

## Liečivo olaparib (Lynparza) na adjuvantnú liečbu pacientov s trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2 po (neo)adjuvantnej chemoterapii projektový protokol

**Typ projektu:** Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie  
(Číslo žiadosti: 31568; ATC skupina: L01XK01; ŠÚKL kód: 8296C).

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

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 17.08.2024\*

**Autori:** BSc. Viktória Doanová; Daniel Kozák, M.Sc.; MUDr. Matej Palenčár

\* 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. 9, 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. 12.03.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 13.03.2024, t.j. termín 17.08.2024 so zohľadnením prerušenia na 28 dní, ktoré už prebehlo. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

### Upozornenie pre pacienta!

Liek Lynparza aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný v danej indikácii. Liek Lynparza je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Lynparza zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 17.08.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu ([www.niho.sk](http://www.niho.sk)). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31568>.

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. 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. Trojnásobne negatívny BC (TNBC) je podtyp BC charakterizovaný absentujúcou expresiou hormonálnych receptorov estrogénu a progesterónu, a receptoru pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (angl. human epidermal growth factor receptor 2, HER2-). TNBC je výrazne agresívnejší ako iné podtypy BC. Tvorí približne 15 % všetkých malígnych nádorov prsníka.

Gény BRCA1 a BRCA2 produkujú proteíny, ktoré pomáhajú opraviť poškodenú DNA. Pacientkam so zdedenou mutáciou génov BRCA1 a BRCA2 (angl. germline BRCA1/2 mutation, gBRCA1/2m) chýba tento opravný mechanizmus a preto majú zvýšené riziko niektorých druhov rakoviny. Približne 5 % BC a až 25 % rodinných/zdedených prípadov BC je spôsobený gBRCA1/2m.

Včasný BC (angl. early breast cancer, eBC) je skoré štádium BC, keď sa nádor nerozšíril do lymfatických uzlín v podpazuší. Tieto karcinómy sa zvyčajne dajú operovať a primárnou liečbou je často chirurgický zákrok, pri ktorom sa karcinóm odstráni, hoci veľa pacientiek podstúpi aj neoadjuvantnú systémovú terapiu (liečba, ktorá predchádza operácii). eBC sa považuje za vysokorizikový, ak existuje pravdepodobnosť, že sa rakovina vráti alebo sa rozšíri do iných častí tela.

Držiteľ registrácie požiadal 31.01.2024 o úhradu lieku Lynparza (liečivo olaparib) pre balenie 56x150 mg (filmom obalené tablety) na adjuvantnú liečbu vysokorizikového eTNBC s gBRCA1/2m po (neo)adjuvantnej chemoterapii, a s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA<sup>1</sup> odporučila použitie lieku Lynparza v predmetnej indikácii v 06/2022.

## Cieľ

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

## Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva olaparib (liek Lynparza) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s vysokorizikovým eTNBC s gBRCA1/2m, na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
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)?

<sup>1</sup> EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zhubný nádor prsníka.</li> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: C50.</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lynparza v monoterapii alebo v kombinácii s endokrinnou terapiou je indikovaný na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov so zárodočnými mutáciami BRCA1/2, ktorí majú HER2-negatívny, vysokorizikový včasný karcinóm prsníka, predtým liečení neoadjuvantnou alebo adjuvantnou chemoterapiou.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na adjuvantnú liečbu vysokorizikového karcinómu prsníka v skorom štádiu s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, HR negatívneho u dospelých pacientov, ktorí boli predtým liečení neoadjuvantnou alebo adjuvantnou chemoterapiou. Liečba je hradená iba u pacienta, ktorý spĺňa aspoň jednu podmienku:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>○ má reziduálne postihnutie po neoadjuvantnej terapii (non-pCR), alebo</li> <li>○ je po primárnom operačnom výkone (potvrdená veľkosť nádoru <math>\geq 2</math> cm [<math>\geq</math> pT2NO]) a adjuvantnej chemoterapii, alebo</li> <li>○ je po primárnom operačnom výkone (potvrdené pozitívne axilárne lymfatické uzliny [pN+]) a adjuvantnej chemoterapii.</li> </ul>                     Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta s ECOG skóre 0-1. Liečba olaparibom je hradená po dobu 1 roka alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.                 </li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).</li> </ul> <p>MeSH<sup>3</sup>: Breast Neoplasms</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<p><b>Olaparib (OLAP)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OLAP</b> je silný inhibítor enzýmov ľudskej poly (ADP-ribózo) polymerázy (PARP-1, PARP-2 a PARP-3). Inhibuje rast vybraných línií nádorových buniek in vitro a rast nádorov in vivo. Užíva sa 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 OLAP sa môže v zmysle Súhrnnej charakteristiky lieku (SPC) znížiť na 250 mg 2x denne pri prvom znížení a 200 mg 2xdenne pri druhom znížení.</li> <li>• DR žiada o kategorizáciu liečiva <b>v monoterapii alebo v kombinácii s endokrinnou terapiou.</b></li> </ul> <p>MeSH: olaparib</p>

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

<sup>3</sup> [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

<p>Komparátor (z angl. <b>Control</b>)</p>	<p><b>Kapecitabín</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kapecitabín je cytotoxický liek (liek, ktorý zabíja rýchlo sa deliace bunky, ako sú rakovinové bunky), ktorý patrí do skupiny „antimetabolitov“. Kapecitabín sa v tele premieňa na liečivo fluóruracil, ale v nádorových bunkách sa premieňa viac ako v normálnych tkanivách. Odporúčaná dávka je 1250 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne počas 14 dní, nasledovaných 7 dňami bez lieku (t.j. 21-dňový cyklus).</li> <li>• Kapecitabín nie je v predmetnej indikácii kategorizovaný. Na základe informácií od odborníkov v NIHO hodnotení č. 39, sa v predmetnej indikácii rutinne využíva.</li> </ul> <p><b>Pembrolizumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab je monoklonálna protilátka, ktorá bola navrhnutá tak, aby rozpoznal a blokoval receptor nazývaný PD-1. Blokovaním PD-1 pembrolizumab zastaví rakovinu, ktorá vypína tieto imunitné bunky, čím zvyšuje schopnosť imunitného systému zabíjať rakovinové bunky. Odporúčaná dávka pri intravenózne aplikácii je 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov.</li> <li>• Právoplatné rozhodnutie o rozšírení indikácie bolo vydané 15.1.2024 a zaradený do ZKL bol 1.4.2024.</li> </ul> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov vysokorizikovým eTNBC s gBRCA1/2m, na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: capecitabine, pembrolizumab</p>
<p>Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b>)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b> (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie)</li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>4</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul> <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
<p>Bezpečnosť</p>	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
<p>Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b>)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
<p>Bezpečnosť</p>	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>

<sup>4</sup> **EQ-5D** je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

	Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu <sup>5</sup>

<sup>5</sup> Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

## Metodický postup

### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované 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 NIHO č. 30B (2023).

### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>6</sup>, SÚKL<sup>7</sup>).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC<sup>8</sup>, IQWiG<sup>9</sup>, CADTH<sup>10</sup>, HAS<sup>11</sup>, ZIN<sup>12</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.
- Hodnotenie NIHO č. 30B (2023).

### 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)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.
- Hodnotenie NIHO č. 30B (2023).

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

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.
- Hodnotenie NIHO č. 30B (2023).

---

<sup>6</sup> [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

<sup>7</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>8</sup> [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

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

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

<sup>11</sup> [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

<sup>12</sup> [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.