publikácie Crott and Brigs [35]. Hodnoty kvality života v stave pred progresiou sa líšia medzi ramenami OLAP a ŠT. V stave po progresii sú použité rovnaké hodnoty pre obe ramená, ktoré sú vypočítané na základe dekrementu utility podľa Lloyd et al. [36], pričom dekrement je aplikovaný na hodnotu pred progresiou v ŠT. V tabuľke nižšie sú uvedené aj ostatné alternatívne hodnoty utilít, ktoré je možné zvoliť v modeli.

DR v modeli zohľadňuje jednorázovo v prvom cykle pokles utility z dôvodu nežiaducich účinkov (Tabuľka 10). Dĺžka trvania nežiaducich účinkov a výskyt boli prebrané zo štúdie OlympiAD. Hodnoty disutilít boli prebrané z publikácií Lloyd et al. a Doyle et al.

Tabuľka 8: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	OLAP	ŠT	Zdroj
pred progresiou	0,841	0,793	OlympiAD (podskupina 1L) - mapovanie podľa Crott and Briggs
			OlympiAD (podskupina 1L) - mapovanie podľa Longworth et al.
			Lloyd et al (2006)
po progresii			OlympiAD (podskupina 1L) - mapovanie podľa Crott and Briggs
			OlympiAD (podskupina 1L) - mapovanie podľa Longworth et al.
			Lloyd et al (2006) (absolútne hodnoty)
	0,521		dekrement -0,272 podľa Lloyd et al. aplikovaný na PF utilitu z OlympiAD podľa Crott and Briggs
			dekrement -0,272 podľa Lloyd et al. aplikovaný na PF utilitu z OlympiAD podľa Longworth et al.
			dekrement -0,272 podľa Lloyd et al. aplikovaný na PF utilitu podľa Lloyd et al.
			dekrement -0,205 podľa Peasgood et al. aplikovaný na PF utilitu z OlympiAD podľa Crott and Briggs
			dekrement -0,205 podľa Peasgood et al. aplikovaný na PF utilitu z OlympiAD podľa Longworth et al.
		Dekrement -0,205 podľa Peasgood et al. aplikovaný na PF utilitu na PF utilitu podľa Lloyd et al.	

poznámka: základné nastavenie DR je vyznačené hrubým písmom a sivým podfarbením

Zdroj: [1]

Tabuľka 9: Hodnoty utilít vstupujúcich do ekonomického modelu v NIHO nastavení

Zdravotný stav	OLAP	ŠT	Zdroj
pred progresiou			OlympiAD (podskupina 1L) - mapovanie podľa Longworth et al.
po progresii			OlympiAD (podskupina 1L) - mapovanie podľa Longworth et al.

Zdroj: spracovanie NIHO na základe dodaného ekonomického modelu

Tabuľka 10: Prehľad disutilít z dôvodu nežiaducich účinkov v ekonomickom modeli

Nežiaduci účinok	Pokles utility	Miera výskytu - OLAP	Trvanie - OLAP (dni)	Miera výskytu - ŠT	Trvanie - ŠT (dni)
Anémia	-0,119	15,6%	50	4,4%	55
Febrilná neutropénia	-0,150	0,0%	22	3,3%	15
Nevoľnosť	-0,103	0,0%	43	1,1%	20
Zvracanie	-0,103	0,0%	4	1,1%	33
Hnačka	-0,103	0,5%	3	0,0%	25
Únava	-0,115	2,9%	71	1,1%	60
Dyspnoe	-0,050	1,0%	30	3,3%	30
Kašeľ	-0,046	0,0%	30	0,0%	30
Palmárno-plantárna erytrodyzestézia	-0,116	0,5%	106	20,9%	106

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme vo viacerých aspektoch upravili. Utility použité v NIHO nastavení sú zobrazené v Tabuľka 8. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Hodnoty utility v stave pred progresiou sme nastavili podľa výsledkov OlympiAD, avšak podľa mapovania Longworth et. al. namiesto mapovania Crott and Brigs. Hodnotu utility na základe Crott and Brigs v stave PFS pre OLAP považujeme za príliš vysokú v porovnaní s hodnotami akceptovanými v predchádzajúcich hodnoteniach NIHO v podobných indikáciách (1. línia HER2-/HR+ karcinóm prsníka).
 - Technická chyba:** Zároveň sme pri tomto nastavení opravili technickú chybu, kvôli ktorej do výpočtu v hárku *Cost&Utility_calcs* nevstupovali niektoré parametre z Longworth et. al, ale

z Crott and Briggs. Opravené hodnoty utilít sú v Tabuľka 9 vyššie. Zmena utility v stave pred progresiou na opravenú hodnotu na základe Longworth et al. zvýšila ICUR o 13 tis. eur/QALY.

- Hodnoty utilít v stave po progresii sme nastavili podľa výsledkov OlympiAD, podľa mapovania Longworth et al. namiesto použitia dekrementu, aby bol spôsob odvodenia konzistentný s použitým mapovaním pri stave pred progresiou. Taktiež sme opravili technickú chybu pri výpočte utilít podľa Longworth et al., ktorú popisujeme vyššie. Opravené hodnoty utilít sú v Tabuľka 9 vyššie. Zmena utility v stave po progresii na opravenú hodnotu na základe Longworth et al. znížila ICUR o 3,7 tis. eur/QALY.
- Hodnoty utilít v stave pred a po progresii sú spojené s neistotou. DR dodal viacero alternatívnych zdrojov týchto hodnôt (viď Tabuľka 8), pričom zvolenie niektorých výrazne ovplyvňuje výsledok nákladovej efektívnosti v oboch smeroch. Na túto neistotu upozornil aj český SÚKL [26, s.11 v 2. Hodnotící zpráva].
- Do modelu sme zapracovali zníženie utility v závislosti od veku pacientov podľa Ara and Brazier [37]. Táto zmena zvyšuje ICUR 0,7 tisíc eur/QALY. Predložený model takéto zníženie neumožňoval. Zohľadnenie vplyvu nárastu veku v utilitách považujeme za nastavenie, ktoré bližšie zodpovedá klinickej praxi a štandardne ho aplikujeme v NIHO hodnoteniach.
- Neakceptujeme samostatné modelovanie disutilít z dôvodu nežiaducich účinkov liečby OLAP a ŠT. Nezapočítanie samostatných disutilít z dôvodu nežiaducich účinkov zvýšilo ICUR o ■■■ eur/QALY. Máme za to, že hodnoty utilít pre stav pred progresiou prevzaté zo štúdie OlympiAD už obsahujú pokles utility z dôvodu nežiaducich účinkov, preto v základnom scenári DR ide o dvojité započítanie. Tento argument podporuje aj podanie pre český SÚKL, v ktorom DR nezapočítal disutility NÚ z rovnakého dôvodu ako NIHO.

5.2.6. Náklady

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

DR v základnom scenári modeluje zotrvanie na liečbe v ramene OLAP podľa krivky TTD, ktorá vychádza zo štúdie OlympiAD, z populácie v 1. línii liečby z data-cutoff 1.9.2017. Krivka TTD je modelovaná pomocou log-normálnej funkcie, ktorá má 2. najlepší fit podľa AIC v ramene OLAP. Hodnoty AIC sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 11), grafické zobrazenie extrapolácií je na obrázkoch nižšie (Obrázok 10 a Obrázok 11) DR nedodal hodnoty BIC, ani po výzve v e-maili. Model umožňuje aj zmeniť nastavenie na zotrvanie na liečbe do progresie ochorenia.

Náklady na liečbu OLAP sú v základnom scenári DR započítané iba do ■■■ týždňa (■■■ mesiacov) následne v modeli započítavajú iba prínosy, a nie náklady na liečbu. DR toto nastavenie vo FER nevysvetlil, preto sme prostredníctvom e-mailu žiadali DR o doplnenie informácií o tomto predpoklade. DR v odpovedi na e-mail uviedol, že má za cieľ v MEA dohodnúť úhradu, ktorou splní podmienky nákladovej efektívnosti, avšak neuviedol explicitný záväzok DR znášať úhradu lieku po ■■■ týždni.

Zotrvanie na liečbe v ramene ŠT je v základnom scenári nastavené ako vážený priemer kriviek TTD pre jednotlivé liečby (eribulín, vinorelbín, kapecitabín), pričom sa nepoužíva extrapolácia, ale samotné KM dáta zo štúdie OlympiAD. V alternatívnom nastavení je možnosť použiť pre ŠT extrapoláciu jednej TTD krivky.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme modelovanie zotrvania na liečbe OLAP podľa krivky TTD s extrapoláciou pomocou log-normálnej funkcie. **Neakceptujeme** obmedzenie úhrady liečby OLAP na ■■■ týždňov. **Neakceptujeme** použitie samostatných TTD kriviek pri ŠT. Preferujeme použitie jednej TTD krivky s extrapoláciou pomocou log-normálnej funkcie. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** modelovania zotrvania na liečbe OLAP podľa krivky TTD, keďže ide o konzervatívny prístup. Použitie krivky TTD namiesto PFS pre modelovanie nákladov na OLAP DR zdôvodňuje dátami zo štúdie OlympiAD, ktoré ukazujú, že takmer polovica pacientov užívala OLAP aj po progresii ochorenia. Vzhľadom na to, že v návrhu indikačného obmedzenia, ako aj v inklúzyčných kritériách štúdie OlympiAD nebola umožnená liečba OLAP po progresii sme oslovili DR v rámci e-mailovej komunikácie so žiadosťou o vysvetlenie a poskytnutie doplňujúcich údajov. DR doplnil údaj o mediáne TTD v ramene OLAP, ktorý bol ■■■ mesiaca a bol vyšší než medián PFS (7,03 mesiaca). NIHO preferuje použitie TTD vzhľadom na skutočnosť, že liečba po progresii môže ovplyvniť prínosy v ramene OLAP. V prípade modelovania nákladov na liečbu podľa krivky PFS by boli započítané potenciálne prínosy liečby po progresii ale neboli by započítané náklady.

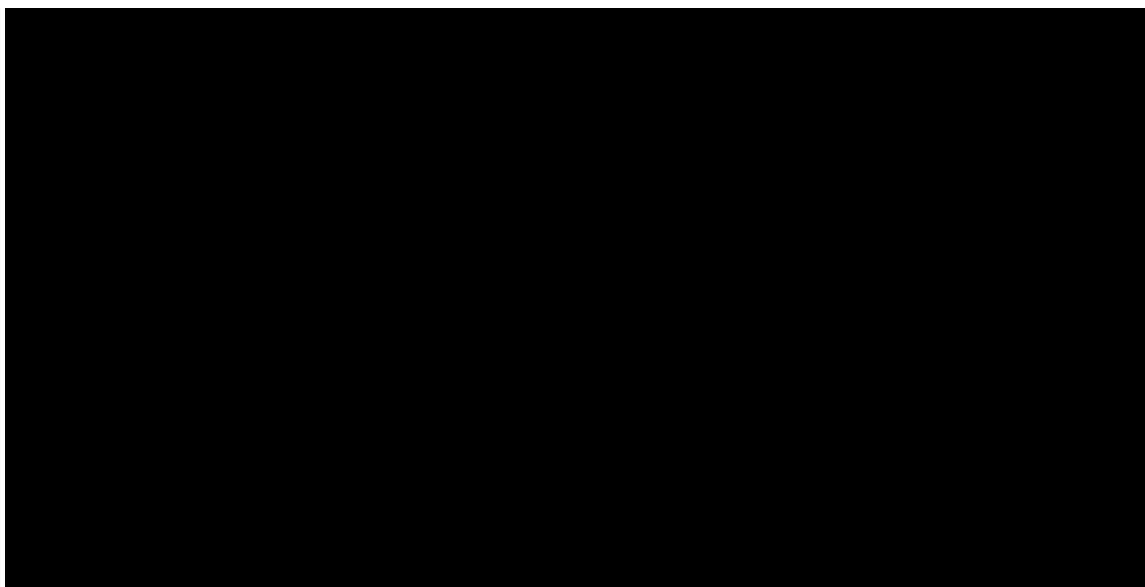
- DR nezapočítal náklady na liečbu OLAP od ■■■ týždňa, pričom prínosy naďalej započítava. Vzhľadom na to, že DR explicitne nedeklaroval úmysel, že úhradu od ■■■ týždňa prevezme DR, nastavenie **neakceptujeme**. V modeli je pritom v ■■■ týždni v stave pred progresiou ešte ■■■% pacientov a približne ■■■% dosiahnutých QALY v stave PF vzniká po ■■■ týždni. Zrušenie obmedzenia zvýšilo ICUR o ■■■ eur/QALY.
- **Preferujeme** použitie parametrizovanej krivky TTD pre ŠT, namiesto použitia samostatných KM kriviek TTD pre jednotlivé liečivá v ŠT. Prvým dôvodom je konzistentný prístup v modelovaní vzhľadom na použitie parametrizácie pri OLAP. Druhým dôvodom je malý počet pacientov v ramene ŠT v štúdiu OlympiAD. KM krivka TTD pre vinorelbín vychádza v populácii v 1. línii iba z 1 pacienta. Vzhľadom na to, že v NIHO nastavení meníme zloženie komparátora ŠT odstránením eribulínu sa zvýši podiel vinorelbínu, čo by ovplyvnilo aj výslednú TTD krivku ŠT. Nastavenie parametrizovanej krivky TTD s log-normálnou parametrizáciou znížilo ICUR o 1,4 tis. eur/QALY. Zmena zloženia komparátora nemá pri tomto nastavení vplyv, keďže po NIHO zmene sa extrapoluje jednotná TTD krivka pre ŠT, bez ohľadu na zloženie ŠT.
- **Akceptujeme** použitie log-normálnej funkcie v ramene OLAP a vzhľadom na najlepší štatistický fit a vhodný vizuálny fit preferujeme použitie tejto funkcie aj v ramene ŠT.

Tabuľka 11: Prehľad AIC v ukazovateli TTD

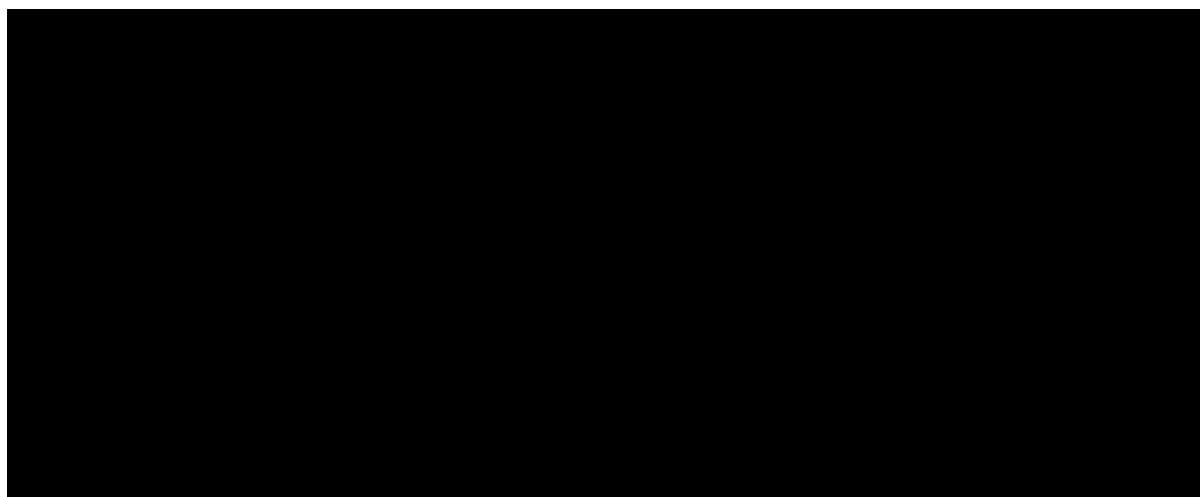
	OLAP	ŠT
	AIC	AIC
Exponential	418,8	148,3
Gompertz	420,7	149,9
Log-logistic	408,5	148,3
Log normal	408,6	146,1
Weibull	418,8	148,9
Generalised Gamma	409,87	148,05

Zdroj: [1]

Obrázok 10: Prehľad parametrizácie krivky TTD v ramene OLAP



Zdroj: spracovanie NIHO na základe dodaného modelu



Zdroj: spracovanie NIHO na základe dodaného modelu

Náklady na intervenciu a komparátor

DR použil náklady na balenia 10/2022 Zoznamu kategorizovaných liekov. Pre liek Lynparza používa DR úhradu za balenie 56x150mg vo výške ■■■ eur čo predstavuje zľavu ■■■% oproti oficiálnej úhrade v ZKL. Oficiálna úhrada podľa ZKL 04/2023 za liek Lynparza balenie 56x150mg je 2580,43 eur. ŠT v základnom scenári má nasledujúce zloženie: 43 % eribulín (IV), 54 % kapecitabín a 3,6% vinorelbín (IV). Vzhľadom na dávkovanie kapecitabínu sú pri výpočte celkových nákladov týždňové cykly rozdelené do 3-týždňových celkov. Pri nákladoch na ŠT DR zohľadňuje odpad pri liečivách s dávkovaním závisiacim od hmotnosti alebo povrchu tela (BSA) pacienta, s použitím BSA a štandardnej odchýlky BSA zo štúdie OlympiAD. DR v modeli počíta aj so snížením dávky OLAP/ŠT. Priemerná relatívna inenzita dávky je prevzatá zo štúdie OlympiAD. Náklady na liečbu použité v modeli s vybranými predpokladmi sú zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 12).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Jednotkové náklady relevantné pre ekonomický model sme porovnali s údajmi k 04/2023 [38]. Zistili sme, že DR v modeli používa 150 mg balenie kapecitabínu, ktoré však nie je na Slovensku hradené. Odstránili sme preto 150mg balenia z výpočtu, pričom zmena mala zanedbateľný vplyv na ICUR.
- Spôsob úpravy zloženia komparátora a vplyv tejto zmeny na ICUR diskutujeme vyššie v časti 5.2.1.

Tabuľka 12: Náklady na OLAP a ŠT v modeli podľa DR

	Dávkovanie (1 dávka = n)	Podanie (n/týždeň)	Priemerná relatívna intenzita dávky (RDI) (%)	Náklady/cyklus		
				1. týždeň	2. týždeň	3. týždeň
Olaparib (oral)	600mg	1.týždeň:7; 2. týždeň:7; 3.týždeň:7	93,50%	■■■ €	■■■ €	■■■ €
Eribulin (IV)	1,23mgxBSA	1.týždeň:1; 2. týždeň:1; 3.týždeň:0	93,70%	721 €	721 €	0 €
Capecitabine (oral)	2500 mgxBSA	1.týždeň:14; 2. týždeň:14; 3.týždeň:0	93,70%	28 €	28 €	0 €
Vinorelbine (IV)	30mgxBSA	1.týždeň:1; 2. týždeň:1; 3.týždeň:1	93,70%	49 €	49 €	49 €

Zdroj: [1]

Náklady na následnú liečbu

Náklady na následnú liečbu sú v základnom scenári započítané jednorázovo, pri OLAP v momente ukončenia liečby a pri ŠT v momente progresie. Výpočet je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 13). Pri percentuálnom zastúpení jednotlivých liekov pre následnú liečbu vychádzal DR zo štúdie OlympiAD, z populácie v 1. línii liečby. Liečivo palbociclib, ktoré nie je hrazené z verejného zdravotného poistenia (VZP) pomerne rozdelil medzi ostatné lieky, ktoré sú hrazené. Podľa DR zároveň nie všetci pacienti po progresii, resp. ukončení liečby v modeli dostanú následnú liečbu (podiel následnej liečby nedosiahne 100 %). Vychádzajúc z údajov zo štúdie OlympiAD v ramene OLAP prejde na následnú liečbu ■■■% pacientov, v ramene ŠT ■■■%. Náklady na jednu líniu liečby sú vypočítané na základe odporúčaného dávkovania v SPC a na základe údajov o priemernej váhe, resp. BSA. Pri nákladoch na následnú liečbu nie sú započítané náklady na nevyužitý zvyšok liekov (náklady na odpad). Dĺžka následnej liečby je vypočítaná na základe priemerného trvania jednej línie liečby zo štúdie OlympiAD z ramena ŠT a priemerného počtu následných línií liečby z oboch ramien zo štúdie OlympiAD.

Tabuľka 13: Náklady na následnú liečbu podľa liečebného ramena (výpočet DR)

	podiel v následnej liečbe		náklady na 1 líniu	vážené náklady na 1 líniu	
	OLAP	ŠT		OLAP	ŠT
Letrozole / anastrozole / exemestane	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Fulvestrant	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Palbociclib	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Capacitabine	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Docetaxel	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Eribulin	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Gemcitabine	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Vinorelbine	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Paclitaxel	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Carboplatin	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Cisplatin	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Bevacizumab	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
SPOLU	100%	100%			
Priemerný počet línií v následnej liečbe	■■■	■■■			
Celkové náklady na následnú liečbu					

Zdroj: [4]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Model sme vo viacerých aspektoch upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Jednotkové náklady na lieky sme porovnali so ZKL 04/2023 (vrátane zoznamu indikačných obmedzení) a so Zoznamom liekov hrazených VŠZP nad rámec kategorizácie z 03/2023. Zistili sme, že bevacizumab so zastúpením ■■■% v ramene OLAP a ■■■% v ramene ŠT nie je hrazený v predmetnej indikácii v 2. a ďalších líniách liečby. Zároveň sme zistili mierne vyššiu úhradu pri cisplatine. Upravili sme úhradu pri cisplatine a odstránili sme bevacizumab z následnej liečby, avšak tieto zmeny nemali výrazný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.
- DR aplikuje náklady na následnú liečbu v ramene ŠT v momente progresie ochorenia, nie v momente ukončenia liečby. Toto nastavenie sme zmenili v súlade s nastavením pri OLAP na moment ukončenia liečby, zmena však mala zanedbateľný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti.
- Pri nákladoch na následnú liečbu sme aplikovali nastavenie so započítaním nákladov na odpad pri liekoch dávkovaných v závislosti od hmotnosti/povrchu tela pacienta. Započítanie odpadu zvýšilo ICUR o 194 eur/QALY.

Korekcia na polovicu cyklu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na výkony použil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva. Náklady na cyklus na zdravotnú starostlivosť v stave PF sú 34 eur, v stave PD 73 eur. DR jednorázovo započítava náklady na terminálnu starostlivosť vo výške 1169 eur.

DR pri OLAP v modeli zohľadňuje aj náklady na testovanie germinatívnej mutácie génov BRCA1/2. DR používa predpoklady o potrebnom počte testov z údajov štúdie OlympiAD, pričom aplikuje jednotkovú cenu 168,81 eur/1 test (kód výkonu 9955B). Potrebný počet testov je vypočítaný ako $(= \frac{\text{NNT}}{\text{prevalencia}})$, čo predstavuje podiel pacientok, ktoré neboli testované (NNT) vynásobený pomerom (prevalencia), ktorý vyjadruje NNT (z angl. number needed to treat), t.j. počet pacientok, ktoré musia byť testované na zachytenie 1 pacientky s BRCA mutáciou v predmetnej populácii. Pomer (prevalencia) je obrátenou hodnotou predpokladanej prevalencie gBRCA mutácií v predmetnej populácii, pričom údaj 0,123 vychádza zo štúdie OlympiAD.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme výpočet nákladov na testovanie gBRCA mutácií, **ostatné nastavenia akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Jednotková úhrada za testovanie gBRCA mutácií je podľa NIHO výrazne podhodnotená. Podľa vestníka MZ SR sa má pri vykazovaní testovania BRCA mutácie kombinovať kód výkonu 9954 a 9955, spolu s kódom 9955b [39], pričom DR použil iba úhradu za kód výkonu. Podľa dodatočne osloveného odborníka v oblasti lekárskej genetiky sa v praxi pri testovaní gBRCA 1/2 mutácie na vykazovanie pre ZP používa aj NGS panelová analýza, pri ktorej sa vykazujú najčastejšie kódy výkonov 4994, 4990, 4992, resp. iné špecifické kódy. Pre overenie týchto informácií sme kontaktovali VŠZP a zároveň sme overili úhrady a počty jednotlivých spôsobov vykazovania na základe dát ZP z účtu poistenca. Na základe získaných dát sa pre vykazovanie testovania používa najčastejšie kombinácia kódov 9954, 9955 a 2x9955b, resp. kombinácia 4990, 4992 a 4994 (pričom tieto sa používajú viacnásobne - najčastejšie 4990x2, 4992x40, 4994x14). Na základe dát zo ZP za rok 2022 sme vypočítali priemernú úhradu za 6 najčastejších vykazovaných kombinácií, ktorá bola vo výške 3519,93 eur. Použitie tejto jednotkovej ceny zvýšilo ICUR o 1,23 tis. eur/QALY.
- V NIHO nastavení sme zároveň znížili potrebný počet testov, keďže predpokladáme, že v klinickej praxi je rutinne testovaných viac pacientok než predpokladá DR v základnom scenári. Otázkou praxe v testovaní BRCA mutácií u pacientok s mBC sme konzultovali s viacerými odborníkmi na liečbu karcinómu prsníka. Z odpovedí vyplýva, že v oblasti testovania gBRCA mutácií u pacientok s HER2- mBC existujú v klinickej praxi na Slovensku rozdiely v závislosti od regiónu a špecializácie pracoviska. NIHO ponechal predpoklady DR o NNT a o 12,3% pacientkach, ktoré neboli pred diagnózou/rozhodovaním o liečbe testované, avšak zároveň tento podiel vynásobil 50%, keďže predpokladáme že 50% pacientok z týchto pacientok by v súčasnosti rutinne nepodstúpilo testovanie gBRCA mutácií. Použitie tejto úpravy znížilo ICUR voči základnému scenáru o 1,23 tis. eur/QALY.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR v modeli zahrnul náklady na odpad pri ŠT, keďže tieto liečivá sa dávajú na základe BSA.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. V prípade OLAP nepožadujeme započítanie nákladov na polovicu nespotrebovaného balenia, keďže náklady na liečbu vychádzajú z TTD krivky, v ktorej je obsiahnuté užívanie po progresii. Máme za to, že modelovanie nákladov na OLAP podľa TTD je konzervatívny prístup vzhľadom na navrhované indikačné obmedzenie (liečba do progresie) a zahŕňa v sebe aj potenciálne náklady na nespotrebované balenie. Podrobnejšiu diskusiu k nákladom na ŠT uvádzame vyššie v časti *Náklady na intervenciu a komparátor*.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu a kvalita rozboru

DR predložil ekonomický model, ktorého výsledok sa prepočítava priamo, bez potreby použitia makra. Model z dôvodu jednoduchosti štruktúry prepočítava výsledok do zopár sekúnd. Celkovo je model relatívne prehľadný, avšak vo FER neboli vysvetlené viaceré nastavenia modelu. Zároveň vo FER boli chybné uvedené niektoré nastavenia, ktoré DR v modeli nepoužil.

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 s použitím dát OS z finálnej analýzy štúdie OlympiAD (data-cutoff 25. September 2017). Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 14). OLAP je v základnom scenári nákladovo efektívny voči ŠT s ICUR ■■■ eur/QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur.

Tabuľka 14: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	OLAP	ŠT
Roky života (diskontované)	■■■	■■■
QALY		
Pred progresiou (PF)	■■■	■■■
Po progresii (PD)	■■■	■■■
Disutilita NÚ		
spolu	■■■	■■■
Náklady		
Testovanie mutácií BRCA	■■■	■■■
Lieky	■■■	■■■
Podávanie liekov + monitoring počas liečby	■■■	■■■
Náklady na NÚ	■■■	■■■
Náklady na následnú liečbu	■■■	■■■
Náklady na zdravotnú starostlivosť v PF a PD	■■■	■■■
Terminálne náklady	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■
OLAP vs ŠT		
Inkrementálne QALY		■■■
Inkrementálne náklady		■■■
ICUR		■■■
Prahová hodnota - násobok *		3
Prahová hodnota - v eur *		54 325,93 €

* doplnené NIHO

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

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

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

- Upravili sme zloženie komparátora, aby neobsahoval eribulín.
- Upravili sme výpočet dĺžky cyklu, ktorý vstupoval do výsledných rokov života a QALY.
- Zmenili sme zdroj pre hodnotu utility v stavoch PF a PD na OlympiAD – mapovanie podľa Longworth et al., pričom sme zároveň opravili chybu pri výpočte hodnôt utilít podľa Longworth.
- Zohľadnili sme zníženie utility z dôvodu zvyšujúceho sa veku.
- Odstránili sme započítanie disutilít z dôvodu nežiaducich účinkov.
- Odstránili sme obmedzenie úhrady liečby OLAP do ■■■ týždňa.
- Pri modelovaní TTD pre ŠT sme nastavili modelovanie na základe log-normálnej funkcie, namiesto použitia KM dát.
- Upravili sme výpočet nákladov na komparátor, aby využíval iba dostupné (500 mg) balenie kapecitabínu a upravili sme jednotkovú cenu 100mg balenia cisplatiny.
- Upravili sme zloženie následnej liečby, aby neobsahovala bevacizumab, ktorý nie je hrađený v predmetnej indikácii.
- Opravili sme výpočet nákladov na následnú liečbu v ramene ŠT, aby sa náklady aplikovali v momente ukončenia liečby, nie v momente progresie ochorenia.
- Upravili sme výpočet nákladov na následnú liečbu, aby zohľadňovali náklady na odpad.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, kombinácia OLAP dosahuje ICUR voči ŠT na úrovni **91 533 eur/QALY**, a preto nie je nákladovo efektívny pri navrhovanej dôvernej úhrade (prahová hodnota je 54 326 eur/QALY).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Lynparza v indikácii pacientov v 1. línii liečby HER2 negatívneho mBC maximálne vo výške eur, ■■■ eur čo predstavuje zľavu ■■■% oproti oficiálnej úhrade v ZKL vo výške 2 580,43 eur, respektíve zľavu ■■■% oproti požadovanej úhrade ■■■ eur.

Pri zachovaní ostatných nastavení podľa NIHO a v prípade, že by v MEA bola dohodnutá podmienka, aby DR hradil liek od ■■■ týždňa, výsledný ICUR voči ŠT by bol na úrovni ■■■eur/QALY. V takomto prípade by bola potrebná na dosiahnutie nákladovej efektívnosti zľava ■■■% oproti oficiálnej úhrade v ZKL vo výške 2 580,43 eur, resp zľava ■■■% oproti požadovanej úhrade ■■■.

Tabuľka 15: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	OLAP	ŠT
Roky života (diskontované)	■■■	■■■
QALY		
Pred progresiou (PF)	■■■	■■■
Po progresii (PD)	■■■	■■■
disutilita NÚ	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■
Náklady		
Testovanie mutácie BRCA	■■■	■■■
Lieky (OLAP a ŠT)	■■■	■■■
Podávanie liekov + monitoring počas liečby	■■■	■■■
Náklady na NÚ	■■■	■■■
Náklady na následnú liečbu	■■■	■■■
Náklady na zdravotnú starostlivosť v PF a PD	■■■	■■■
Terminálne náklady	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■
OLAP vs ŠT		
Inkrementálne QALY		■■■
Inkrementálne náklady		■■■
ICUR		91 533 €
Prahová hodnota - násobok *		3
Prahová hodnota - v eur *		54 325,93 €

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

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

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

Tabuľka 16: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

Výsledok NIHO je spojený s vysokou mierou neistoty z hľadiska rizika nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- Výrazná neistota je spôsobená malou vzorkou pacientov na základe ktorej sa odvádza účinnosť OLAP, keďže na modelovanie sa použili dáta z podskupiny pacientov v1. línii liečby – v ramene ŠT to bolo iba 28 pacientov. Malý počet pacientov v podskupine mal za následok, že v neskorších mesiacoch sledovania bolo v riziku iba zopár pacientov.
- Neistotu spôsobuje aj nezpracovanie najnovších OS dát zo štúdie OlympiAD. Vo výsledkoch exploratívnej analýzy z predĺženého sledovania prišlo k zhoršeniu HR voči výsledkom z finálnej analýzy, ktoré sú použité v modeli (1.línia mBC, OLAP vs ŠT: HR=0,55 vs. HR=0,51). Nie všetci pacienti v štúdiu OlympiAD súhlasili s predĺženým sledovaním a ich podiel medzi ramenami nebol vyvážený, preferencia týchto dát je preto nejasná. Napriek tomu pozorovaná zmena výsledku spôsobuje neistotu pri akceptovaní starších dát.
- Neistotu spôsobuje aj fakt, že DR nezohľadňuje vyprchanie prínosu liečby olaparibom.
- Neistota vyplýva aj z odvodenia účinnosti na základe subpopulácie pacientov v štúdiu OlympiAD. Analýza podskupín bola síce vopred definovaná, avšak bola iba exploratívna. Túto neistotu bližšie diskutujeme v časti 4.4.
- Neistotu prináša nutnosť potvrdenia zárodočnej mutácie BRCA, nakoľko toto testovanie je finančne náročné a miera zvýšenia počtu testovaní v dôsledku kategorizovania OLAP v tejto indikácii nie je známa, odhad je preto značne neistý.

Z uvedených dôvodov považujeme neistotu výsledkov farmako-ekonomiky za vysokú a odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■■■% z nákladovo-efektívnej úhrady podľa NIHO (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*).

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky plauzabilnejšie nastavenia. Liečba OLAP preukázala klinický prínos voči štandardu liečby ŠT ■■■ QALY, kategorizovanie lieku Lynparza by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s pokorčilým karcinómom prsníka na Slovensku.

V NIHO nastavení OLAP pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. OLAP dosahuje ICUR voči ŠT vo výške 91,5-tisíc eur/QALY pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur/QALY. Aby bol liek Lynparza nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie 56x150mg môže byť maximálne vo výške ■■■ eur čo predstavuje zľavu ■■■% oproti oficiálnej úhrade v ZKL vo výške 2580,43 eur, respektíve zľavu ■■■% oproti požadovanej úhrade ■■■eur.

DR v základnom nastavení modelu nezapočítava náklady na OLAP od ■■■ týždňa, pričom explicitne neuviedol zámer hradiť OLAP na vlastné náklady, preto sme nastavenie neakceptovali. V prípade, že by v MEA bola dohodnutá podmienka, aby DR hradil liek od ■■■ týždňa, výsledný ICUR voči ŠT by bol na úrovni ■■■ eur/QALY. V takomto prípade by bola potrebná na dosiahnutie nákladovej efektívnosti zľava ■■■% oproti oficiálnej úhrade v ZKL vo výške 2580,43 eur, resp zľava ■■■% oproti požadovanej úhrade ■■■ eur.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené. Táto neistota vyplýva z viacerých dôvodov, najmä z dôvodu použitia dát o účinnosti z podskupiny s nízkym počtom pacientov a z dôvodu nepoužitia najnovších dostupných dát. Vzhľadom na túto neistotu odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■% z nákladovo-efektívnej úhrady podľa NIHO, čo znamená maximálnu výšku UZP za liek Lynparza vo výške ■■■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■% voči oficiálnej úhrade v ZKL, respektíve zľavu ■■■% oproti požadovanej úhrade ■■■ eur.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu z VZP za liek Lynparza v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad vo výške ■ mil. eur za predpokladu, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. ,

Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO (aj s dodatočnou zľavou z dôvodu neistoty) odhadujeme sumárnu úhradu z VZP za liek Lynparza v tretí rok od zmeny charakteristík ref. skupiny vo výške ■ mil. eur a čistý dopad vo výške ■ mil. eur.

Odhadované dopady na rozpočet sa týkajú iba liečby dospelých pacientov s metastatickým, HER2 negatívnym karcinómom prsníka s gBRCA mutáciami u pacientov v 1. línii liečby. Odhady sú spojené so strednou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov a vývoja penetrácie lieku Lynparza.

6.2. Základný scenár predložený DR

DR v rámci pôvodnej žiadosti o zmenu charakteristík nedodal model dopadu na rozpočet. Za základný scenár považujeme dopad na rozpočet vychádzajúci z modelu predloženého DR v odpovedi na výzvu č. 2. V tomto hodnotení sa vyjadrujeme k dopadu na rozpočet v dôsledku zaradenia lieku Lynparza len v požadovanej indikácii na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0-1, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé alebo metastázujúce ochorenie.

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR odvodil predpokladaný počet pacientok užívajúcich liek Lynparza v predmetnej indikácii spôsobom uvedeným v tabuľke nižšie (Tabuľka 17). DR vo FER vysvetlil iba krok 2. a 3. výpočtu, ostatné kroky nie sú vysvetlené. Podiel HER2- pacientok na celkovom počte novodiagnostikovaných pacientok v štádiách IIIc. a IV. DR odvodil na základe analýzy dát z Martinského bioptického centra z obdobia 01/2021-07/2022. Podiel pacientok s germitívnou mutáciou BRCA odvodil DR z publikácie O'Shaughnessy et al. [41].

DR predpokladá zmenu charakteristík referenčnej skupiny od 1.8.2023 a postupnú penetráciu v populácii vhodnej na liečbu liekom Lynparza.

Tabuľka 17: Odvodenie počtu pacientov užívajúcich liek Lynparza v indikácii 1. línie mBC

č.r.		2023	2024	2025	2026	2027
1	Novodiagnostikovaný lokálne pokročilý (IIIc) a mBC (IV)	595	602	608	611	614
2	Podiel HER2 neg (IHC 0 alebo 1; IHC 2 bez amplifikácie; 82,7%) [40]	514	520	525	528	531
3	Podiel pacientok s gBRCA (9,7%) [41]	50	50	51	51	52
4	Bez predchádzajúcej CHT	50	50	51	51	52
5	Vo výkonnostnom stave ECOG 0-1	49	49	50	50	51
6	Spolu vhodné na liečbu „mBC“	49	49	50	50	51
7	Očakávaný počet pacientok užívajúcich liek Lynparza pri postupne zvyšujúcej sa penetrácii – „mBC“	10	29	38	45	46

Zdroj: [1]

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet verejného zdravotného poistenia (VZP) podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky, predpoklad zmeny charakteristík ref. skupiny od 1.8.2023

	2023	2024	2025	2026	2027
Počet nových pacientov vhodných na OLAP	21	49	50	50	51
Počet nových pacientov začínajúcich liečbu OLAP	9	29	38	45	46
Náklady na liečbu ŠT*					
Náklady na OLAP					
Celkom pred zmenou charakteristík ref. skupiny					
Náklady na liečbu ŠT*					
Náklady na OLAP (=hrubý dopad)					
Celkom po zmene charakteristík (náklady na OLAP+časť pacientov ŠT)					
Spolu čistý dopad					

*(ŠT=42,9% eribulín, 53,6% kapecitabín, 3,6% vinorelbín)

Zdroj: [1]

Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia, zmena charakteristík ref. skupiny od 1.8.2023

	1.-12. mesiac	13.-24. mesiac	25.-26. mesiac
Počet nových pacientov začínajúcich liečbu OLAP			
Náklady na liečbu ŠT*			
Náklady na OLAP			
Celkom pred zmenou charakteristík ref. skupiny			
Náklady na liečbu ŠT*			
Náklady na OLAP (=hrubý dopad)			
Celkom po zmene charakteristík (náklady na OLAP+časť pacientov ŠT)			
Spolu čistý dopad			

*(ŠT=42,9% eribulín, 53,6% kapecitabín, 3,6% vinorelbín)

Zdroj: [1]

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

V modelovaní dopadu na rozpočet podľa DR sme identifikovali niekoľko zásadných nedostatkov, ktoré sme upravili. Celkovo hodnotíme model dopadu na rozpočet ako neprehľadný, pričom mnohé nastavenia neboli vysvetlené vo FER ani v odpovedi na výzvu č.2. Spracovanie modelu nám neumožňovalo viaceré zmeny nastavenia (napr. počet pacientov alebo miera zotrvania na liečbe), preto úprava vyžadovala množstvo dodatočnej práce. Diskusiu k jednotlivým nastaveniam uvádzame nižšie.

Odvodenie cieľovej populácie

Neakceptujeme spôsob odvodenia počtu pacientok vhodných na liečbu liekom Lynparza v predmetnej indikácii. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR vychádza pri výpočte vhodnej populácie z počtu novodiagnostikovaných pacientok. Keďže k tomuto údaju chýba vysvetlenie a zdroj, nie je zjavné, či tento počet zahŕňa aj prevalentné pacientky, ktoré sprogredovali do metastatického štádia. V prípade že ide iba o pacientky novo-diagnostikované v IIIc-IV. štádiu s predpokladom nesúhlasíme, keďže výpočet nezohľadňuje prevalentné pacientky, ktoré v rámci modelovaného horizontu sprogredujú do metastatického štádia z nižších štádií.
- DR pri výpočte zohľadňuje iba metastatické pacientky. Upozorňujeme na rozpor s návrhom indikačného obmedzenia, podľa ktorého majú byť zahrnuté aj pacientky s lokálne pokročilým ochorením. Keďže však

NIHO odporúča zúženie indikačného obmedzenia iba na metastatické pacientky, tento predpoklad v nastavení podľa NIHO nemeňme.

- DR pri výpočte vhodnej populácie nezohľadňuje predliečenosť pacientok antracyklínom a taxánom, ktorú uvádza v návrhu indikačného obmedzenia. Rovnako nezohľadňuje ani progresiu počas, resp. nevhodnosť endokrinnnej liečby pri pacientkach s HER2-/HR+ podtypom, ktorú tiež uvádza v návrhu indikačného obmedzenia.
- V 6. kroku výpočtu DR predpokladá, že takmer 100% pacientok je vo výkonnostnom stave ECOG 0-1. Tento predpoklad nie je vo FER nijak odôvodnený.

Vzhľadom na vyššie uvedené zásadné nedostatky výpočtu vhodnej populácie NIHO zvolil odlišný prístup k výpočtu cieľovej populácie. Tento postup je zobrazený v tabuľkách nižšie. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Za východiskovú populáciu pre výpočet vhodnej populácie na OLAP považujeme novo-diagnostikovaných pacientov v metastatickom štádiu (IV.) a pacientov z prevalentného ramena v štádiu I-III, ktorí v modelovanom období sprogredujú do štádia IV. Zároveň sme doplnili do novo-diagnostikovaných pacientov aj mužov. Odvodenie vhodnej populácie z prevalentného ramena je zobrazené v Tabuľka 20. Odvodenie vhodných pacientov z novo-diagnostikovaného ramena je uvedené v Tabuľka 21, v ktorej je zároveň uvedený celkový počet pacientov začínajúcich liečbu OLAP v jednotlivých rokoch od zmeny charakteristík referenčnej skupiny.
- Do cieľovej populácie podľa NIHO vstupujú iba pacienti v metastatickom štádiu ochorenia, vzhľadom na požadovanú úpravu indikačného obmedzenia, ktorú diskutujeme v časti 4.4.
- Predpoklad o rozdelení novo-diagnostikovaných pacientov do štádií ochorenia je prevzatý z FER. Predpokladáme, že z novo-diagnostikovaných pacientov je 9,7% v štádiu IV. Predpoklad o podieli prevalentných pacientov v štádiu I-III (93,8%) je prevzatý z Modrej knihy Českej onkologickej spoločnosti (ČOS) z roku 2018 [42].
- Podiel HER2 negatívnych pacientov je prevzatý z NIHO hodnotenia lieku Enhertu [43]. Podiel HR+ a HR- pacientov je odvodený z podielu pacientov s TNBC v indikácii podania pre český SÚKL v indikácii adjuvantej liečby včasného TNBC [44, s. 91]
- Predpoklad o podieloch pacientov predliečených hormonálnou terapiou a pacientov predliečených antracyklínom/taxánom sme vzhľadom na nedostupnosť dát zo Slovenska prevzali z podania pre český SÚKL [26]. DR v podaní pre SÚKL tieto podiely odvodil z dotazníkového zisťovania medzi 7 odborníkmi na liečbu karcinómu prsníka v ČR.
- Odhad penetrácie trhu sme upravili. Predpokladáme 85% penetráciu v 1. roku od zaradenia a 95% penetráciu v ďalších rokoch. Tento predpoklad sme zvolili vzhľadom na to, že Lynparza je prvým PARP inhibítorom, ktorý by bol kategorizovaný v danej indikácii, a keďže je cieľovou liečbou pre pacientky s mutáciou BRCA, očakávame takmer 100% penetráciu. Penetráciu sme však nenastavili na 100% vzhľadom nato, že môžu existovať pacientky, pre ktoré nebude liečba vhodná.
- V NIHO nastavení sme v súlade s hodnotením českého SÚKL neaplikovali podiel pacientok s ECOG 0-1. V odbornej literatúre sme neidentifikovali relevantný údaj. Tiež sme kontaktovali 2 odborníkov, ktorí však neposkytli žiadnu informáciu. S týmto nastavením je preto spojené riziko nadhodnotenia populácie.

Tabuľka 20: Odvodenie cieľovej populácie z prevalentného ramena

		zdroj	podiel	počet
1	počet prevalentných s diagnostikovaným BC	[1]	100,0%	35 121
2	HER2 negatívni pacienti	[43]	86,0%	30 204
3	podiel pacientov v štádiu I-III	[42]	90,3%	27 274
4	podiel pacientov s gBRCAm	[1]	9,7%	2 646
5	pacienti progredujúci do metastatického štádia	[42]	1,28%	34
5.1.	z toho HR+	[44]	82,6%	28
5.1.1.	z nich predtým liečení hormonálnou terapiou	[26]	91,0%	25
5.2.	z toho HR- (TNBC)	[44]	17,4%	6
5.2.1.	z nich predtým liečení antracyklínom/taxánom	[26]	87,0%	5
	SPOLU vhodní na OLAP / rok (5.1.1. + 5.2.1.)			31

Zdroj: vlastné spracovanie NIHO

Tabuľka 21: Výpočet cieľovej populácie podľa NIHO – indicentné rameno + celkový počet vhodných pacientov na OLAP

	zdroj	podiel	1.rok	2.rok	3.rok	4.rok	5.rok
pacienti s novo-diagnostikovaným BC - ženy	[45]	100,0%	3 720	3 764	3 797	3 816	3 838
pacienti s novo-diagnostikovaným BC - muži	[45]	100,0%	29	31	32	32	32
pacienti s novo-diagnostikovaným BC - spolu	[45]	100,0%	3 749	3 795	3 829	3 848	3 870
diagnostikovaný BC v štádiu IV.	[1]	9,7%	364	368	371	373	375
HER2 negatívni pacienti	[43]	86,0%	313	317	319	321	323
pacienti s gBRCAm (=vhodní na OLAP)	[1]	9,7%	30	31	31	31	31
penetrácia podľa NIHO		x	85%	95%	95%	95%	95%
pacienti začínajúci liečbu z inc. ramena		x	26	29	29	30	30
pacienti začínajúci liečbu z prev. ramena	Tab 20	x	27	30	30	30	30
SPOLU pacienti začínajúci liečbu OLAP/rok		x	53	59	60	60	60

Zdroj: vlastné spracovanie NIHO

Ostatné nastavenia modelu

Neakceptujeme spôsob modelovania zotrvania na liečbe OLAP a ŠT, ako ani ďalšie použité predpoklady. Preferujeme trvanie liečby podľa výsledných kriviek v modeli nákladovej efektívnosti. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR v modeli dopadu na rozpočet predpokladá priemernú dĺžku liečby OLAP ■■■ mesiacov a priemernú dĺžku liečby ŠT ■■■ mesiacov. NIHO preferuje modelovanie zotrvania na liečbe podľa kriviek TTD v modeli nákladovej efektívnosti.
- Upravili sme zloženie nahrádzanej liečby podľa nastavenia NIHO v modeli nákladovej efektívnosti, t.j. podiel eribulínu sme nastavili na 0%, podiel kapecitabínu na 93,75% a podiel vinorelbínu na 6,25%. Zároveň sme upravili náklady na kapecitabín a vinorelbín v súlade so zmenami v modeli nákladovej efektívnosti.
- DR predpokladá vstup lieku Lynparza v predmetnej indikácii (zmenu charakteristík ref. skupiny) od 1.8.2023. NIHO predpokladá vstup najskôr od 1.9.2023.
- DR počítal so znížením dávky (aplikáciou RDI) iba pri ŠT. V súlade s modelom nákladovej efektívnosti sme toto nastavenie aplikovali aj pri OLAP.

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu z VZP za liek Lynparza v tretí rok vo výške ■■■ mil. eur a čistý dopad vo výške ■■■ mil. eur za predpokladu, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. .

Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO (aj s dodatočnou zľavou z dôvodu neistoty) odhadujeme sumárnu úhradu z VZP za liek Lynparza v tretí rok od zmeny charakteristík ref. skupiny vo výške ■■■ mil. eur a čistý dopad vo výške ■■■ mil. eur.

Odhadované dopady na rozpočet sa týkajú iba liečby dospelých pacientov s metastatickým, HER2 negatívnym karcinómom prsníka s gBRCA mutáciami u pacientov v 1. línii liečby. Odhady sú spojené so strednou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov a vývoja penetrácie lieku Lynparza.

Dopad na rozpočet podľa NIHO je zobrazený v tabuľkách nižšie (Tabuľka 22, Tabuľka 23).

Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2023	2024	2025	2026	2027
počet začínajúcich pacientov	18	59	60	60	60
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	16	44	57	63
Náklady na nahrádzanú liečbu	3 672 €	23 955 €	30 110 €	31 347 €	31 715 €
Náklady na Lynparza pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na Lynparza pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na Lynparza pri NIHO odporúčanej zľave (■ €)	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri NIHO odporúčanej úhrade	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mes.	25 - 36 mes.
počet začínajúcich pacientov	53	59	60
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	36	54
Náklady na nahrádzanú liečbu	18 552 €	28 917 €	31 108 €
Náklady na Lynparza pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■
Náklady na Lynparza pri nákladovo-efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■
Náklady na Lynparza pri odporúčanej úhrade (■ €)	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade	■	■	■
Čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave	■	■	■

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
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?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania 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 liečby OLAP v PFS aj v OS, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. Profil toxicity liečby je očakávateľný, NU sú manažovateľné. Neboli identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

OLAP má svoje miesto v medzinárodných štandardoch ESMO na základe svojho prínosu a preto, podobne ako v iných prípadoch, jeho neuhrádzanie na Slovensku prináša zaostávanie liečby na Slovensku voči medzinárodným štandardom. OLAP je jedným z PARP inhibítorov, ktoré ako jediné predstavujú ciele liečbu pre pacientky s gBRCAm. Na Slovensku zatiaľ nie je kategorizovaný v predmetnej indikácii žiadny z PARP inhibítorov.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie OLAP ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

Testovanie gBRCAm môže byť prekážkou v prístupe pacientov k liečbe OLAP, keďže potvrdenie gBRCAm je podmienkou pre indikáciu na liečbu. Otázku praxe v testovaní BRCA mutácií u pacientok s mBC sme konzultovali s viacerými odborníkmi na liečbu karcinómu prsníka. Z odpovedí vyplýva, že v oblasti testovania gBRCAm u pacientok s HER2- mBC existujú v klinickej praxi na Slovensku rozdiely v závislosti od regiónu a špecializácie pracoviska. V súčasnosti je podľa odborného usmernenia MZ SR rutinne testovaná časť pacientok s/bez prítomnosti mBC, ktoré spĺňajú určité kritériá týkajúce sa veku, prítomnosti TNBC podtypu, pohlavia a rodinnej anamnézy. Nie všetky pacientky v cieľovej populácii v súčasnosti spĺňajú tieto kritériá. Zvýšenie miery testovania gBRCAm bude tiež vyžadovať zdroje VZP, keďže toto testovanie je finančne náročné.

Odborníčka A uviedla, že existujú skupiny pacientok z predmetnej populácie, ktoré v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

OLAP je podávaný tabletovou formou v domácom prostredí. Nahrádzaná liečba pozostáva najmä z kapecitabínu, ktorý je podávaný tiež vo forme tabliet. Čiastočne je však nahrádzanej liečbe zastúpený aj vinorelbín, ktorý sa podáva IV formou. Pri jeho nahradení sa teda čiastočne zníži organizačná záťaž. Zároveň však podľa SPC má pacient na OLAP každý mesiac počas prvého roku liečby a v pravidelných intervaloch po 1. roku absolvovať vyšetrenie krvného obrazu, čo môže zvýšiť organizačnú záťaž.

Predpokladáme, že výrazná zmena v procese poskytovania zdravotnej starostlivosti nastane v oblasti testovania gBRCA mutácií, ktoré diskutujeme vyššie. Odborník A sa vyjadril, že ak sa stane OLAP dostupný v požadovaných indikáciách (mBC a adjuvantná liečba eBC), zvýši sa počet vykonaných testov oproti súčasnosti.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Podľa SPC má začať a kontrolovať lekár, ktorý má skúsenosti s používaním antineoplastických liekov.

Klinický odborník sa vyjadril, že by nové liečivo malo byť predpisované klinickým onkológom.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

OZ Amazonky očakáva, že liečba OLAP by pacientkam s metastatickým karcinómom prsníka s prítomnou gBRCAm zabezpečila na určitú dobu kvalitný život a možnosť získať ďalší čas medzi najbližšími, prípadne pracovať.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

OZ Amazonky uvádza, že pacientky s BRCA mutáciami s karcinómom prsníka nemajú v súčasnosti dobrý prístup k cieľovej liečbe PARP inhibítormi, ktorú považujú za štandard liečby podľa medzinárodných odporúčaní.

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

OZ Amazonky uvádza, že opýtané pacientky s OLAP nemali zatiaľ žiadne skúsenosti. Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k vplyvu OLAP na prácu a každodenný život.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Vzhľadom na absentujúci vstup pacientov pre túto otázku, neboli identifikované pre túto otázku žiadne špecifické aspekty. Predpokladáme, že pacienti by mali porozumieť príznakom ochorenia, nežiaducim účinkom lieku, dĺžke a podstate liečby a v čom im dané liečivo zlepší kvalitu života.

7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

OLAP sa podáva dospelým pacientkam nad 18 rokov. OLAP sa nesmie používať počas tehotenstva a dojčenia. Ženy počas a 6 mesiacov po liečbe majú používať dva druhy spoľahlivej antikoncepcie. Užívanie OLAP môže viesť k hematologickej toxicite a pacienti majú zvýšené riziko vzniku myelodysplastického syndrómu alebo akútnej myeloidnej leukémie.

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): Daniel Kozák, M.Sc.
Autorka častí 1, 3 a 4: Mgr. Zuzana Vince Kázmérová, PhD.
Autorka častí 2, 5-7: Ing. Kristína Kráľovičová

Interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.; MUDr. Matej Palenčár

Podpora

Klinickí odborníci: Odborník A: [REDACTED]
Pacientske organizácie: OZ Amazonky: [REDACTED]

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

Kráľovičová K., Vince Kázmérová Z., Kozák, D., Palenčár, M.; Liečivo olaparib (Lynparza) v monoterapii v 1. línii liečby lokálne pokročilého alebo metastatického HER2 negatívneho karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 30C; 2022; 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 odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

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

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

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

8. Zdroje

- [1] Farmako-ekonomický rozbor lieku LYNPARZA a jeho prílohy; Dokument predložený do neverejnej časti kategorizácie; ID konania 27047; použité v: 02/2023 <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27047>
- [2] ESMO; Karcinóm prsníka – Príručka pre pacientov; použité v: 02/2023 https://www.noisk.sk/files/2019/2019-06-25-23_53_esmo_pg_breast_rgb_slovak_web.pdf;
- [3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
- [4] National Cancer Institute: Dictionary of Cancer Terms; použité v: 02/2023 <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/her2-negative>
- [5] Acheampong T, Kehm RD, Terry MB, Argov EL, Tehranifar P. Incidence Trends of Breast Cancer Molecular Subtypes by Age and Race/Ethnicity in the US From 2010 to 2016. *JAMA Netw Open.* 2020;3(8):e2013226. Published 2020 Aug 3. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13226.
- [6] Walsh EM, Smith KL, Stearns V. Management of hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer. *Semin Oncol.* 2020 Aug;47(4):187-200. doi: 10.1053/j.seminoncol.2020.05.010. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32546323; PMCID: PMC7374796.
- [7] MUDr. Soňa Johnová, MUDr. Soňa Hulová; Liečba HR+, HER2- pokročilého/metastatického karcinómu prsníka podľa odporúčaní ESO-ESMO ABC 5; *Onkológia (Bratisl.)*, 2021;16(2):128-134, www.solen.sk.
- [8] SEER; Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer; 08/2022; <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
- [9] 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
- [10] NHS; Overview: Breast cancer in women; použité v: 02/2023; <https://www.nhs.uk/conditions/breast-cancer/>
- [11] Breastcancer.org; Metastatic Breast Cancer; použité v 02/2023; <https://www.breastcancer.org/types/metastatic#section-symptoms-and-diagnosis-of-metastatic-breast-cancer>
- [12] Dančíková, T.; Karcinóm prsníka a kvalita života ženy. *Paliat. med. liec. boles.*, 2012, 5(2): 54–56.; použité v 01/2023 <https://www.solen.sk/storage/file/article/c14ba6d8a6e851befd1eeddc13e54080.pdf>
- [13] Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., et al. (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>
- [14] Gennari A., André F., Barrios C.H. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of oncology.* VOLUME 32, ISSUE 12, P1475-1495, DECEMBER 2021. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext).
- [15] 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
- [16] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E. et al., 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC5) 5, *Annals of oncology*, Volume 31, Issue 12, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>.
- [17] Breast Cancer, NCCN Guidelines Version 4.2022, <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
- [18] EMA; SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Olaparib LYNPARZA https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_cs.pdf
- [19] EMA; informácie o lieku Lynparza <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
- [20] SPC, SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Capecitabine Accord; použité v 02/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_sk.pdf

- [21] SPC, SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU NAVELBINE ORAL 20 a 30 mg; použité v 02/2023; <https://mediately-spcs.s3.amazonaws.com/sk/SPC730317.pdf>
- [22] Zoznam kategorizovaných liekov 1.3.2023 – 31.3.2023, Časť B: Indikačné obmedzenia. <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202304>
- [23] SPC, SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU HALAVEN; použité v 02/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/halaven-epar-product-information_sk.pdf
- [24] NICE; Olaparib for treating BRCA mutation-positive HER2-negative metastatic breast cancer after chemotherapy (terminated appraisal), Technology appraisal [TA762], Published: 02 February 2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta762>
- [25] Olaparib (breast cancer) [A19-57]Benefit assessment according to §35a Social Code Book V; Last updated 15.10.2019; <https://www.iqwig.de/en/projects/a19-57.html>
- [26] SUKL; konanie SUKLS305822/2020 LYNPARZA, TBL FLM - Rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady LP; použité v 02/2023; https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=481305628
- [27] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774. Prístupné dňa 6.6.2022 z odkazu: <https://project.eortc.org/recist/wp-content/uploads/sites/4/2015/03/RECISTGuidelines.pdf>
- [28] Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523-533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450. Epub 2017 Jun 4. Erratum In: *N Engl J Med*. 2017 Oct 26;377(17):1700.
- [29] Assessment of the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physicians Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients With Germline BRCA1/2 Mutations. (OlympiAD). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02000622?term=olaparib%2C+metastatic+breast+cancer&draw=2&rank=6>
- [30] Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019 Apr 1;30(4):558-566. doi: 10.1093/annonc/mdz12..
- [31] Robson ME, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Tung N, Armstrong A, Dymond M, Fielding A, Allen A, Conte P, OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer, *European Journal of Cancer*, Available online 14 February 2023, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.01.031>.
- [32] Robson M, Ruddy KJ, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Li W, Tung N, Armstrong A, Delaloge S, Bannister W, Goessl C, Degboe A, Hettle R, Conte P. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *Eur J Cancer*. 2019 Oct;120:20-30. doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.023. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31446213.
- [33] EMA; Assessment report EMA/208498/2019, Lynparza, Extension of indication; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-hc-3726-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [34] Supplement to: Robson M, et al. Olaparib for Metastatic Germline BRCA-mutated Breast Cancer (OlympiAD) https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1706450/suppl_file/nejmoa1706450_protocol.pdf
- [35] Crott, R., Briggs, A. Mapping the QLQ-C30 quality of life cancer questionnaire to EQ-5D for the assessment of cancer patients. *Eur J Health Econ*. 2010.
- [36] Lloyd A, Nafees B, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006 Sep 18;95(6):683-90.
- [37] 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
- [38] MZ SR; MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.4.2023 – 30.4.2022; Časť I: Abecedný zoznam liekov; použité v 04/2023; <https://health.gov.sk/Clanok?lieky202304>.
- [39] Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o štandardizácii genetickej diagnostiky syndrómu hereditárneho karcinómu prsníka a ovárií, použité v 05/2022; http://www.genvias.sk/wp-content/uploads/2017/10/indikacne-kriteria-pre-testovanie-vestnik-2014_HBOC.pdf

[40] MBC. Analýza exprese HER2 proteínu/amplifikácie HER2 génu v karcinóme prsníka – vyhodnotenie analýzy HER2 stavu v MBC, s.r.o. v období 01/2021 až 07/2022. 2022.

[41] O'Shaughnessy J, Brezden-Masley C, Cazzaniga M, et al. Prevalence of germline BRCA mutations in HER2-negative metastatic breast cancer: global results from the real-world, observational BREAKOUT study. *Breast Cancer Res.* 2020 Oct 27;22(1):114.

[42] Vyzula, R. a kol. Modrá kniha české onkologické společnosti. Brno : Masarykův onkologický ústav, 2018.

[43] Doanova, V.; Kozak, D.; Palencar, M.: Liečivo trastuzumab deruxtekan (Enhertu) na liečbu pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým HER2-pozitívnym karcinómom prsníka, ktorí podstúpili jeden alebo viac anti-HER2 režimov. Hodnotenie číslo 31; 2023; Bratislava: NIHO.

[44] SUKL; konanie SUKLS241126/2022 LYNPARZA, TBL FLM - Žádost o stanovení výše a podmínek úhrady LP; VEREJNE_Submission_LYNPARZA_100mg_150mg_adjBC.pdf; použité v 02/2023;
https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_pisemnost& idspis=647569340& idpis=647563357

[45] NCZI; Národný onkologický register SR; Odhad incidencie zhubných nádorov (podľa NCZI); použité v 05/2023;
[https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarnyprehlad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22M%22,%22Z%22\],%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:\[%22SPOLU%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarnyprehlad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22M%22,%22Z%22],%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:[%22SPOLU%22]})

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka A

Liečivo olaparib na liečbu prvej línie lokálne pokročilého alebo metastatického HER2-negatívneho karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 a neprikladajte do dokumentu. • Neuvoľzajte 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	Onkologický ústav sv. Alžbety s.r.o
Pracovná pozícia	Lekár – klinický onkológ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Celkové prežívanie, kvalita života a prežívanie bez recidívy ochorenia 2. paliácia- regresia prejavov ochorenia, stabilizácia stavu pacientky 3. áno

<p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<p>1. Nepoznám absolútne čísla, ani presné zastúpenie pacientok s BRCA +, ktoré by splnili kritériá</p> <p>2. Pacientky s BRCA + s agresívnymi histol.podtypmi ochorenia, predovšetkým predliečené neoadjuv. th, vysoký počet + uzlín</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>Nemám informáciu</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné ŠDTP?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba?</p>	<p>1.Klinicky, zobrazovacie vyšetrenia + labor.vyšetrenia, histológia</p> <p>2.paliácia: viaceré režimy CHT, imunoterapia zriedka</p> <p>3.Nie, aplikujeme ESMO a NCCN guidelines</p> <p>4.CHT, evet imunoterapia u pac. spĺňajúcich indikačné kritériá</p>
<p>B0004</p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparatori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Olaparib je tbl liečba podáva si ju pac doma</p> <p>CHt infúzne režimy je nutné aplikovať v zdr.zariadení- s čím súvisia náklady na podanie, žilový vstup atď</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201</p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Áno</p>
<p>F0007</p> <p>Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?</p>	<p>Nie</p>
<p>G0009</p> <p>Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Onkológ</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nie

Hlavná správa
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relevantné informácie z reálnej praxe • Informácie preverené rokmi praxe • • • •
<p>Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup patientskej organizácie

- A. Liečivo olaparib (Lynparza) na liečbu vysokorizikového včasného HER2-negatívneho a HR-negatívneho karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2
- B. Liečivo olaparib (Lynparza) na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického HER2-negatívneho karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2

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, ktoré zvyčajne nie sú dostupné 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 aj v sekcii Participácia na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku:

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

O Vás	
Vaše meno	████████████████████
Názov organizácie	OZ Amazonky
Pracovná pozícia	████████████████████
Krátky opis organizácie	<p>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 skriningu, angažujeme sa v zabezpečení dostupnosti inovatívnej</p>

	<p>liečby, chceme, aby bola zabezpečená čo najvyššia kvalita života pacientok aj v pokročilom štádiu choroby.</p>
<p>Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?</p>	<p>Je to súhrn informácií o pacientok z patientskej organizácie OZ Amazonky. Zastúpené sú aj pacientky, ktorým onkológ indikoval posudzované liečivo. Väčšine z nich zdravotnou poisťovňou toto liečivo nebolo schválené. Sú to pacientky s lokálne pokročilým a pokročilým karcinómom prsníka a germinatívnu mutáciou BRCA 1 alebo BRCA 2. Ďalej, vlastné skúsenosti pacientky s metastatickým karcinómom prsníka, ktorá má germinatívnu BRCA 2 mutáciu VUS (variant neznámeho významu, pravdepodobne patogénny). Ďalšie informácie som získala štúdiom odborných článkov najnovších výskumov ohľadom inovatívnych liečiv pre metastatický karcinóm prsníka (konferencie ASCO, ESMO, SABCS, odborné karentované publikácie indexované vo WOS, Scopus, PubMed), odborné informácie z americkej stránky breastcancer.org, informácie od zahraničných pacientok z fóra community.breastcancer.org (ktoré majú skúsenosti z dotazovaným liečivom).</p>
<p>Život s ochorením</p>	
<p>A0005, A0004, H0200 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?</p>	<p>Keď niekto ochorie na onkologické ochorenie je prirodzené, že jeho život sa zmení, či už fyzicky, alebo aj psychicky. U každej našej dotazovanej členky došlo k zmene oproti životu pred chorobou. Mnohé popísali výraznú zmenu a potrebu vyhľadať odborníka-psychológa, psychoterapeuta, psychiatra. Tiež aj odborníkov v sociálnej oblasti (pracovné zaradenie), mediátorov, alebo zdravotných pracovníkov, ako sú fyzioterapeuti, prípadne špecialisti (lekári), ktorí riešia následky vedľajších účinkov liečby (neuroológ, ortopéd, kardiológ). Veľkou pomocou psychologickou je členstvo v patientskych organizáciách, ktoré v mnohom suplementujú odbornú pomoc, ktorej sa pacientkam nedostáva. Väčšina pacientiek udáva dlhodobú únavu, v závislosti od stavu ochorenia, ale aj typu liečby sú niektoré dlhodobo PN, na invalidnom dôchodku, iné pracujú na skrátenej úvazok, časť pacientiek ostalo vykonávať pracovné aktivity ako pred ochorením, aj keď sa u nich prejavuje výrazná únava, práca a normálne fungovanie v bežnom živote pre nich predstavuje určitú formu odpútania sa od ochorenia.</p> <p>B, C. Pacientkám sa väčšinou zmenil život od základov. Mnohé pacientky s BRCA mutáciami ochorejú v mladom veku často aj pred 30tkou. Sú to aktívne ženy, ktoré pracujú a starajú sa o maloleté deti.</p> <p>Ako príklad uvádzame prípad pacientky Eriky.: Vek 44rokov, Triple negatívny typ rakoviny s génom BRCA1 mi diagnostikovali pred tromi rokmi. Po operácii, obojstrannej mastektómii a preventívnom odstránení maternice a vaječníkov sa choroba vrátila pri jazve, na hrudi. Po tejto udalosti už bolo nutné vyhľadať odborníka - psychiatra, ktorého pravidelne navštevuje. Okrem toho sa jej objavili zdravotné problémy so štítnou žľazou, opuch pravej ruky - operovaná strana aj s uzlinami -, napriek pravidelnej návšteve rehabilitácie je ruka ohybná na 60%. Tretí rok je poberateľom invalidného dôchodu. Pred chorobou som bola aktívnou práceschopnou ženou. Dnes je rada, že sa dokáže postarať o svoje deti.</p>
<p>H0002</p>	<p>B, C. Príbuzní sa mnohokrát musia o pacientky starať, najmä pri pokročilom ochorení, keď nedokážu zvládať bežné aktivity (varenie, nakupovanie, umývanie, vychádzky z domu, atď) samé pacientky. Takýto opatrovatelia</p>

<p>Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia?</p> <p>Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>často si znižujú pracovné úväzky. Sú to partneri, deti, alebo iní rodinní príslušníci. Pacienti v malej miere využívajú mobilný hospic, alebo podobné služby.</p> <p>B. Počas liečby - chemoterapie - sa o Eriku staral manžel. V prvom kole bol na OČR, majú dve maloleté deti, manžel sa staral aj o ne. Po návrate choroby mal skrátený pracovný úväzok. Zabezpečoval odvoz k lekárovi, nákupy, starostlivosť o domácnosť, deti. V súčasnosti pracuje, o deti a domácnosť sa postarať pacientka už dokáže.</p> <p>Manžel a jej dve deti pociťujú neistotu. Nevedia v čo môžu v budúcnosti dúfať. Pri prvej zmienke o lieku Lynparza cítil jej manžel nádej - nádej na dlhodobejšiu bezpríznakovosť choroby. Po odmietnutí tejto formy podpory liečby zdravotnou poisťovňou mal v úmysle predať ich dom a zabezpečiť liek aspoň na čas touto cestou. K tomuto nedošlo, pacientka s tým nesúhlasila. Deti (12,15) o tejto možnosti ani nevedia, pre nich je strach aj vtedy, keď ide pacientka na kontrolu.</p>
Diagnostika a cesta pacienta	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>B,C Gynekologické vyšetrenie, ultrazvuk, mamografia, mri, biopsia, CT, niekedy PET CT, odborný lekár-mamológ, klinický onkológ, klinický genetik. Dĺžka je rôzna v závislosti od toho ako rýchlo pacientka sa snaží problem riešiť, aká je pacientka uvedomelá, alebo aj od možných voľných termínov a locality kde pacientka na Slovensku žije. Vo väčších mestách, kde sú špecializované onkologické zariadenia a pacientky sú vzdelanejšie a uvedomejšie je to väčšinou rýchlejšie. Doba od cca 1 mesiaca po niekoľko mesiacov až roky. Pri potvrdení germinatívnych mutácií BRCA 1 alebo BRCA2 genetické vyšetrenie trvá od niekoľkých týždňov až po niekoľko mesiacov, bol zaznamenaný prípad aj viac ako rok.</p> <p>Pacientka Erika: Sonografia (11/2019), následne do dvoch týždňov mamografia (12/2019), po dvoch týždňoch biopsia (12/2019). Výsledky biopsie - 1/2020, operácia nádoru 1/2020, výsledky triple negatív 2/2020, liečba chemoterapiou 2/2020. Po návrate choroby 5/2021 sono na pravidelnej trojmesačnej kontrole zistený nález, 6/2021 operačné odstránenie nálezu, 7/2021 výsledky, 9/2021 radioterapia, 11/2021 chemoterapia.</p> <p>Liečbu dostala veľmi rýchlo, aj operovaná som bola rýchlo v oboch prípadoch. Nenechala som nikde odbyť a bola sama sebe patientskou advokátkou (to pozorujeme u mnohých pacientok v našej patientskej organizácii).</p>

<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<p>BC</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. BC Rôzni špecialisti diagnostikujú a liečia ochorenie-radiológ, patológ, mamológ, klinický onkológ, klinický genetik, rádioterapeut, onkochirurg odstráni nádor, počas liečby a po liečbe pacienti chodia na vyšetrenia ku klinickému onkológovi, á 3 mesiace po liečbe, neskôr á 6 mesiacov, neskôr á 1 rok v závislosti od typu nádoru atď, počas aktívnej liečby či už adjuvantnej chemoterapie, alebo v metastatickom štádiu chodia pacienti na kontroly väčšinou keď sa podáva liečba keď vždy pred liečbou majú odbery krvi, prípadne iné vyšetrenia (EKG a pod.). Je to od á 3 týždne po á 3 mesiace v závislosti od liečby. Na radiodiagnostické vyšetrenie pacienti chodia tiež rôzne od á 3 mesiace po á 1 rok a aj viac. V prípade pozitívnej rodinnej anamnézy, alebo diagnostiky v mladom veku je pacientka/pacient odoslaný na genetické vyšetrenie, ktorým je potvrdená alebo vyvrátená genetická predispozícia na dané ochorenie napríklad v prípade BRCA1 alebo BRCA2 mutácii. 2. B. V prípade včasných karcinómov prsníka s germinatívnou BRCA mutáciou, ktoré sú triple negatívne (bez pozitívnych hormonálnych A HER2 receptorov) sa používa v adjuvantnej liečbe len chemoterapia bez ďalšej adjuvancie, preto Parp inhibítory medzi, ktoré patrí liek lynparza by boli pre pacientky s vysokým rizikom návratu ochorenia, ako ďalšia možnosť zaisťovacej liečby namiesto, aby sa čo najviac znížilo riziko návratu ochorenia. C. V prípade metastatického karcinomu prsníka s germinatívnou BRCA mutáciou (triple negatívny, alebo aj hormonálne pozitívny a Her2 negatívny) liek lynparza predstavuje vhodnú liečbu keďže sa cielene zameriava na spomínanú BRCA mutáciu a pacientom zabezpečí lepšiu kvalitu života ako chemoterapia, ktorá má množstvo vedľajších účinkov. 3. B,C. Počas liečby chemoterapiou - leukopénia, trombopénia, neutropénia - nedostatok bielych aj červených krviniek, žalúdočné problémy, únava, bolesti kĺbov, svalov, znížený apetít, slabosť, celkovo zhoršená kvalita života, chemo-mozog, depresia
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>B,C. Určite áno. Čo sa týka cielenej liečby ako je aj v prípade karcinómu prsníka s germinatívnymi BRCA mutáciami predstavujú práve Parp inhibítory medzi ktoré patrí liek Lynparza cieľnú liečbu, ktorá je presne zameraná na danú mutáciu a tým pádom je vyššia pravdepodobnosť, že bude účinkovať bez množstva vedľajších účinkov ako je to v prípade chemoterapeutickej liečby. Ak liek nie je kategorizovaný, je len na zdravotnej poisťovni, či liek na výnimku pacientom schváli, aj keď onkológ jednoznačne liek pre pacienta indikuje. Žiadosť o výnimku, mnohokrát nie je schválená aj napriek tomu, že použitie lieku je v okolitých krajinách bežným štandardom a je súčasťou platných európskych postupov liečby. Lepšiemu prístupu by pomohlo, aby lekár rozhodoval o vhodnosti liečby pre pacientov a nie zdravotné poisťovne a liek by bol kategorizovaný.</p>
<p>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</p>	

<p>H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>B.Liečba liekom Lynparza bola pre pacientku Eriku doporučená po opätovnom náleze triple negatívneho karcinómu po konzultácii jej prípadu s onkológmi z Českej republiky. Zdravotná poisťovňa jej liečbu zamietla. Pred podaním žiadosti do zdravotnej poisťovne jej onkologička zrozumiteľne vysvetlila, prečo by bola táto liečba pre ňu výhodnou. Tento liek znamenal pre ňu nádej, a možno ešte aj znamená v prípade zaradenia do kategorizácie. Podľa jej informácií je okrem Českej republiky aj v Maďarskej republike liek Lynparza používaný po ukončení liečby chemoterapiou a rádioterapiou ako udržiavacia (adjuvantná) liečba proti návratu choroby pri TN formy rakoviny prsníka s mutáciou génu BRCA.</p> <p>C. Taktiež zaradenie do kategorizácie lieku Lynparza pre metastatické pacientky s BRCA mutovaným karcinómom prsníka by znamenalo ďalšiu účinnú cieleňú liečbu, ktorá by zabezpečila na určitú dobu pacientkám kvalitný život a možnosť získať ďalší čas medzi najbližšími, prípadne pracovať.</p>
<p>D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>B,C. Z dotazovaných pacientok z našej patientskej organizácie som nenašla pacientku, ktorá by brala liečivo, alebo o tom vedela, že berie liečivo v klinickej štúdiu a výnimky neboli pacientkám, ktorým to onkológ odporúčal schválené.</p>
<p>C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	<p>A. B. C.</p>
<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	<p>A. B. C.</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>BC. Financie</p>
<p>H0012</p>	

Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?	
D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	A. B. C.
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	A. B. C.
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?	A. B. C.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.	A. B. C.
Hlavná správa	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <p>5 hlavných bodov na základe skúseností z liekom našich členiek, ktorým bol indikovaný pri diagnostikovaní rakoviny prsníka s genetickou mutáciou BRCA je najdôležitejšia nádej v modernú medicínu</p> <ul style="list-style-type: none"> • snáď jedinou nádejou pri pohľade do dlhšej bezpríznačnej budúcnosti bola pre mňa liečba liekom Lynparza, po zamietnutí poisťovňou som komunikovala aj so zástupcom výrobcu na Slovensku, ktorý potvrdil, že v Českej republike sa tento liek používa aj pri jej diagnóze ako štandard • je neprípustné, aby mladé ženy - matky, prepadli tejto chorobe bez nádeje na udržiavanie zdravotného stavu z dôvodu, že liek nie je na ich diagnózu možné predpísať • aj na Slovensku si zaslúžime takú istú zdravotnú starostlivosť a tie isté lieky ako v okolitých krajinách • pri tejto diagnóze je posledné čo pacient potrebuje počuť, že liek síce preňho existuje, ale nie v našom zdravotnom systéme 	
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 nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva olaparib v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 3 výziev v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z. a 3 emailových žiadostí o súčinnosť. Z toho Žiadosť o súčinnosť č. 1 sa netýkala hodnotenej indikácie. Priebeh komunikácie relevantnej pre toto hodnotenie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva číslo 1

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 07.02.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 07.03.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť a aplikovať v modeli najaktuálnejšie dáta zo štúdie OlympiAD. V rámci danej výzvy NIHO požadoval doplnenie dát z post-hoc OS analýzy pri 40,7 mesačnom mediáne sledovania, publikované v Robson et al. 2020.	DR požadované dáta do modelu nedoložil, pričom argumentuje tým, že výsledky z post-hoc analýz nespĺňajú vopred definované parametre a nie sú v súlade s finálnymi údajmi o PFS.	Nesúhlasíme s odôvodnením DR, avšak akceptujeme nedoplnenie dát z post-hoc analýzy, bližšia diskusia je v častiach 5.2.3 a 5.2.4.

Výzva číslo 2

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 21.03.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 20.04.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Poskytnúť model dopadu na rozpočet verejného zdravotného poistenia.	DR doložil požadovaný model.	Odpoveď akceptujeme. Dodaný model je však nízkej kvality.

Výzva číslo 3

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 03.05.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 2.6.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Podat' vyjadrenie k úprave zloženia komparátora, aby neobsahoval eribulín.	DR uviedol, že eribulín sa podáva aj v tejto indikácii.	Odôvodnenie DR neakceptujeme, ponechávame nastavenie NIHO. Podľa SPC sa liečivo eribulín podáva v 2. línii a vyššej línii mBC, podľa indikačných obmedzení sa na Slovensku podáva v 3. línii, pričom je uvedené, že sa má podať po zlyhaní liečby antracyklínom, alebo taxánom a kapecitabínom. Eribulín tiež nie je uvedený v Zozname liekov hrađených VŠZP nad rámec kategorizácie. Eribulín v 1. línii preto nepovažujeme za štandardne hrađený.
Podat' vyjadrenie k úprave výpočtu dĺžky cyklu, ktorý vstupoval do výsledných rokov života a QALY.	DR akceptoval úpravu NIHO.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podat' vyjadrenie k zmene zdroja pre hodnotu utility v stavoch PF a PD na OlympiAD – mapovanie podľa Longworth et al..	DR nesúhlasil s úpravou NIHO. DR sa vyjadril, že mapovací algoritmus Crott a Briggs považuje za vhodnejší pre danú populáciu pacientov než Longworth et al., a to najmä z dôvodu, že populácia z ktorej vychádza algoritmus Crott a Briggs je bližšia štúdiu OlympiAD čo sa týka priemerného veku, a že populácia v Crott a Briggs zahŕňala iba pacientky s BC, zatiaľ čo populácia v Lonworth et al. zahŕňala aj iné typy	Odôvodnenie DR neakceptujeme, ponechávame nastavenie NIHO. Hodnoty utilít, ktoré produkuje Crott a Briggs sú najmä pre OLAP v stave PF výrazne vyššie než hodnoty akceptované v iných hodnoteniach NIHO v podobných prípadoch, napríklad aj pri podaní k lieku Lynparza v indikácii adjuvantnej liečby TNBC, v stave po progresii (t.j. v 1. línii liečby). NICE v hodnotení OLAP v indikácii adjuvantnej liečby

	rakoviny, najmä mnohopočetný myelóm.	TNBC uviedol, že mapovací algoritmus Crott and Briggs produkuje skreslené výsledky a má nízku úroveň externej validity ⁴ . Zároveň zmena daného nastavenia nemá zásadný vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti, preto ponechávame nastavenie NIHO.
Podľa vyjadrenie k oprave chyby pri výpočte hodnôt utilít podľa Longworth et al.	DR akceptoval úpravu NIHO.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podľa vyjadrenie k zohľadneniu zníženia utility z dôvodu zvyšujúceho sa veku.	DR uviedol, že existujú rôzne prístupy a chyba predikovateľnosť.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podľa vyjadrenie k odstráneniu dvojitého započítania disutilít z dôvodu nežiaducich účinkov.	Podľa DR je započítanie disutilít z dôvodu NU bežným postupom, ktorý odporúča NICE a ktorý sa používa v ekonomických hodnoteniach v iných krajinách. DR argumentuje, že základné hodnoty utilít získané zo štúdie OlympiAD nemusia zahŕňať disutility z dôvodu NU, nakoľko zber dát o kvalite života sa mohol vykonávať v iné dni než sa vyskytli NU.	Odôvodnenie DR neakceptujeme. DR v podaní pre český SÚKL nezohľadnil samostatné započítanie disutilít z dôvodu NU. DR uviedol, že by prišlo k dvojitému započítaniu, keďže v ramene chemoterapie je nižšia základná hodnota utility v stave PF, čím je zohľadnené zníženie kvality života pri tejto liečbe.
Podľa vyjadrenie k odstráneniu obmedzenia úhrady liečby OLAP do ■ týždňov.	DR uviedol, že je pripravený na rokovanie o zdieľaní rizika.	Odôvodnenie DR neakceptujeme, keďže DR explicitne neuviedol zámer hrať OLAP od ■ týždňa.
Podľa vyjadrenie k zmene modelovania TTD pri TPC z KM dát na log-normálnu parametrizáciu.	DR akceptoval úpravu NIHO.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podľa vyjadrenie k úprave výpočtu nákladov na komparátor tak, aby využíval iba dostupné (500 mg) balenie kapecitabínu a úprave jednotkovej ceny 100mg balenia cisplatíny.	DR akceptoval úpravu NIHO.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podľa vyjadrenie k zmene zloženia následnej liečby, aby neobsahovala bevacizumab, ktorý nie je hrazený v predmetnej indikácii.	DR uviedol, že bevacizumab je vzhľadom na nízku úhradu a centrálnu nakupovanie široko používaný v mnohých indikáciách, vrátane predmetnej indikácie.	Podľa IO nie je bevacizumab hrazený v predmetnej indikácii. Vzhľadom na túto skutočnosť a na fakt, že táto zmena mala zanedbateľný dopad na výsledok nákladovej efektívnosti toto nastavenie ponechávame.
Podľa vyjadrenie k úprave výpočtu nákladov na BRCA testovanie.	DR nesúhlasí s nastavením NIHO. DR argumentuje, že podľa jeho zistení je úhrada ZP za toto testovanie nižšia než úhrada zistená NIHO. DR taktiež argumentuje, že väčšina pacientok s mBC už podstúpila diagnostiku v minulosti.	Odôvodnenie DR neakceptujeme. Odôvodnenie k nižšej úhrade sa neopiera o dáta, ani neuvádza konkrétne zdroje, pričom sa opätovne odvoláva iba na jeden z používaných kódov (9955b). DR tiež uvádza, že očakáva, že väčšina pacientok v tomto štádiu ochorenia už podstúpila diagnostiku. Upozorňujeme, že v základnom

⁴ NICE guidance; Olaparib for adjuvant treatment of BRCA mutation-positive HER2-negative high-risk early breast cancer after chemotherapy - Technology appraisal guidance; publikované 05/2023; použité v 05/2023 www.nice.org.uk/guidance/ta886

		nastavení DR predpokladá, že až ■% pacientok v danej populácii ešte nebolo testovaných na BRCA mutácie, čo je v rozpore s uvedenou odpoveďou. Nastavenie NIHO je v tomto prípade menej konzervatívne, keďže predpokladáme, že 50% z týchto pacientok by v súčasnosti bolo rutinne testovaných.
Podat' vyjadrenie k oprave výpočtu nákladov na následnú liečbu v ramene TPC tak, aby sa náklady aplikovali v momente ukončenia liečby, nie v momente progresie ochorenia.	DR sa k danému nastaveniu nevyjadril.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podat' vyjadrenie k úprave výpočtu nákladov na následnú liečbu, aby zohľadňovali náklady na odpad.	DR nesúhlasil s nastavením NIHO a uviedol, že pri výpočte nákladov na následnú liečbu sa aplikuje tzv. metóda momentov, ktorá zohľadňuje náklady na odpad.	Odôvodnenie DR neakceptujeme. Náklady na cyklus liečby vypočítané spôsobom „metódy momentov“ totiž vstupovali do výpočtu nákladov na komparátor, ale nie do výpočtu nákladov na následnú liečbu.

Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia elektronickou poštou)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania žiadosti: 23.03.2023	Dátum odpovede: 30.03.2023	
Doložiť BIC hodnoty pre všetky voliteľné extrapolácie OS a TTD kriviek v modeli.	Pri TTD DR argumentuje, že vhodný model je zvolený iba na podklade AIC hodnôt, a že vzhľadom na to, že pri OS a PFS vychádzajú najlepšie BIC pri log-normálnej funkcii, predpokladá, že log-norm je najlepšia aj pri TTD. DR vysvetlil, že hodnoty BIC k parametrizáciám OS boli dodané v rámci FER.	Odpoveď DR čistočne akceptujeme . Neakceptujeme odôvodnenie nedodania BIC hodnôt pre krivku TTD, avšak akceptujeme výber DR zvolenej funkcie pre modelovanie TTD.
Uviesť na základe čoho bol určený kód výkonu 9955B a nie iné kódy, napr. 9954A, 9954B alebo 9955 pre testovanie gBRCAm.	DR sa v odpovedi odvolal na indikácie v zmluvách VŠZP (napr. ZML_62VLZL000514_18), v ktorej sú uvedené popisy výkonov.	Odpoveď DR neakceptujeme , keďže vysvetlenie DR nie je dostatočné, a z doloženej zmluvy nie je zrejmé, prečo bol zvolený práve daný kód výkonu. Bližšie tento problém diskutujeme v časti 5.2.6.
Uviesť na základe čoho bol určený parameter NNT. Vysvetliť nesúlad v použitom počte pacientov zo štúdie OlympiAD.	DR dodal podrobnejšie údaje o testovaní BRCA 1/2 zo štúdie OlympiAD.	Odpoveď akceptujeme.

Žiadosť o súčinnosť číslo 3 (komunikácia elektronickou poštou)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania žiadosti: 06.04.2023	Dátum odpovede: 17.04.2023	
Vysvetliť nesúlady medzi protokolom štúdie OlympiAD, resp. SPC, v ktorých je uvedené že pacient môže liečbu OLAP užívať iba do progresie ochorenia a krivkou TTD, resp. tvrdením DR vo FER, že takmer polovica pacientov v štúdiu užívala liečbu OLAP po progresii.	DR vysvetľuje, že v súlade s Helsinským dohovorom a preferenciou pacientov v štúdiu pokračovať v liečbe aj po progresii ochorenia bola časť pacientov v štúdiu liečená aj po progresii. Zároveň uvádza, že nevie odfiltrovať vplyv tohto pokračovania v liečbe na prínosy.	Odpoveď akceptujeme, preferujeme preto modelovať zotrvanie na liečbe na základe krivky TTD, aby náklady odrážali prínosy v OS získané po progresii.
Doplniť krivku TTD z rovnakého zberu dát aký je použitý pre PFS v modeli CUA.	DR uvádza, že tieto údaje nie sú dostupné.	Odpoveď akceptujeme.
Dodanie informácie o podieli pacientov v 1. línii liečby, ktorí užívali OLAP po progresii a o priemernej a mediánovej dĺžke užívania OLAP po progresii.	DR dodal údaje o priemernom a mediánovom čase do udalosti pre PFS a TTD v celkovej populácii v OlympiAD.	Odpoveď čiastočne akceptujeme. Preferovali by sme však údaje zo subpopulácie pacientov v 1. línii liečby.
Vysvetliť akým spôsobom DR v MEA zohľadní nastavenie úhrady ZP za OLAP po dobu max. ■ týždňov.	■.	Odpoveď neakceptujeme. DR sa explicitne nevyjadril, že bude znášať náklady na liek Lynparza od ■ týždňa, preto v NIHO-preferovanom nastavení v CUA počítame s nákladmi na liek Lynparza počas celého časového horizontu.
Doložiť dôkaz o porovnateľnej účinnosti chemoterapeutických režimov v ramene ŠT, ktorý bol predložený aj českému SÚKL.	DR doložil požadovaný dokument v režime obchodného tajomstva.	Odpoveď akceptujeme.