

Liečivo olaparib (Lynparza) na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického HER2-negatívneho karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, u pacientov, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé alebo metastázujúce ochorenie
projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 27047; ATC skupina: L01XK01; ŠÚKL kód: 8296C).

Zadávatel: Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 24.03.2023*

Vedúci projektu: MUDr. Matej Palenčár, Daniel Kozák, MSc.

Tím projektu: Mgr. Zuzana Vince Kázmérová PhD., MUDr. Matej Palenčár, Daniel Kozák, MSc.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 7, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo olaparib (Lynparza) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 07.11.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 08.11.2022), t.j. termín 17.03.2022

Upozornenie pre pacienta!

Liek Lynparza aktuálne **nie je** na Slovensku v tejto indikácii štandardne preplácaný. Liek Lynparza je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Lynparza zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 24.03.2023** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku v tejto indikácii vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27047>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Lynparza. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika:

Karcinóm prsníka (ďalej len BC, z angl. breast cancer,) patrí medzi najčastejšie diagnostikované zhubné ochorenia žien na Slovensku a druhé najčastejšie diagnostikované zhubné ochorenie v celej populácii. Karcinóm prsníka u žien je najčastejšou príčinou úmrtí spojených s rakovinou. Postihuje najmä ženy po 50 roku života.

BC je zhubný karcinóm, ktorý vzniká z buniek prsníka, ktoré začali abnormálne rásť a rozmnožili sa, aby sformovali hrčku alebo nádor. HER2-negatívny BC (HER2- BC) je BC s neprítomnosťou receptoru pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2). HER2- BC je charakteristický rakovinovými bunkami, ktoré majú na svojom povrchu malé množstvo alebo žiadny HER2 proteín, ktorý sa podieľa na raste rakovinových buniek. V dôsledku malého množstva proteínu HER2 tieto bunky môžu rásť pomalšie a je menej pravdepodobné, že sa vrátia alebo sa rozšíria. Väčšina BC je HER2-.

Pokročilý BC (advanced BC, ABC) zahŕňa neoperovateľný lokálne pokročilý karcinóm prsníka (locally advanced BC, LABC) a metastatický karcinóm prsníka (metastatic breast cancer, MBC). LABC je karcinóm, ktorý sa rozšíril z prsníka do okolitého tkaniva alebo do lymfatických uzlín. MBC je karcinóm, ktorý sa rozšíril do ostatných častí tela, napríklad do kostí, mozgu, pečene alebo pľúc. ABC je nevyliciteľné ochorenie, ale chronicky liečiteľné s mediánom celkového prežitia približne 3 roky. Hlavnou príčinou úmrtia býva metastatický rozsev.

Gény BRCA1 a BRCA2 produkujú proteíny, ktoré pomáhajú opraviť poškodenú DNA. Pacientkam so zdedenou mutáciou génov BRCA1 a BRCA2 chýba tento opravný mechanizmus a preto majú zvýšené riziko niektorých druhov rakoviny. Približne 5 % BC a až 25 % rodinných/zdedených prípadov BC je spôsobený BRCA1/2 mutáciou.

Liečivo olaparib (liek Lynparza) je určené pre dospelých pacientov s HER2- ABC so zárodočnými BRCA1/2 mutáciami, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé alebo metastázujúce ochorenie. EMA¹ schválila použitie lieku Lynparza v krajinách Európskej únie 16.12.2014 (marketing authorisation) a rozšírila indikáciu lieku pre pacientov s ABC 28.2.2019. Držiteľ registrácie podal o žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny o rozšírenie indikačného obmedzenia o 3 indikácie 31.10.2022 pre balenia veľkosti 150 mg. Balenie obsahuje filmom obalené tablety na perorálne použitie. Držiteľ registrácie žiada o indikáciu olaparibu v monoterapii.

Ciel:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie ministerstva vo veci kategorizácie. Podklad bude pozostávať z jedného hodnotenia.

Výskumné otázky:

1. Je liečivo olaparib (liek Lynparza) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s lokálne pokročilým alebo metastatickým BC so zárodočnými mutáciami BRCA1/2, HER2-, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé alebo metastázujúce ochorenie účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa 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 EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí ľudia s lokálne pokročilým alebo metastatickým HER2-negatívnym karcinómom prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2. • MKCH-10²: C50.- • MeSH³: Breast Neoplasms <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lynparza v monoterapii na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického HER2-negatívneho karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2. Pacienti by mali byť predtým liečení antracyklínom a taxánom v (neo)adjuvantnej alebo metastatickej liečbe ak pacienti boli vhodní na túto liečbu. U pacientov s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory by mala byť zaznamenaná aj progresia počas alebo po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe, alebo by mala byť u nich endokrinná liečba považovaná za nevhodnú. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí ľudia s HER2-negatívnym lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, s výkonnostným stavom ECOG 0-1, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé/metastázujúce ochorenie. • Pacienti s (neo)adjuvantným alebo metastatickým ochorením majú byť predtým liečení antracyklínom a taxánom, ak je takáto liečba pre pacientov vhodná. • U pacientov s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) by mala byť zaznamenaná aj progresia počas alebo po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe, alebo by mala byť u nich endokrinná liečba považovaná za nevhodnú. • Liečba je hradená do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr. • Hradená liečba je podmienená predchádzajúcim súhlasom zdravotnej poisťovne. • Bez návrhu preskripčného obmedzenia.
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Olaparib je silný inhibítor enzýmov ľudskej poly (ADP-ribózo) polymerázy (PARP-1, PARP-2 a PARP-3). Preukázalo sa, že inhibuje rast vybraných línii nádorových buniek in vitro a rast nádorov in vivo, buď ako samostatná liečba alebo v kombinácii so zavedenými chemoterapiami. • Olaparib sa užíva v dávke 300 mg 2x denne po dobu 1 roka alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr. • Zvládnutie nežiaducich reakcií môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby alebo zníženie dávky. • Dávka olaparibu sa môže v zmysle Súhrnnej charakteristiky lieku (SPC) znížiť na 250 mg 2x denne pri prvom znížení a 200 mg 2x denne pri druhom znížení. • DR žiada o kategorizáciu liečiva v monoterapii. <p>MeSH: olaparib</p>

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

³ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Kapecitabín je indikovaný ako monoterapia pacientom s lokálne rozvinutým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní taxánov a antracyklínov alebo pacientom, u ktorých nie je indikovaná ďalšia liečba antracyklínom a bol zaradený do ZKL 10/2013. • Vinorelbín je indikovaný na liečbu karcinómu prsníka v monoterapii alebo v kombinácii s inými liečivami, a bol zaradený do ZKL 04/2020. • Eribulín je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka po predchádzajúcej liečbe v najmenej v dvoch chemoterapeutických režimoch, indikovaných na pokročilé alebo metastatické ochorenie. Predchádzajúca liečba musí zahŕňať antracyklín alebo taxán a kapecitabín, s výnimkou pacientov, u ktorých boli tieto terapie kontraindikované. Liek je zaradený do ZKL od 10/2021. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia liečebných režimov HER2-pokročilého BC na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi. MeSH: capecitabine, vinorelbine, eribulin</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie) • ORR (objective response rate; miera objektívnej odpovede) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EORTC QLQ-C30⁴. <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce účinky stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálne-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁴ EORTC-QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer).

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA⁵-ESMO a odporúčania UpToDate
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁶)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁷, IQWiG⁸, CADTH⁹, HAS¹⁰, ZIN¹¹)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁵ [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

⁶ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁷ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁸ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁹ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹⁰ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹¹ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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