



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

Tím projektu: Ing. Kristína Královičová, Mgr. Zuzana Vince Kázmérová, PhD.

* 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. 31.10.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 1.11.2022), t.j. termín 10.03.2023.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Lynparza aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný v tejto indikácii. Liek Lynparza je v tejto indikácii 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 pre túto indikáciu 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 vaječníkov je piatou najčastejšou príčinou úmrtí na rakovinu u žien na Slovensku a zároveň je ochorením s najvyššou mortalitou spomedzi gynekologických malignít. Najčastejšie postihuje ženy vo vyššom veku.

Epiteliálny (alebo epitelový) karcinóm je najrozšírenejším histologickým typom karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice a primárneho peritoneálneho karcinómu. Predstavuje asi 90% týchto karcinómov. Jeho najčastejším subtypom z histologického hľadiska je „high-grade“ serózný karcinóm¹ (skr. HGSC), so zastúpením 70-80%, ktorý má najhoršiu prognózu a vo väčšine prípadov je diagnostikovaný v pokročilom štádiu ochorenia. Odborná literatúra ako aj odporúčania často označujú karcinóm vaječníkov, špecificky HGSC, za jednu klinickú entitu spolu s karcinómom Fallopiovej trubice a primárnym peritoneálnym karcinómom. Dôvodom je podobnosť v ich patogenéze, klinických prejavov a liečbe. Prítomnosť mutácie génu BRCA je významným rizikovým faktorom pre vznik ochorenia. U približne 10-15% pacientok s karcinómom vaječníka je prítomná zárodočná BRCA1 alebo BRCA2 mutácia. Štandardom v liečbe je chirurgické odstránenie nádoru po ktorom nasleduje adjuvantná chemoterapia. Aj keď významná časť pacientok odpovedá na túto liečbu, u 55-75% z nich nastane do 2 rokov rekurencia ochorenia. Niektoré zdroje uvádzajú až 70-80% mieru rekurencie. Pri rekurencii v súčasnosti nie je dostupná kuratívna liečba preto sa v tomto štádiu liečba zameriava na kontrolu symptómov a spomalenie progresie ochorenia.

Nekuratívne liečivo olaparib (liek Lynparza) je určené na udržiavaciu liečbu po chemoterapii na báze platiny, u pacientok s rekurentným, na platinu odpovedajúcim karcinómom vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo peritoneálnym karcinómom, s prítomnosťou BRCA-mutácie. EMA² schválila použitie lieku Lynparza v krajinách Európskej únie v prvej indikácii v 12/2014, neskôr schválila aj ďalšie indikácie. Liek Lynparza, balenie 56 tabliet x150 mg, je od 05/2021 na Slovensku štandardne hrazený ako udržiavacia liečba pre pacientky v prvej línii liečby pokročilého karcinómu vaječníkov, vajcovodu alebo primárnym peritoneálnym karcinómom s vysokým gradingom a preukázanou BRCA 1, alebo 2 mutáciou. Farmaceutická firma, ktorá má právo disponovať s registráciou lieku na Slovensku - držiteľ registrácie (DR) lieku podal žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny pre olaparib dňa 31.10.2022. DR žiada o rozšírenie indikačného obmedzenia celkovo o 3 indikácie, pričom predmetom tohto protokolu je jedna z indikácií.

Cieľ:

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 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. Splní 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 V návrhu indikačného obmedzenia používa DR výraz „s vysokým gradingom“

² EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientky s rekurentným epitelovým karcinómom ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárnym peritoneálnym karcinómom s vysokým gradingom. • MKCH-10³: C56; C57.0; C48.1;C48.2; • MeSH⁴: Carcinoma, Ovarian Epithelial, Fallopian Tube Neoplasms, <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • V monoterapii 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. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ako udržiavacia liečba 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 somatickou). • 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.
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Olaparib je silný inhibítor enzýmov ľudskej poly (ADP-ribózo) polymerázy (PARP-1, PARP-2 a PARP-3). • Olaparib sa užíva v tabletovej forme perorálne v dávke 300 mg (dve 150 mg tablety) 2x denne počas celého trvania liečby. • DR žiada o kategorizáciu liečiva v monoterapii. <p>MeSH: olaparib</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • NIHO neidentifikoval žiadne liečivo, ktoré by mohlo byť komparátorom pre olaparib v predmetnej indikácii a bolo by v súčasnosti na Slovensku štandardne hradené z VZP. • Komparátorom v tomto hodnotení podľa NIHO je rutinné pozorovanie. <p>Aktuálnosť komparátorov bude prehodnotená po konzultácii s odborníkmi.</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 ochorenia) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez FACT-O⁵ a EQ-5D-5L

³ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

⁴ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

⁵ Funkčné hodnotenie liečby rakoviny vaječníkov, z angl. Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian

	Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) 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

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA⁶-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, SÚKL⁷)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁸, IQWiG⁹, CADTH¹⁰, HAS¹¹, ZIN¹²)
- 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.

⁶ [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

⁷ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁸ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁹ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹⁰ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹¹ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹² [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 klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.