

# Liečivo olaparib (Lynparza) na udržiavaciu liečbu rekurentného, na platinu odpovedajúceho karcinómu vaječníkov (alebo karcinómu Fallopiovej trubice alebo peritoneálneho karcinómu) s prítomnosťou BRCA-mutácie

## 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: 30A/2022

## Obsah

Záver odborného hodnotenia .....	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	9
1. Predmet hodnotenia .....	10
1.1. Výskumné otázky .....	10
1.2. Inklúzne kritériá .....	10
2. Metóda .....	12
2.1. Výskumné podotázky.....	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia.....	12
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....	13
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie .....	13
3. Úvod .....	15
3.1. Zdravotný problém a klinická prax .....	15
3.2. Opis a vlastnosti technológie .....	19
4. Hodnotenie klinického prínosu .....	22
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu .....	22
4.2. Klinická účinnosť.....	23
4.3. Bezpečnosť.....	27
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	30
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	32
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	32
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	32
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	45
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	48
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	49
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	49
6.2. Základný scenár predložený DR .....	49
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	51
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	54
7.1. Etická analýza .....	54
7.2. Organizačné aspekty .....	55
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	56
7.4. Právne aspekty.....	57
8. Zdroje.....	59
9. Apendix .....	62
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov.....	62
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov.....	64
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	64

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov .....	64
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	65

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....	10
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	24
Tabuľka 3: Výsledky klinickej štúdie SOLO2 v ukazovateli mortalita.....	26
Tabuľka 4: Výsledky klinickej štúdie SOLO2 v ukazovateli morbidita.....	26
Tabuľka 5: Hodnoty kvality života pre OLAP rameno .....	27
Tabuľka 6: Skóre AIC pre voliteľné extrapolácie OS v modeli .....	36
Tabuľka 7: Skóre AIC pre voliteľné extrapolácie PFS v modeli.....	40
Tabuľka 8: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli .....	41
Tabuľka 9: Skóre AIC pre voliteľné extrapolácie TTD v modeli.....	42
Tabuľka 10: Liečivá a jednotkové náklady používané v modeli v následnej liečbe.....	43
Tabuľka 11: Frekvencia vyšetrení v štádiách PFS do 2 rokov, PFS nad 2 roky a v štádiu PD použitá DR v modeli ....	44
Tabuľka 12: Výsledky farmako-ekonomického modelu podľa DR.....	46
Tabuľka 13: Výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO .....	47
Tabuľka 14: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	48
Tabuľka 15: Výpočet populácie pacientok vhodných na liečbu liekom Lynparza podľa DR.....	50
Tabuľka 16: Odhadované počty liečených pacientok podľa DR .....	50
Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky (pri zaradení do ZKL od 09/2023) ...	50
Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia (pri zaradení do ZKL od 09/2023) .....	51
Tabuľka 19: Výpočet populácie pacientok vhodných na liečbu liekom Lynparza podľa NIHO.....	52
Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO (pri zaradení do ZKL od 09/2023) .....	53
Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO (pri zaradení do ZKL od 09/2023) .....	53

## Obrázky

Obrázok 1: Východiskové a demografické charakteristiky štúdie SOLO 2. ....	25
Obrázok 2: Nežiadúce účinky v klinickej štúdii SOLO2.....	29
Obrázok 3: Štruktúra farmako-ekonomického modelu predloženého DR.....	33
Obrázok 4: Voliteľné parametrizácie pre OS v ramene s olaparibom .....	35
Obrázok 5: Voliteľné parametrizácie pre OS v ramene s placebom .....	35
Obrázok 6: Log-normálna a generalizovaná gama parametrizácia celkového prežívania .....	36
Obrázok 7: Krivky OS a krivky PFS v ramenách s OLAP a placebom podľa DR .....	37
Obrázok 8: Krivky OS a krivky PFS v ramenách s OLAP a placebom podľa NIHO .....	38
Obrázok 9: Voliteľné parametrizácie pre PFS v ramene s olaparibom.....	39
Obrázok 10: Voliteľné parametrizácie pre PFS v ramene s placebom .....	39
Obrázok 11: Kaplan-Meier PFS v SOLO2 v čase konečnej analýzy OS.....	40
Obrázok 12: Generalizovaný gama a kubický spline model prežívania bez progresie.....	41
Obrázok 13: Voliteľné parametrizácie pre TTD .....	42

## Použité skratky

AE	nežiadúce účinky, z angl. adverse events
AIC	Akaikeho informačné kritérium, z angl. Akaike information criterion
BEV	bevacizumab
BIC	Bayesovské informačné kritérium, z angl. Bayesian information criterion
BRCA	Breast Cancer

CADTH	z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CI	konfidenčný interval; z angl. confidence interval
CT	počítačová tomografia; z angl. computer tomography
CTCAE	Všeobecné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti; z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events
DR	držiteľ registrácie
ECIS	z angl. European Cancer Information System
ELSI	etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty; z angl. Ethical, Legal and Social Implications
EMA	Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency
EOC	epiteliálny ovariálny karcinóm; z angl. Epithelial ovarian carcinomas
EQ-5D-5L	dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou; z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
ESMO	Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu; z angl. European Society for Medical Oncology
FACT-O	Funkčné hodnotenie liečby rakoviny vaječníkov; z angl. Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian
FER	farmako-ekonomický rozbor
FIGO	z angl. International Federation of Gynecology and Obstetrics
FTC	karcinóm Fallopiovej trubice
HGSC	„high-grade“ serózny karcinóm; z angl. high-grade serous carcinoma
HGSOC	„high-grade“ serózny ovariálny karcinóm; z angl. high-grade serous ovarian cancer
HNPCC	hereditárny nepolypózny kolorektálny karcinóm; z angl. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer
HR	pomer rizík; z angl. hazard ratio
HRQoL	kvalita života; z angl. Health Related quality of Life
HTA	hodnotenie zdravotníckych technológií; z angl. health technology assessment
ICUR	z angl. incremental cost utility ratio
IQR	medzikvartilové rozpätie; z angl. interquartile range
IQWiG	z angl. Institute for Quality and Efficiency in Health Care
ITT	populácia pacientov, ktorých bolo v úmysle liečiť; z angl. intention to treat
IVRS/IWRS	interaktívna hlasová a webová databáza; z angl. Interactive Web Response Systems (IWRS) and Interactive Voice Response Systems (IVRS)
MDS/AML	myelodysplastický syndróm/akútna myeloidná leukémia; z angl. Myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia (AML)
MeSH	nadpisy medicínskych pojmov, z angl. Medical Subject Heading
MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Národný ústav pre klinickú excelenciu; z angl. National Institute for Health and Care Excellence
NICE-ERG	NICE-Evidence review group - Skupina skúmajúca dôkazy
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NU	nežiaduca udalosť
OLAP	olaparib
ONK	onkológ
OS	celkové prežívanie; z angl. overall survival
PARP	poly-ADP-ribóza polymeráza
PARPi	inhibítor poly-ADP-ribóza polymerázy
PD	stav Po progresii, z angl. progression disease

PFS	prežívanie bez progresie ochorenia; z angl. progression-free survival
PICO	populácia, intervencia, komparátor, výsledky; z angl. population, intervention, comparator, outcomes
PPC	primárny peritoneálny karcinóm
PSM	model rozdeleného prežívania, z angl. partition survival model
QALY	rok života štandardizovanej kvality, z angl. quality adjusted life year
QAPFS	prežívanie bez progresie ochorenia s upravenou kvalitou; z angl. quality-adjusted progression-free survival
RCT	Randomizované kontrolované štúdie
RECIST	z angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RP	Royston Parmar
SMC	z angl. Scottish Medicines Consortium
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TFIp	interval bez užívania platiny; z angl. treatment-free interval platinum
TOC	z angl. Target Ovarian Cancer
TOI	z angl. Trial Outcome Index
TTD	čas do ukončenia liečby, z angl. time-to-treatment discontinuation
TWiST	čas bez významných symptómov toxicity; z angl. Time Without Symptoms and Toxicity
USA	Spojené štáty americké, z angl. United States of America
USG	ultrasonografia
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZKL	zoznam kategorizovaných liekov

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Lynparza v indikácii udržiavacia liečba rekurentného epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, **pokiaľ držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■■ % zľave.** Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z.

**Odporúčame zvážiť** úpravu indikačného obmedzenia pridaním nasledujúcej vety:

- Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0-1.

### Odôvodnenie

- Epiteliálny (alebo epitelový) karcinóm je najrozšírenejším histologickým typom karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice a primárneho peritoneálneho karcinómu, pričom subtyp „high-grade“ serózný karcinóm (HGSC) má najhoršiu prognózu spomedzi všetkých subtypov. Aj keď významná časť pacientok odpovedá na prvo-líniovú chemoterapiu, u 55-75% z nich nastane do 2 rokov rekurencia ochorenia. Riziko rekurencie ochorenia nepriaznivo vplyva na psychický stav pacientok a sťažuje plánovanie aktivít, ktoré by mohli mať pozitívny vplyv na kvalitu ich života. Okrem toho, čím majú pacientky viac absolvovaných chemoterapií na báze platiny, tým majú väčšie riziko vytvorenia rezistencie na liečbu platinou. Udržiavacia liečba by mala viesť k oddialeniu rekurencie a tým predĺženiu času medzi chemoterapiami. Aktuálne nie je na Slovensku v udržiavacej liečbe HGSC kategorizované žiadne liečivo, hradená liečba tak nezodpovedá najnovším medzinárodným postupom.
- V randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdií (RCT) SOLO2 olaparib (OLAP) preukázal nasledujúci klinický prínos:
  - **Vplyv OLAP na celkové prežívanie v klinickej štúdií SOLO2 bol na hranici štatistickej významnosti** a viedol k zvýšeniu celkového prežívania (OS, z angl. overall survival) pacientok o 12,9 mesiacov v porovnaní s placebom (HR=0,74 [95% CI; 0,54 – 1,00]; p = 0,054).
  - Liečba OLAP preukázala v klinickej štúdií SOLO2 **štatisticky významné a klinicky relevantné zlepšenie v ukazovateli prežívanie bez progresie** (PFS, z angl. progression free survival) (HR=0,30 [95 % CI 0,22 – 0,41], p < 0,0001).
  - Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá, väčšina nežiaducich účinkov mala charakter miernej alebo strednej závažnosti.
  - Nepreukázalo sa, že by liečba OLAP viedla k zlepšeniu kvality života liečených pacientov.
- NIHO navrhuje **zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia** o celkový zdravotný stav pacientov, nakoľko klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti liečiva OLAP sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-1, nakoľko **štúdiá SOLO2 skúmala vplyv liečby OLAP iba u pacientok s rekurentným HGSOC** (vrátane pacientok s primárnou rakovinou peritonea a vajcovodou) **vo výkonnostných stavoch ECOG 0-1**, nebolo možné hodnotiť klinický prínos liečby OLAP pre populáciu pacientok s rekurentným HGSOC vo výkonnostných stavoch ECOG 2 a vyššie.
- **V NIHO nastavení Lynparza pri požadovanej výške úhrady ■■■■ eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V pôvodnom nastavení modelu dosahuje olaparib ICUR na úrovni ■■■■ eur / 1 QALY oproti placebo. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. Podľa NIHO dosahuje Lynparza ICUR voči placebo vo výške 244,3-tisíc eur / 1 QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / 1 QALY. Z daného dôvodu nie je OLAP v základnom scenári nákladovo efektívny. **Aby liek Lynparza bol nákladovo efektívny, podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. môže byť úhrada za jedno balenie v navrhovanej indikácii maximálne vo výške ■■■■ eur za balenie Lynparza 150 mg,** čo znamená zľavu ■■■■ % voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 580,43 eur. Výsledok nákladovej efektívnosti je spojený s miernou mierou neistoty z hľadiska rizika nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi.

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

**Olaparib dosiahol prínos voči placebo [redacted] QALY**, kategorizovanie lieku Lynparza by preto predstavovalo pokrok v udržiavacej liečbe pacientov s rekurentným, na platinu odpovedajúcim karcinómom vaječníkov (alebo karcinómom Fallopiovej trubice alebo peritoneálnym karcinómom) s prítomnosťou BRCA-mutácie. **Inkrementálne náklady voči placebo sú [redacted] eur.**

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

Presnosť odhadu dopadu na rozpočet je spojená so strednou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov pre liek Lynparza.

#### **Poznámka**

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



### Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	31.10.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	01.11.2022
Zverejnenie projektového protokolu	21.02.2023
Prerušenie konania	08.02.2023-07.03.2023 (Dňa 07.02.2023 bola zverejnená výzva č. 1 na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 07.03.2023)  22.03.2023-20.04.2023 (Dňa 21.03.2023 bola zverejnená výzva č. 2 na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 20.04.2023)  05.05.2023-02.06.2023 (Dňa 04.05.2023 bola zverejnená výzva 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. Je liečivo olaparib (liek Lynparza) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s rekurentným, na platinu senzitívnym karcinómom vaječníkov (alebo Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom) s prítomnosťou BRCA-mutácie, účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Splňa liečivo olaparib (liek Lynparza) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva olaparib (liek Lynparza)?

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientky s rekurentným epitelovým karcinómom ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom s vysokým gradingom.</li> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: C56; C57.0; C48.1; C48.2;</li> <li>• MeSH<sup>2</sup>: Carcinoma, Ovarian Epithelial, Fallopian Tube Neoplasms</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• V monoterapii na udržiavaciu liečbu rekurentného, s vysokým gradingom, epitelového serózneho karcinómu vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu citlivého na platinu u dospelých pacientok s mutáciou génu BRCA (germinatívnu a/alebo somatickou), ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na chemoterapiu na báze platiny.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako udržiavacia liečba rekurentného epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, citlivého na platinu, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na chemoterapiu na báze platiny (recidíva ochorenia po 12 mesiacoch od ukončenia liečby alebo po 6-12 mesiacoch od ukončenia liečby) pri potvrdení prítomnosti patologickej mutácii BRCA (germinatívnu alebo somatickú).</li> <li>• Pacientky majú začať liečbu olaparibom najneskôr 8 týždňov po ukončení liečebného režimu obsahujúceho platinu.</li> <li>• Liečba olaparibom je do progresie ochorenia.</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> </ul>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Olaparib</b> je silný inhibítor enzýmov ľudskej poly (ADP-ribózo) polymerázy (PARP-1, PARP-2 a PARP-3).</li> <li>• Olaparib sa užíva v tabletovej forme perorálne v dávke 300 mg (dve 150 mg tablety) 2x denne počas celého trvania liečby.</li> <li>• DR žiada o kategorizáciu liečiva v monoterapii.</li> </ul>

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

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

	MeSH: olaparib
Komparátor (z angl. <b>C</b> ontrol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>NIHO neidentifikoval žiadne liečivo, ktoré by mohlo byť komparátorom pre olaparib v predmetnej indikácii a bolo by v súčasnosti na Slovensku štandardne hraené z VZP.</li> <li>Komparátorom v tomto hodnotení podľa NIHO je rutinné pozorovanie.</li> </ul>
Ukazovatele (z angl. <b>O</b> utcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS</b> (overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>PFS</b> (progression-free survival; prežívanie bez progresie ochorenia)</li> </ul> <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>HRQoL</b> merané cez FACT-O<sup>3</sup> a EQ-5D-5L</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nežiadúce účinky stupňa 1 a 2</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>S</b> tudy 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</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	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

<sup>3</sup> Funkčné hodnotenie liečby rakoviny vaječníkov, z angl. Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian

## 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, medicínskych databázach (PubMed, Solen).
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL).

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>4</sup>, SUKL<sup>5</sup>, CADTH<sup>6</sup>, IQWiG<sup>7</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

#### Ekonomické hodnotenie

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

#### Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.
- Vstup anglických organizácií Ovacom Ovarian Cancer Charity a Target Ovarian Cancer, spracované v hodnotení NICE [25, str. 440-455].

#### Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

<sup>4</sup> National Institute for Health and Care Excellence

<sup>5</sup> Státní ústav pro kontrolu léčiv

<sup>6</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

<sup>7</sup> Institute for Quality and Efficiency in Health Care

- 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 kláď zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

### 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 27.01.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie klinickej časti je brané hodnotenie od NICE, SUKL, CADTH a IQWiG. Na hodnotenie farmako-ekonomického časti nebol vybrané žiadne hodnotenie zahraničnej HTA agentúry.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 30.01.2023 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 štyrmi hodnotiteľmi (KK, ZVK, JB, IP) a kontrolované vedúcimi projektu (MP, LŠ).

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

### 2.4. Oslovení odborníci a pacientske 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 nezapojila žiadna pacientska organizácia. Pre chýbajúci vstup pacientov na Slovensku sme do hodnotenia uviedli vyjadrenie anglických organizácií Target Ovarian Cancer a Ovacom Ovarian Cancer Charity, spracovaných v hodnotení NICE [25, str. 447-455, 440-446].

## Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

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

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

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

*Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

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

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

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

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

## 3. Úvod

### 3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
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]

Epiteliálny (alebo epitelový) karcinóm je najrozšírenejším histologickým typom karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice a primárneho peritoneálneho karcinómu. Predstavuje asi 90% týchto karcinómov. Z histologického hľadiska sa ďalej táto skupina malignít rozdeľuje na 5 subtypov s rozdielmi v genetických rizikových faktoroch, spôsobom šírenia, molekulárnej biológie, odpovedi na liečbu, možnostiach liečby a v prežívaní. Histologickými subtypmi epitelového karcinómu sú:

- „high-grade“ serózny karcinóm (HGSC), so zastúpením 70-80%,
- endometroidný karcinóm, zastúpenie 10%,
- svetlobunkový karcinóm, zastúpenie 10%,
- mukózny karcinóm, zastúpenie 3%,
- „low-grade“ serózny karcinóm, zastúpenie <5%.

HGSC má najhoršiu prognózu spomedzi subtypov, približne v 80% prípadoch je diagnostikovaný v pokročilom štádiu, na rozdiel napr. od mukózneho, ktorý je väčšinou diagnostikovaný vo včasnom štádiu. HGSC má tiež vysokú chemosenzitivitu [3]. Cieľovou populáciou tohto hodnotenia sú pacientky s HGSC subtypom, ktoré zároveň majú potvrdenú patologickú mutáciu BRCA (germinatívnu alebo somatickú). Zárodočné mutácie v génoch BRCA1 alebo BRCA2 boli dokázané vo viac ako 10 % HGSC.

Odborná literatúra ako aj odporúčania často pod označenie „karcinóm ovárií“ zahŕňajú aj karcinóm Fallopiovej trubice (FTC) alebo primárny peritoneálny karcinóm (PPC). Dôvodom je podobnosť v patogenéze, klinických prejavoch a liečbe medzi HGSC a týmito karcinómami. Ďalej v texte budeme preto pre zjednodušenie popisovať EOC, FTC a PPC ako jednu skupinu/klinickú entitu s označením EOC, pričom v prípade odlišností v diagnostike, rizikách alebo liečbe pomenujeme zvlášť aj FTC a PPC.

##### Rizikové faktory ochorenia (A0003) [2, 4]

Hlavnými rizikovými faktormi pre vznik EOC sú zvýšený vek a dedičné faktory, najmä mutácie v génoch BRCA a Lynchov syndróm (nazývaný aj hereditárny nepolypózny kolorektálny karcinóm, HNPCC). Medzi ďalšie rizikové faktory patrí skorý nástup menštruácie alebo neskorá menopauza. Priemerný vek diagnózy v USA je 63 rokov, pričom pri pacientkach s dedičnými formami je tento vek nižší. Pravdepodobnosť vzniku ochorenia vo všeobecnej populácii je približne 1,3%. Pacientky s mutáciou BRCA1 majú celoživotnú pravdepodobnosť vzniku EOC 35 až 45%, pacientky s BRCA2 13 až 23%, pacientky s HNPCC 3 až 14%.

Predmetom tohto hodnotenia sú pacientky s rekurentným EOC. Prognostické faktory rekurencie ochorenia zatiaľ neboli potvrdené prospektívnymi štúdiami, avšak najčastejšie je riziko rekurencie spájané s úspešnosťou prvotnej chirurgickej cytoredukcie, t.j. s prítomnosťou reziduálneho tumoru.

### Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200) [5]

Klinické príznaky EOC môžu byť akútne alebo subakútne, v niektorých prípadoch je však EOC diagnostikovaný náhodne. Najčastejšie subakútne príznaky vo všetkých štádiách sú bolesť panvy alebo brucha, zápcha, hnačka, nafúknuté brucho, časté močenie, vaginálne krvácanie a únava. Príznaky vyššieho štádia ochorenia sú ascites (tekutina kumulovaná v brušnej dutine), nausea, anorexia, dyspepsia a skorý pocit nasýtenia. Medzi akútne symptómy patria pleurálna efúzia (tekutina nahromadená v pohrudnicovej dutine) a črevná obštrukcia.

Podľa veľkosti nádoru, postihnutia lymfatických uzlín a miery rozšírenia sa ochorenie rozdeľuje do 4 klinických štádií a ďalších podštádií s rozdielmi v prežívaní. Medzinárodne sa uplatňuje staging podľa FIGO<sup>8</sup> [6]:

- štádium I – nádor je obmedzený na vaječníky/vajcovody;
- štádium II – nádor sa šíri aj do ďalších okolitých tkanív;
- štádium III – nádor sa šíri lokálne mimo panvu a/alebo do regionálnych lymfatických uzlín;
- štádium IV – nádor sa šíri mimo brušnú dutinu do iných častí tela, môže vzniknúť pleurálna efúzia.

Aj keď významná časť pacientok odpovedá na prvo-líniovú chemoterapiu, u 55-75% z nich nastane do 2 rokov rekurencia ochorenia [7]. Niektoré zdroje uvádzajú mieru rekurencie až 70-80% [8].

Miera prežívania u žien s karcinómom ovárií je podľa dát z anglickej populácie medzi rokmi 2013-2017 približne 43 % po 5 rokoch od diagnózy, ide však o všetky typy karcinómu ovárií, nielen HGSC, ktorý je predmetom tohto hodnotenia a má najhoršiu prognózu. Miera 5-ročného prežívania u žien diagnostikovaných v štádiu III bola 27 % a v štádiu IV bola 13% [9].

Ovariálny karcinóm je na Slovensku podľa odhadov ECIS pre rok 2020 na 5. mieste v mortalite žien na rakovinové ochorenia a na 6. mieste v incidencii [10]. Zároveň má najvyššiu mortalitu z gynekologických malignít.

### 3.1.2. Cesta pacienta

#### Diagnostika ochorenia (A0024) [5]

Diagnostika pacientov s príznakmi EOC sa skladá z viacerých etáp:

- **Úvodné vyšetrenie** - zahŕňa fyzické, zobrazovacie a laboratórne vyšetrenia, ktorých cieľom je určiť prítomnosť adnexálnej masy alebo zvýšených onkologických markerov, a tým určiť mieru podozrenia na prítomnosť malignity. Zo zobrazovacích vyšetrení sa pri prvotnom vyšetrení odporúča USG panvového dna a brucha, pri akútnych príznakoch môže byť vykonané CT vyšetrenie. Štandardom je transvaginálny USG. Následne sa krvným testom meria hodnota CA 125, ktorá býva zvýšená u cca 50% žien vo včasnom štádiu (I. FIGO) EOC a u 85% žien v pokročilom štádiu. Zvýšené hladiny CA 125 nie sú špecifické pre EOC a môžu byť detegované aj u iných negynekologických malignít (rakovina prsníka, pľúc,..) alebo u benígnych ochorení (endometrióza, ovariálne cesty) [11].
- **Následné vyšetrenie** - zahŕňa ďalšie zobrazovacie vyšetrenia v oblasti brušnej dutiny a panvy (CT, menej často magnetická rezonancia), prípadne CT alebo RTG v oblasti hrudníka pre určenie prítomnosti pleurálnej efúzie a pľúnych metastáz. Cieľom vyšetrení v tejto etape diagnostiky je určenie prítomnosti a rozsahu metastáz a vylúčenie iných primárnych karcinómov. Niektorí pacienti (so zlým výkonnostným stavom a/alebo pokročilým ochorením ktoré sa javí ako neresekovateľné) vyžadujú neoadjuvantnú chemoterapiu. Pri týchto pacientoch je nutná prechádzajúca diagnostika, a to pomocou cytologie tekutín pri ascite alebo pleurálnej efúzii (paracentéza alebo torakocentréza) alebo pomocou biopsie pri pleurálnych alebo omentálnych metastázach. Biopsia ovárií s použitím zobrazovania sa pri tejto

<sup>8</sup> Z fr. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique - Medzinárodná federácia gynekológie a pôrodnictva



diagnostike neodporúča, keďže v jej dôsledku môže prísť k pretrhnutiu masy a šíreniu rakovinových buniek.

- **Chirurgické vyšetrenie** – ak sú prítomné symptómy a/alebo *abdominal distention* alebo ascites a sú zvýšené onkologické markery, odporúča sa zvážiť vykonanie diagnostickej laparoskopie, na základe ktorej je možné určiť uskutočniteľnosť cytoredukcie.

Klinický odborník špecifikoval diagnostiku ochorenia pomocou histologického vyšetrenia a stagingom pomocou počítačovej tomografie.

### Liečba pacienta (A0025)

Po diagnostike EOC lekár rozhoduje na základe stavu pacientky medzi cytoredukciou alebo neoadjuvatnou liečbou. U väčšiny pacientiek sa volí primárna chirurgická cytoredukcia, po ktorej nasleduje adjuvantná chemoterapia, ktorá je pri HGSC subtype odporúčaná v každom klinickom štádiu. Pri pacientkach diagnostikovaných v pokročilom štádiu a pacientkach so zlým výkonnostným skóre je odporúčaná neoadjuvantná chemoterapia po ktorej nasleduje chirurgické odstránenie karcinómu alebo opakovanie neoadjuvantnej chemoterapie a následné zhodnotenie možnosti cytoredukcie.

Definitívna diagnóza EOC sa stanovuje až na základe histologického vyšetrenia odobratej vzorky a to pri diagnostike (popísané vyššie), alebo pri samotnom chirurgickom odstránení nádoru. Po potvrdení diagnózy sa určí klinické štádium ochorenia. Podľa ESMO odporúčaní by mal byť u každej pacientky s potvrdenou diagnózou HGSC vykonaný test na prítomnosť germinálnej alebo somatickej mutácie génov BRCA 1 a BRCA 2.

Vzhľadom na cieľovú populáciu tohto hodnotenia nižšie popisujeme odporúčania ESMO pre liečbu rekurentného ochorenia.

#### Medzinárodné odporúčania

Pri rekurencii EOC, FTC a PPC odporúčania ESMO-ESGO z roku 2019 navrhujú [12]:

1. V prvom kroku zvážiť na základe stavu pacientky vhodnosť ďalšej liečby. V prípade, že pacientka nie je vhodná na ďalšiu liečbu, pokračovať s podpornou liečbou (z ang. *best supportive care*)
2. Následne zvážiť možnosť chirurgickej liečby (najmä u pacientok s 1. relapsom), napríklad na základe AGO kritérií.
3. Posúdiť vhodnosť liečby platinovým režimom, na základe histológie a biológie nádoru, predchádzajúcej liečby, prechádzajúcej odpovede na chemoterapiu, intervalu bez užívania platiny (tzv. treatment-free interval platinum), pretrvávajúcej toxicity, preferencie pacientky a súčasných symptómov. Následne pokračovať s liečbou podľa zaradenia do skupiny:
  - a. Pacientky u ktorých sa **nepredpokladá odpoveď na liečbu platinovým režimom** – najmä pacientky u ktorých prišlo k rekurencii ochorenia <6 mesiacov po ukončení liečby platinovým režimom, ďalej pacientky, ktoré na tejto liečbe progredovali, alebo pacientky netolerujúce takúto liečbu. U týchto pacientok sa odporúča pokračovať chemoterapiou bez platiny (paclitaxel, PLD, topotecan) s/bez pridaním bevacizumabu (skr. BEV).
  - b. Pacientky u **ktorých sa očakáva odpoveď na platinový režim** by mali byť liečené opakovaním platinového režimu, pričom:
    - u vysoko-symptomatických pacientok, ktoré nemajú kontraindikáciu na BEV sa môže zvážiť podanie kombinácie BEV+platinového režimu (platina+gemcitabine alebo paclitaxel) s udržiavacou liečbou BEV.
    - u asymptomatických pacientok s BRCA mutáciou a PFI>6 mesiacov sa odporúča monoterapia rucaparibom (patrí medzi PARP inhibítory) alebo chemoterapia na báze platiny s následnou udržiavacou liečbou PARP inhibítormi (olaparib, niraparib, rucaparib; skratka PARPi).
    - pacientky odpovedajúce na platínu, nezávisle od stavu mutácie BRCA, bez urgentnej potreby symptomatickej odpovede, alebo u ktorých je BEV kontraindikovaný, by mali byť po režime s platínou liečené udržiavacou liečbou PARPi.

Podľa ESMO-MCBS má olaparib v predmetnej indikácii skóre 4, čo predstavuje klinicky relevantý prínos v nekuratívnom settingu.

#### Klinická prax na Slovensku

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

Na Slovensku nie sú v súčasnosti štandardne hrazená z VZP cielená liečba PARPi (rucaparib a niraparib). Liečivo bevacizumab je štandardne hrazené.

Klinický odborník potvrdil, že na Slovensku momentálne neexistujú národné štandardné postupy pre danú indikáciu a uvádza, že ochorenie sa momentálne lieči chirurgickou liečbou, po ktorej nasleduje chemoterapia a biologická liečba, pričom sa využívajú PARP inhibítory s/bez bevacizumabu alebo bevacizumab v monoterapii. Ako následnú liečbu uviedol chemoterapiu v kombinácii s inou intervenciou, prípadne, ak je ochorenie platina senzitívne, tak v monoterapii.

## 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, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

### 3.2.1. Opis technológie (B0001)

**Olaparib (skr. OLAP)** [13, 14]

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.

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.

### 3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [15]

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 rozšírená indikácia 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.

Klinický odborník uvádza, že hodnotená indikácia sa nad rámec SPC (tzv. off label) používa pri platina senzitivnom relapse karcinómu ovária bez ohľadu na status BRCA.

### 3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [14]

Na Slovensku je už v súčasnosti liek Lynparza hrađený 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 na udržiavaciu liečbu **rekurentného** epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, citlivého na platínu, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na chemoterapiu na báze platiny (recidíva ochorenia po 12 mesiacoch od ukončenia liečby alebo po 6-12 mesiacoch od ukončenia liečby) pri potvrdení prítomnosti patologickej mutácii BRCA (germinatívnu alebo somatickú). Pacientky majú začať liečbu olaparibom najneskôr 8 týždňov po ukončení liečebného režimu obsahujúceho platínu. Liečba olaparibom je do progresie ochorenia. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“*

DR v žiadosti nenavrhuje žiadne preskripčné obmedzenie, avšak v súčasnosti je pre hradenú indikáciu platné obmedzenie na ONK.

Navrhovaná indikácia je v súlade s EMA indikáciou.

### 3.2.4. Komparátory (B0001)

Na Slovensku nie sú v súčasnosti štandardne hrađené zVZP ostatné PARPi (nirabarib alebo rucaparib). Za komparátor preto považujeme rutinné pozorovanie.

### 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. Oficiálna úhrada podľa ZKL 06/2023 za liek Lynparza balenie 56x150mg je 2580,43 eur.

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 01/2020 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu Lynparza v predmetnej indikácii ak bol pacient liečený **aspoň 3 sériami** chemoterapie na báze platiny pri uzatvorení dohody o podmienkach úhrady. Ak bol pacient liečený **2 sériami chemoterapie** na báze platiny, úhrada prostredníctvom Cancer Drug Fund za dodržania podmienok zmluvy o podmienkach vstupu [16].

- SÚKL vydal v 10/2021 pozitívne odporúčanie na úhradu lieku Lynparza v predmetnej indikácii, za stanovenia dodatočnej podmienky skóre ECOG 0-1 a liečba minimálne 2 režimami chemoterapie na báze platiny, pričom odpoveď na takúto terapiu musí byť zaznamenaná pri poslednej liečbe [17].

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 prvolíniovú chemoterapiu režimom obsahujúcim platinu. Liečba olaparibom je hradená do progresie ochorenia. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

### **3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [14]**

DR predpokladá prínos OLAP v udržiavacej liečbe pacientov s rekurentným HGSC s mutáciou BRCA génu na základe výsledkov klinickej štúdie SOLO 2 (NCT01874353) v ktorej bola liečba OLAP porovnávaná s placebom. DR očakáva zlepšenie OS a PFS. Prínos vo všeobecnej kvalite života DR na základe výsledkov nepredpokladá.

Klinický odborník dodáva, že za klinicky významnú odpoveď na liečbu pokladá pokles hladiny krvného parametra CA 125 a kompletnú remisiu zachytenú zobrazovacími technikami. Predpokladá, že hodnotené liečivo má jednoznačný prínos v porovnaní s nám dostupnou liečbou.

## 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

**Vplyv liečby OLAP na celkové OS bol v klinickej štúdii SOLO2 na hranici štatistickej významnosti a viedol k zvýšeniu mediána OS pacientok o 12,9 mesiacov v porovnaní s placebom** (HR=0,74 [95% CI; 0,54 – 1,00]; p = 0,054). Medián celkového prežívania pacientok v ramene OLAP bol 51,7 mesiacov; v ramene placebo 38,8 mesiacov.

**Liečba OLAP preukázala v klinickej štúdii SOLO2 štatisticky významné a klinicky relevantné zlepšenie v ukazovateli PFS** (HR=0,30 [95 % CI 0,22 – 0,41], p < 0,0001). Medián PFS, ktorý stanovili skúšajúci, bol u pacientok liečených OLAP štatisticky významne dlhší oproti placebo (19,1 mesiaca vs. 5,5 mesiacov). Pri mediáne sledovania 22,1 mesiacov bolo 24-mesačné PFS 43 % v skupine s OLAP a 15 % v skupine s placebom.

**Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá, väčšina nežiaducich účinkov mala charakter miernej alebo strednej závažnosti** (CTCAE stupňa 1 alebo 2), ktoré si nevyžadovali ukončenie liečby. Medzi najzávažnejšie NU patrili anémia, neutropénia a akútna myeloidná leukémia.

Hodnotením kvality života pomocou dotazníkov FACT-O (TOI) a EQ-5D-5L **sa nepreukázalo, žeby liečba OLAP viedla k zlepšeniu kvality života liečených pacientov**. Udržiavacia liečba OLAP zároveň nemala negatívny vplyv na kvalitu života a svojím vplyvom na progresiu výrazne predlžovala obdobie strávené v dobrej kvalite.

**Klinický prínos liečby OLAP bol hodnotený prostredníctvom štúdie SOLO2**. Štúdia mala dobrú kvalitu dizajnu s nízkym rizikom bias. Populácia pacientov, ako aj inklúzne kritéria nevyhnutné pre vstup pacientok do štúdie v prevažnej miere reflektovali požadované indikačné obmedzenie, o ktoré DR žiada. **Výsledky štúdie SOLO2 v ukazovateli PFS** (medián sledovania 22 mesiacov; 63% zrelosť dát) a **OS** (medián sledovania 65,1 mesiacov; zrelosť dát 61%) **sú použiteľné pre odvodenie dlhodobého prínosu liečby OLAP voči placebo**.

**Keďže štúdia SOLO2 hodnotila vplyv liečby OLAP iba u pacientok s rekurentným HGSOE** (vrátane pacientok s primárnou rakovinou peritonea a vajcovodou) **vo výkonnostných stavoch ECOG 0-1**, nebolo možné hodnotiť klinický prínos liečby OLAP pre populáciu pacientok s rekurentným HGSOE vo výkonnostných stavoch ECOG 2 a vyššie. Z toho dôvodu odporúčame zvážiť implementáciu tejto podmienky do indikačného obmedzenia predmetného lieku predloženého DR.

## 4.2. Klinická účinnosť

### 4.2.1. Hodnotené ukazovatele

#### Mortalita

**OS** (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientok definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny.

#### Morbidity

**PFS** [18] (z angl. progression-free survival) je prežívanie pacientok bez progresie, definované ako čas od randomizácie až do objektívnej rádiologickej progresie ochorenia alebo smrti. PFS bolo stanovené podľa hodnotenia skúšajúceho s použitím RECIST verzie 1.1. (response evaluation criteria in solid tumors, kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch). Za progresiu ochorenia je považované zvýšenie súčtu priemerov cieľových lézií najmenej o 20%, najmenej o 5mm oproti najmensej hodnote v priebehu liečby hodnotenou intervenciou. Analýza senzitivity PFS bola vykonaná zaslepeným nezávislým centrálnym pozorovateľom.

#### Kvalita života

Kvalita života bola meraná cez FACT-O a EQ-5D-5L dotazníky. Oba dotazníky sa zbierali na začiatku štúdie, počas sledovania štúdie, a to rutinne každých 12 týždňov počas 24 mesiacov alebo až do primárnej analýzy dát, prerušenia liečby v štúdiu a 30 dní po poslednej dávke. Primárnym ukazovateľom HRQoL bolo meranie TOI (FACT-O), sekundárnym ukazovateľom boli merania TWiST a QAPFS (EQ-5D-5L).

**FACT-O** z angl. Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian je dotazník kvality života dizajnovaný pre ženy s rakovinou vaječníkov. Pozostáva z 39 otázok v 5 doménach týkajúcich sa fyzického, sociálneho/rodinného, emocionálneho, funkčného zdravia a ďalších otázok, zaznamenávajúcích funkčnosť pacienta v posledných 7 dňoch.

- Primárnym ukazovateľom HRQoL bol TOI (Trial Outcome Index), čo je analýza podskupiny FACT-O. Zatiaľ čo skóre FACT-O pochádza z 39 položiek (rozsah skóre: 0–152; vyššie skóre znamená lepší zdravotný stav), skóre TOI pochádza z 26 položiek fyzickej a funkčnej pohody na subškále týkajúcej sa rakoviny vaječníkov (rozsah skóre: 0–104), pričom vyššie skóre znamená vyššiu HRQoL [19].

**EQ-5D-5L** je dotazník hodnotiaci zdravotný stav pacienta v piatich dimenziách a na piatich úrovniach vnímania závažnosti zdravotných problémov, ktorý vypracovala skupina EuroQoL. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje od -0,4 do 1,0; vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav. Klinicky významné rozdiely sú 7, resp. 0,07 bodu [20].

- Sekundárnym ukazovateľom HRQoL bolo meranie dĺžky života stráveného v dobrej kvalite prostredníctvom TWiST (Time Without Significant Symptoms of Toxicity; čas bez významných symptómov toxicity) a QAPFS (Quality-Adjusted Progression-Free Survival; kvalite života prispôsobenej prežívaniu bez progresie).
- QAPFS bol použitý na analýzu času stráveného v dobrej kvalite medzi dvoma liečebnými skupinami. QAPFS v sebe zahŕňal prežívanie bez progresie a zdravotný stav do jednotnej miery čistého klinického prínosu. QAPFS je výsledkom upraveného priemeru jednoindexového skóre utility meraného cez EQ-5D-5L (od randomizácie po progresiu ochorenia) a plochou pod krivkou (Kaplan-Meierovou) určujúcou čas od progresie ochorenia.
- TWiST bol definovaný ako čas strávený bez výrazných príznakov toxicity (definované Národným inštitútom pre rakovinu [National Cancer Institute] prostredníctvom CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events] verzia 4.0, ako nežiadúce udalosti stupňa  $\geq 2$  pre nevoľnosť, vracanie alebo únavu) po randomizácii a pred progresiou ochorenia. Údaje o toxicite boli získané z hlásených nežiadúcich udalostí a stav toxicity zahŕňal celkový počet dní strávených po randomizácii a pred progresiou [24].

### 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 pacientok s relapsom HGSC (vrátane pacientok s primárnou rakovinou peritonea a/alebo vajcovodu) a s mutáciou génu BRCA1/2, ktoré reagovali na bezprostrednú predchádzajúcu chemoterapiu na báze platiny, a ktorým bol podávaný OLAP a niektorý z komparátorov. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Stanoveným kritériám plne zodpovedala iba 1 štúdia, viď Tabuľka 2. Kritériám čiastočne

zodpovedala aj Štúdiá 19 (NCT00753545), avšak vzhľadom na požadované indikačné obmedzenie sme sa ju rozhodli do hodnotenia klinického prínosu nezahrnúť (populácia pacientok v štúdiu bola s aj bez BRCA mutácie; 51,3% pacientok s mutáciou BRCA1/2), keďže štúdiá SOLO2 je viac relevantná pre pacientok s mutáciou BRCA1/2.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT01874353	SOLO2	OLAP	Placebo	196:99	12/2023*

\* predpokladaný koniec štúdie

Zdroj: [21]

## Popis klinickej štúdie SOLO2 [14,21]

### Základná charakteristika štúdie:

SOLO 2 je medzinárodná, multicentrická, dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdiá fázy 3 (SOLO2/ENGOT-Ov21), ktorá hodnotila OLAP (tablety) v udržiavacej liečbe u pacientok s recidivujúcim karcinómom ovárií, ktoré boli citlivé (odpovedali úplne alebo čiastočne) na liečbu platinou, s potvrdenou mutáciou BRCA1/2, a ktoré absolvovali najmenej dve línie predchádzajúcej chemoterapie. K progresii ochorenia malo dôjsť za viac ako 6 mesiacov od poslednej liečby chemoterapiou.

Pacientky boli náhodne randomizované v pomere 2:1 v prospech OLAP. Celkovo bolo do sledovania zaradených 295 pacientok (n= 196 v ramene OLAP a n= 99 v ramene placebo).

- Pacientky v ramene OLAP užívali dávku 300 mg olaparibu v dvoch 150 mg tabletách, dvakrát denne.

• V placebo ramene dostávali zodpovedajúce placebo (tablety dvakrát denne) až do progresie ochorenia alebo kým vyšetrovateľ neusúdil, že pacient už nemal z liečby prospech. Časť pacientok (38%) neskôr podstúpilo následnú liečbu PARP inhibítorom.

**Primárnym ukazovateľom** štúdie je prežívanie bez progresie, **sekundárnym ukazovateľom** sú hodnotenie celkového prežívania skúšajúcim; bezpečnosť a znášanlivosť; a kvalita života súvisiaca so zdravím (zmena od východiskovej hodnoty meraná prostredníctvom dosiahnutého TOI skóre cez FACT-O; EQ-5D-5L).

Štúdiá bola sponzorovaná spoločnosťou AstraZeneca.

### Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií:

Inklúzne kritériá pre zaradenie do štúdie boli:

- vek nad 18 rokov vo výkonnostnom stave ECOG 0-1,
- pacientky museli mať histologicky diagnostikovaný recidivujúci serózný ovariálny karcinóm vysokého stupňa (vrátane primárneho peritoneálneho karcinómu a/alebo karcinómu vajcovodov) alebo endometrioidný karcinóm vysokého stupňa,
- zdokumentovaná mutácia v BRCA1 alebo BRCA2 géne, o ktorej sa predpokladá, že je škodlivá alebo sa predpokladá, že by mohla byť škodlivá,
- pacientky pred randomizáciou dostali aspoň 2 predchádzajúce línie liečby obsahujúcej platinu,
- pacientky museli mať normálnu funkciu orgánov a kostnej drene do 28 dní od randomizácie.

Inklúzne kritériá platiace pre predposlednú chemoterapiu pred zaradením do štúdie:

- pacientky museli byť definované ako citlivé na platinu, tzn. progresia ochorenia nastala po viac ako 6 mesiacoch od ukončenia poslednej dávky platinovej chemoterapie.

Inklúzne kritériá vzťahujúce sa na posledný cyklus chemoterapie bezprostredne pred randomizáciou do štúdie:

- pacientky musia úplne alebo čiastočne odpovedať na predchádzajúcu liečbu platinou (čiastočná alebo úplná rádiologická odpoveď) a nemôžu prejavovať známky ochorenia (ak bola pred chemoterapiou vykonaná optimálna cytoreduktívna operácia) a žiadny dôkaz stúpajúceho CA-125 po ukončení poslednej série chemoterapie,
- pacientky musia dostať chemoterapeutický režim na báze platiny (napr. karboplatinu alebo cisplatinu) a absolvovať aspoň 4 cykly liečby,
- pacientky musia byť randomizované do 8 týždňov od poslednej dávky chemoterapie,



- je povolená udržiavacia liečba na konci predposledného platinového režimu vrátane bevacizumabu [21].

Zo sledovania boli vyradené pacientky, ktoré boli už pred tým liečené PARP inhibítormi, alebo ktoré podstúpili akúkoľvek systémovú chemoterapiu alebo rádioterapiu (pokiaľ nebola paliatívna) v rámci 3 týždňov pred zaradením do štúdie, alebo mali drenáž z dôvodu ascitu počas posledných dvoch cyklov ich posledného chemoterapeutického režimu pred zaradením. Vyradené boli zo sledovania aj pacientky, u ktorých boli diagnostikované symptomatické nekontrolované metastázy v mozgu alebo iné malignity za posledných 5 rokov, a tiež pacientky s myelodysplastickým syndrómom alebo akútnou myeloidnou leukémiou, ďalej imunokompromitované pacientky a pacientky s aktívnou infekciou hepatitídy typu B alebo C [14].

### Opis populácie zo štúdií

Vekový priemer v oboch skupinách bol rovnaký, 56 rokov. Východiskové a demografické charakteristiky oboch skupín (OLAP vs. placebo) v štúdií sú znázornené na obrázku nižšie (Obrázok 2). V ramene OLAP bolo 83% pacientok vo výkonnostnom stave ECOG 0 a 16% vo výkonnostnom stave ECOG 1. V placebo ramene bolo 78% pacientok vo výkonnostnom stave ECOG 0 a 22% vo výkonnostnom stave ECOG 1. Väčšina pacientok v štúdií mala diagnostikovaný karcinóm ovárií (84% OLAP vs. 87% placebo), s BRCA1 mutáciou (67% OLAP vs. 62% placebo), ktoré boli predovšetkým po druhej (56% OLAP vs. 63% placebo) a tretej (31% OLAP vs. 20% placebo) línii liečby obsahujúcej platínu. Všetky pacientky v štúdií na predchádzajúcu liečbu platínou odpovedali úplne (46% OLAP vs. 47% placebo) alebo čiastočne (54% OLAP vs. 53% placebo) [14].

Obrázok 1: Východiskové a demografické charakteristiky štúdie SOLO 2.

	Olaparib (n=196)	Placebo (n=99)
Age (years)	56 (51-63)	56 (49-63)
ECOG performance status*		
0	162 (83%)	77 (78%)
1	32 (16%)	22 (22%)
Missing	2 (1%)	0
Primary tumour location		
Ovary	164 (84%)	86 (87%)
Fallopian tubes or primary peritoneal	31 (16%)	13 (13%)
Missing	1 (1%)	0
Histology type		
Serous	183 (93%)	86 (87%)
Endometrioid	9 (5%)	8 (8%)
Mixed	3 (2%)	5 (5%)
Missing	1 (1%)	0
Patients with >2 cm target lesions at baseline	30 (15%)	18 (18%)
Confirmed germline BRCA mutation		
BRCA1	132 (67%)	61 (62%)
BRCA2	58 (30%)	35 (35%)
Both	0	0
Missing†	6 (3%)	3 (3%)

	Olaparib (n=196)	Placebo (n=99)
Response to previous platinum therapy		
Complete	91 (46%)	47 (47%)
Partial	105 (54%)	52 (53%)
Number of previous platinum-based regimens‡		
Two	110 (56%)	62 (63%)
Three	60 (31%)	20 (20%)
Four	18 (9%)	12 (12%)
Five or more	7 (4%)	5 (5%)
Platinum-free interval		
>6-12 months	79 (40%)	40 (40%)
>12 months	117 (60%)	59 (60%)

Zdroj: [14]

### Čas analýzy dát

Údaje použité v analýze OS pochádzali z obdobia od začiatku štúdie do 3. februára 2020 (cut-off dát). Zrelosť údajov pre OS bola v ramene OLAP na úrovni 59,2 %, pre placebo 65,7 % [22].

Údaje použité v analýze PFS pochádzali z obdobia od začiatku štúdie do 19. septembra 2016. V čase finálnej analýzy OS (cut-off dát 3. február 2020) bola zrelosť PFS podľa skúšajúceho štúdie 68,9 % (135 zo 196 pacientov) v skupine s OLAP a 85,9 % (85 z 99 pacientov) v skupine s placebom. DR v predloženej žiadosti uvádza, že medián PFS bol konzistentný s primárnou analýzou PFS (cut-off dát 19. september 2016), t.j. 5,5 mesiaca pre placebo a 19,2 mesiaca pre OLAP [22].

### 4.2.3. Výsledky OLAP v porovnaní s placebom

#### Mortalita (D0001) [22]

Liečba OLAP viedla k zvýšeniu celkového prežívania pacientok o 12,9 mesiacov v porovnaní s placebom. Tento efekt nebol štatisticky významný, nachádzal sa však blízko hranice štatistickej významnosti ( $p = 0,054$ ). Medián celkového prežívania v štúdiu SOLO2 bol 51,7 mesiacov (95 % CI; 41,5 - 59,1) v ramene OLAP a 38,8 mesiacov (95 % CI; 31,4 - 48,6) v ramene placebo (HR=0,74 [95% CI; 0,54 - 1,00];  $p = 0,054$ ). Medián sledovania v ramene s OLAP bol 65,7 mesiacov (IQR; 63,6 - 69,3); v ramene s placebom 64,5 mesiacov (IQR; 63,4 - 68,7). Maximálna dĺžka sledovania bola 75 mesiacov.

Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Výsledky klinickej štúdie SOLO2 v ukazovateli mortalita.

OS (61% zrelosť dát)	OLAP (n= 196)	Placebo (n=99)
Čas analýzy*, mesiace (IQR)	65,7 (63,6 - 69,3)	64,5 (63,4 - 68,7)
Počet udalostí : celkový počet pacientok (%)	116 : 196 (59)	65 : 99 (66)
OS HR; (95% CI; p)	0,74 (0,54 - 1,00; $p=0,0537$ )	
Medián OS, mesiace (95% CI)	51,7 (41,5 - 59,1)	38,8 (31,4 - 48,6)

\* čas analýzy je vyjadrený ako medián sledovania  
IQR - z angl. Interquartile Range; Interkvartilný rozsah  
CI - z angl. Confidence Interval; konfidenčný interval  
cut-off dát pre OS z 3. Februára 2020

Zdroj:[22]

#### Morbidita (D0005, D0006, D0011) [23]

Medián prežívania pacientok bez progresie, ktorý stanovili skúšajúci v štúdiu SOLO2, bol u pacientok liečených OLAP štatisticky významne dlhší (19,1 mesiaca [95 % CI; 16,3 - 25,7]) oproti placebo (5,5 mesiacov [95 % CI; 5,2 - 5,8]; HR=0,30 [95 % CI 0,22 - 0,41],  $p < 0,0001$ ). Zaslepeným nezávislým centrálnym rádiologickým hodnotením bol stanovený medián PFS 30,2 mesiacov pre OLAP a 5,5 mesiacov pre placebo (HR 0,25; 95 % CI: 0,18 - 0,35;  $p < 0,0001$ ). Medián dĺžky sledovania pre rameno OLAP bol 22,1 mesiaca (IQR; 21,9 - 27,4); pre rameno placebo 22,2 mesiaca (IQR; 8,3 - 27,5). Podľa Kaplan-Meierovej odhadov prežívania, 12-mesačné prežívanie bez progresie bolo 65 % (95 % CI; 57,8 - 71,4) v skupine s OLAP oproti 21 % (95 % CI; 13,3 - 29,6) v skupine s placebom; 24-mesačné prežívanie bez progresie bolo 43 % (95 % CI; 35,5 - 50,4) v skupine s OLAP oproti 15 % (95 % CI; 8,6 - 23,2) v skupine s placebom.

Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 4). Cut-off dát je k 19. septembru 2016.

Tabuľka 4: Výsledky klinickej štúdie SOLO2 v ukazovateli morbidita.

PFS (63% zrelosť dát)	OLAP (n= 196)	Placebo (n=99)
Čas analýzy*, mesiace (IQR)	22,1 (21,9 - 27,4)	22,2 (8,3 - 27,5)
Počet udalostí : celkový počet pacientok (%)	107 : 196 (55)	80 : 99 (81)
PFS HR; (95% CI; p)	0,30 (0,22 - 0,41; $p < 0,0001$ )	
Medián času, mesiace (95% CI)	19,1 (16,3 - 25,7)	5,5 (5,2 - 5,8)
12-mesačná miera PFS, % (95 % CI)	65 (57,8 - 71,4)	21 (13,3 - 29,6)
24-mesačná miera PFS, % (95 % CI)	43 (35,5 - 50,4)	15 (8,6 - 23,2)

\* čas analýzy je vyjadrený ako medián sledovania  
IQR - z angl. Interquartile Range; Interkvartilný rozsah  
CI - z angl. Confidence Interval; konfidenčný interval  
cut-off dát pre PFS z 19. Septembra 2016

Zdroj: [23]

## Kvalita života (D0012, D0013) [23, 24]

V SOLO2 sa kvalita života súvisiaca so zdravím (HRQoL) a zdravotným stavom hodnotila prostredníctvom dotazníkov FACT-O (TOI) a EQ-5D-5L (TWiST a QAPFS).

Nebol zistený štatisticky významný rozdiel vo všeobecnej kvalite života meranej pomocou dotazníka FACT-O (TOI), hodnoty medzi skupinami boli porovnateľné. Hodnotenie prebehlo u 185 (94 %) zo 196 pacientok v ramene s olaparibom a 94 (95 %) z 99 v ramene s placebom. Kvalita života bola hodnotená v oboch skupinách počas prvých 12 mesiacov ako priemer zmeny oproti východiskovej hodnote.

- upravený priemer: -2,90 bodov [95% CI; -4,13 až -1,67] OLAP vs. -2,87 bodov [95% CI; -4,64 až -1,10] placebo; odhadovaný rozdiel -0,03 bodov [95% CI; -2,19 - 2,13]; p = 0,98.

Výsledky získané z dotazníka EQ-5D-5L boli doplnené dodatočnou analýzou PFS s upravenou kvalitou (QAPFS) a časom bez príznakov progresie ochorenia a toxicity (TWiST), ktorá preukázala, že užívanie OLAP bolo spojené so signifikantne významným zlepšením času stráveného s dobrou kvalitou života v porovnaní s placebom. Tieto výsledky naznačujú, že udržiavacia liečba olaparibom nemá negatívny vplyv na kvalitu života a svojím vplyvom na progresiu výrazne predlžuje obdobie strávené v dobrej kvalite života. Kvalita života bola v oboch skupinách podobne ako pri TOI hodnotená počas prvých 12 mesiacov ako priemer zmeny oproti východiskovej hodnote. Výsledky uvádzame nižšie [24].

- priemerný QAPFS: OLAP 13,96 [SD; 10,96] vs. Placebo 7,28 [SD; 5,22] mesiacov; rozdiel 6,68 [95% CI: 4,98-8,54], p<0.0001 [24].
- priemerné trvanie TWiST: OLAP 15,03 [SD; 12,79] vs. Placebo 7,70 [SD; 6,42] mesiacov; rozdiel 7,33 [95% CI; 4,70-8,96], p<0.0001 [24].
- priemerné EQ-5D-5L skóre pre OLAP bolo 0,81 [SD; 0,182], pre placebo 0,84 [SD; 0,120] [24].

Získané hodnoty kvality života pomocou EQ- 5D-5L pre OLAP sú reportované v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Hodnoty kvality života pre OLAP rameno

Parameter	PF	PD
Kvalita života	0,807	0,734

PF – bez progresie ochorenia

PD – po progresii ochorenia

Zdroj: [14]

## 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.

1. Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

### 4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť OLAP v porovnaní s placebom bola hodnotená na základe klinickej štúdie SOLO2, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (295 pacientov).

### 4.3.3. Výsledky OLAP v porovnaní s placebom

#### Komparatívna bezpečnosť (C0008) [13,21,22]

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 [22; 13]. Podrobnosti uvádzame nižšie:

- Najčastejšími nežiaducimi udalosťami (NU) stupňa 3 a viac v štúdiu SOLO2 bola anémia (41 [21 %] zo 195 v skupine s OLAP oproti 2 [2 %] z 99 v skupine s placebom), únava alebo asténia (11 [6 %] v OLAP oproti 2 [2 %] v placebo ramene) a neutropénia (14 [8 %] v OLAP oproti 4 [4 %] v placebo ramene). Prehľad nežiadúcich účinkov zo štúdie SOLO2 (cut-off dát 3. Február 2020) je k dispozícii na obrázku nižšie (Obrázok 2) [22].
- Celkovo bolo hlásených 25,64% závažných NU v skupine s OLAP (50 pacientok z 195) a 8,08% závažných NU v skupine s placebom (8 pacientok z 99) [21].
- Najčastejšími závažnými NU v skupine s OLAP bola anémia (8 [4,10 %] pacientov), bolesť brucha (4 [2,05 %] pacienti) a črevná obštrukcia (4 [2,05 %] pacienti) [21].
- Najčastejšími závažnými NU v placebo skupine boli zápcha (2 [2,02 %] pacienti) a obštrukcia tenkého čreva (2 [2,02 %] pacienti) [21].
- Osem (4 %) pacientok v skupine s OLAP malo nežiadúcu udalosť s následkom smrti; 6 z nich bolo súvisiacich s liečbou (3 prípady akútnej myeloidnej leukémie; 3 prípady myelodysplastického syndrómu) [22].
- S výnimkou anémie a akútnej myeloidnej leukémie boli toxicity s olaparibom nízkeho stupňa a zvládnuteľné. V skupine OLAP bolo hlásených 98,46% iných ako závažných NU (u 192 pacientok zo 195), v skupine s placebom to bolo 91,92% (u 91 pacientok z 99) [21].
- Dávka musela byť z dôvodu toxicity redukovaná u 54 pacientok (28%) v ramene s OLAP a u 3 pacientok (3%) v ramene placebo [22].
- Prerušenie liečby z dôvodu NU bolo evidované u 33 pacientok (17%) v ramene s OLAP a u 3 pacientok (3%) v ramene placebo [22].

V rámci platného SPC medzi najzávažnejšie NU spôsobené Lynparzou sú uvádzané anémia 3. a 4. stupňa a myelodysplastický syndróm/akútna myeloidná leukémia (MDS/AML). U pacientok s rekurentným karcinómom ovárií s BRCAm, citlivým na platínu, ktoré v minulosti dostávali minimálne dve línie chemoterapie obsahujúcej platínu a dostávali skúšanú liečbu až do progresie ochorenia (štúdia SOLO2, s liečbou olaparibom  $\geq 2$  roky u 45 % pacientok) bol výskyt MDS/AML v rámci následného sledovania počas 5 rokov 8 % u pacientok dostávajúcich OLAP a 4 % u pacientok dostávajúcich placebo. 9 zo 16 prípadov MDS/AML v skupine s OLAP sa vyskytlo po ukončení liečby OLAP v rámci následného sledovania prežívania. Výskyt MDS/AML sa pozoroval v kontexte dlhodobého celkového prežívania v skupine s olaparibom a neskorého nástupu MDS/AML. Riziko MDS/AML zostáva v rámci následného sledovania počas 5 rokov na  $<1,5$  % pri liečbe prvej línie, kedy sa udržiavacia liečba olaparibom podáva po jednej línii chemoterapie obsahujúcej platínu v trvaní 2 rokov (1,2 % v štúdiu SOLO1) [23]. Zároveň zo zverejnených publikácií zo štúdie vyplýva, že v čase primárnej analýzy (cut-off 2016) v štúdiu bol zaznamenaný výskyt MDS/AML u 2% pacientok v ramene s OLAP a 4% pacientov v ramene s placebom [23], kým v čase finálnej analýzy (cut-off 2020) v štúdiu SOLO2 bol zaznamenaný výskyt MDS/AML u 3% pacientok v ramene s OLAP a u žiadneho pacienta v ramene s placebom [22]. Vo výsledkoch je neistota z dôvodu diskrepancie medzi výsledkami štúdií.

Obrázok 2: Nežiadúce účinky v klinickej štúdii SOLO2.

	Olaparib group (n=195)				Placebo group (n=99)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausea	142 (73%)	6 (3%)	0	0	35 (35%)	0	0	0
Fatigue and asthenia*	119 (61%)	11 (6%)	0	0	37 (37%)	2 (2%)	0	0
Anaemia†	48 (25%)	39 (20%)	2 (1%)	0	8 (8%)	2 (2%)	0	0
Vomiting	73 (37%)	5 (3%)	0	0	19 (19%)	1 (1%)	0	0
Diarrhoea	65 (33%)	2 (1%)	0	0	20 (20%)	0	0	0
Abdominal pain	49 (25%)	6 (3%)	0	0	28 (28%)	3 (3%)	0	0
Headache	49 (25%)	1 (1%)	0	0	14 (14%)	0	0	0
Constipation	46 (24%)	0	0	0	20 (20%)	3 (3%)	0	0
Decreased appetite	43 (22%)	1 (1%)	0	0	11 (11%)	0	0	0
Leukopenia‡	27 (14%)	4 (2%)	3 (2%)	0	2 (2%)	0	0	0
Neutropenia§	32 (16%)	11 (6%)	3 (2%)	0	2 (2%)	3 (3%)	1 (1%)	0
Dysgeusia	38 (19%)	0	0	0	6 (6%)	0	0	0
Cough	36 (18%)	1 (1%)	1 (1%)	0	6 (6%)	0	0	0
Dizziness	33 (17%)	1 (1%)	0	0	6 (6%)	0	0	0
Back pain	31 (16%)	0	0	0	12 (12%)	2 (2%)	0	0
Thrombocytopenia¶	28 (14%)	3 (2%)	1 (1%)	0	3 (3%)	1 (1%)	0	0
Arthralgia	31 (16%)	0	0	0	14 (14%)	0	0	0
Dyspepsia	29 (15%)	0	0	0	9 (9%)	0	0	0
Hypomagnesaemia	28 (14%)	1 (1%)	0	0	10 (10%)	0	0	0
Pyrexia	28 (14%)	0	0	0	6 (6%)	0	0	0
Nasopharyngitis	25 (13%)	0	0	0	11 (11%)	0	0	0
Dyspnoea	23 (12%)	2 (1%)	0	0	1 (1%)	0	0	0
Upper abdominal pain	23 (12%)	1 (1%)	0	0	13 (13%)	0	0	0
Elevated blood creatinine	21 (11%)	0	0	0	1 (1%)	0	0	0
Urinary tract infection	17 (9%)	3 (2%)	0	0	10 (10%)	0	0	0
Hypokalaemia	10 (5%)	0	1 (1%)	0	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0
Increased GGT	4 (2%)	1 (1%)	0	0	2 (2%)	2 (2%)	0	0
Myelodysplastic syndrome	0	1 (1%)	2 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0
Small intestinal obstruction	0	0	0	0	1 (1%)	2 (2%)	0	0

Zdroj: [22]

### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [13]

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s predávkovaním olaparibom. U malého počtu pacientov, ktorí užíli denné dávky až do 900 mg olaparibu 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 rámci prípravy hodnotenia sme zistili, že samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta asociovanými s hematologickou toxicitou (vrátane klinických diagnóz a/alebo laboratórnych nálezov anémie, neutropénie, trombocytopénie a lymfopénie) a s výskytom MDS/AML.

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

**Vplyv liečby OLAP na celkové OS bol na hranici štatistickej významnosti a viedlo k zvýšeniu celkového prežívania pacientok o 12,9 mesiacov v porovnaní s placebom** (HR=0,74 [95% CI; 0,54 – 1,00]; p = 0,054). Medián celkového prežívania pacientok v ramene OLAP bol 51,7 mesiacov (95 % CI; 41,5 - 59,1); v ramene placebo 38,8 mesiacov (95 % CI; 31,4 - 48,6).

**Liečba OLAP preukázala v klinickej štúdii SOLO2 štatisticky významné a klinicky relevantné zlepšenie v ukazovateli PFS** (HR=0,30 [95 % CI 0,22 – 0,41], p < 0,0001). Medián prežívania pacientok bez progresie, ktorý stanovili skúšajúci, bol u pacientok liečených OLAP štatisticky významne dlhší (19,1 mesiaca [95 % CI; 16,3 – 25,7]) oproti placebo (5,5 mesiacov [95 % CI; 5,2 – 5,8]). Pri mediáne sledovania 22,1 mesiacov bolo 24-mesačné prežívanie bez progresie 43 % (95 % CI; 35,5 – 50,4) v skupine s OLAP a 15 % (95 % CI; 8,6 – 23,2) v skupine s placebom.

Hodnotením kvality života pomocou dotazníkov FACT-O (TOI) a EQ-5D-5L **sa nepreukázalo, žeby liečba OLAP viedla k zlepšeniu kvality života liečených pacientok** (odhadovaný rozdiel –0,03 bodov [95% CI: –2,19 - 2,13]; p = 0,98). Hodnoty medzi skupinami boli porovnateľné (–2,90 bodov [95% CI: –4,13 až –1,67] OLAP vs. –2,87 bodov [95% CI: –4,64 až –1,10]). Udržiavacia liečba OLAP zároveň nemala negatívny vplyv na kvalitu života a svojím vplyvom na progresiu výrazne predlžovala obdobie strávené v dobrej kvalite.

**Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá, väčšina nežiaducich účinkov mala charakter miernej alebo strednej závažnosti** (CTCAE stupňa 1 alebo 2), ktoré si nevyžadovali ukončenie liečby. Medzi najzávažnejšie NU patrili anémia, neutropénia a akútna myeloidná leukémia.

**Klinický prínos liečby OLAP bol hodnotený prostredníctvom štúdie SOLO2.** Štúdia mala dobrú kvalitu dizajnu s nízkym rizikom bias. Populácia pacientok ako aj inklúzne kritéria pacientok pre vstup do štúdie v prevažnej miere reflektovali požadované indikačné obmedzenie, o ktoré DR žiada. Kvalitu dôkazu hodnotenej štúdie preto považujeme za vysokú. **Výsledky štúdie SOLO2 v ukazovateli PFS** (medián sledovania 22 mesiacov; zrelosť dát 63%) a **OS** (medián sledovania 65,1 mesiacov; zrelosť dát 61%) **sú použiteľné pre odvodenie dlhodobého prínosu liečby OLAP voči placebo.** Pri PFS bola udalosť pozorovaná u 55% (OLAP), respektíve 81% (placebo) pacientok; pri OS u 59% (OLAP), respektíve 66% (placebo) pacientok.

**Keďže štúdia SOLO2 hodnotila vplyv liečby OLAP iba u pacientok s rekurentným HGSO** (vrátane pacientok s primárnou rakovinou peritonea a vajcovodou) **vo výkonnostných stavoch ECOG 0-1**, nebolo možné posúdiť klinický prínos liečby OLAP pre populáciu pacientok s rekurentným HGSO vo výkonnostných stavoch ECOG 2 a vyššie. Z toho dôvodu odporúčame zvážiť implementáciu tejto podmienky do indikačného obmedzenia predmetného lieku predloženého DR.

### 4.4.2. Validita klinických dát

#### Interná validita

##### Klinická štúdia SOLO2

Randomizovanú, multicentrickú, dvojito zaslepenú a kontrolovanú klinickú štúdiu SOLO2 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu OLAP voči placebo. Štúdia mala dobrú kvalitu dizajnu s nízkym celkovým rizikom bias. Východiskové a demografické charakteristiky oboch skupín (OLAP vs. placebo) v štúdii boli vyvážené. Za jediný nedostatok považujeme skoro 2-krát vyšší počet pacientok v skupine OLAP v porovnaní s placebom. Štúdia SOLO2 bola realizovaná na relatívne dostatočnej vzorke pacientok (295) a prebiehala v 123 centrách, v 16 krajinách. Kvalitu dôkazu hodnotenej štúdie preto považujeme za vysokú.

NICE vo svojom hodnotení konštatoval dobrý dizajn štúdie SOLO2, pričom uviedol, že populácia pacientok zahrnutá v štúdii v plnej miere reprezentovala pacientok s recidivujúcim HGSC karcinómom ovárií citlivým na predchádzajúcu liečbu platinou. NICE tiež konštatovala dostatočnú zrelosť dát pre primárny ukazovateľ PFS [25,

str. 494]. Výsledky štúdie v ukazovateli OS v čase hodnotenia NICE považovala za nezrelé. V súčasnosti sú už pre ukazovateľ OS dostupné zrelšie dáta (61% zrelosť, cut-off dát Február 2020).

Výsledky štúdie SOLO2 v ukazovateli PFS (medián sledovania 22 mesiacov; 63% zrelosť dát) a OS (medián sledovania 65,1 mesiacov; zrelosť dát 61%) sú použiteľné na odvodenie dlhodobého prínosu liečby OLAP voči placebo. Pri PFS bola udalosť pozorovaná u 55% (OLAP), respektíve 81% (placebo) pacientok; pri OS u 59% (OLAP), respektíve 66% (placebo) pacientok.

## Externá validita

Pri posudzovaní externej validity sa NIHO opiera o hodnotenie NICE [25], SUKL [26], CADTH [27] a IQWiG [28]. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v externej validite štúdií:

- V rámci inklúzných kritérií boli do štúdie SOLO2 zahrnuté **iba pacientky s rekurentným HGSO** (vrátane pacientok s primárnou rakovinou peritonea a vajcovodou) **vo výkonnostných stavoch ECOG 0-1**. V štúdií chýba posúdenie účinnosti liečby OLAP u pacientok vo výkonnostnom stave ECOG 2 a vyššie, z čoho vyplýva, že klinický prínos liečby OLAP bol preukázaný iba pre pacientky vo výkonnostnom stave ECOG 0-1. SÚKL vo svojom hodnotení túto skutočnosť reflektoval a vydal pozitívne odporúčanie na úhradu lieku Lynparza v predmetnej indikácii za stanovenia dodatočnej podmienky výkonnostného skóre ECOG 0-1 [17]. S týmto stanoviskom sa stotožňujeme a odporúčame zväžiť zmenu indikačného obmedzenia v predloženej žiadosti o zaradenie do ZKL.
- Podmienkou vstupu do štúdie SOLO2 bolo, aby **všetci pacienti pred randomizáciou dostali aspoň 2 predchádzajúce línie liečby obsahujúcej platínu**. Väčšina pacientok v štúdií bola po druhej (56% OLAP vs. 63% placebo) línii liečby. Po tretej línii liečby bolo 31% pacientok v ramene OLAP a 20% v ramene placebo.
- NICE zároveň poukázala na skutočnosť, že časť pacientok v skupine s placebom v druhej časti štúdie SOLO2 dostala následnú liečbu s inhibítorom PARP, čo môže viesť k zníženiu rozdielu medzi liečenými skupinami a ovplyvniť tým konečný OS. NICE-ERG však poznamenáva, že táto skutočnosť je v súlade s tým, čo by sa stalo v bežnej klinickej praxi u niektorých pacientov, ktorí nedostávajú OLAP ako udržiavaciu liečbu po druhej línii chemoterapie na báze platiny, no pravdepodobne dostanú inhibítor PARP v neskoršej línii liečby. Preto podľa NICE-ERG je možné považovať tento prístup z hľadiska hodnotenia vplyvu OLAP na OS za konzervatívny, avšak potenciálne rozumný z dôvodu bežnej klinickej praxe [25, str. 488]. Na SR nie je momentálne dostupný žiadny iný PARP inhibítor, ktorý by sa používal ako udržiavacia liečba pri rekurencii karcinómu ovárií po 2. a vyššej línii liečby chemoterapiou na báze platiny.

### 4.4.3. Prebiehajúce štúdie

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

### 4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k úpravám PICO. Limitáciou je 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 Lynparza pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu dosahuje olaparib ICUR na úrovni ■■■ eur / 1 QALY oproti placebo. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. Podľa NIHO dosahuje Lynparza ICUR voči placebo vo výške 244,3-tisíc eur / 1 QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / 1 QALY. Z daného dôvodu nie je OLAP v základnom modeli nákladovo efektívny. **Aby liek Lynparza bol nákladovo efektívny, podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. môže byť úhrada za jedno balenie v navrhovanej indikácii maximálne vo výške ■■■ eur za balenie Lynparza 150 mg**, čo znamená zľavu ■■■% voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 580,43 eur.

DR v základnom nastavení modelu nezapočítava náklady na OLAP od ■■■. cyklu, pričom explicitne neuviedol zámer hradiť OLAP na vlastné náklady, aj preto sme nastavenie neakceptovali. V prípade, že by v MEA bola dohodnutá podmienka, aby DR hradil liek od ■■■. cyklu, výsledný ICUR voči placebo 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.

**Olaparib dosiahol prínos voči placebo ■■■ QALY**, kategorizovanie lieku Lynparza by preto predstavovalo pokrok v udržiavacej liečbe pacientov s rekurentným, na platinu odpovedajúcim karcinómom vaječníkov (alebo karcinómom Fallopiovej trubice alebo peritoneálnym karcinómom) s prítomnosťou BRCA-mutácie. **Inkrementálne náklady voči placebo sú ■■■ eur.**

Výsledok nákladovej efektívnosti je spojený s miernou mierou neistoty z hľadiska rizika nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi.

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

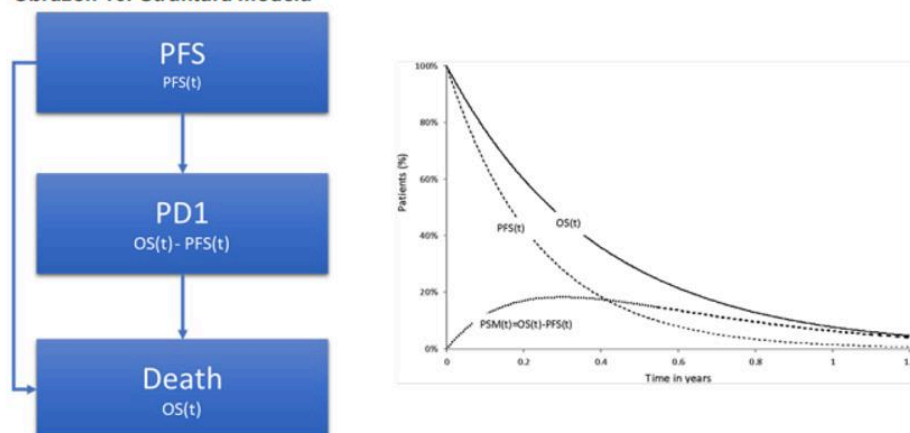
#### 5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil farmako-ekonomický model rozdeleného prežívania (PSM, z angl. partition survival model), vid' Obrázok 3. Model má 3 stavy – Pred progresiou (PFS, z angl. progression-free survival), Po progresii (PD, z angl. progression disease) a Smrť. Dĺžka jedného cyklu je 1 mesiac s korekciou na polovicu cyklu. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie SOLO2 (cut-off dát OS február 2020). Za komparátor bolo považované placebo, teda stratégia bez aktívnej liečby ochorenia.



Obrázok 3: Štruktúra farmako-ekonomického modelu predloženého DR

Obrázok 16: Štruktúra modelu



Poznámka: Prechody zdravotných stavov nie sú v analýze podľa rozdeleného prežívania explicitne modelované. Smer prechodu v modeli je uvedený ako ilustrácia.

Modelové zdravotné stavy:

- PFS: bez progresie po odpovedi na chemoterapiu druhej línie,
- PD: Rádiologicky progredujúce ochorenie po udržiavacej liečbe podľa hodnotenia výskumného pracovníka štúdie (upravené RECIST verzia 1.1),
- Smrť: z akýchkoľvek príčin.

Zdroj [14]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. Diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- PSM model je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach.
- Dĺžku cyklu 1 mesiac považujeme za primeranú.
- V rámci prípravy hodnotenia sme porovnávali predložený farmako-ekonomický model s modelmi použitými v zahraničných hodnoteniach NICE, SÚKL, SMC a CADTH. V zahraničných hodnoteniach v rámci hodnotení použili klinickú štúdiu Study 19 (NCT00753545; II. fáza klinického skúšania), prípadne spojenie výsledkov Study 19 s nezrelými dátami zo štúdie SOLO2 (cut-off dát PFS, OS 19. september 2016). Máme za to, že modely použité v zahraničných hodnoteniach nie sú prenositeľné na slovenský kontext.

### 5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatočný vek pacientok sa predpokladá 56,90 roka. Priemerná hmotnosť bola 69,8 kg, plocha povrchu tela 1,71 m<sup>2</sup> a rýchlosť glomerulárnej filtrácie 100 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Zvolený bol celoživotný časový horizont maximálne do veku 100 rokov. Nastavená bola diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Základné charakteristiky vychádzajúce zo štúdie SOLO2 akceptujeme.
- Akceptujeme zvolený celoživotný časový horizont maximálne do veku 100 rokov.
- Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.

### 5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Údaje o účinnosti získal DR zo štúdie SOLO2, pričom avizuje použitie údajov z finálnej analýzy OS (cut-off dát 3. február 2020). Do modelu vstupujú parametre o účinnosti a bezpečnosti v rámci OS, PFS a času do ukončenia liečby (TTD, z angl. time-to-treatment discontinuation).

Do ekonomického modelu vstupujú nežiadúce účinky (AE, z angl. adverse events) pre obe ramená odvodené z výsledkov štúdie SOLO2, pričom DR berie do úvahy nežiadúce účinky stupňa 3 a viac. V modeli nie sú zahrnuté všetky AE. K nežiadúcim účinkom bolo možné voliteľne zahrnúť myelodysplastický syndróm a akútnu myeloidnú leukémiu (MDS/AML), v základnom scenári modelu bolo nastavenie pre MDS/AML vypnuté.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **neakceptujeme, avšak ide o zmeny so zanedbateľne malým dopadom na ICUR**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** zastúpenie pacientok s neutropéniou v ramene s OLAP v modeli (3,59%) z dôvodu, že nezodpovedá zastúpeniu pacientok v klinickej štúdii (8%). Zmena nastavenia zvýšila ICUR OLAP o 82 eur / 1 QALY oproti placebo.
- DR registrácie nepoužil všetky AE stupňa 3 a viac vychádzajúce zo štúdie. Predpokladáme zanedbateľný vplyv na výsledok pri použití všetkých nežiadúcich účinkov stupňa 3 a viac.
- Akceptujeme nezahrnutie MDS/AML do nežiadúcich účinkov. V rámci žiadosti o súčinnosť č. 2 sme žiadali DR o dodanie nákladov na manažment tohto AE. DR dodal náklady a v odpovedi sa vyjadril, že náklad nebol zahrnutý z dôvodu, že v štúdii bol výskyt MDS/AML v ramene s placebom vyšší než v ramene s olaparibom a teda šlo o konzervatívny prístup z pohľadu DR. Po detailnej kontrole výstupov z klinickej štúdie SOLO2 konštatujeme diskrepanciu medzi jednotlivými výsledkami štúdií. Pri analýze všetkých nižšie popísaných scenárov s rôznymi podielmi pacientov s MDS/AML a nákladmi na liečbu MDS/AML dodanými DR (režim FLAG-IDA, odvodený od liečiv fludarabín, cytarabín, filgrastím+idarubicín) v žiadosti o súčinnosť č. 2 konštatujeme nízky vplyv na ICUR, preto predložené nastavenie akceptujeme. Diskrepanciu diskutujeme nižšie:
  - V analýze výsledkov v čase primárnej analýzy (cut-off 2016) v štúdii bol zaznamenaný výskyt MDS/AML u 2% pacientok v ramene s OLAP a 4% pacientov v ramene s placebom [23], čo je v súlade s tvrdením DR v žiadosti o súčinnosť č.2.
  - V analýze výsledkov v čase finálnej analýzy (cut-off 2020) v štúdii SOLO2 bol zaznamenaný výskyt MDS/AML u 3% pacientok v ramene s OLAP a u žiadneho pacienta v ramene s placebom [22], čo nie je v súlade s tvrdením DR v žiadosti o súčinnosť č.2 ani s farmako-ekonomickým modelom v prípade zapnutia nastavenia.
  - Podľa SPC [13], bol v štúdii SOLO2 výskyt MDS/AML u 8% pacientok v ramene s OLAP a 4% pacientok v ramene s placebom, čo je v súlade s farmako-ekonomickým modelom v prípade zapnutia nastavenia.

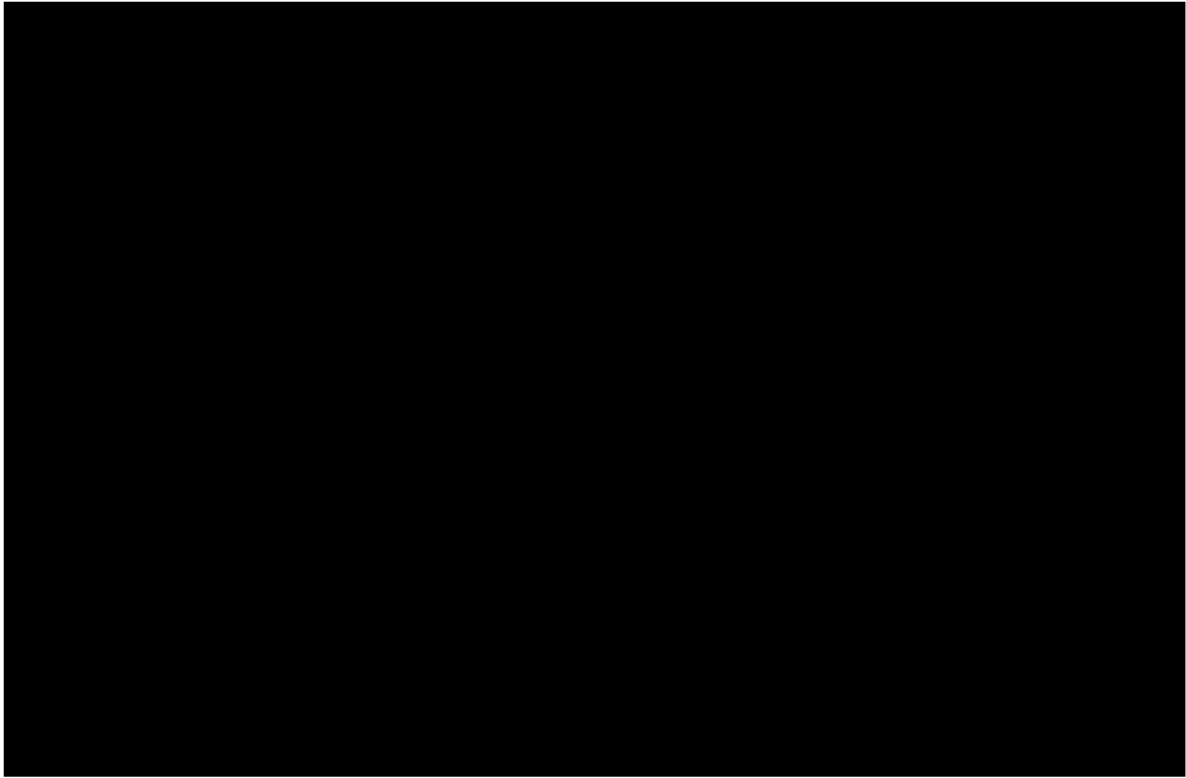
## 5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

### Celkové prežívanie

Na modelovanie celkového prežívania (OS) v oboch ramenách DR použil údaje zo štúdie SOLO2. Modelovanie OS zahŕňalo všetky štandardné parametrizácie (viď Obrázok 4 a Obrázok 5). Tabuľka 6 uvádza skóre Akaikeho informačného kritéria (AIC) pre jednotlivé parametrizácie OS. Napriek tomu, že DR vo farmako-ekonomickom rozboře (FER) konštatuje podľa AIC najlepšiu parametrizáciu lognormálnu a generalizovanú gamu, v modeli bola v základnom scenári zvolená log-logistická krivka. V modeli bola zapracovaná všeobecná mortalita na základe úmrtnostných tabuliek pre Slovensko za rok 2019, upravená o potenciálne riziko nadmernej úmrtnosti pacientok s mutáciou BRCA1 alebo BRCA2 (modelovaná pomocou pomeru rizika pre úmrtnosť 1,26 na základe štúdie Mai et al. [29]). V modeli bol nastavený výber maximálnej hodnoty medzi OS a PFS pri modelovaní celkového prežívania. Z toho dôvodu v zvolených parametrizáciách pre OS dochádza k zníženiu pravdepodobnosti úmrtia na základe krivky PFS.

Obrázok 4: Voliteľné parametrizácie pre OS v ramene s olaparibom

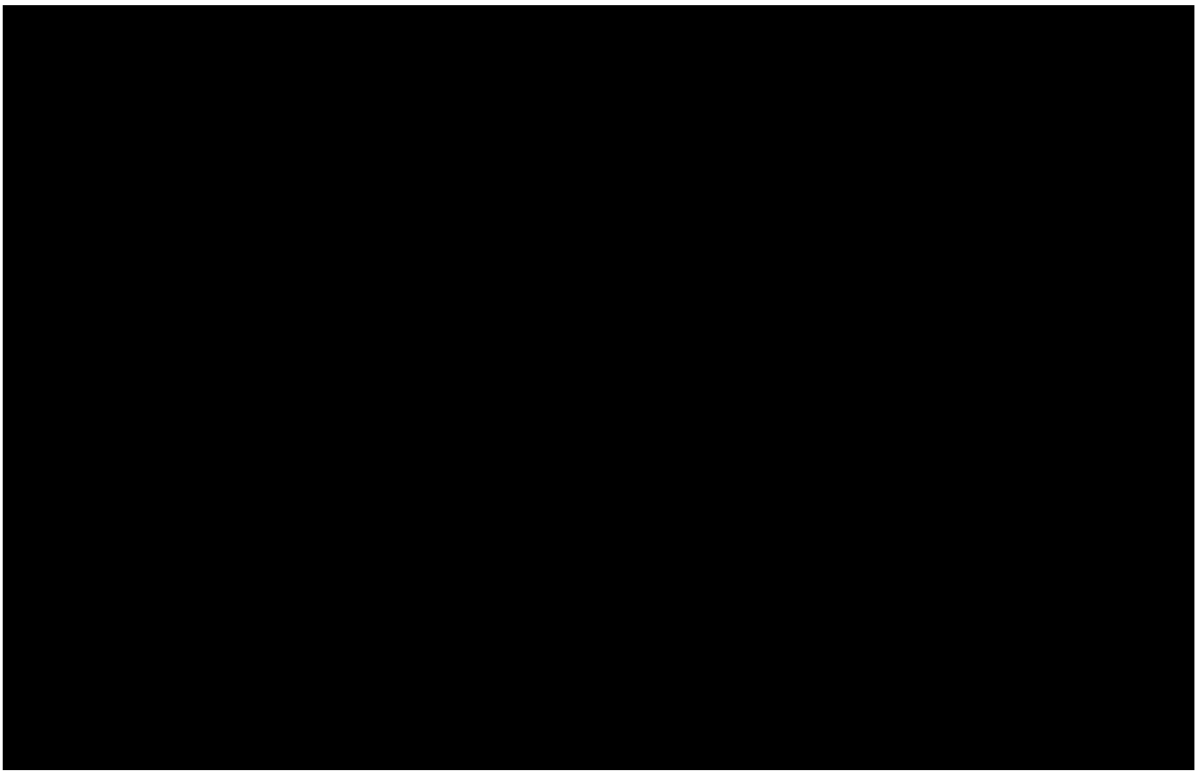
---



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

Obrázok 5: Voliteľné parametrizácie pre OS v ramene s placebom

---



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

Tabuľka 6: Skóre AIC pre voliteľné extrapolácie OS v modeli

Model	Olaparib	Placebo
Generalized Gamma	1202,72	640,25
Lognormal	1202,58	642,78
Loglogistic	1207,45	645,88
Weibull	1215,49	654,35
Gompertz	1228,95	663,38
Exponential	1237,43	664,78

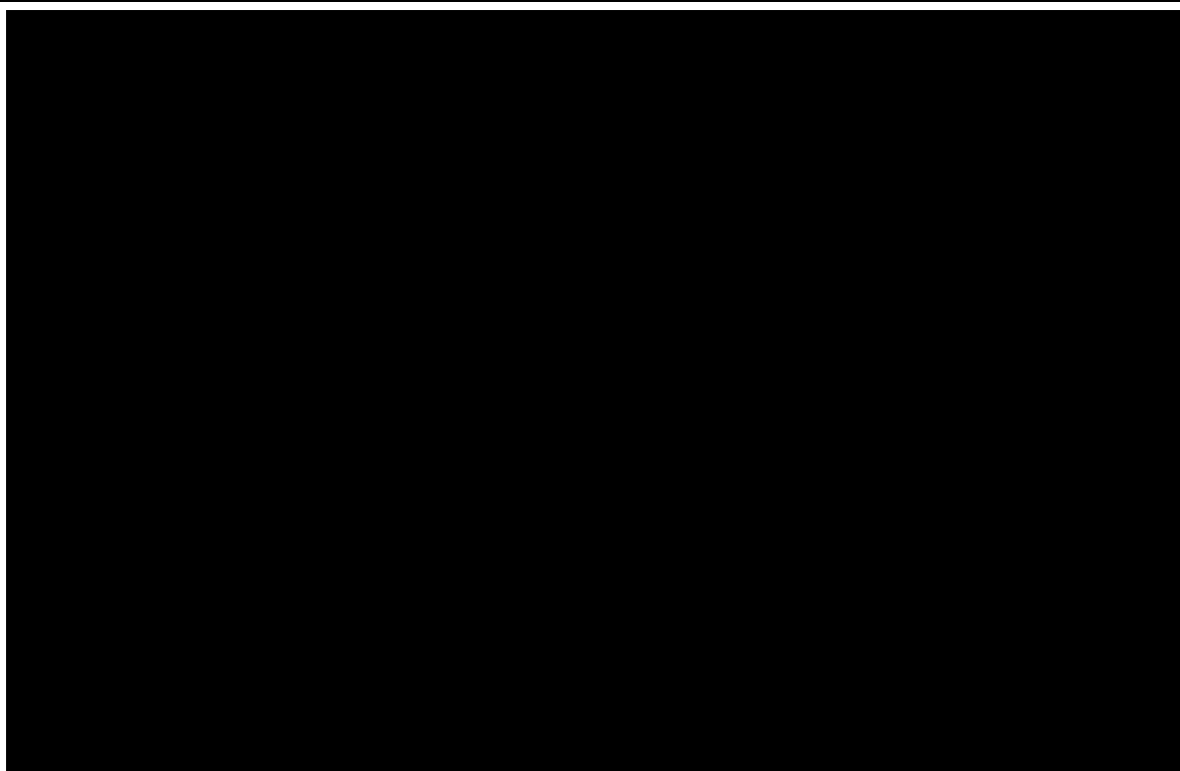
Zdroj: [14]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Zmeny v nastaveniach zvýšili ICUR o 14,7-tisíc eur / 1 QALY oproti základnému scenáru. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** log-logistický model zvolený v základnom scenári vo farmako-ekonomickom modeli. Vyberali sme medzi log-normálnym a generalizovaným gama modelom na základe najlepších AIC dát pre obe ramená. V prípade vizuálneho fitu (viď Obrázok 6) hodnotíme lepší fit pri log-normálnom modeli a to z dôvodu, že pri generalizovanej gama parametrizácii došlo k prekříženiu kriviek OLAP a placebo, čo by naznačovalo horšie prežívanie v ramene s intervenciou než v ramene s placebom, nastávajúce medzi 230-240 cyklom. Takéto nastavenie nepokladáme za klinicky plauzibilné. Model sme upravili a nastavili log-normálny model, čo znížilo ICUR o 1,3-tisíc eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.

Obrázok 6: Log-normálna a generalizovaná gama parametrizácia celkového prežívania

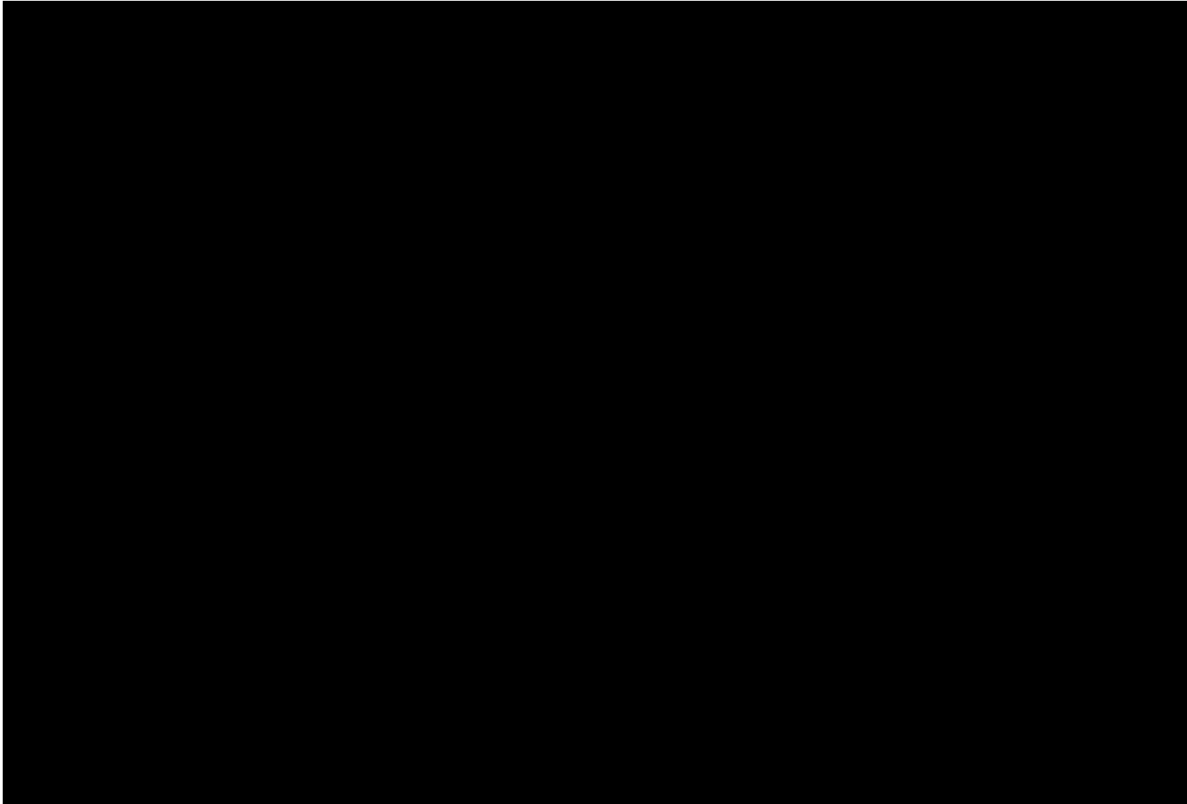


Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

- V rámci žiadosti o súčinnosť č. 2 sme žiadali o dodanie skóre BIC na výber vhodnej parametrizácie pre modelovanie OS. Dáta, ktoré nám dodal DR, BIC skóre neobsahovali. Z toho dôvodu pri výbere vhodnej parametrizácie konštatujeme neistotu vyplývajúcu z absencie skóre BIC pre jednotlivé parametrizácie.
- **Neakceptujeme** upravenie všeobecnej mortality pomocou HR 1,26. Máme za to, že zvýšené riziko úmrtia pacientok s BRCA mutáciou je už zahrnuté v riziku úmrtia modelovanom v celkovom prežívaní a preto nie je potrebné jeho dodatočné navýšenie vo všeobecnej mortalite. Z toho dôvodu sme v modeli upravili HR na 1. Zmena nastavenia znížila ICUR o 700 eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.

- Pri modelovaní OS **neakceptujeme** výber vyššej hodnoty medzi OS a PFS. Zo základného scenáru vyplýva, že ak sa pacientka nachádza v bode, kedy má nižšiu pravdepodobnosť prežívania ako byť v stave PFS, model si zvolí zotrvanie v štádiu PFS (viď Obrázok 7). Takéto nastavenie nepokladáme za klinicky plauzibilné, model sme upravili a nastavili modelovanie celkového prežívania krivkou OS (viď Obrázok 8). Zmena nastavenia zvýšila ICUR o 15,2-tisíc eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.
  - Poznámka: Obrázok 8 zobrazuje OS limitované pomocou PFS. Vysvetlenie bude podané v časti Prežívanie bez progresie.

Obrázok 7: Krivky OS a krivky PFS v ramenách s OLAP a placebom podľa DR



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

Obrázok 8: Krivky OS a krivky PFS v ramenách s OLAP a placebom podľa NIHO



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

### Prežívanie bez progresie

Na modelovanie prežívania bez progresie (PFS) v oboch ramenách DR použil údaje zo štúdie SOLO2. Modelovanie PFS zahŕňalo všetky štandardné parametrické modely a kubický spline modely Royston Parmar (RP) (viď Obrázok 9 a Obrázok 10), ktoré DR zvažoval kvôli "L-tvaru" Kaplanovej-Meierovej krivky (Obrázok 11) pre rameno s placebom vyplývajúce zo štúdie SOLO2. Skóre AIC pre voliteľné extrapolácie PFS v modeli sú uvedené nižšie (Tabuľka 7). Na základe výsledkov DR vo FER konštatuje na modelovanie PFS podľa AIC kritérií generalizovanú gamu, RP kubický spline model a lognormálny model pre rameno s OLAP a RP kubický spline model a generalizovanú gamu pre rameno s placebom. V základnom scenári v modeli bol nastavený generalizovaný gama model pre obe ramená. V modeli nebolo nastavené limitovanie PFS pomocou OS.

Obrázok 9: Voliteľné parametrizácie pre PFS v ramene s olaparibom

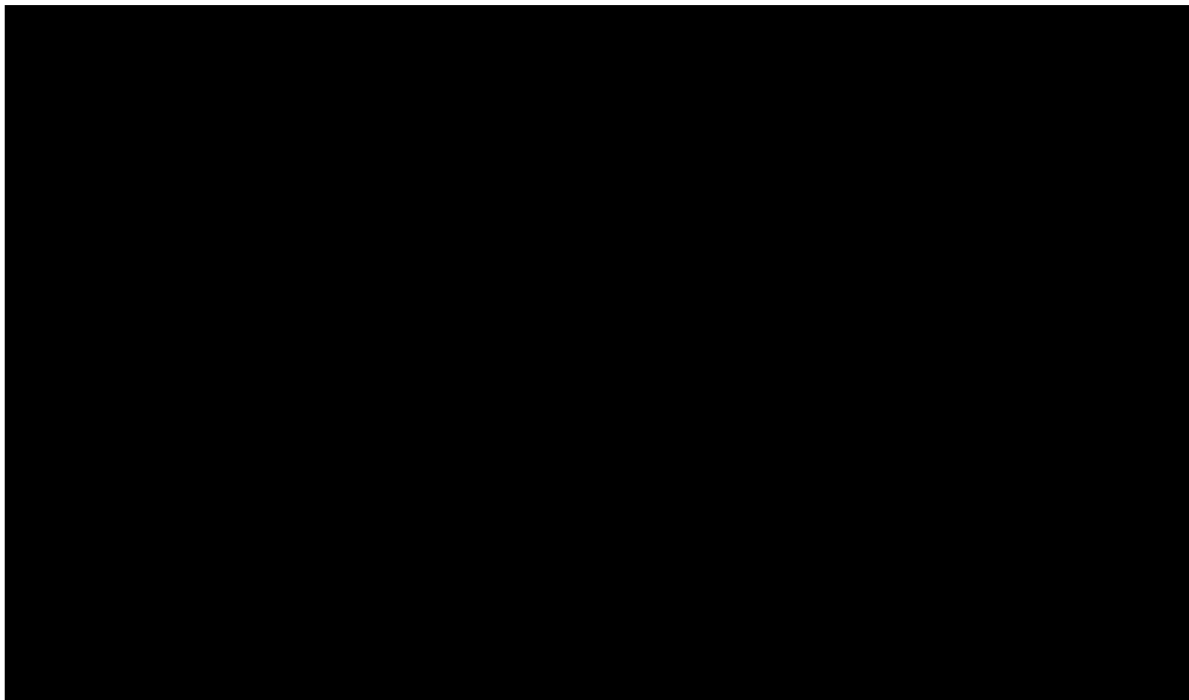
---



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

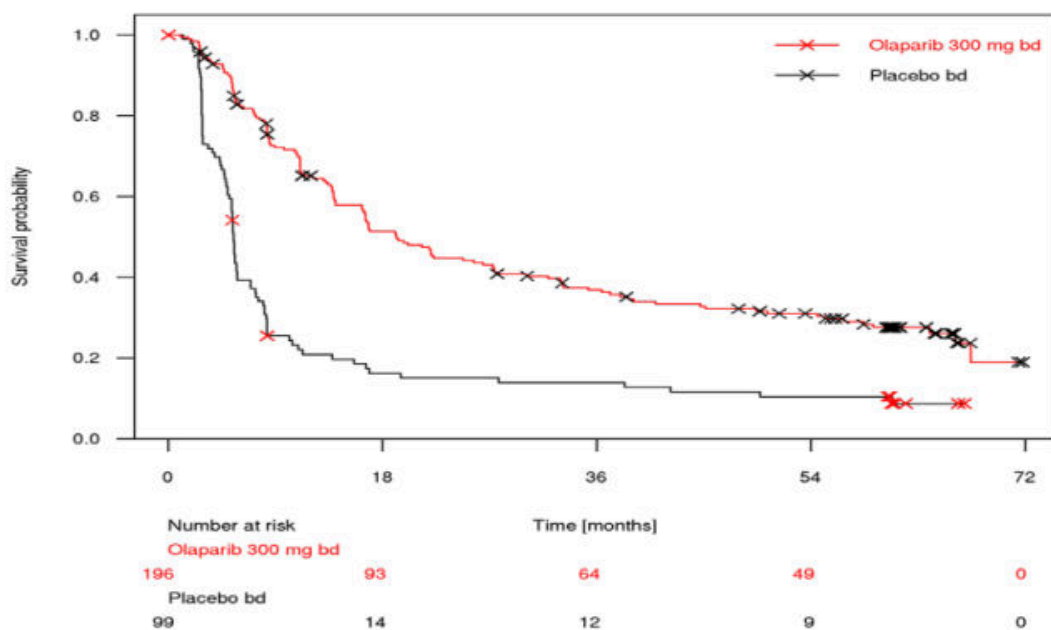
Obrázok 10: Voliteľné parametrizácie pre PFS v ramene s placebom

---



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

Obrázok 11: Kaplan-Meier PFS v SOLO2 v čase konečnej analýzy OS



Zdroj: [14]

Tabuľka 7: Skóre AIC pre voliteľné extrapolácie PFS v modeli

Model	Olaparib	Placebo
Spline (4 knots scale=hazard)	1234,87	510,72
Generalized Gamma	1231,26	536,65
Loglogistic	1245,99	566,91
Lognormal	1239,38	574,4
Gompertz	1252,61	584,69
Weibull	1265,45	615,98
Exponential	1265,74	621,84

Zdroj: [14]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

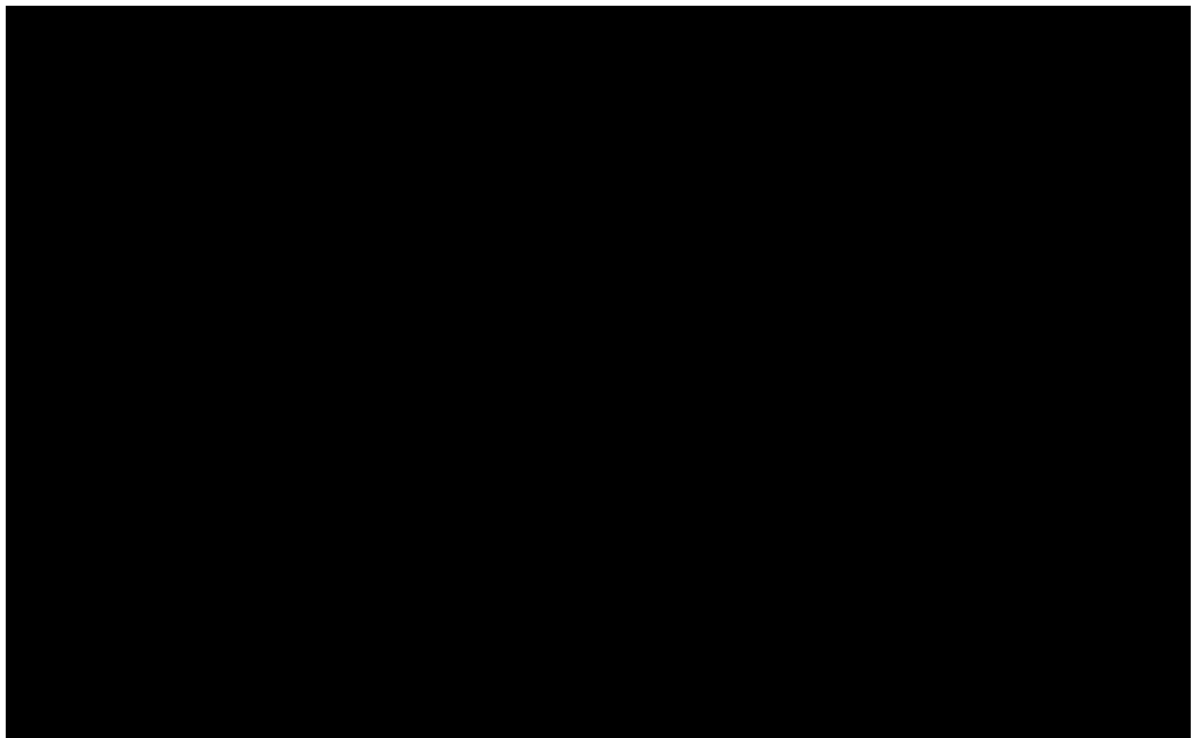
Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Zmeny v nastaveniach zvýšili ICUR o 19,9-tisíc eur / 1 QALY oproti základnému scenáru. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** generalizovaný gama model zvolený v základnom scenári. Vyberali sme medzi generalizovaným gama a kubickým spline modelom (viď Obrázok 12) na základe najlepších AIC dát pre obe ramená. Na základe AIC dát a súčasne vhodného a klinicky plauzibilného vizuálneho fitu hodnotíme lepší fit pri kubickom spline modeli, ktorý sme nastavili v oboch ramenách. Nastavenie zvýšilo ICUR o 12,3-tisíc eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.
- V rámci žiadosti o súčinnosť č. 2 sme žiadali o dodanie skóre BIC na výber vhodnej parametrizácie pre modelovanie PFS. Dáta, ktoré nám dodal DR, BIC skóre neobsahovali. Z toho dôvodu pri výbere vhodnej parametrizácie konštatujeme neistotu vyplývajúcu u absencie skóre BIC pre jednotlivé parametrizácie.
- **Neakceptujeme** absenciu limitácie PFS pomocou OS. Zo základného scenára vyplýva, že aj napriek tomu, že sa pacientka nachádza v bode, kedy má nižšiu pravdepodobnosť prežívania ako byť v stave PFS, model na tento aspekt neprihliada (viď Obrázok 7). Takéto nastavenie nepokladáme za klinicky plauzibilné, model sme upravili a nastavili limitáciu PFS pomocou OS (viď Obrázok 8). V modeli nebolo nastavenie tejto limitácie umožnené bez zrušenia výberu vyššej hodnoty medzi OS a PFS (vysvetlenej vyššie v stanovisku pre OS). Preto konštatujeme, že zmena oboch nastavení zároveň (limitácia PFS pomocou OS a zároveň



zrušenie výberu vyššej hodnoty medzi OS a PFS) zvyšuje ICUR o 17,7-tisíc eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.

Obrázok 12: Generalizovaný gama a kubický spline model prežívania bez progresie



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

### 5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 8). Hodnoty zbieral pomocou dotazníka EQ-5D-5L pacientov zo štúdie SOLO2. Vo vopred špecifikovanej analýze sa nepreukázal významný rozdiel medzi olaparibom a placebom. Pre výpočet kvality života v stave PD bol použitý koeficient -0,0727, vychádzajúci zo štúdie SOLO2. Pre pokles kvality života v dôsledku AE použil DR pokles -0,119 pri anémii, -0,09 pri neutropénii a pokles -0,047 pri hnačke, ktorý sa v modeli rozpočítava medzi jednotlivé cykly. Údaje o dekremente utility pri nežiadúcich účinkoch získal DR z literatúry [30,31]. DR v modeli aplikoval vplyv veku na utilitu na základe metodiky Ara a Brazier [32].

Tabuľka 8: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Parameter	PFS	PD
Kvalita života	0,807	0,734

Zdroj: [14]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

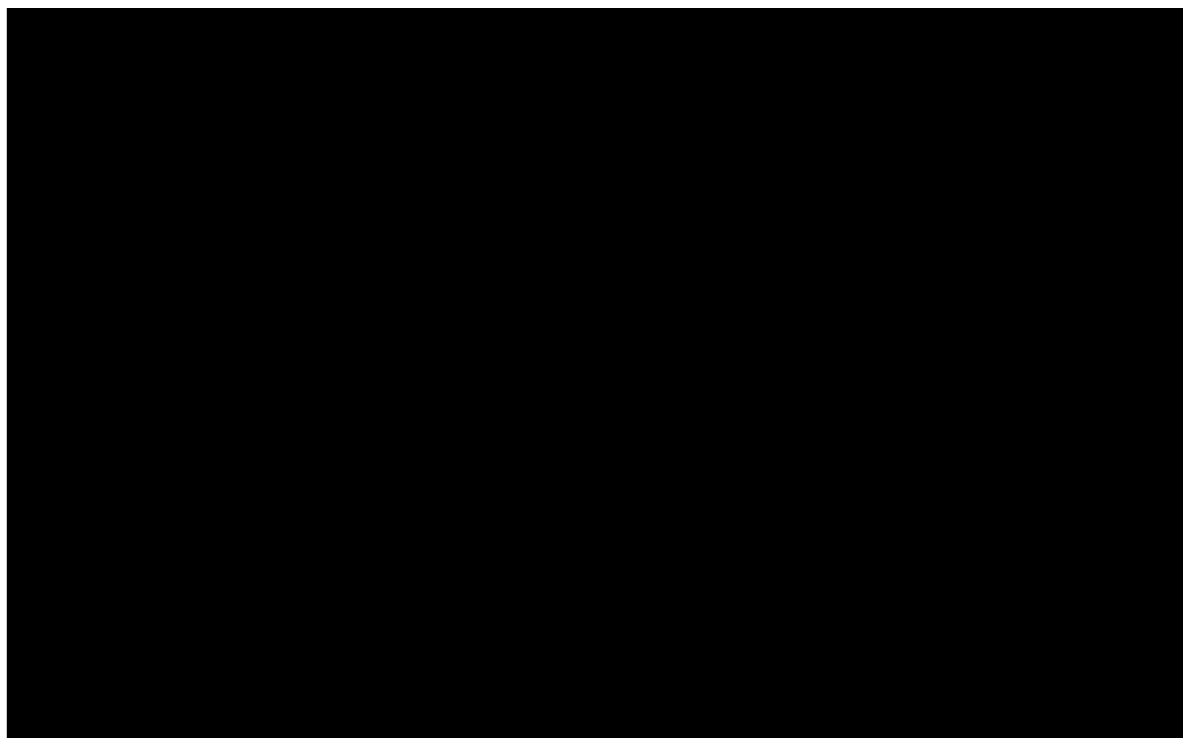
Nastavenie **akceptujeme**, v postupe DR sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

### 5.2.6. Náklady

#### Čas do ukončenia liečby

Na modelovanie času do ukočenia liečby (TTD) olaparibom DR použil údaje zo štúdie SOLO2. Modelovanie TTD zahŕňalo všetky štandardné parametrické modely (viď Obrázok 13). Skóre AIC pre voliteľné extrapolácie TTD v modeli sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 9). V základnom scenári v modeli bol nastavený log-normálny model. V základnom scenári bolo zotrvanie na liečbe limitované na ■■■ mesiacov.

Obrázok 13: Voliteľné parametrizácie pre TTD



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

Tabuľka 9: Skóre AIC pre voliteľné extrapolácie TTD v modeli

Model	Olaparib
Exponential	■
Weibull	■
Loglogistic	■
Lognormal	■
Gompertz	■
Generalized Gamma	■

Zdroj: [14]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Neakceptujeme limitáciu zotrvania na liečbe ■ mesiacov, pretože podľa modelovaných kriviek sú na liečbe v ■. mesiaci ■% pacientok. Keďže podľa indikačného obmedzenia je liečba hrazená do progresie ochorenia, limitáciu na ■ cyklov nepokladáme za odôvodnenú, model sme upravili a nastavili hodnotu 518 cyklov. Nastavenie na 518 cyklov sme zvolili z dôvodu, že pacientky v tomto cykle dosiahnu vek 100 rokov a uvedené nastavenie predstavuje celoživotný horizont (od cyklu 519 nie je na liečbe žiadna pacientka). Zmena nastavenia pri základnom scenári ICUR nemení z dôvodu, že DR navrhuje úhradu z VZP počas prvých ■ cyklov (mesiacov) (viac viď podkapitola 5.2.6). Pri zmene nastavenia úhrady počas všetkých cyklov sa ICUR zvyšuje o ■ eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.
- Akceptujeme použitý log-normálny model vzhľadom na najlepší štatistický a vizuálny fit.
- V rámci žiadosti o súčinnosť č. 2 sme žiadali o dodanie skóre BIC na výber vhodnej parametrizácie pre modelovanie TTD. Dáta, ktoré nám dodal DR, BIC skóre neobsahovali. Z toho dôvodu pri výbere vhodnej parametrizácie konštatujeme neistotu vyplývajúcu u absencie skóre BIC pre jednotlivé parametrizácie.

## Korekcia na polovicu cyklu

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

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

## Náklady na lieky

Pri výpočte nákladov v modeli DR použil úhradu ■■■ eur za Lynparzu 150 mg, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■% voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 580,43 eur. Pre splnenie podmienky prahu DR navrhuje úhradu zo zdravotného poistenia počas ■■■ cyklov (mesiacov). DR v prípade placebo predpokladá nulový náklad.

Náklady na následnú liečbu DR čerpal zo Zoznamu kategorizovaných liekov platného v mesiaci október 2022. Náklady na liečivo cisplatina čerpal z dát zverejnených Všeobecnou zdravotnou poisťovňou [33].

DR uvádza, že pri rozdelení následnej liečby vychádzal zo štúdie SOLO2, kde pacientky využívali:

- režimy založené na platine (40% v ramene OLAP; 46% v placebovom ramene) – 50% pacientok monoterapiu karboplatinou, 50% pacientok monoterapiu cisplatinou, u 9,8% pacientok bol pridaný bevacizumab;
- režimy bez platiny (60% v ramene OLAP, 54% v ramene s placebom) – 33% pacientok docetaxel, 33% pacientok paklitaxel, 33% pacientok doxorubicín;
- PARP inhibítor – 10,7% v ramene s OLAP, 40% v ramene s placebom.

DR uvádza, že na Slovensku sa aktuálne využívajú najmä režimy založené na karboplatine a zvyčajne ide o kombináciu viacerých liečiv, avšak nie je možné rozdeliť liečivá podľa podmienok na Slovensku, keďže nie sú dostupné údaje. Z toho dôvodu DR vychádzal zo štúdie SOLO2.

Tabuľka 10 uvádza liečivá a jednotkové náklady používané v modeli v následnej liečbe.

Tabuľka 10: Liečivá a jednotkové náklady používané v modeli v následnej liečbe

ŠUKL kód	Terapia	Veľkosť balenia (mg)	Úhrada balenia (euro)
7304D	Bevacizumab	400	609,40
22427	Karboplatina	450	33,74
12664	Doxorubicín	50	13,26
76883	Paklitaxel	300	44,63
1560A	Docetaxel	80	44,57
MD431	Cisplatina	50	■■■*

\*Náklady na liek Cisplatina 50 mg použité v modeli. DR vo FER uvádza úhradu 15 eur, čo je v súlade s citovaným zdrojom [33].

Zdroj: [14]

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Zmeny v nastaveniach zvýšili ICUR o 121,6-tisíc eur / 1 QALY oproti základnému scenáru. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** úhradu zo zdravotného poistenia počas ■■■ cyklov (mesiacov) z dôvodov:
  - Prínosy sú v modeli kalkulované počas celého časového horizontu.
  - Limitácia liečby na ■■■ mesiacov nie je podporená žiadnym klinickým argumentom.
  - DR sa explicitne nevyjadril, akým spôsobom bude liečba hradená po ■■■ cykloch – nie je objasnené, či bude náklady po ■■■ cykle hradit' DR alebo nebude liečba pacientom po ■■■ cykle vôbec hradená.

Z uvedených príčin sme model upravili a nastavili kalkuláciu úhrady OLAP počas celého časového horizontu. Zmena zvýšila ICUR o ■■■ eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.

- **Neakceptujeme** náklady na užívanie PARP v následnej liečbe v ramene s placebom ani v ramene s olaparibom:
  - Užívanie PARP inhibítora v následnej liečbe v ramene s OLAP nastavené v modeli nie je v súlade s indikačným obmedzením, v ktorom je uvedené, že liečba olaparibom sa má začať najneskôr 8 týždňov po ukončení liečebného režimu obsahujúceho platinu a trvá do progresie ochorenia. Nastavenie by bolo akceptovateľné v prípade, ak by pacientka pred opätovným užívaním olaparibu absolvovala platinovú chemoterapiu. Takéto nastavenie by však predstavovalo väčší

zásah do modelu, ktorý sme z časových dôvodov neaplikovali a zvolili scenár, kedy pacientky v následnej liečbe neužívajú olaparib. Zároveň konštatujeme neistotu vychádzajúcu z vypnutia týchto nákladov v ramene olaparibu, keďže v modeli sú zarátané prínosy vychádzajúce z užívania olaparibu aj v následnej liečbe.

- Nastavenie nie je v žiadnom scenári akceptovateľné v ramene s placebom z dôvodu, že aktuálne na Slovensku nie je kategorizovaný v danej indikácii olaparib, ani žiadny iný PARP inhibítor. V rámci výzvy č. 2 (viď Kapitola 9.5) sme žiadali DR o predloženie scenáru s úpravou následnej liečby v ramene s placebom v modeli tak, aby do nej nevstupovali prínosy za pacientov užívajúcich olaparib v následnej liečbe (približne 40% pacientov). DR scenár nepredložil z dôvodu, že nemá k dispozícii upravený validovaný model. Z toho dôvodu bolo v modeli možné vypnúť iba náklady, ale nie prínosy vznikajúce užívaním intervencie v ramene s placebom v následnej liečbe. Na základe toho konštatujeme, že takéto nastavenie predstavuje konzervatívny scenár, ktorý znevýhodňuje účinok olaparibu a znižuje rozdiel medzi intervenciou a placebom v celkovom prežívaní. Preto konštatujeme pozitívnu neistotu v účinku intervencie na OS.

Z vyššie uvedených dôvodov sme v oboch ramenách nastavili 0% podiel pacientov, ktorí v následnej liečbe užívajú olaparib. Nastavenie zvyšuje ICUR o 41,0-tisíc eur / 1 QALY oproti základnému scenáru. Zároveň konštatujeme neistotu vyplývajúcu zo započítavania prínosov v oboch ramenách, pričom v prípade ramena s placebom pokladáme vzniknutý scenár za konzervatívny a neistotu ako pozitívnu.

- **Neakceptujeme** úhradu za liek Cisplatina 50 mg použitú v modeli z dôvodu, že ju pokladáme za chybnú. Úhradu sme upravili v súlade s farmako-ekonomickým rozborom dodaným DR a v súlade s dátami zverejnenými Všeobecnou zdravotnou poisťovňou [33]. Zmena znížila ICUR o 34 eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.
- Neistota spočíva v rozdelení následných liečob na základe štúdie SOLO2 z dôvodu, že je možné, že rozdelenie nebude odrážať klinickú prax. NIHO nenašlo v predloženej nastavení indície nedostatkov, ktorých oprava by viedla k výraznej zmene ICUR, preto rozdelenie akceptujeme.

## Ostatné náklady

DR predpokladá nasledujúce ostatné náklady:

- Náklady na manažment ochorenia (kontrola onkológom, vyšetrenie krvného obrazu, CT hrudníka), parenterálne podávanie chemoterapie a nežiadúci účinok (hnačka), ktoré DR získal na základe Databázy jednotkových nákladov zverejnenej MZ SR [34]. DR predpokladá rozdielnu frekvenciu vyšetrení (kontrola onkológom, vyšetrenie krvného obrazu, CT hrudníka) počas prvých 2 rokov, nasledujúcich rokoch a po progresii (viď Tabuľka 11). DR uvádza, že pri liečbe olaparibom je potrebné sledovanie krvného obrazu nad rámec štandardného sledovania.
- Náklady na terminálnu starostlivosť, nežiadúce účinky (anémia, neutropénia), ktoré DR odhadol na základe podanej žiadosti pre liek Zejula (ID žiadosti 26477), pričom predmetom žiadosti je indikácia v monoterapii:
  - na udržiavaciu liečbu dospelých pacientok s pokročilým epitelovým (FIGO štádia III a IV) karcinómom vaječníka, vajíčkovodu alebo primárnym peritoneálnym karcinómom s vysokým stupňom malignity, u ktorých pretrváva odpoveď (úplná alebo čiastočná) po ukončení prvej línie chemoterapie na báze platiny.

DR lieku Zejula v spomínanej žiadosti uvádza, že údaj získal z kvalitatívneho prieskumu [35]. Rozdiely medzi indikáciami liekov Lynparza a Zejula spočívajú v rozličných štádiách ochorenia (liek Zejula je indikovaný v štádiu FIGO III a FIGO IV, pričom v hodnotenej indikácii lieku Lynparza štádium FIGO nie je špecifikované) a v línii liečby (liek Zejula je indikovaný po ukončení prvej línie chemoterapie, kým v hodnotenej indikácii lieku Lynparza ide o rekurentný karcinóm).

- K nákladom bolo možné voliteľne zahrnúť testovanie BRCA mutácie, v základnom scenári modelu bolo nastavenie vypnuté.

Tabuľka 11: Frekvencia vyšetrení v štádiách PFS do 2 rokov, PFS nad 2 roky a v štádiu PD použitá DR v modeli

	PFS do 2 rokov		PFS po 2 rokoch		PD	
	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
Kontrola onkológom	1	0,33	0,33	0,17	0,33	0,33
Vyšetrenie krvného obrazu	1	0	0,33	0	0,33	0,33
CT hrudníka	0,33	0,33	0,17	0,17	0,33	0,33

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme, avšak ide o zmeny so zanedbateľne malým dopadom na ICUR**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V modeli je chybné nastavená úhrada za vedľajší účinok hnačka. Kým vo farmako-ekonomickom hodnotení a v Databáze jednotkových nákladov je uvedená suma 757,79 eur, v základnom scenári je použitá úhrada ■■■ eur. Zmena nastavenia zvyšuje ICUR o 7 eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.
- Máme za to, že aj napriek rozdielnej indikácii je populácia pacientov pre liek Zejula porovnateľná s hodnotenou indikáciou a náklady sú prenositeľné. Neistota spočíva v použití kvalitatívneho prieskumu [14], nakoľko tieto údaje nie sú overiteľné.
- Frekvencie vyšetrení akceptujeme. V rámci žiadosti o súčinnosť č. 2 sme sa pýtali na zdroj frekvencie vyšetrení počas liečby ochorenia. DR uviedol, že frekvencia vyšetrení bola identická s frekvenciou v žiadosti pre liek Lynparza (ID žiadosti 19686) v indikácii: „v udržiavacej liečbe dospelých pacientiek s pokročilým (štádium FIGO III, FIGO IV) high-grade epiteliálnym karcinómom vaječníkov, vajcovodu alebo primárne peritoneálnym karcinómom s preukázanou BRCA1 / 2 mutáciou, ktoré dosiahli kompletnú alebo čiastočnú odpoveď na prvolíniovú chemoterapiu režimom obsahujúcim platínu. Liečba olaparibom je hradená do progresie ochorenia“. DR dodal, že frekvencie vyšetrení vychádzali z postupov odporúčaných ESMO a boli validované a odsúhlasené zdravotnými poisťovňami. Máme za to, že frekvencia vyšetrení je prenositeľná na hodnotenú indikáciu a nastavenie akceptujeme.
- Akceptujeme nezahrnutie BRCA mutácií do nákladov. V rámci žiadosti o súčinnosť č. 2 sme žiadali DR o objasnenie spôsobu výpočtu a použitých predpokladov pre testovanie BRCA mutácií. DR uviedol, že náklady na testovanie neboli aktualizované z dôvodu nevykonávania testovania pri relapse. Testovanie somatických a germinatívnych mutácií v hodnotenej indikácii sme konzultovali s klinickými odborníkmi. Z vyjadrení klinických odborníkov vyplýva, že pacientky s high-grade tumormi (špecifickými pre hodnotenú indikáciu) sú testované na prítomnosť BRCA mutácie už v prvolíniovej liečbe. Na základe argumentácie DR a vyjadrení klinických odborníkov sme sa rozhodli akceptovať nezahrnutie BRCA mutácií do nákladov.

**Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)**

DR v modeli nepočíta s nákladmi navyše za nespotrebované balenie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. V rámci úpravy modelu sme pripočítali náklady na polovicu navrhovanej ÚZP lieku Lynparza. Týmto sme zohľadnili, že pri ukončení liečby (z akéhokoľvek dôvodu), ostáva v priemere polovica nespotrebovaného balenia, ktorá už z VZP bola uhradená. Toto balenie je ešte prepočítané priemernou hodnotou diskontácie v rámci celkových nákladov na lieky. Zahrnutie odpadu zvyšuje výslednú hodnotu ICUR voči placebo o ■■■ eur / 1 QALY.

**5.2.7. Ďalšie aspekty modelu****Fungovanie modelu**

DR predložil ekonomický model, v ktorom sa výsledok prepočítava priamo, bez potreby zapojenia makier a výpočet sa realizuje okamžite. Model považujeme za štandardný.

**5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)****5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR**

Za základný scenár považujeme pôvodný farmako-ekonomický model dodaný DR, v ktorom je použitá úhrada ■■■ eur za balenie Lynparzy 150 mg. Olaparib dosahuje ICUR oproti placebo na úrovni ■■■ eur / 1 QALY. Výsledky základného modelu podľa DR sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 12). Výsledok základného scenára ukazuje, že liek Lynparza dosiahol nákladovú efektívnosť pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s placebom je 54 326 eur / 1 QALY).

Tabuľka 12: Výsledky farmako-ekonomického modelu podľa DR

Výsledky	OLAP	Placebo
Roky života (nediskontované)	■	■
<b>QALY</b>		
QALY (diskontované)	■	■
<b>Náklady</b>		
Náklady na lieky	■	■
Náklady na PARP v následnej liečbe	■	■
Náklady na platinovú chemoterapiu	■	■
Náklady na neplatinovú chemoterapiu	■	■
Náklady na monitoring pacienta v štádiu PFS do 24 mesiacov	■	■
Náklady na monitoring pacienta v štádiu PFS nad 24 mesiacov	■	■
Náklady na monitoring pacienta v štádiu PD	■	■
Náklady na terminálne štádium	■	■
Náklady na testovanie BRCA mutácie	■	■
Náklady na nežiadúce účinky	■	■
<b>spolu</b>	■	■
<b>OLAP vs. placebo</b>		
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady		■
<b>ICUR</b>		■
Prahová hodnota - násobok *		3
Prahová hodnota - v eur *		<b>54 325,93 €</b>

\* doplnené NIHO

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

### 5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Podľa základného scenára predloženého DR, liek Lynparza dosahuje nákladovú efektívnosť pri požadovanej úhrade. Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. Všetky zapracované úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme použili:

- Parametrizácia PFS krivky zmenená z log-logistickej funkcie na log-normálnu funkciu;
- Parametrizácia OS krivky zmenená z generalizovanej gama funkcie na spline funkciu;
- Všeobecná mortalita nie je upravená o potenciálne riziko nadmernej úmrtnosti pacientok s mutáciou BRCA1 alebo BRCA2;
- Predĺženie nákladov na olaparib z prvých ■ cyklov na celý časový horizont;
- Zrušenie výberu maxima medzi OS a PFS v modelovaní celkového prežívania;
- PFS je limitované pomocou OS;
- Zotrvanie na liečbe nie je limitované na ■ cyklov;
- Nezapočítanie pacientov a nákladov v následnej liečbe PARP inhibítormi;
- Upravenú úhradu za liek Cisplatina;
- Úpravu nákladov za hnačku;
- Upravené zastúpenie pacientok s neutropéniou;
- Zahnutie odpadu v podobe nákladu na polovicu nespotrebovaného balenia Lynparza.

### 5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 13), OLAP dosahuje ICUR voči placebo na úrovni **244 264 eur / 1 QALY**, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s placebo je 54 325,93 € / 1 QALY).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Lynparza v navrhovanej indikácii maximálne vo výške ■■■ eur, čo znamená zľavu ■■■% oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 580,43 eur.

Tabuľka 13: Výsledky farmako-ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	OLAP	Placebo
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■
<b>QALY</b>		
QALY (diskontované)	■■■	■■■
<b>Náklady</b>		
Náklady na lieky	■■■	■■■
Náklady na PARP v následnej liečbe	■■■	■■■
Náklady na platinovú chemoterapiu	■■■	■■■
Náklady na neplatinovú chemoterapiu	■■■	■■■
Náklady na monitoring pacienta v štádiu PFS do 24 mesiacov	■■■	■■■
Náklady na monitoring pacienta v štádiu PFS nad 24 mesiacov	■■■	■■■
Náklady na monitoring pacienta v štádiu PD	■■■	■■■
Náklady na terminálne štádium	■■■	■■■
Náklady na testovanie BRCA mutácie	■■■	■■■
Náklady na nežiadúce účinky	■■■	■■■
<b>spolu</b>	■■■	■■■
<b>OLAP vs. placebo</b>		
Inkrementálne QALY		■■■
Inkrementálne náklady		■■■
<b>ICUR</b>		<b>244 264,30</b>
Prahová hodnota – násobok *		3
Prahová hodnota - v eur *		<b>54 325,93 €</b>

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

### Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Výsledok NIHO je spojený s významnou neistotou a môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.1.

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

Tabuľka 14: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

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

- Konštatujeme pozitívnu neistotu v účinku intervencie na OS v následnej liečbe. V štúdií 40% pacientov v ramene s placebom v následnej liečbe užívalo olaparib. V modeli tento efekt nebol v prínose očistený. To znevýhodňuje olaparib možným znížením rozdielu medzi intervenciou a placebom v celkovom prežívaní oproti tomu, čo by bolo pozorované v klinickej praxi. V modeli je preto prítomné pozitívne riziko, ktoré balansuje ostatné neistoty.
- V ramene s OLAP sú započítané prínosy užívania OLAP v následnej liečbe, ktoré nie je možné vylúčiť z modelovania. S nákladmi na následnú liečbu olaparibom však v NIHO nastavení nepočítame.
- DR nedodal BIC dáta pre jednotlivé parametrizácie (OS, PFS, TTD), ktoré napomáhajú pri výbere štatisticky najvhodnejšej funkcie na modelovanie OS, PFS a TTD. Ich absencia vnáša neistotu do zvolených parametrizácií.
- Vo výstupoch štúdie SOLO2 a SPC dochádza v nekonzistentnosti výskytu MDS/AML medzi ramenom s OLAP a ramenom s placebom.
- Náklady na terminálnu starostlivosť, nežiadúce účinky (anémia, neutropénia) nie sú overiteľné, nakoľko DR vychádzal z podania žiadosti pre liek Zejula (ID žiadosti 26477), kde bol použitý kvalitatívny prieskum [35].
- DR rozdelil pacientov do následných liečob na základe klinickej štúdie, čo nemusí zodpovedať rozdeleniu v klinickej praxi na Slovensku.

Neistotu v hodnotenej žiadosti vychádzajúcu z bodov vyššie pokladáme za miernu.

## 5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

V NIHO nastavení Lynparza pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu dosahuje olaparib ICUR na úrovni ■■■ eur / 1 QALY oproti placebo. V predloženej základnej scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO dosahuje Lynparza ICUR voči placebo vo výške 244,3-tisíc eur / 1 QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / 1 QALY. Z daného dôvodu nie je OLAP v základnom modeli nákladovo efektívny. Aby liek Lynparza bol nákladovo efektívny, podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. môže byť úhrada za jedno balenie v navrhovanej indikácii maximálne vo výške ■■■ eur za balenie Lynparza 150 mg, čo znamená zľavu ■■■% voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 580,43 eur.

DR v základnom nastavení modelu nezapočítava náklady na OLAP od ■■■. cyklu, pričom explicitne neuviedol zámer hradiť OLAP na vlastné náklady, aj preto sme nastavenie neakceptovali. V prípade, že by v MEA bola dohodnutá podmienka, aby DR hradil liek od ■■■. cyklu, výsledný ICUR voči placebo 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.

Olaparib preukázal dosiahol prínos voči placebo ■■■ QALY, kategorizovanie lieku Lynparza by preto predstavovalo pokrok v udržiavacej liečbe pacientov s rekurentným, na platinu odpovedajúcim karcinómom vaječníkov (alebo karcinómom Fallopiovej trubice alebo peritoneálnym karcinómom) s prítomnosťou BRCA-mutácie. Inkrementálne náklady voči placebo sú ■■■ eur.

Výsledok nákladovej efektívnosti je spojený s miernou mierou neistoty z hľadiska rizika nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi.



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

Presnosť odhadu dopadu na rozpočet je spojená so strednou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov pre liek Lynparza.

### 6.2. Základný scenár predložený DR

#### 6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR počítal dopad na rozpočet pre roky 2023 – 2027, pričom predpokladal zaradenie do ZKL od 08/2023. Tento predpoklad sme upravili aj v základnom scenári DR na realistickejší predpoklad 09/2023. Za jednotkové náklady na 14 dní je považovaná navrhovaná úhrada DR (■■■ €). DR prepočítava túto úhradu cez týždňové cykly na náklady na mesiac (cca 30,44 dní). Jednotlivé cykly v modeli predstavujú kalendárne mesiace. DR na začiatku nedodal model dopadu na rozpočet. Po výzve č. 2 DR tento model dodal.

DR pri odhade dopadu na rozpočet vychádzal z nasledujúcich predpokladov:

- Počet vhodných pacientok na liečbu vychádza z prieskumu 5 onkologických centier dodaného DR [36].
- DR preberá počet incidentných pacientok z odhadu zverejneného NCZI [37]. Ďalej DR odhaduje približne rovnaký počet prevalentných pacientok na základe prieskumu. DR odhaduje, že 27 % pacientok bude liečených v rekurencii (z prevalentného aj incidentného ramena dokopy) a že 26 % pacientok už bude predtým liečených liekom Lynparza v predchádzajúcej línii na základe prieskumu. DR ďalej počíta, že 16 % pacientok bude mať prítomnú BRCA mutáciu. DR tiež predpokladá, že všetky pacientky budú na liečebnom režime pomocou platinovej chemoterapie a že 97 % pacientok na ňu budú mať odpoveď. Výpočet uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 15).
- DR pracuje s výsledným počtom pacientok vhodných na liečbu približne 35 - 36 za rok.
- DR pracuje s okamžitou 100 % penetráciou na trh.
- DR započítava náklady na bevacizumab pri zaradení lieku Lynparza aj bez jeho zaradenia. DR počíta s rôznym počtom pacientok v oboch prípadoch.
- DR počíta so zotrvaním na liečbe pre liek Lynparza 19,1 mesiacov a pre liečivo bevacizumab 12,4 mesiacov.

Tabuľka 15: Výpočet populácie pacientok vhodných na liečbu liekom Lynparza podľa DR

	Podiel	2023	2024	2025	2026	2027
Počet novodiagnostikovaných pacientok celkom		567	571	579	586	591
Celkom sledované v danom roku		1156	1164	1180	1195	1205
V rekurencii	27%	312	314	319	323	325
Užívali olaparib	26%	81	81	82	83	84
Neužívali olaparib		231	233	237	240	241
BRCA potvrdené	16%	36	36	37	37	37
2. línia platinový režim	100%	36	36	37	37	37
Odpoveď na platinový režim	97%	35	35	36	36	36
Vhodné pacientky na liečbu olaparibom v indikácii udržiavacia liečba u rekurentného karcinómu ovária, vajčíkovodu alebo primárnym peritoneálnym karcinómom bez ohľadu na líniu (prvý rok sa očakáva rozšírenie indikácie najskôr 1.8.2023)		15	35	36	36	36

Zdroj: [14]

Tabuľka 16: Odhadované počty liečených pacientok podľa DR

Počet začínajúcich pacientok na OLAP	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Celkový počet pacientok vhodných na indikáciu podľa DR	35	35	36	36	36
Počet pacientok podľa DR pre OLAP	12	36	35	36	36
Počet pacientok na bevacizumabe bez kategorizácie OLAP					
Počet pacientok na bevacizumabe po kategorizácii OLAP					

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

## 6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

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

Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky (pri zaradení do ZKL od 09/2023)

	2023	2024	2025	2026	2027
počet začínajúcich pacientok na OLAP	12	36	35	36	36
počet pacientok z predchádzajúceho obdobia na OLAP	0	12	48	53	54
náklady na OLAP					
náklady na bevacizumab (po kategorizácii OLAP v žiadanej indikácii)*	46 221 €	486 051 €	663 637 €	663 637 €	663 637 €
<b>Spolu hrubý dopad (náklady OLAP + bevacizumab)</b>					
náklady na bevacizumab (bez kategorizácie OLAP v žiadanej indikácii)*	24 327 €	529 352 €	754 133 €	783 325 €	784 298 €
<b>Spolu čistý dopad (hrubý dopad - náklady na bevacizumab bez kategorizácie OLAP)</b>					

\*Náklady na bevacizumab sa líšia pred a po kategorizácii OLAP v žiadanej indikácii kvôli rôznemu odhadovanému počtu pacientok na liečbe liečivom bevacizumab

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

Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia (pri zaradení do ZKL od 09/2023)

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientok na OLAP	36	35	36
počet pacientok z predchádzajúceho obdobia na OLAP	0	36	53
náklady na OLAP	■	■	■
náklady na bevacizumab (po kategorizácii OLAP)	318 682 €	655 365 €	655 365 €
<b>Spolu hrubý dopad (náklady OLAP + bevacizumab)</b>	■	■	■
náklady na bevacizumab (bez kategorizácie OLAP)	306 518 €	754 133 €	754 133 €
<b>Spolu čistý dopad (hrubý dopad - náklady na bevacizumab bez kategorizácie OLAP)</b>	■	■	■

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

### 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

#### 6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Niektoré aspekty predloženého modelu dopadu na rozpočet sme **neakceptovali**, podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** predpokladaný odhad počtu pacientok. DR nezarátava pacientky, ktoré v minulosti dostávali OLAP. Nakoľko odhadujeme, že ide hlavne o pacientky, ktoré užívali OLAP v 1. línii ochorenia bez rekurencie a takéto pacientky považujeme za vhodné na opätovnú liečbu OLAP v rekurencii, zarátavame v dopade na rozpočet aj tieto pacientky. Pri výpočte sa počíta so všetkými pacientkami, ktoré predtým boli liečené OLAP, aj keď nie je klinicky realistické, aby 100 % týchto pacientok dostávalo liečbu OLAP po predchádzajúcej liečbe OLAP v 1. línii. Časť pacientok, ktoré dostávali OLAP v 1. línii však môžu vynechať jednu líniu a dostávať znova OLAP v žiadanej indikácii až po druhej rekurencii. Rovnako nepočítame s pacientkami, ktoré by mohli dostať OLAP v prvej aj druhej rekurencii. Nakoľko nemáme bližšie údaje k odhadu počtu takýchto pacientok, spôsob výpočtu pacientok je ovplyvnený neistotou. Odhadujeme však, že navýšenie populácie zarátaním všetkých pacientok, ktoré už užívali OLAP v 1. línii a podhodnotenie populácie nezarátaním pacientok, ktoré by užívali OLAP v 1. aj 2. rekurencii sa približne vyrovná.
- Pre pacientky, ktoré už užívali OLAP v 1. línii, nepočítame so 16 % výskytu BRCA mutácie, nakoľko všetky museli mať túto mutáciu. Tiež neakceptujeme počet pacientok sledovaných v jednotlivých rokoch. Tento počet je oproti incidentným pacientkam navýšený o počet pacientok z minulého obdobia (prevalentného ramena). Neakceptujeme však, že by tieto pacientky boli každý rok vhodné na liečbu v rovnakom počte. Pacientky z prevalentného ramena zarátavame iba prvých 12 mesiacov. Výsledný odhad počtu pacientok vhodných na liečbu za rok 2023 je 38 pacientok a za 2025 je 57. Výpočet uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 19). Tento odhad však môže byť podhodnotený, nakoľko odborník odhaduje 80 – 100 pacientok a v podaní vo Veľkej Británii sa odhadoval počet 1 100 pacientok na rok [38] (pričom anglická populácia je približne 10,4x väčšia ako slovenská – odhadovaný počet cca. 106 pacientok na rok).
- **Neakceptujeme** odhady o penetrácii. 100 % penetrácia od 1. roku je príliš veľká. V súlade s hodnotením NICE pre hodnotenie iného PARP inhibítora niraparibu [39] uvažujeme s maximálnou penetráciou 85 % s postupným nábehom do 3 rokov. Počas NICE hodnotenia niraparibu neboli ešte bežne hradené ostatné PARP inhibítory, a preto považujeme situáciu za podobnú na Slovensku, kde OLAP bude jediný kategorizovaný PARP inhibítor na trhu. V prípade kategorizácie iných PARP inhibítorov sa dá očakávať nižšia penetrácia. Počet pacientok udávame v tabuľke nižšie (Tabuľka 19).
- **Akceptujeme** predpoklad, že pacientky začínajú liečbu počas roka postupne.
- **Neakceptujeme** predpoklad kategorizácie 08/2023. S ohľadom na čas očakávaného publikovania hodnotenia uvádzame realistickejší predpoklad a to 09/2023.
- **Neakceptujeme** prepočet nákladov na kalendárny mesiac. Spôsob, akým prepočítava DR tieto náklady vedie k rôznym nákladom medzi indikáciami, aj keď dávkovanie je medzi nimi rovnaké. Jednotkové

náklady na mesiac prepočítavame vydelením nákladov na jedno balenie počtom dní, koľko sa liek užíva (14), a vynásobením počtom dní v mesiaci (30,4375).

- **Neakceptujeme** údaje o dĺžke liečby. Podľa farmakoekonomického modelu je mediánové zotrvanie na liečbe liekom Lynparza vyššie ako udáva DR (21 mesiacov). Pre väčšiu presnosť používame krivku zotrvania na liečbe miesto priemernej/mediánovej hodnoty.
- **Neakceptujeme** zarátanie nákladov na bevacizumab do dopadu na rozpočet. Bevacizumab nie je na Slovensku kategorizovaný v tejto indikácii a teda neočakávame, že by sa pridával do kombinácie s liekom Lynparza, alebo že by nahrádzal jeho použitie. Vo farmako-ekonomickom modeli sa uvažuje s placebom ako komparátorom, preto neuvažujeme nad nákladmi žiadneho iného lieku v dopade na rozpočet.

Tabuľka 19: Výpočet populácie pacientok vhodných na liečbu liekom Lynparza podľa NIHO

	Podiel	2023	2024	2025	2026	2027
Počet novodiagnostikovaných pacientok v danom roku*		189	571	579	586	591
Navýšenie incidencie za rok oproti 1. roku (už zarátané v hornom riadku)		0,0%	0,7%	2,1%	3,4%	4,2%
V rekurencii (a)	27%	51	154	156	158	160
Užívali olaparib (b)	26%	13	40	41	41	41
Neužívali olaparib (a- b)		38	114	116	117	118
BRCA potvrdené (c)	16%	6	18	19	19	19
<b>Medzisúčet (b + c)</b>		<b>19</b>	<b>58</b>	<b>59</b>	<b>60</b>	<b>60</b>
Odpoveď na platinový režim	97%	19	57	57	58	59
<b>Celkom pacientok z incidentného ramena</b>		<b>19</b>	<b>57</b>	<b>57</b>	<b>58</b>	<b>59</b>
Počet prevalentných pacientok v danom roku*		197	393	0	0	0
V rekurencii (a)	27%	53	106	0	0	0
Užívali olaparib (b)	26%	14	28	0	0	0
Neužívali olaparib (a- b)		39	79	0	0	0
BRCA potvrdené (c)	16%	6	13	0	0	0
<b>Medzisúčet (b + c)</b>		<b>20</b>	<b>40</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Odpoveď na platinový režim	97%	19	39	0	0	0
<b>Celkom pacientok z prevalentného ramena</b>		<b>19</b>	<b>39</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Počet pacientok vhodných na liečbu OLAP v žiadanej indikácii celkom (prevalentné + incidentné rameno)</b>		<b>38</b>	<b>96</b>	<b>57</b>	<b>58</b>	<b>59</b>
Odhadovaná penetrácia na trh		50%	50%	85%	85%	85%
<b>Odhadovaný počet pacientok liečených OLAP v žiadanej indikácii v danom roku</b>		<b>19</b>	<b>48</b>	<b>49</b>	<b>49</b>	<b>50</b>

\*pre rok 2023 sa počíta s 1/3 počtom pacientiek, nakoľko pacientky budú nastupovať na liečbu iba posledné 4 mesiace

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

### 6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Lynparza v tretí rok vo výške ■ eur čo je zároveň hrubým aj čistým dopadom. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientok vhodných na liečbu. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO (pri zaradení do ZKL od 09/2023)

	2023	2024	2025	2026	2027
počet začínajúcich pacientok	19	48	49	49	50
počet pacientok z predchádzajúceho obdobia	0	18	50	73	91
<b>Spolu dopad pri požadovanej úhrade (■ €)</b>	■	■	■	■	■
<b>Spolu dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)</b>	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO (pri zaradení do ZKL od 09/2023)

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientok	51	48	49
počet pacientok z predchádzajúceho obdobia	0	41	66
<b>Spolu dopad pri požadovanej úhrade (■ €)</b>	■	■	■
<b>Spolu dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)</b>	■	■	■

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

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

<b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Výskumná otázka</b>
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
<b>Etická analýza</b>	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
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?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
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?
<b>Právne aspekty</b>	
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 štatisticky významný prínos olaparibu v ukazovateli PFS a v ukazovateli morbidita bol na hranici štatistickej významnosti a viedol k zvýšeniu celkového prežívania. Z daného vyplýva pozitívny dopad užívania intervencie na zlepšenie zdravotného stavu pacienta a pozitívny vplyv na jeho spoločenský okruh. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie OLAP. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

### **7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)**

Klinický odborník sa vyjadril, že na Slovensku súčasná liečba HGSOE nie je v súlade s najnovšími medzinárodnými odporúčaniami, keďže na toto ochorenie nie je kategorizovaný žiadny liek. Uviedol, že neprítomnosť udržiavacej liečby u pacientov vedie k zhoršeniu priebehu ochorenia, kvality života a skracuje prežívanie pacientok. U lekárov pracujúcich s pacientmi s ochorením môže nekategorizovanie lieku Lynparza podporiť frustráciu zo zaostávania za najlepším štandardom. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania lieku Lynparza na vzťah lekára a pacienta.

### **7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)**

Hradenie liečiva OLAP ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Liek Lynparza je v súčasnosti hradený zo zdrojov verejného zdravotného poistenia na tzv. výnimky udelené zdravotnými poisťovňami v zmysle § 88 Zákona 363/2011. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v kapitole 6.

Anglická organizácia Target Ovarian Cancer (TOC) uvádza, že ochorenie je bežnejšie u pacientok nad 50 rokov a podľa Equality Act 2010 [40,41] je považovaná za zdravotné postihnutie, kde sú rovnosť pri veku, pohlaví a ochorení chránené.

## **7.2. Organizačné aspekty**

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

Liek Lynparza sa podáva perorálne v dávke 300mg (2x 150 mg tableta) 2x denne. Tablety Lynparza sa majú prehltnúť vcelku a nesmú sa žuvať, drviť, rozpúšťať alebo rozdeliť a môžu sa užívať bez ohľadu na jedlo. Liečbu má začať a kontrolovať lekár, ktorý má skúsenosti s používaním antineoplastických liekov. Pre starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava začiatkovej dávky. Ak pacient vynechá dávku Lynparzy, svoju ďalšiu zvyčajnú dávku má užiť v naplánovanom čase. Liečba môže byť prerušená za účelom zvládnutia nežiaducich reakcií, ako napríklad nauzea, vracanie, hnačka a anémia a môže sa zväziť zníženie dávky. Odporúčané zníženie dávky je na 250 mg (jedna 150 mg tableta a jedna 100 mg tableta) dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 500 mg). Ak je potrebné ďalšie zníženie dávky, odporúča sa zníženie na 200 mg (dve 100 mg tablety) dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 400 mg).

Vzhľadom ku každodennej a perorálnej aplikácii hodnoteného lieku predpokladáme, že liečivo bude administrované predovšetkým v domácom prostredí. V tomto zmysle neexistuje dodatočná záťaž pre zdravotníckych pracovníkov. Organizačnú záťaž môže predstavovať testovanie BRCA1/2 mutácie a nutnosť zahájenia terapie najneskôr 8 týždňov po ukončení liečebného režimu obsahujúceho platínu.

### **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 [13]. DR neuvádza preskripčné obmedzenie.

Klinický odborník uvádza, že liek indikuje klinický onkológ.

## **7.3. Sociálno-pacientske aspekty**

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

Z vyjadrenia odborníka a výstupov patientskych organizácií vyplýva, že pacienti očakávajú predĺženie prežívania bez progresie, celkové prežívanie, zlepšenie kvality života. OLAP má potenciál prispieť k pozitívnemu fyzickému aj psychickému stavu pacientok, k udržaniu bežného životného štýlu a redukcii návštev nemocníc.

### **7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)**

Aktuálne nie je na Slovensku štandardne hrazená liečba v hodnotenej indikácii, ktorá je odporúčaná podľa najnovších medzinárodných štandardov a poznatkov. OLAP je v súčasnosti hrazený zdravotnými poisťovňami na výnimku a prístup k terapii nie je rovnaký.

Klinický odborník sa vyjadril, že OLAP momentálne nie je schvaľovaný v 1. línii liečby spolu s bevacizumabom a u pacientov s relapsom karcinómu ovárií.

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

Klinický odborník sa vyjadril, že OLAP výrazne predlžuje prežívanie bez progresie a celkové prežívanie a jeho neschválenie výrazne zhoršuje priebeh ochorenia, kvalitu života a skracaje prežívanie pacientok.

TOC [25, str. 447-455] uvádza, že čím majú pacientky viac absolvovaných chemoterapií na báze platiny, tým majú väčšie riziko vytvorenia rezistencie na liečbu platinou. OLAP má potenciál predĺžiť čas medzi rekurenciou a tým predĺžiť čas medzi chemoterapiami, a tým predĺžiť používanie chemoterapie na báze platiny. To dáva pacientkam a ich rodinám viac príležitostí sústrediť sa na emocionálne a fyzické zotavenie. Okrem toho, riziko rekurencie ochorenia nepriaznivo vplyva na psychický stav pacientok a sťažuje plánovanie aktivít, ktoré by mohli mať pozitívny vplyv na kvalitu ich života. OLAP sa podáva tabletami, čo im umožňuje užívať liečbu v domácom prostredí, redukovať návštevy nemocníc.

Ovacome Ovarian Cancer Charity, ktorá je tiež spracovaná v hodnotení NICE [36, str. 440-446], uvádza, že liečba OLAP ponúka prežívanie bez progresie s manažovateľnými vedľajšími účinkami, čo umožňuje dobrú kvalitu života. Jedna z členiek tejto organizácie počas užívania OLAP pokračuje v práci na plný úväzok, pričom užívanie liekov ľahko zapadá do jej dennej rutiny.

### **7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)**

Vzhľadom na absentujúci vstup pacientov do hodnotenia lieku Lynparza 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):  
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6):  
Autori úvodnej časti (kapitola 1-3):

MUDr. Matej Palenčár  
Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.  
Ing. Kristína Královičová  
Mgr. Jana Blahová, PhD.  
Mgr. Zuzana Vince Kázmérová, PhD.  
Mgr. Jana Blahová, PhD.  
Mgr. Ivan Piovarči, PhD.  
Daniel Kozák, M.Sc.

Autor klinickej časti (kapitola 4):  
Autor hodnotenia nákladovej efektívnosti a ELSI (kapitoly 5, 7):  
Autor hodnotenia dopadu na rozpočet (kapitola 6):  
Konzultácie:

### Podpora

Interná kontrola: MUDr. Matej Palenčár, Mgr. Lukáš Šeliga, PhD., Daniel Kozák, M.Sc.  
Klinickí odborníci: [REDACTED]

### Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

### Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Blahová J., Královičová K., Vince Kázmérová Z., Piovarči I., Palenčár M., Šeliga L., Kozák D.; Liečivo olaparib (Lynparza) na udržiavaciu liečbu rekurentného, na platinu odpovedajúceho karcinómu vaječníkov (alebo karcinómu Fallopiovej trubice alebo peritoneálneho karcinómu) s prítomnosťou BRCA-mutácie. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 30A; 2023; Bratislava: NIHO.

### Konflikt záujmov

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

### Vyhĺásenie

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](http://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] UpToDate; Rendi MH; Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Histopathology; prístupné dňa 11.01.2023; <https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-histopathology>.
- [2] UpToDate; Chen L, Berek JS; Overview of epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum; prístupné dňa 11.01.2023; <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum>
- [3] Solen.sk; Helpianska L; Úloha PARP inhibitorov v liečbe karcinómu ovárií; Onkológia (Bratisl.), 2021; 16(4):252-262; [https://www.solen.sk/storage/file/article/ONKO\\_4\\_2021\\_final%20%E2%80%93%20Helpianska.pdf](https://www.solen.sk/storage/file/article/ONKO_4_2021_final%20%E2%80%93%20Helpianska.pdf)
- [4] UpToDate; Chen L, Berek JS; Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Incidence and risk factors; prístupné dňa 11.01.2023; <https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-incidence-and-risk-factors>
- [5] UpToDate; Chen L, Berek JS; Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Clinical features and diagnosis; prístupné dňa 11.01.2023; [https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-clinical-features-and-diagnosis?search=Epithelial%20carcinoma%20of%20the%20ovary,%20fallopian%20tube,%20and%20peritoneum:%20Clinical%20features%20and%20diagnosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-and-peritoneum-clinical-features-and-diagnosis?search=Epithelial%20carcinoma%20of%20the%20ovary,%20fallopian%20tube,%20and%20peritoneum:%20Clinical%20features%20and%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- [6] American Cancer Society; The American Cancer Society medical and editorial content team; Ovarian Cancer Stages; 2018; <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>
- [7] NICE, Olaparib for maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer; Final scope; 2018; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta620/documents/final-scope>
- [8] Pignata S, Cecere SC, Du Bois A, et al.; Treatment of recurrent ovarian cancer; Annals of Oncology 28; 2017; viii51-56; [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(20\)34652-4/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)34652-4/fulltext)
- [9] Cancer Research UK; Ovarian cancer survival statistics; prístupné dňa 17.01.2023; <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/ovarian-cancer/survival#heading-Three>
- [10] European Cancer Information System; prístupné dňa 18.01.2023; [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?S0-0\\$1-SK\\$2-All\\$4-2\\$3-All\\$6-0,85\\$5-2020,2020\\$7-7,8\\$CEstByCancer\\$X0\\_8-3\\$CEstRelativeCanc\\$X1\\_8-3\\$X1\\_9-AE27\\$CEstBySexByCancer\\$X2\\_8-3\\$X2\\_-1-1](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?S0-0$1-SK$2-All$4-2$3-All$6-0,85$5-2020,2020$7-7,8$CEstByCancer$X0_8-3$CEstRelativeCanc$X1_8-3$X1_9-AE27$CEstBySexByCancer$X2_8-3$X2_-1-1)
- [11] ESMO; Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al.; Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncol.24(6); 2013; vi24-vi32; <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma>
- [12] ESMO; ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease; Ann Oncol; 30; 2019; p. 672-705; <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/esmo-esgo-consensus-conference-recommendations-on-ovarian-cancer>
- [13] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Lynparza; prístupné dňa 23.01.2023; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_sk.pdf)
- [14] DR; Žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny lieku Lynparza. Farmako-ekonomický rozbor a jeho prílohy; ID konania 27047; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27047>
- [15] EMA; Lynparza; prístupné dňa 23.01.2023; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
- [16] NICE; Olaparib for maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer; 01/2020; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta620>
- [17] SUKL; Lynparza konanie so spisovou značkou SUKLS64308/2021; prístupné 03/2021; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS64308%2F2021>
- [18] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.; New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1); Eur J Cancer 45(2); 2009; p. 228-47.; <https://project.eortc.org/recist/wp-content/uploads/sites/4/2015/03/RECISTGuidelines.pdf>
- [19] Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al.; Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer; Br J Cancer. 115(11); 2016; p. 1313-1320; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27824811/>

- [20] Pickard AS, Neary MP, Cella D; Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer; Health Qual Life Outcomes 5; 2007; p. 70; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18154669/>
- [21] ClinicalTrials.gov; Olaparib Treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy (NCT01874353); prístupné dňa 29.01.2023; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01874353?term=Olaparib&type=Intr&cond=Ovarian+Cancer+Recurrent&phase=2&draw=2&rank=6>
- [22] Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al.; Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial; Lancet Oncol. 22(5); 2021; p. 620-631; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33743851/>
- [23] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al.; Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial; Lancet Oncol. 18, 2017; p. 1274–1284; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754483/>
- [24] Friedlander M, Gebski V, Gibbs E, Davies L, et al.; Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial; Lancet Oncol 19; 2018; p. 1126–34; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30026002/>
- [25] NICE, Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer [ID1296]; Committee Papers; 2018; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta620/documents/committee-papers>
- [26] SÚKL; Lynparza konanie so spisovou značkou SUKLS64308/2021; 10/2021; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/index.php?data%5Bspzn%5D=&data%5Bname%5D=lynparza&data%5Bcode%5D=&data%5Bcat%5D=&data%5Bsubstance%5D=&data%5Bparticipant%5D=&data%5Bstate%5D=all>
- [27] CADTH; Lynparza for Ovarian Cancer (2nd line); 10/2016; <https://www.cadth.ca/lynparza-ovarian-cancer-2nd-line-details>
- [28] IQWiG; Olaparib (ovarian cancer) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1 (extension of approval/ expiry of decision); 09/2018; [https://www.iqwig.de/download/a18-36\\_olaparib\\_extract-of-dossier-assessment\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a18-36_olaparib_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf)
- [29] Mai PL, Chatterjee N, Hartge P, et al.; Potential excess mortality in BRCA1/2 mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma; PLoS One 4:e4812, 2009; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19277124/>
- [30] Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, et al.; Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma; Curr Med Res Opin 26; 2010; p. 1091-6; <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1185/03007991003712258?journalCode=icmo20>
- [31] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al.; Health state utilities for non small cell lung cancer; Health Qual Life Outcomes 6; 2008; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18939982/>
- [32] Ara R, Brazier JE; Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice; Value Health 13(5); 2010; p.509-18; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230546/>
- [33] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie; Zoznam uverejnený 16.9.2022; prístupné v 03/2023; <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [34] MZ SR; Databáza jednotkových zdravotných nákladov; 01/2022; <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>
- [35] Ondrušová M, Kyselicová A, Bónová M; Vybraný manažment liečby a nákladovosť zhubných nádorov vaječníka, vajčkovodu alebo primárneho peritoneálneho karcinómu na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2022. Správa sprístupnená MZSR formou Iných podaní lieku Zejula (ID podania 26477); <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26477>
- [36] Barila, R., Žigmund, J. Výsledky prieskumu zameraného na epidemiologické údaje a terapeutické postupy pri pokročilom karcinóme ovárií v roku 2021.
- [37] NOR, NCZI; Vývoj a odhad incidencie (Absolútny počet); 05/2023; Nastavenia kritérií: Ukazovateľ (absolútny počet), Pohlavie (ženy), Rok od (2023), Rok do (2027), Diagnóza (C56 ZN vaječníka); [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22Z%22\],%22rok-od%22:2023,%22rok-do%22:2027,%22diagnoza%22:\[%22C56%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22Z%22],%22rok-od%22:2023,%22rok-do%22:2027,%22diagnoza%22:[%22C56%22]})
- [38] NICE, Olaparib for maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer [TA620]; Resource impact statement; 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta620/resources/resource-impact-statement-7027891741>
- [39] NICE, Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer [TA784]; Resource impact report; 2022 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta784/resources/resource-impact-report-pdf-11020104397>

---

[40] Legislation.gov.uk; Equality Act 2010; prístupné v 03/2023; <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/2010/15/contents>

[41] Cancer Research UK; The Disability Discrimination Act, Equality Act and cancer; prístupné v 03/2023;  
<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/coping/practically/the-disability-discrimination-act-equality-act-and-cancer>

## 9. Apendix

### 9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

#### Vstup klinického odborníka

Liečivo olaparib na udržiavaciu liečbu rekurentného, na platinu odpovedajúceho karcinómu vaječníkov alebo karcinómu Fallopiovej trubice alebo peritoneálneho karcinómu s prítomnosťou BRCA-mutácie (germinatívna alebo somatická)

<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 dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.</li> <li>Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.</li> <li>Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> <li>Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
<b>Vaše meno</b>	[REDACTED]
<b>Názov organizácie</b>	Národný onkologický ústav Bratislava
<b>Pracovná pozícia</b>	Klinický onkológ
<b>Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:</b>	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> <b>špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením</b> <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</li> <li>Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li> <ol style="list-style-type: none"> <li>Zobrazovacie metódy-CT, TVS</li> <li>Hladina už chorého – Ca125</li> </ol> </li> <li>a/ Pokles hladiny Ca125 opakovane</li> </ol>

<p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>b/ Kompletná remisia podľa zobrazovacích metód</p> <p>3. Má jednoznačný prínos v porovnaní s nami dostupnou liečbou</p>
<p><b>A0023</b></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, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>1. 80 – 100 pacientov</p> <p>2. Jednoznačne je efektívna: a/BRCA pozitívny Ca ovária – v 1. línii aj pri Platina senzitivnom relapse b/ BRCA negatívny Ca ovária – pri Platina senzitivnom relapse</p>
<p><b>A0001</b></p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Pri Platina senzitivnom relapse Ca ovária Gr3, bez ohľadu na status BRCA</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b></p> <p>Aká 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 štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>1. Histologické vyšetrenie, CT staging</p> <p>2. Chirurgická liečba+Chemoterapia+Biologická – cielená liečba (PARP inhibítory± Bevacizumab, alebo Bevacizumab)</p> <p>3. Nie</p> <p>4. Chemoterapia v kombinácii, ak Platina rezistentné ochorenie » v monoterapii</p>
<p><b>B0004</b></p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Klinický onkológ indikuje – podáva sa zásadne v aplikárni</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b></p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>a/ Nie je schvaľovaný Olaparib v 1. línii liečby spolu s Bevacizumabom b/ Nie je schvaľovaný u pacientov s relapsom Ca ovária</p>
<p><b>F0007</b></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 (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>Olaparib vo vyššie uvedených indikáciách výrazne predlžuje prežívanie bez progresie, aj celkovo prežívanie. Jeho neschválenie výrazne zhoršuje priebeh ochorenia, kvalitu života a následne skracuje prežívanie pacientiek.</p>
<p><b>G0009</b></p> <p>Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Klinický onkológ</p>

<b>Ďalšie problémy</b>	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedostupnosť iných PARP inhibítorov, ktoré sú indikované v 1. línii liečby aj u BRCA negat. Ca ovárií</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>
<b>Hlavná správa</b>	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutnosť schválenia PARP inhibítorov v liečbe recidív Ca ovária bez ohľadu na BRCA status – v súčasnosti štandardná liečba v EÚ mimo Slovenska</li> <li>• Vhodné schválenie PARP aj u pacientok liečených Bevacizumabom v 1. línii liečby.</li> <li>•</li> </ul>	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

## 9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odborných organizácií a odborníkov, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

## 9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov. V hodnotení sme využili vstup anglických organizácií Ovarian Cancer Charity a Target Ovarian Cancer, spracované v hodnotení NICE [25, str. 440-455].

## 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 (hodnotenia 30A, 30B, 30C) komunikovali prostredníctvom 3 výziev v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z. a 3 emailových žiadostí o súčinnosť. Z toho Výzva č. 1 a Žiadosť o súčinnosť č. 3 sa netýkali indikácie v tomto hodnotení (30A). 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 2

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 21.03.2023	Dátum odpovede: 20.04.2023	
Poskytnúť model dopadu na rozpočet verejného zdravotného poistenia.	DR doložil požadovaný model.	Odpoveď akceptujeme.
Predložiť scenár s úpravou následnej liečby v ramene s placebom v modeli tak, aby do nej nevstupovali prínosy za pacientov užívajúcich olaparib v následnej liečbe.	DR nedodal požadovaný scenár z dôvodu, že nemá k dispozícii upravený validovaný model.	Odpoveď čiastočne akceptujeme, viac v časti 5.2.6.

### Výzva číslo 3

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 03.05.2023	Dátum odpovede: 02.06.2023	
Vyjadriť sa k predĺženiu nákladov na olaparib z prvých ■■■ cyklov na celý časový horizont.	„Držiteľ je pripravený na rokovanie k zdieľaniu rizika.“	Z odpovedi nie je jasné, čo DR myslí zdieľaním rizika. DR explicitne neuviedol, že je ochotný hradiť po ■■■ cykle náklady za olaparib. Ponechávame úpravu podľa NIHO.
Vyjadriť sa k zrušeniu úpravy všeobecnej mortality o potenciálne riziko nadmernej úmrtnosti pacientok s mutáciou BRCA1 alebo BRCA2.	„Nie je to odborné správne, avšak má to len minimálny vplyv.“	NIHO zvolilo postup štandardne akceptovaný v iných hodnoteniach. V prípade typu modelu mixture cure-fraction považujeme aplikovanie SMR za nevyhnutné, to však nie je prípad predloženého modelu. Aj s ohľadom na minimálny vplyv na ICUR ponechávame úpravu podľa NIHO.
Vyjadriť sa k zmene parametrizácie OS krivky z log-logistickej na lognormálnu funkciu.	„Nie je to odborné správne, avšak má to vplyv takmer 5000 € v prospech držiteľa.“	S odpoveďou nesúhlasíme. Model sme upravili podľa nastavenia, ktoré uviedol DR vo FER. Lognormálnu parametrizáciu sme vybrali podľa najnižšej AIC hodnoty a vhodného vizuálneho fitu.
Vyjadriť sa k zmene parametrizácie PFS krivky z generalizovanej gama funkcie na spline funkciu.	„Môže byť predmetom diskusie.“	Odpoveď nerozporuje s nastavením NIHO, úpravu podľa NIHO sme ponechali.
Vyjadriť sa k úprave hodnoty Time limit on drug.	„Nesúhlasíme. Podľa najnovších usmernení NICE by časový horizont "mal byť dostatočne dlhý na to, aby odrážal všetky dôležité rozdiely v nákladoch alebo výsledkoch medzi porovnávanými technológiami" a mal by odrážať aj životnosť pacientov [2]. Keď sa pozrieme na účinnosť, po ■■■ mesiacoch zomrelo ■■■ % pri olaparibe a ■■■ % pri placebe. Zdá sa, že to neodráža už tak dôležitý rozdiel	S odôvodnením nesúhlasíme. V modeli na časový horizont nevyužívame priemernú dĺžku života. Preto nemôžeme ukončiť podávanie lieku vzhľadom na priemernú dĺžku života. DR spomína, že malé percento pacientov (■■■ % pre OLAP, ■■■ % pre placebo) užíva liek aj po perióde ■■■ rokov, čo podporuje predĺženie užívania lieku OLAP aj po ■■■ rokoch.

	<p>medzi ramenami<sup>9</sup>. Tiež podľa WHO [3] je priemerná dĺžka života na Slovensku 78,2 roka, čo naznačuje, že časový horizont ■ rokov môže byť vhodnejší pre osoby s metastatickým karcinómom ovária, ktoré vstupujú do modelu vo veku 56,9 rokov.“</p>	
<p>Vyjadriť sa k nastaveniu limitovania PFS krivky pomocou OS krivky.</p>	<p>„Pre oba body 6 a 7: Liečba olaparibom bola spojená s dlhodobým prínosom pri rekurentnom karcinóme vaječníkov senzitivnom na platínu v štúdiu 19 [4], s podskupinou (11 % po 6 rokoch) pacientok, u ktorých sa dosiahla dlhodobá pretrvávajúca odpoveď na terapiu. Pri približne 61 % zrelosti v ramene s olaparibom, údaje o OS v SOLO-2 ešte nezachytia dlhodobý prínos olaparibu. Údaje o PFS sú oveľa zrelšie a poskytujú zmyslupnejší základ na predpovedanie dlhobehj odozvy a prežitia v tomto prostredí. Preto bol OS modelovaný až do bodu, keď sa pravdepodobnosti prežitia rovnali pravdepodobnostiam prežitia PFS, v tomto bode krivka OS sledovala trajektóriu PFS. Údaje SOLO-2 poskytujú jasný dôkaz o prínose liečby pre OS, ale ešte musia zachytiť dlhodobú odpoveď na liečbu, ako sa ukázalo v štúdiu 19. Preto sme sa domnievali, že použitie zrelších údajov PFS ako základu pre dlhodobú extrapoláciu, keď sa OS rovná PFS, bude pravdepodobne vhodnejšou metódou extrapolácie v modeli.“</p>	<p>Štúdia SOLO2 poskytuje dostatočne zrelé dáta pre OS, preto nie je nutné využívať PFS na extrapoláciu OS. Nechávame úpravu podľa NIHO.</p>
<p>Vyjadriť sa k zrušeniu výberu vyššej hodnoty medzi OS a PFS.</p>		
<p>Vyjadriť sa k nezapočítavaniu pacientov a nákladov v následnej liečbe PARP inhibítormi.</p>	<p>„Vzhľadom k faktu, že je veľmi ťažké korektné oddeliť prínosy od nákladov, je potrebné hľadať optimálny pomer. Tento prístup nekorektné ponechal prínosy z následnej liečby PARP inhibítormi, avšak nepridal k tomu náklady, čo má významný vplyv na výsledok.“</p>	<p>NIHO si je vedomé pozitívneho rizika vyplývajúce z tejto úpravy a toto pozitívne riziko je aj pomenované v Kapitole 5.3.3. DR dostal príležitosť vo výzve č. 2 zapracovať požadovanú úpravu tak, aby sa zohľadňovali prínosy aj náklady, avšak v odpovedi uvedenú požiadavku nezpracoval z dôvodu, že takým nastavením nedisponuje.</p>
<p>Vyjadriť sa k zahrnutiu odpadu z nespotrebovaného balenia.</p>	<p>„V modeli sa obstarávacie náklady olaparibu aplikujú na podiel pacientov „na liekoch“ na začiatku každého cyklu, ako sa odhaduje z kriviek TTD (stĺpec AJ). To predpokladá, že všetkým pacientom, ktorí dostávajú liečbu na začiatku každého mesiaca, vzniknú plné náklady na jednomesačnú liečbu (približne ekvivalentné</p>	<p>Súhlasíme s argumentáciou od DR, avšak tá vychádza z predpokladu, že pacientkam sa predpisuje práve jedno balenie a až po jeho minúti dostanú ďalšie balenie. Vzhľadom na to, že pacientkam môže byť predpísané viacero balení naraz na dlhšie obdobie než jeden cyklus, existuje riziko nespotrebovaného</p>

<sup>9</sup> DR použil v odpovedi na výzvu výraz „zbraňami“. NIHO ho nahradilo výrazom „ramenami“, nakoľko predpokladá, že DR nesprávne preložil anglický výraz: „arms“.

	<p>individuálnemu 28-dňovému baleniu olaparibu) bez ohľadu na to, či liečbu preruší v ktoromkoľvek bode tohto cyklu. Model teda už zohľadňuje náklady na nepoužité tablety vyplývajúce z prerušenia liečby. Preto ďalšie započítanie nákladov za nevyužité lieky bude mať za následok dvojité započítanie zbytočnej liečby. Preto s nastavením nesúhlasíme.“</p>	<p>balenia nad rámec toho, ako je to modelované podľa DR.</p> <p>Zároveň odstránenie tejto úpravy by znížilo ICUR z 244,3-tisíc €/QALY na [redacted] €/QALY, čo by malo [redacted] vplyv na zľavu ([redacted]) pre OLAP, aby OLAP bol nákladovo efektívny.</p> <p>Z vyššie uvedených dôvodov ponechávame úpravu podľa NIHO.</p>
Vyjadriť sa k úprave úhrady za liek Cisplatina.	„Bez komentára.“	Nechávame úpravu podľa NIHO.
Vyjadriť sa k úprave nákladov za vedľajší účinok hnačka.	„Bez komentára.“	Nechávame úpravu podľa NIHO.
Vyjadriť sa k úprave zastúpenia pacientok s neutropéniou.	„Akceptujeme.“	Nechávame úpravu podľa NIHO.

*Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia elektronickou poštou)*

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania žiadosti: 30.01.2023	Dátum odpovede: 06.02.2023	
Doplnenie relevantných publikácií ku klinickej štúdii SOLO2.	DR doložil požadované publikácie.	Odpoveď akceptujeme.

*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	
Doloženie BIC hodnôt pre všetky voliteľné extrapolácie OS, PFS, TTD kriviek v modeli.	DR dodal dokument so všetkými dostupnými parametrami. BIC hodnoty sa medzi nimi nenachádzali.	Odpoveď akceptujeme, ale popisujeme neistotu vychádzajúcu z absencie BIC hodnôt, viac v časti 5.2.4.
Doloženie prieskumu Barila R a kol.: Výsledky prieskumu zameraného na epidemiologické a terapeutické charakteristiky pri karcinóme ovárií v roku 2021.	DR doložil požadovaný prieskum.	Odpoveď akceptujeme.
Vysvetlenie, na základe akých dát určil DR frekvenciu vyšetrení v nákladoch na manažment ochorenia.	DR dodal vysvetlenie.	Odpoveď akceptujeme, viac vid' v časti 5.2.6.
Vysvetlenie spôsobu výpočtu a použitých predpokladov pre testovanie BRCA mutácií.	DR dodal spôsob výpočtu a použitých predpokladov pre testovanie BRCA mutácií, ale zároveň zdôraznil, že náklady neboli započítané z dôvodu, že pri rekurencii/relapse sa už testovanie nevykonáva.	Odpoveď akceptujeme, viac vid' v časti 5.2.6.
Dodanie nákladov na manažment nežiadúceho účinku MDS/AML.	DR dodal náklady na manažment nežiadúceho účinku, ale zároveň dodal vysvetlenie, prečo v modeli nebol náklad zahrnutý.	Odpoveď akceptujeme, viac vid' v časti 5.2.3.