

Liečivo olaparib (Lynparza) na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického HER2-negatívneho karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

31568

ATC skupina:

L01XK01

ŠÚKL kód:

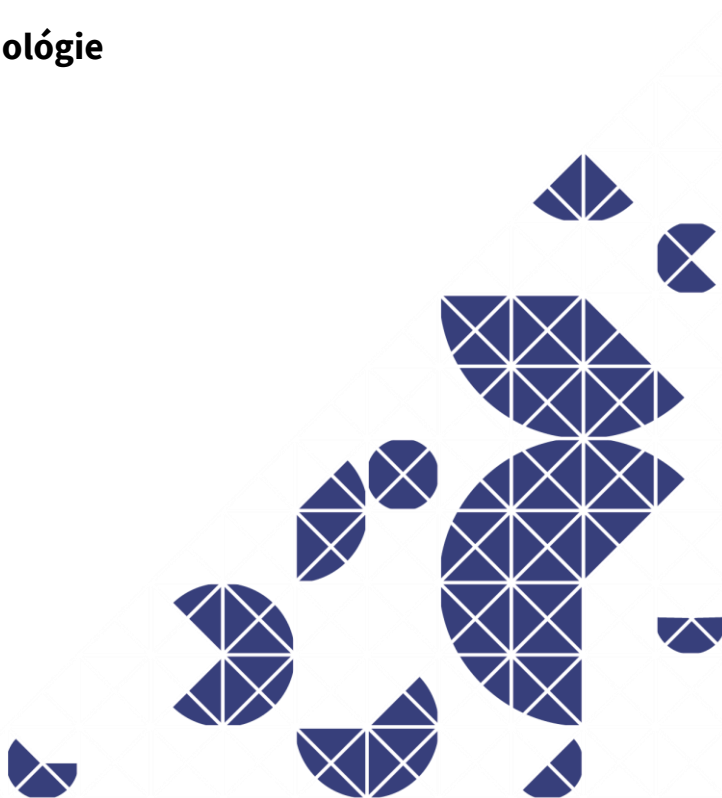
8296C

Publikované dňa:

12.09.2024

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: 71B

Obsah

Záver odborného hodnotenia	6
História hodnotenia.....	9
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky.....	10
1.2. Inklúzne kritéria	10
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky.....	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	14
3. Úvod	16
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	16
3.2. Opis a vlastnosti technológie	22
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	28
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	28
4.2. Klinická účinnosť.....	29
4.3. Bezpečnosť.....	36
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	38
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	44
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	44
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	44
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	47
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	50
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	50
6.2. Základný scenár predložený DR	50
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	51
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	56
7.1. Etická analýza	56
7.2. Organizačné aspekty	57
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	57
7.4. Právne aspekty.....	58
8. Zdroje	61
9. Apendix	65
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	65
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	65
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	67
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	73
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	74

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – kritériá pre zaradenie do hodnotenia	10
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	30
Tabuľka 3: Finálne výsledky klinickej štúdie OlympiAD v ukazovateli mortalita (cut-off dát 25. September 2017) .	33
Tabuľka 4: Výsledky exploratívnej analýzy s predĺženou dobou sledovania (extended follow-up) klinickej štúdie OlympiAD v ukazovateli mortalita (cut-off dát 17. November 2019)	34
Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie OlympiAD v ukazovateli morbidita.	35
Tabuľka 6: Výsledky základného scenára predloženého DR.....	48
Tabuľka 7: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	48
Tabuľka 8: Odvodenie cieľovej populácie z už diagnostikovaného ramena	50
Tabuľka 9: Výpočet cieľovej populácie podľa NIHO – novodiagnostikované rameno + celkový počet vhodných pacientov na OLAP	51

Tabuľka 10: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky, predpoklad zmeny charakteristík ref. skupiny od 1.1.2025	51
Tabuľka 11: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia, zmena charakteristík ref. skupiny od 1.1.2025.....	51
Tabuľka 12: Výpočet pacientov vhodných na liečbu OLAP z prevalentného ramena	53
Tabuľka 13: Výpočet pacientov vhodných na liečbu OLAP z incidentného ramena	54
Tabuľka 14: Predpokladané počty PSVL a PBVL pre BIA lieku Lynparza	54
Tabuľka 15: Zastúpenie jednotlivých liečob v cieľovej populácii.....	54
Tabuľka 16: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	55
Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	55

Obrázky

Obrázok 1: Schematicky znázornená liečba HR+, HER2- aBC podľa súčasných odporúčaní ESMO	21
Obrázok 2: Schematicky znázornená liečba TNBC podľa súčasných odporúčaní ESMO	21
Obrázok 3: Demografické a východiskové charakteristiky u pacientov v štúdiu OlympiAD	32
Obrázok 4: Charakteristika populácie pacientov v štúdiu OlympiAD bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC..	32
Obrázok 5: Najčastejšie nežiaduce udalosti v klinickej štúdiu OlympiAD vyskytujúce sa u > 10 % pacientov v oboch liečebných ramenách podľa maximálneho hláseného stupňa CTCAE*	37

Použité skratky

aBC	Advanced breast cancer – pokročilý karcinóm prsníka
AIC	Akaike information criterion – Akaikeho informačné kritérium
AML	Acute myeloid leukemia – akútna myeloidná leukémia
BC	Breast cancer – karcinóm prsníka
BIC	Bayesian information criterion – Bayesianске informačné kritérium
BICR	Blinded Independent Central Review – zaslepené nezávislé centrálnе hodnotenie
BRCA	BRCA gene – gén zodpovedný za ochranu bunky pred rozvojom rakoviny
BSA	Body surface area – plocha povrchu tela
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
ChT	Chemoterapia
CI	Confidence Interval – interval spoľahlivosti
CT	Computed tomography – počítačová tomografia
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events – spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti
ČOS	Česká onkologická spoločnosť
DR	Držiteľ registrácie
DNA	Deoxyribonucleic Acid – deoxyribonukleová kyselina
eBC	Early breast cancer – včasný karcinóm prsníka
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group – Východná kooperatívna onkologická skupina
EMA	European Medicines Agency –Európska lieková agentúra
EORTC-QLQ-C30	Dotazník European Organization for Research and Treatment of Cancer – Dotazník európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions – Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
ESMO	European Society for Medical Oncology – Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
ER	Estrogénový receptor
ESCAT	ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets – škála ESMO
ET	Endocrine therapy – hormonálna liečba
EUnetHTA	European Net of HTA Agencies – Európska sieť HTA agentúr
FER	Farmako-ekonomický rozbor
gBRCAm	Germline BRCA mutation – germinatívna (zárodočná/hereditárna) mutácia BRCA génu
HAS	La Haute Autorité de santé – Vysoký úrad pre zdravie (francúzska HTA agentúra)

HER2	Human epidermal growth factor receptor 2 – ľudský receptor pre epidermálny rastový faktor 2
HR	Hazard ratio – pomer rizík
HR (+/-)	Hormonálne receptory (pozitívne/negatívne)
HTA	Health Technology Assessment – Hodnotenie zdravotnickej technológie
i.v.	Intravenózna forma
ICUR	Incremental cost-utility ratio – pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
KM	Kaplan – Meier
laBC	Locally advanced breast cancer – lokálne pokročilý karcinóm prsníka
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison – nepriame porovnanie upravené párovaním
mBC	Metastatic breast cancer – metastatický karcinóm prsníka
MDS	Myelodysplastic Syndrome – myelodysplastický syndróm
MEA	Managed entry agreement – zmluva o podmienkach úhrady lieku
MeSH	Medical Subject Headings – Nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia
MRI	Magnetic resonance imaging – magnetická rezonancia
MZ SR	Ministerstvo Zdravotníctva Slovenskej Republiky
NCCN	National Comprehensive Cancer Network – Národná (americká) sieť združujúca najdôležitejšie onkologické pracoviská
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	Network meta-analysis – sieťová metaanalýza
NNT	Number needed to treat – počet pacientov potrebných liečiť
NU	Nežiaduce účinky
OLAP	Olaparib
ONK	Onkológ
ORR	Objective Response Rate – Miera objektívnej odpovede
OS	Overall Survival – celkové prežívanie
OZ	Občianske združenie
p	p-value – p-hodnota
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase – poly-ADP-riboza polymeráza
PD	Progressed Disease – progresia ochorenia
PET CT	pozitronová emisná tomografia v kombinácii s CT
PFS	Progression-Free Survival – prežívanie do progresie
PR	Progesterónový receptor
QALY	Quality-adjusted life year – Rok života v štandardizovanej kvalite
RCT	Randomised Controlled Trial – Randomizovaná kontrolovaná štúdia
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – Kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch
SPC	Summary of product characteristics – súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠT	Štandardná terapia
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
TNBC	Triple-negative breast cancer – trojnásobne negatívny karcinóm prsníka
TNM	Tumor, uzlina, metastáza, z angl. tumour, node, metastasis
TTD	Time to treatment discontinuation – čas do ukončenia liečby
VŠZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	World Health Organization – Svetová zdravotnícka organizácia
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	Zdravotná poisťovňa

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Lynparza v indikácii v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým HER2 negatívnym karcinómom prsníka s prítomnosťou germinatívnych BRCA1/2 mutácií bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC, **pokiaľ nebude upravené indikačné obmedzenie podľa nižšie uvedeného návrhu.**

Olaparib je nákladovo efektívny podľa § 7 zákona 363/2011 Z.z. pri požadovanej výške úhrady ■■■ €, čo zodpovedá zľave vo výške ■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekární vo výške 2 520,22 €.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri nákladovo efektívnej úhrade (■■■ €) nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu. Neistota vyplýva najmä zo slabého klinického dôkazu o účinnosti OLAP zo štúdie OlympiAD a nezpracovania najnovších dát zo štúdie OlympiAD do modelu.

Kategorizáciu lieku podmieňujeme zmenou indikačného obmedzenia podľa návrhu NIHO nižšie (zmena vyznačená prečiarknutím a boldom):

- „Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov s výkonnostným stavom 0-1 podľa ECOG, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé alebo metastázujúce ochorenie. Pacienti v (neo)adjuvantnom režime, ktorý predchádzal progresii do súčasného štádia, mali byť liečení antracyklínom a taxánom, ak takáto liečba bola pre pacientov vhodná. U pacientov s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) by **sa mala liečba považovať za vhodnú, ak už nie je vhodná liečba endokrinnou terapiou v monoterapii, alebo v kombinácii s CDK4/6 inhibítorom** ~~byť zaznamenaná aj progresia počas alebo po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe, alebo by mala byť u nich je endokrinná liečba považovaná za nevhodnú.~~ **Liečba je hradená, ak pacienti nie sú vhodní na liečbu platinovým režimom.**

Liečba olaparibom je hradená do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: onkológ (ONK)“

Odporúčame zvážiť úpravu indikačného obmedzenia (úprava prvej vety):

- „Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na liečbu ~~lokálne pokročilého alebo~~ metastatického karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov s výkonnostným stavom 0-1 podľa ECOG, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre ~~lokálne pokročilé alebo~~ metastázujúce ochorenie.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Karcinóm prsníka (BC) je celosvetovo najčastejším nádorovým ochorením u žien a aj najčastejšou príčinou úmrtia žien v súvislosti s onkologickým ochorením. Metastatický karcinóm prsníka (mBC) sa považuje za nevyliciteľný, pacientky sú liečené nekuratívnu liečbou. Nástup ochorenia je spájaný s výrazne zhoršenou kvalitou života a vytvára psychickú záťaž nielen na pacientky, ale aj blízkych, ktorí sa snažia ich podporovať a pomáhať im. Prítomnosť germinatívnych BRCA mutácií 1 alebo 2 (ďalej iba gBRCAm) výrazne zvyšuje riziko vzniku niektorých druhov rakoviny, vrátane rakoviny prsníka.
- Hodnotený liečebný režim:

- **OLAP** = olaparib
- Komparátormi sú režimy:
 - **Kapecitabín**
 - **Vinorelbín**
 - **Karboplatina**
 - **EVEX** = everolimus-exemestán

Zúženie indikačného obmedzenia

- **Držiteľ registrácie (DR) nedodal relevantné porovnanie klinickej účinnosti OLAP voči komparátorom karboplatina a CDK4/6 inhibítorm abemaciclib, ribociclib, palbociclib.**
- **Kategorizáciu lieku podmieňujeme zúžením indikačného obmedzenia tak, aby bola liečba hrazená iba pacientom, ktorí boli predtým liečení hormonálnou terapiou v kombinácii s CDK4/6 inhibítormi, ak na takúto liečbu boli vhodní.** DR nepovažuje CDK4/6 inhibítormi za komparátora, pretože podľa medzinárodných odporúčaní liečby HR+/HER2- BC by mala liečba OLAP nasledovať až po podaní CDK4/6 inhibítormov. Odôvodnenie DR sme akceptovali a navrhli úpravu znenia indikačného obmedzenia.
- **Kategorizáciu lieku podmieňujeme zúžením indikačného obmedzenia tak, aby bola liečba hrazená iba pacientom, ktorí nie sú vhodní na liečbu platinovým režimom, vzhľadom na nedodanie porovnania účinnosti OLAP voči karboplatine u pacientov s mBC s gBRCAm.** DR predpokladal, že účinnosť karboplatiny je rovnaká ako účinnosť kapecitabínu a vinorelbínu. DR predpoklad nepodložil žiadnym dôkazom. Identifikovali sme štúdiu TNT, kde bola preukázaná účinnosť karboplatiny voči chemoterapii taxánom (docetaxelom) u pacientov s gBRCAm. Predpoklad DR sme neakceptovali vzhľadom na dostupné dôkazy.
- Odporúčame zvážiť upravenie indikačného obmedzenia tak, aby nezahrňalo populáciu s lokálne pokročilým BC, keďže takíto pacienti neboli zahrnutí v podkladovej štúdii OlympiAD, na základe ktorej DR dokázal klinický prínos OLAP.

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **OLAP preukázal klinický prínos u pacientov, ktorí neboli predtým liečení chemoterapiou pre metastatické ochorenie voči chemoterapeutickému mixu zloženého z kapecitabínu a vinorelbínu (rameno štandardnej terapie v štúdii OlympiAD, ŠT) a EVEX a nedodal porovnanie OLAP voči komparátoru karboplatina. Výsledky sú spojené s neistotou vyplývajúcou zo závažných problémov externej validity štúdie OlympiAD. Zaradenie OLAP do Zoznamu kategorizovaných liekov podmieňujeme vzhľadom na chýbajúci dôkaz zmenou indikačného obmedzenia.**
- **Liek Lynparza s obsahom liečiva OLAP preukázal v porovnaní so štandardnou terapiou (ŠT, jeden z liekov kapecitabín, eribulín alebo vinorelbín) v štúdii OlympiAD štatisticky a klinicky významný prínos.**
 - V celkovom prežívaní (OS, z angl. overall survival) v podskupine pacientov HER2 negatívnym mBC s prítomnosťou gBRCAm bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC (HR 0,55 [95 % CI: 0,33 – 0,95]). Medián OS pre rameno s OLAP predstavoval 22,6 mesiacov a pre rameno ŠT 14,7 mesiacov. V celkovej populácii nebol prínos v OS štatisticky významný.
 - V prežívaní bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival) preukázal OLAP štatisticky významný prínos v subpopulácii pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC (HR 0,56; 95% CI: 0,34 – 0,98) aj v celkovej populácii.
- Prínos OLAP voči karboplatine a EVEX je založený na predpoklade ich podobnej účinnosti, aká bola pozorovaná v ramene ŠT v štúdii OlympiAD. Pri EVEX akceptujeme predpoklad podobnej účinnosti, pri karboplatine tento predpoklad neakceptujeme.
 - Predpoklad u EVEX DR podložil štúdiou BOLERO-6, kde bola dokázaná podobná účinnosť EVEX voči kapecitabínu, ktorý bol jednou z hlavných zložiek ramena ŠT. Predpoklad sme akceptovali s neistotou vzhľadom na heterogenitu pacientov medzi štúdiami BOLERO-6 a OlympiAD. Prínos OLAP voči EVEX tak považujeme za preukázaný.

- Predpoklad rovnakej účinnosti karboplatiny DR nepodložil klinickými dátami. Identifikovali sme štúdiu TNT, kde bola preukázaná účinnosť karboplatiny voči chemoterapii taxánom (docetaxelom) u pacientov s gBRCAm. Predpoklad o podobnej účinnosti karboplatiny a ramena ŠT neakceptujeme. Prínos OLAP voči karboplatine tak nebolo možné zhodnotiť.

Odvodenie účinnosti OLAP v ukazovateli OS na základe výsledkov z exploratívnej analýzy subpopulácií je spojené s vysokou neistotou keďže v celkovej populácii nebol dosiahnutý štatisticky významný prínos a v sledovanej podskupine bola malá vzorka pacientov. Analýza podskupín bola síce vopred preddefinovaná, avšak bola plánovaná iba ako exploratívna, s cieľom potvrdiť výsledok v celkovej populácii. Prínos v OS v tejto podskupine bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC sme akceptovali vzhľadom na to, že v rámci hodnotenia nemeckého IQWIG bol dodaný test pre heterogenitu podskupín, v ktorom bolo preukázané, že líniovosť liečby je štatisticky významný modifikátor účinnosti liečby.

Ďalším zdrojom neistoty v hodnotení je nepoužitie najnovších výsledkov OS z predĺženého sledovania. DR v modeli nákladovej efektívnosti používa dáta k OS z finálnej analýzy, pričom sú dostupné aj zrelšie výsledky z exploratívnej analýzy s predĺženým sledovaním, v ktorých došlo ku relatívnemu zhoršeniu výsledkov intervencie. Tieto výsledky sú však spojené s neistotou, keďže nie všetci pacienti súhlasili s participáciou na predĺženom sledovaní a ich podiel medzi ramenami nebol vyvážený. IQWIG z týchto dôvodov akceptoval použitie menej zrelokých dát z finálnej plánovanej analýzy. Napriek tomu zhoršenie v zrelších výsledkoch je zdrojom neistoty.

Štúdiá OlympiAD mala závažné problémy vyplývajúce z nízkej externej validity. V porovnávanom ramene chýbali v terapeutickom mixe komparátory karboplatina a EVEX, ktoré sú štandardom liečby na Slovensku. Pacienti s HR+/HER2- pred liečbou intervenciou neužívali inhibítory CDK4/6, ktoré sú štandardom liečby v prvej línii liečby. Existuje preto riziko, že pacienti v klinickej praxi budú mať inú odpoveď na liečbu ako bola pozorovaná v štúdiu.

- **V kontexte kvality života, liečba OLAP viedla k významnému zlepšeniu priemerného celkového zdravotného stavu pacientov liečených OLAP** (rozdiel v skóre: 7,5 bodu (95% CI: 2,5 – 12,4); p = 0,004) **a zároveň predĺžila čas do zhoršenia celkového zdravotného stavu pacientov** (HR = 0,44; 95 % CI, 0,25 až 0,77; p = 0,004) **voči ŠT.**
- **Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá**, väčšina nežiaducich udalostí mala charakter miernej alebo strednej závažnosti (CTCAE stupňa 1 alebo 2), ktoré si nevyžadovali ukončenie liečby.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **OLAP je nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. pri požadovanej výške úhrady [] € za balenie, ktorá zodpovedá zľave vo výške [] % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárnii vo výške 2 520,22 €.**
- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol OLAP voči ŠT ICUR vo výške [] €/QALY, pričom prahová hodnota bola 60 622 €/QALY. DR predložil model s nastaveniami, ktoré boli v súlade s Hodnotením NIHO č. 30. V predložennom základnom scenári sme neidentifikovali ďalšie nedostatky. OLAP dosahuje klinický prínos voči komparátoru ŠT + [] QALY.
- **Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú.** To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri nákladovo efektívnej úhrade ([] €) nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu. Neistota vyplýva najmä zo slabého klinického dôkazu o účinnosti OLAP zo štúdie OlympiAD a nezpracovania najnovších dát zo štúdie OlympiAD do modelu.

Dopad na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu z VZP za liek Lynparza v tretí rok vo výške [] mil. € a čistý dopad vo výške [] mil. €. Odhadované dopady na rozpočet sa týkajú iba liečby dospelých pacientov s metastatickým, HER2 negatívnym karcinómom prsníka s gBRCAm bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC, ktorí nie sú vhodní na liečbu karboplatinou. Odhady sú spojené s vysokou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov a vývoja penetrácie lieku Lynparza.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie

prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

História hodnotenia

NIHO v minulosti hodnotil liečivo olaparib (Lynparza) v predmetnej indikácii v Hodnotení NIHO č. 30C. Hodnotenie bolo zverejnené 5.6.2023 (ID konania: 27047). Ministerstvo zdravotníctva 15.11.2023 v prvostupňovom rozhodnutí rozhodlo o nerozšírení indikačného obmedzenia. Toto rozhodnutie bolo potvrdené druhostupňovým rozhodnutím 15.12.2023.

Držiteľ registrácie podal 31.1.2024 novú žiadosť o kategorizáciu v predmetnej indikácii (ID konania: 31568), ktorá do veľkej miery vychádzala z nastavení preferovaných v NIHO hodnotení č.30C.

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	31.01.2024
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	12.03.2024 ¹
Zverejnenie projektového protokolu	23.05.2024
Prerušenie konania č. 1	13.04.2024 – 10.05.2024 (Dňa 12.04.2024 bola zverejnená výzva na opravu č. 1 na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 10.05.2024)
Prerušenie konania č. 2	17.07.2024 – 15.08.2024 (Dňa 16.07.2024 bola zverejnená výzva na opravu č. 2 na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 15.08.2023)
Vydanie odporúčania	12.09.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	126 dní

¹ Dňa 07.03.2024 bola v zmysle ustanovenia podľa § 75 ods. 8 zákona č. 363/2011 Z. z. na kategorizačnom portáli zverejnená Výzva na doplnenie žiadosti. DR požadované doplnil 11.03.2024. Podľa § 75 ods. 8 zákona bol aktualizovaný termín rozhodného začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva olaparib (liek Lynparza) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s laBC alebo mBC, HER2- 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)?

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zhubný nádor prsníka. • MKCH-10²: C50. <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 (HR) 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"> • Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov s výkonnostným stavom 0-1 podľa ECOG, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé alebo metastázujúce ochorenie. Pacienti v (neo)adjuvantnom režime, ktorý predchádzal progresii do súčasného štádia mali byť liečení antracyklínom a taxánom, ak takáto liečba bola pre pacientov vhodná. U pacientov s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) by mala byť zaznamenaná aj progresia počas alebo po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe, alebo by mala byť u nich endokrinná liečba považovaná za nevhodnú. Liečba olaparibom je hradená do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ). <p>MeSH³: Breast Neoplasms</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Olaparib (OLAP)</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.

	<ul style="list-style-type: none"> • OLAP 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. • DR žiada o kategorizáciu liečiva v monoterapii. <p>MeSH: olaparib</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Chemoterapeutický režim, konkrétne liečivá:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karboplatina je antineoplastické cytotoxické činidlo. Odporúčaná jednorazová dávka v monoterapii predtým neliečených dospelých pacientov je 400mg/m². • 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/m² dvakrát denne počas 14 dní, nasledovaných 7 dňami bez lieku (t.j. 21-dňový cyklus). • Vinorelbín je polosyntetický derivát vinka alkaloidov, ktorý pôsobí ako inhibítor mikrotubulov, a tým bráni rozmnožovaniu nádorových buniek. Odporúčaná dávka pri intravenózne aplikácii je 30 mg/m² jedenkrát týždenne. <p>Inhibítory cyklín-dependentných kináz 4 a 6 (CDK4/6) v kombinácii s endokrinnou terapiou:</p> <p>Inhibítory CDK4/6 majú redukovať bunkovú proliferáciu (bujnenie) blokovaním CDK4/6. Konkrétne liečivá:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociklib je indikovaný v kombinácii s inhibítorom aromatáz alebo s fulvestrantom u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu. Odporúčané dávkovanie palbociklibu je 125 mg p.o. jedenkrát denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby. • Ribociklib je indikovaný v kombinácii s inhibítorom aromatázy alebo fulvestrantom. Odporúčané dávkovanie je 600 mg p.o. jedenkrát denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby. • Abemaciklib je indikovaný v kombinácii s endokrinnou terapiou. Odporúčané dávkovanie je 150 mg p.o. dvakrát denne. <p>Inhibítory CDK4/6 sú indikované na liečbu v kombinácii s endokrinnou terapiou. U pre- a perimenopauzálnych žien sa musí endokrinná liečba kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (z angl. Luteinizing Hormone-releasing Hormone, LHRH). Patria sem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibítory aromatázy znižujú hladiny cirkulujúceho estrogénu. Patria k nim liečivá anastrozol, exemestán a letrozol. • Fulvestrant kompetitívne blokuje estrogénový receptor (ER) a mal by znižovať hladiny ER. • Gosereleín je analóg LHRH a by mali inhibovať vylučovanie luteinizačného hormónu (LH) čo by malo viesť k zníženiu estradiolu.

	<p>Cielená liečba v kombinácii s hormonálnou liečbou:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Everolimus má inhibovať rast a proliferáciu nádorových buniek. Everolimus je indikovaný v kombinácii s exemestánom u postmenopauzálnych žien po recidíve alebo progresii ochorenia po liečbe nesteroidným inhibítorom aromatázy. Odporúčané dávkovanie je 10 mg p.o. jedenkrát denne. <p>MeSH: Capecitabine, Gemcitabine, Vinorelbine, Eribulin, Carboplatin, Palbociklib, Ribociklib, Abemaciclib, Aromatase Inhibitors, Fulvestrant, Everolimus</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) • ORR (z angl. objective response rate; miera objektívnej odpovede) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti 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> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</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, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu ⁵

⁴ [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.

⁵ 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.

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, NCCN a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.
- Hodnotenie NIHO č. 30C [1].

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (SÚKL, IQWiG)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.
- Hodnotenie NIHO č. 30C [1].

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (SÚKL).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.
- Hodnotenie NIHO č. 30C [1].

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.
- Hodnotenie NIHO č. 30C [1].

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 zamerat' 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 klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

NIHO v minulosti hodnotil liek Lynparza (liečivo olaparib) v predmetnej indikácii v Hodnotení NIHO č. 30C [1]. Hodnotenie bolo zverejnené 5.6.2023. Nakoľko sa nová žiadosť líši od predchádzajúceho hodnotenia iba v niektorých častiach, Hodnotenie NIHO č. 30C bolo podkladom pre nové hodnotenie. Aktualizovali sa zmeny a nové informácie od držiteľa registrácie predložené v novej žiadosti. Pre aktuálnosť informácií bol vykonaný ďalší prehľad publikovaných štúdií a zahraničných hodnotení.

Dňa 23.5.2024 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od IQWiG ako v Hodnotení NIHO č. 30.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 23.5.2024 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 jednou hodnotiteľkou (VD) a kontrolované dvomi vedúcimi príslušných častí (MP, DK). Hodnotenie kvality klinickej štúdie bolo prebrané z IQWiG.

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 23.5.2024.

V rámci zapojenia odborníkov bola (21.5.2024) oslovená klinická odborníčka, ktorá poskytla Vstup do Hodnotenia NIHO č. 30C. Kontakt na odborníčku sme v minulosti získali od zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti. Vstup do hodnotenia poskytol jeden klinický odborník. Celé znenie vstupu je uvedené v časti Prílohy.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 21.2.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 3 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, NIE RAKOVINE). Do hodnotenia sa zapojila pacientska organizácia OZ Amazonky. Pacientsku organizáciu sme dňa 21.5.2024 oslovili opäť, aby aktualizovala svoj predchádzajúci Vstup v prípade nových informácií. Celé znenie vstupu je uvedené v časti Prílohy.

Vysvetlenie ku používaniu začernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné

informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ SR. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

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

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 € je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc € za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

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

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime 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, 3]

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 [4].

BC je zhubný karcinóm, ktorý vzniká z buniek prsníka, ktoré začali abnormálne rásť a rozmnožili sa, aby sformovali hrčku alebo nádor. Karcinóm postihuje hlavne bunky v duktoch (mliekovody smerujúce k bradavke) alebo v lobuloch (žliazky produkujúce materské mlieko).

Rast nádoru môže byť stimulovaný nadmernou expresiou receptorov, ktoré zachytávajú hormóny estrogén (ER; estrogénový receptor) a progesterón (PR; progesterónový receptor) alebo HER2 proteín (human epidermal growth factor receptor 2), ktorý sa podieľa na raste rakovinových buniek. HER2-negatívny (HER2-) je podtyp BC charakteristický rakovinovými bunkami, ktoré majú na svojom povrchu malé množstvo alebo žiadny HER2 proteín. V dôsledku malého množstva proteínu HER2 tieto bunky môžu rásť pomalšie a je menej pravdepodobné, že sa vrátia alebo sa rozšíria do iných častí tela ako rakovinové bunky, ktoré majú na svojom povrchu veľké množstvo HER2 [5].

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

Najrozšírenejším podtypom je práve **luminálny podtyp A** (72,6 %), nasleduje **TNBC** (11,3 %) a **luminálny podtyp B** (11,2 %) [6]. Prevažná väčšina všetkých BC, 70-80% je HR+ BC [7]. TNBC je signifikantne agresívnejší ako iné molekulárne podtypy.

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

Pokročilý karcinóm prsníka (advanced breast cancer, aBC) zahŕňa lokálne pokročilý karcinóm prsníka (locally advanced breast cancer, laBC) s neoperovateľným nádorom (neresekovateľný laBC) a metastatický karcinóm prsníka (metastatic breast cancer, mBC). ABC je neyliečiteľné ochorenie, ale chronicky liečiteľné s mediánom celkového prežívania (overall survival, OS) približne 3 roky [8]. Pri laBC je 5-ročné prežívanie pacientiek 86,1 %, pri

metastatickom BC (IV. štádium) je 5-ročné prežívanie iba 30 % [9]. Takmer vždy je hlavnou príčinou úmrtia metastatický rozsev. De novo metastatická choroba a rekurentná metastatická choroba sa môžu líšiť biologicky. Rekurentné ochorenie býva zvyčajne agresívnejšie a ťažšie liečebne ovplyvniteľné. Predmetom tohto hodnotenia je aBC alebo mBC s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2-negatívny, ktorý môže byť HR+ alebo HR- (TNBC).

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [2, 3]

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

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

Rizikové sú aj reprodukčné faktory ako neskorá menopauza a prvé tehotenstvo v neskoršom veku (>35 rokov). Medzi ďalšie faktory patrí vysoká postava, benígne ochorenie prsníku, denzné tkanivo prsníku, vyššia hladina endogénnych estrogénov, hormonálna terapia, obezita u žien po menopauze, zvýšená konzumácia alkoholu, a fajčenie. Medzi protektívne faktory sa zaraďujú fyzická aktivita, kojenie, rodičovstvo, či regulácia hmotnosti v menopauze [10].

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200)

Karcinóm prsníka je charakterizovaný viacerými symptómami, avšak prvým nápadným príznakom je zvyčajne hrčka alebo lokálne zhrubnutie tkaniva v prsníku [11]. Ďalšie symptómy pacientov s karcinómom prsníka sú [3]:

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

ABC v poslednom štádiu najčastejšie metastázuje do kostí, pľúc, mozgu a pečene. Príznaky metastatického BC môžu byť veľmi odlišné v závislosti od lokalizácie metastáz. Medzi možné prejavy metastatického ochorenia patrí [12]:

- bolesť chrbta, kostí alebo kĺbov, ktorá neustupuje
- ťažkosti s močením
- necitlivosť alebo slabosť kdekoľvek v tele
- neustály suchý kašeľ
- dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním
- bolesť na hrudníku
- strata chuti do jedla
- nadúvanie, bolesť alebo citlivosť brucha
- neustála nevoľnosť, vracanie alebo úbytok hmotnosti
- žltacka
- silné bolesti hlavy
- problémy so zrakom (rozmazané videnie, dvojité videnie, strata zraku)
- záchvaty
- strata rovnováhy
- zmätenosť

Onkologická diagnóza a jej manažment vždy predstavuje enormnú nielen fyzickú, ale aj psychickú záťaž na pacienta a jeho blízkych. Kvalitu života onkologických pacientov jednoznačne ovplyvňuje strach zo smrti alebo relapsu

ochorenia. Navyše, pri pacientkach trpiacich karcinómom prsníka je špecifickým následkom liečby strata alebo deformácia prsníka, symbolu ženskosti, ktorá má výrazný dopad na sebavedomie ženy z dôvodu osobného pocitu zníženej fyzickej príťažlivosti, čo následne môže ovplyvniť nadväzovanie známostí, či sexuálny život. S pocitom menejcennosti a neustálym strachom sa potom spája vyvinutie depresie, úzkosti, poruchy spánku, či znížený apetít [13].

OZ Amazonky uviedlo, že mnohé pacientky s BRCA mutáciami ochorejú v mladom veku často aj pred 30. rokom života. Pacientkam sa po diagnostikovaní väčšinou zmenil život od základov. Mnohé pacientky majú potrebu vyhľadať odborníka v oblasti duševného zdravia, v sociálnej oblasti, fyzioterapeutov a špecialistov, ktorí riešia následky vedľajších účinkov liečby. Väčšina pacientok udáva dlhodobú únavu. Niektoré pacientky sú dlhodobo PN, na invalidnom dôchodku, iné pracujú na skrátenej úväzok. Ochorenie má značný dopad na rodinu pacientky.

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [10, 14, 15]

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

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

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

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

Ďalšie terapeuticky relevantné biomarkery, ktoré sa majú hodnotiť ako súčasť rutínnej klinickej praxe, zahŕňajú: stav zárodočnej BRCA1/2 mutácie (gBRCAm) v HER2-negatívnom mBC, PD-L1 stav pri TNBC a fosfatidylinozitol-4,5-bisfosfát 3-kinázová katalytická podjednotka alfa (PIK3CA) v ER/PgR-positívnom, HER2-negatívnom mBC. Genómový profil a ďalšie diagnostické testy [napr. na nádorovom tkanive alebo cirkulujúcej nádorovej DNA (ctDNA)] by sa mali vykonávať ako súčasť bežnej klinickej praxe len vtedy, ak výsledok zmení liečebný prístup podľa stupnice ESCAT, alebo ak má pacient prístup k príslušným klinickým skúškam.

Pri mBC sa podľa odporúčaní ESMO vykonáva aj zobrazovacie vyšetrenie určujúce rozsah ochorenia (metastáz), ktoré zahŕňa počítačovú tomografiu (CT) hrudníka a brucha a kostnú scintigrafiu. U symptomatických pacientov by sa malo vždy vykonať zobrazovanie mozgu, najlepšie pomocou MRI pre potvrdenie prítomnosti metastáz. Toto vyšetrenie nie je potrebné vykonávať u všetkých asymptomatických pacientov pri počiatočnej diagnóze mBC alebo počas monitorovania ochorenia [15].

Podľa OZ Amazonky pacientky absolvujú gynekologické vyšetrenie, ultrazvuk, mamografiu, MRI, biopsiu, CT, niekedy PET/CT, vyšetrenie odborným lekárom – mamológom, onkológom a genetikom. Dĺžka od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy je rôzna v závislosti od toho ako rýchlo sa pacientka snaží problém riešiť, aká je pacientka uvedomelá, ako aj od možných voľných termínov a lokality kde pacientka na Slovensku žije. Vo väčších mestách, kde sú špecializované onkologické zariadenia a pacientky sú vzdelanejšie a uvedomejšie je to

väčšinou rýchlejšie. Doba sa pohybuje od 1 mesiaca po niekoľko mesiacov až roky. Pri potvrdení germinatívnych mutácií BRCA 1 alebo BRCA2 genetické vyšetrenie trvá od niekoľkých týždňov až po niekoľko mesiacov.

OZ Amazonky uviedlo príklad diagnostiky pacientok: najprv absolvujú sonografiu, následne mamografiu a biopsiu, po čom im diagnostikujú typ karcinómu prsníka.

Liečba pacienta (A0025)

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

Faktory ovplyvňujúce výber liečby u pacientov s aBC sú expresia HR a HER2, ďalej je to prítomnosť zárodočných mutácií BRCA, prítomnosť mutácie PIK3CA v HR+ aBC a expresia PD-L1 v TNBC. Do úvahy sa berú predchádzajúce terapie a ich toxicita, prežívanie bez prejavov ochorenia (angl. disease-free survival, DFS), nádorová záťaž (definovaná ako počet a lokalizácia metastáz), biologický vek, výkonnostný stav, komorbidity (vrátane orgánových dysfunkcií), menopauzálny status (pre endokrinnú terapiu), potreba rýchlej kontroly choroby/symptómov, sociálno-ekonomické a psychologické faktory, dostupné terapie v krajine pacienta a preferencie pacienta [16]. Na tomto odporúčaní sa zhodlo 95 % odborníkov v rámci 5. medzinárodnej konferencie o konsenze v liečbe pokročilého karcinómu prsníka (The 5th International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer, ABC5) [17]. ESMO odporúčania pre liečbu pacientok s HR+/HER2- aBC a TBNC sú znázornené na obrázkoch nižšie (Obrázok 1 a Obrázok 2)

Medzinárodné odporúčania

ESMO (2021) [15], NCCN (4.2023) odporúča [18]:

- Systémová (cytostatická) liečba

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

HR+/HER2- ABC pacienti (Obrázok 1):

- Podľa odporúčaní ESMO je inhibítor cyklín-dependentných kináz 4 a 6 (CDK4/6) v kombinácii s ET štandardnou terapiou prvej línie pre pacientov s ER-pozitívnym, HER2-negatívnym mBC. Pacienti pred- resp. v perimenopauze by mali absolvovať aj terapiu na potlačenie funkcie vaječníkov (angl. ovarian function suppression, OFS). Medzi CDK4/6 inhibítory patria liečivá palbociklib (liek Ibrance), ribociklib (liek Kisqali), abemaciklib (liek Verzenio). Odporúčanou ET sú inhibítory aromatázy (AI). U pacientov, ktorí potrebovali prvoliniovú ChT kvôli hroziacemu zlyhaniu orgánov alebo ktorí nemali prístup k inhibítoru CDK4/6 v rámci prvej línie, je klinicky prijateľné použiť ET plus inhibítor CDK4/6 ako následnú liečbu v prípade progresie ochorenia.
- Výber liečby v druhej línii liečby (ChT verus ďalšia ET) by mal byť založený na agresivite ochorenia, rozsahu a funkcii orgánov a mal by sa zväžiť súvisiaci profil toxicity. Aspoň dve línie ET sú preferované pred nasadením ChT. U pacientov s hroziacim zlyhaním orgánov je preferovanou možnosťou ChT pred ET. U pacientov s nádormi, ktoré sú endokrinne rezistentné, je potrebné zväžiť ChT. V druhej línii liečby by sa mala zväžiť u pacientov so zárodočnými patogénnymi mutáciami BRCA1/2 monoterapia inhibítorom PARP (olaparib alebo talazoparib).
- V tretej a ďalších líniiach by sa mala brať do úvahy citlivosť na predchádzajúcu liečbu, čas do progresie, stav gBRCAm, biológia nádoru a mechanizmy rezistencie, ktoré mohli vzniknúť počas predchádzajúcich ošetrení. U pacientov považovaných za endokrinne senzitívnych sa môže pokračovať s ET s liečivami, ktoré sa predtým nepoužívali pri liečbe mBC. U pacientov považovaných za endokrinne rezistentných, kde už boli použité alebo vylúčené cielené liečivá z dôvodu nedostatku terapeuticky relevantných molekulárnych zmien, by sa mala zväžiť ChT. Sekvenčná mono-ChT je všeobecne preferovaná pred kombinovanými stratégiami, pričom odporúčané sú antracyklíny, taxány, kapecitabín, eribulín, vinorelbín u pred tým neliečených pacientov. U pacientov pred tým predliečených antracyklínom, taxánom sa odporúča

kapecitabín, eribulín, vinorelbín, platina. ChT má vo všeobecnosti pokračovať až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity (okrem antracyklínov, kde je potrebné vziať do úvahy kumulatívny limit). Podľa súčasných ESMO odporúčaní však optimálna postupnosť terapie pri mBC nebola stanovená a dostupné možnosti by sa mali prediskutovať s pacientom [15, 17].

Podľa odporúčaní NCCN, v prípade, že má pacient viscerálnu krízu alebo je endokrinne refraktérny a je u neho prítomná zárodočná mutácia BRCA1/2, je odporúčaný buď olaparib alebo talazoparib.

TNBC (HR-/HER2- ABC) pacienti (Obrázok 2):

- Pre väčšinu TNBC zostáva ChT štandardnou liečbou. Chýbajú však špecifické údaje týkajúce sa mTNBC (metastatický TNBC) pacientov liečených historickými, ale stále relevantnými ChT. V rámci optimalizácie riadenia liečby pacienta s TNBC sa v prvom rade stanovuje pozitivita nádoru pre PD-L1 a gBRCAm biomarkery.
- V prvej línii sa u pacientov s potvrdenou gBRCA1/2, ktorí sú PD-L1 negatívny, sú preferované možnosti olaparib alebo talazoparib alebo sekvenčná ChT, pričom sa preferuje ChT karboplatinou v monoterapii alebo v kombinácii s taxánom. U pacientov, ktorí sú PD-L1 pozitívny sa odporúča kombinácia imunoterapie s ChT (napr. atezolizumab (liek Tecentriq) + nab-paklitaxel, pembrolizumabom (PEM, liek Keytruda) + paklitaxel/nab-paklitaxel/karboplatina-gemcitabín).
- Po progresii na antracyklínoch a taxánoch sa odporúča sacituzumab govitecan (liek Trodelvy). Považuje sa za preferovanú možnosť liečby po antracyklínoch a taxánoch, najmä ak pacienti dostávali aj karboplatinu a kapecitabín v adjuvantnom nastavení a ak nie sú dostupné žiadne terapeutické markery, ako je gBRCAm.
- Po progresii na sacituzumabe sa všetky odporúčania ChT pre HER2-negatívne ochorenie vzťahujú aj na TNBC, ako je eribulín, kapecitabín a vinorelbín. Monoterapia imunoterapiou v neskorších líniiach sa neodporúča. Liečba PEM sa odporúča u pacientov s pozitívnymi nádormi pre PD-L1, ak neboli liečení imunoterapiou v predchádzajúcej línii alebo nemajú prístup ku klinickej štúdií.

NCCN odporúča PEM v kombinácii s chemoterapiou (paklitaxel naviazaný na albumín, paklitaxel alebo gemcitabín a karboplatina) v prvej línii pre nádory s PD-L1 CPS ≥ 10 , bez ohľadu na zárodočný stav mutácie BRCA1/2. U pacientov s PD-L1 CPS < 10 a zárodočnými mutáciami BRCA1/2 NCCN odporúča liečbu PARP inhibítorom ako olaparib alebo talazoparib, alebo platinovou látkou (karboplatina alebo cisplatina).

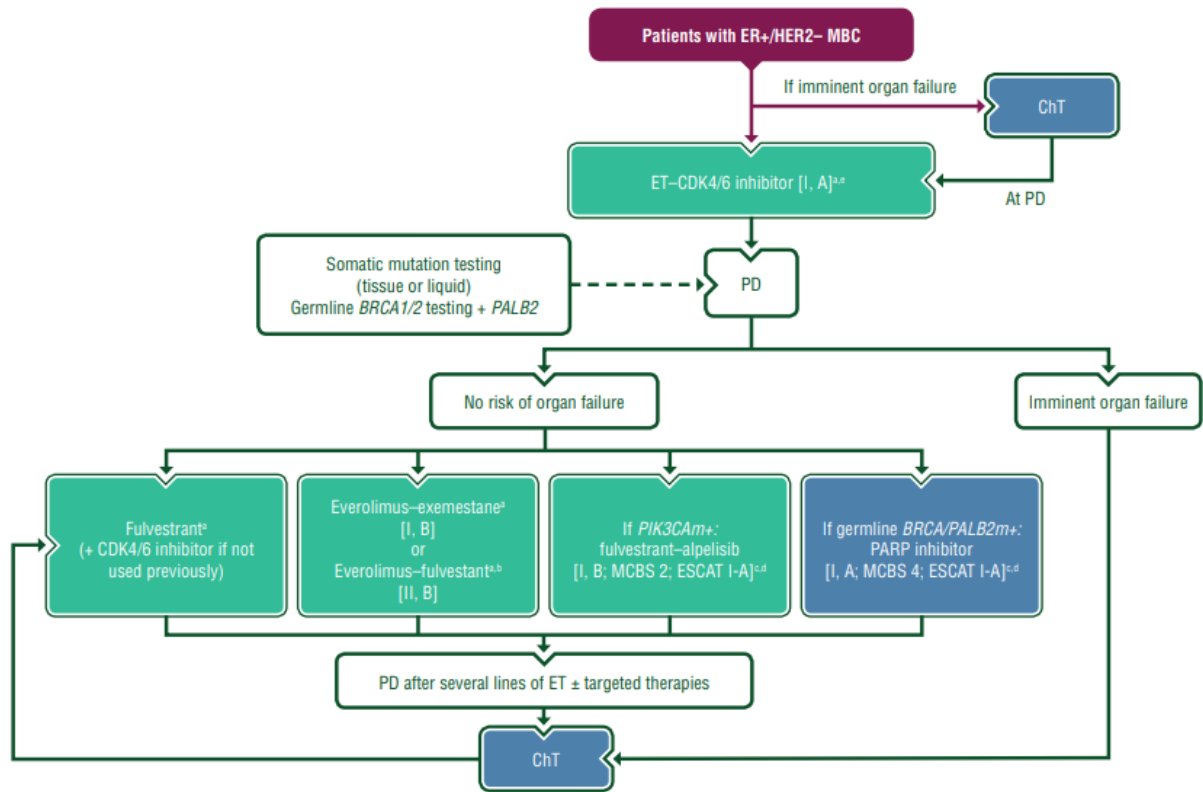
Podľa NCCN, ak má pacient zárodočnú mutáciu BRCA1/2 a nedostal liečbu inhibítorom PARP v prvej línii pre mBC, môže sa podať v druhej línii.

- Cielená (biologická) liečba

HR+/HER2- aBC pacienti: Podľa ESO-ESMO z roku 2021 odporúčaní pre liečbu HR+, HER2- ABC bola preferovanou iniciálnou možnosťou liečby sekvencia endokrinnej terapie samostatne alebo v kombinácii s cieľovou terapiou, a to aj v prípade viscerálneho ochorenia, ak nedôjde k viscerálnej kríze. Ak u týchto pacientok bola následne potvrdená zárodočná mutácia BRCA1/2 sú odporúčanou liečbou u tohto typu pacientok ako podľa Európskych (ESMO [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT score: I-A]) [15], tak aj amerických onkologických odporúčaní (NCCN) PARP inhibítory (olaparib a talazoparib) [18].

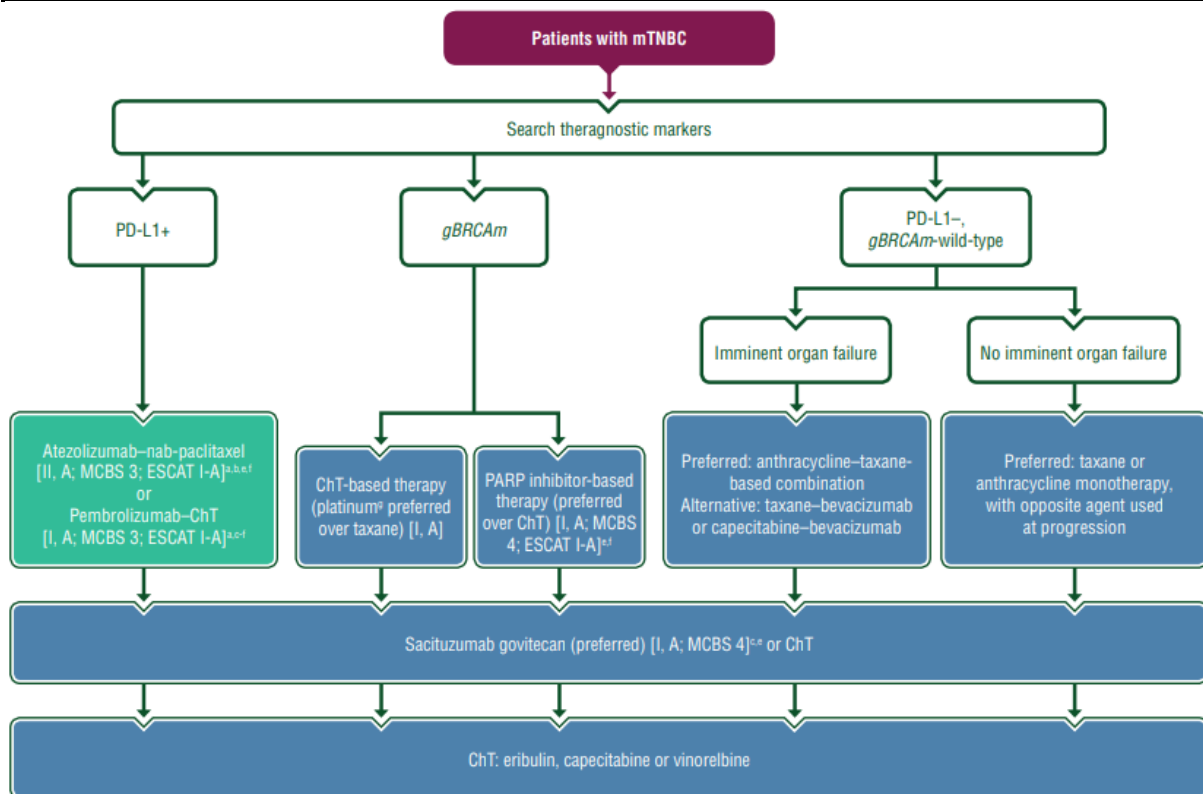
TNBC (HR-/HER2- aBC) pacienti: V rámci ESMO odporúčaní sa skoro 80 % odborníkov zhodlo na doporučení používania PARP inhibítorov (olaparib a talazoparib) u pacientov s potvrdenou zárodočnou mutáciou BRCA1/2, ktorí mali diagnostikovaný TNBC, ako aj u pacientov po predchádzajúcej liečbe antracyklínmi a taxánmi, ktorí boli rezistentní voči hormonálnej terapii [15].

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



Zdroj: [15]

Obrázok 2: Schematicky znázornená liečba TNBC podľa súčasných odporúčaní ESMO



Zdroj: [15]

Klinická prax na Slovensku

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

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

Odborník A sa vyjadril, že na SR neexistujú národné štandardné postupy na liečbu pacientov s mBC a v súčasnosti sa preto aplikujú smernice (guideliny) ESMO a NCCN. V súčasnosti sa v SR v bežnej klinickej praxi ako intervencia používajú predovšetkým viaceré režimy chemoterapie, imunoterapia zriedka. Odborník A uvádza v 1. línii mBC predovšetkým chemoterapiu v zastúpení: 40 % karboplatina, 30 % kapecitabín 30 % antracyklíny alebo taxány. Najčastejšie sa indikuje karboplatina. Liečba by mala pozostávať zo sekvenčnej monoterapie, preto následne volia liečbu kapecitabínom alebo vinorelbínom. Odborník A uviedol, že vinorelbín v 1. línii liečby väčšinou nepodáva. Podľa odborníka liečba závisí aj od lokality metastáz, napríklad, pri metastázach centrálnej nervovej sústavy (CNS) odborník preferuje nasadiť liečbu kapecitabínom.

Podľa OZ Amazonky pacienti chodia na vyšetrenia ku klinickému onkológovi, každé 3 mesiace po liečbe, neskôr každých 6 mesiacov, neskôr každý rok v závislosti od typu nádoru. Počas metastatického štádia chodia pacienti na kontroly väčšinou keď sa podáva liečba. Na rádiodiagnostické vyšetrenie pacienti chodia tiež rôzne od každých 3 mesiacoch po každý rok a aj viac. V prípade mBC s gBRCAm liek Lynparza predstavuje podľa OZ vhodnú liečbu keďže sa cielene zameriava na gBRCAm a pacientom zabezpečí lepšiu kvalitu života s menšími toxicitami ako chemoterapia, ktorá má množstvo vedľajších účinkov.

OZ uviedlo, že počas liečby chemoterapiou pacientky mávajú nežiaduce účinky ako leukopénia, trombopénia, neutropénia, žalúdočné problémy, únavu, bolesti kĺbov, svalov, znížený apetít, slabosť, celkovo zhoršená kvalita života, chemo-mozog (zahmlenie mozgu) a depresiu.

OZ uviedlo ako príklad pacientku, ktorá bola liečená od roku 2017. Po diagnóze HER2- BC absolvovala operáciu, o mesiac jej potvrdili gBRCA2m a začala liečbu ChT – 3 cykly FEC (floruracil, epirubicín, cyklofosamid), 12 cyklov paklitaxelu, následne absolvovala rádioterapiu a liečbu tamoxifénom. O pol roka podstúpila preventívnu hysterektómiu. O 3 roky mala relaps ochorenia, bola jej nasadená ChT karboplatinou s paklitaxelom (6 cyklov). O pár mesiacov začala liečbu fluvestrantom. O rok a pol mala relaps ochorenia, po ktorom sa liečila olaparibom.

3.2. Opis a vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Nemecku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie (B0001)

Olaparib [2, 19]

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

Na Slovensku DR požaduje o rozšírenie indikačného obmedzenia pre silu tabliet 150 mg (balenie 56x150 mg).

Podľa SPC je odporúčaná dávka Lynparzy v monoterapii 300 mg (2x 150 mg tableta) užívaných 2x denne. Na zníženie dávky je potrebná 100 mg tableta, ktorá nie je na Slovensku kategorizovaná, ani DR nežiada o jej kategorizáciu. OLAP sa má v predmetnej indikácii užívať do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity.

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [20]

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 (germinatívnou a/alebo somatickou), ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na chemoterapiu na báze platiny.“

Neskôr bola indikácia rozšírená o ďalšie a to:

- **Karcinóm ovárií:**
 - Lynparza je indikovaná ako monoterapia na udržiavaciu liečbu pokročilého (FIGO štádiá III a IV) epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, s mutáciou BRCA1/2 (germinatívnou 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 štádiá 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 platínou v rámci chemoterapeutického režimu prvej línie.
- **Karcinóm prostaty** – Lynparza je indikovaná ako monoterapia na liečbu metastatického, kastračne rezistentného karcinómu prostaty s mutáciami BRCA1/2 (germinatívnymi a/alebo somatickými) u dospelých pacientov, ktorých došlo k progresii ochorenia po predchádzajúcej terapii zahŕňajúcej novú hormonálnu liečbu.

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

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [2]

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 v monoterapii na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov s výkonnostným stavom 0-1 podľa ECOG, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé alebo metastázujúce ochorenie.“

Pacienti v (neo)adjuvantnom režime, ktorý predchádzal progresii do súčasného štádia mali byť liečení antracyklínom a taxánom, ak takáto liečba bola pre pacientov vhodná. U pacientov s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) by mala byť zaznamenaná aj progresia počas alebo po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe, alebo by mala byť u nich endokrinná liečba považovaná za nevhodnú.

Liečba olaparibom je hradená do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: onkológ (ONK)“

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

Vo výzve na doplnenie č. 2 sme vyzvali DR, aby doplnil porovnanie OLAP s inhibítormi CDK4/6 (liečivá palbociklib, ribociklib, abemaciklib) ako relevantnými komparátormi vzhľadom na požadovanú indikáciu. DR v odpovedi na výzvu porovnanie nedoplnil, zdôvodnil to však tým, že liečba olaparibom bude nasledovať po liečbe CDK4/6 inhibítormi v prvej línii HR+/HER2- mBC. Vzhľadom na fakt, že navrhované indikačné obmedzenie (IO) neodráža tento predpoklad, navrhujeme upraviť IO podľa nižšie uvedeného znenia.

Vo výzve na doplnenie č. 2 sme vyzvali DR, aby doplnil aj porovnanie OLAP s karboplatinou ako relevantným komparátorom vzhľadom na požadovanú indikáciu. DR v odpovedi na výzvu doplnil iba model, v ktorom predpokladá rovnakú účinnosť karboplatiny a chemoterapeutického mixu zloženého z kapecitabínu a vinorelbínu. Predpoklad sme v hodnotení klinického prínosu v časti 4.1 neakceptovali. Klinický prínos OLAP voči karboplatine tak nebol preukázaný. Upravili sme preto znenie IO tak, aby OLAP mohol byť liečebnou možnosťou iba u pacientov, ktorí nie sú vhodní na liečbu karboplatinou. Podobný postup bol zvolený v Česku, kde OLAP je indikovaný iba pre pacientov s TNBC, ktorí nie sú vhodní na liečbu platinovým režimom [21].

Upravené znenie zohľadňuje hodnotenie klinickej účinnosti olaparibu v časti 4.

Upravené znenie IO:

*„Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na liečbu ~~lokálne pokročilého alebo~~ metastatického karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov s výkonnostným stavom 0-1 podľa ECOG, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre ~~lokálne pokročilé alebo~~ metastázujúce ochorenie. Pacienti v (neo)adjuvantnom režime, ktorý predchádzal progresii do súčasného štádia, mali byť liečení antracyklínom a taxánom, ak takáto liečba bola pre pacientov vhodná. U pacientov s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) by ~~sa mala liečba považovať za vhodnú, ak už nie je vhodná liečba endokrinnou terapiou v monoterapii alebo v kombinácii s CDK4/6 inhibítormi~~ byť zaznamenaná aj progresia počas alebo po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe, alebo by mala byť u nich je endokrinná liečba považovaná za nevhodnú. **Liečba je hradená, ak pacienti nie sú vhodní na liečbu platinovým režimom.***

Liečba olaparibom je hradená do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: onkológ (ONK)“

3.2.4. Komparátory (B0001)

V hodnotenej indikácii považujeme za relevantný komparátor:

- chemoterapeutický režim - liečivá karboplatina, kapecitabín a vinorelbín;
- everolimus + exemestán.

Chemoterapie

Karboplatina [22] je platinový derivát, ktorá má vytvárať pevné spojenia medzi dvoma reťazcami DNA alebo s ďalšou molekulou DNA, čo znemožňuje bunkové delenie. Odporúčaná jednorazová dávka predtým neliečených dospelých pacientov je s normálnou funkciou obličiek je 400mg/m² intravenózne po dobu šiestich trojtýždňových cykloch.

Kapecitabín [23] je nádorovo selektívny fluórpyrimidínkarbamát, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných antimetabolity. Kapecitabín je liečivo, ktoré je v organizme metabolizované na aktívny metabolit 5-fluóruuracil. Protinádorový účinok má vychádzať z inhibície schopnosti bunky produkovať alebo opravovať DNA, čím sa bunka stáva neschopnou replikácie alebo opravy a v konečnom dôsledku spôsobuje programovanú bunkovú smrť (apoptózu).

Kapecitabín je na Slovensku kategorizovaný v p. o. forme v dávke 500 mg [24]. Kapecitabín je podľa SPC indikovaný na liečbu karcinómu prsníka v monoterapii po zlyhaní taxánov a antracyklínov alebo u pacientov, u ktorých nie je indikovaná ďalšia liečba antracyklínom alebo v kombinácii docetaxelom po zlyhaní cytotoxickej chemoterapie a predchádzajúcou terapiou a s antracyklínom.

V monoterapii je odporúčaná úvodná dávka v adjuvantnej liečbe lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka 1 250 mg/m², podávaná dvakrát denne (ráno a večer; t.j. celková denná dávka je 2 500 mg/m²) počas 14 dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby [25].

Vinorelbín [26] je antineoplastický liek zo skupiny alkaloidov z rodu Vinca, ktorý blokuje mitózu, čo má spôsobiť smrť bunky. Vinorelbín je na Slovensku kategorizovaný v p.o. forme a i.v. forme [24]. Vinorelbín je podľa platného SPC indikovaný na liečbu karcinómu prsníka v monoterapii alebo v kombinácii s inými liečivami.

Vinorelbín má v monoterapii p.o. formou odporúčané dávkovanie pre prvé tri podania 60 mg/m² plochy povrchu tela, raz týždenne. Po treťom podaní sa odporúča zvýšiť dávku lieku na 80 mg/m² raz týždenne s výnimkou pacientov, u ktorých počet neutrofilov klesol jedenkrát na menej ako 500/mm³ alebo viac ako jedenkrát na 500 až 1 000/mm³ počas prvých troch podaní pri dávke 60 mg/m². Ani u pacientov s plochou povrchu tela (z angl. Body Surface Area, BSA) ≥ 2 m² nemá celková dávka nikdy prekročiť 120 mg týždenne pri dávke 60 mg/m² a 160 mg týždenne pri dávke 80 mg/m². Vinorelbín je indikovaný na liečbu aBC (laBC a mBC) [26].

Pri i.v. forme je odporúčané dávkovanie pri monoterapii v dávke 25 – 30 mg/m² jedenkrát týždenne. Pri kombinovanej chemoterapii sa obvykle udržiava zvyčajná dávka (25 – 30 mg/m²), frekvencia podávania sa však zníži, napr. v 1. a 5. deň každé 3 týždne alebo v 1. a 8. deň každé tri týždne podľa liečebného protokolu.

Everolimus-exemestán (EVEX) [27, 28]

Everolimus je selektívny inhibítor cicavčej cieľovej kinázy rapamycínu (z angl. Mammalian Target of Rapamycin, mTOR), čo je serín/treonínová kináza. Jej blokovaním má inhibovať rast a proliferáciu nádorových buniek. Everolimus je indikovaný na liečbu HR+ BC v kombinácii s exemestánom u postmenopauzálnych žien po recidíve alebo progresii ochorenia po liečbe nesteroidným inhibítorom aromatázy. Odporúčané dávkovanie je 10 mg p.o. jedenkrát denne.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

S komparátormi navrhnutými DR súhlasíme (kapecitabín a vinorelbín). NIHO však považuje za relevantných komparátorov tiež EVEX a karboplatinu. Zdôvodnenie výberu jednotlivých komparátorov a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Vzhľadom na navrhovanú indikáciu OLAP boli ako potencionálne komparátory brané do úvahy liečivá používané v 1. línii pre TNBC a v 1. – 2. línii pre HR+/HER2-. V 1. línii u pacientov s HR+/HER2- je odporúčaná liečba inhibítormi CDK4/6, ktorá by mala byť komparátorom OLAP. DR v odpovedi na výzvu č. 2 na doplnenie porovnania účinnosti OLAP voči inhibítorom CDK4/6 uviedol, že OLAP by v klinickej praxi nasledoval až za touto liečbou. Vzhľadom na odpoveď DR navrhujeme zmenu IO tak, aby tento fakt zohľadnila (pozri vyššie v časti 3.2.3). Inhibítory CDK4/6 po zmene IO nepovažujeme za relevantný komparátor.
- Všetky navrhované komparátory sú na Slovensku kategorizované na liečbu karcinómu prsníka. Vzhľadom na navrhovanú indikáciu liečiva OLAP považujeme tieto komparátory za relevantné.
- Navrhovaná indikácia špecifikuje použitie OLAP po liečbe antracyklínom a/alebo taxánom a v prípade HR+ BC aj po predošlej endokrinnnej liečbe, preto monoterapiu antracyklínmi, taxánmi a endokrinnou liečbou nepovažujeme za komparátorov.
- Everolimus v kombinácii s exemestánom je podľa ESMO odporúčaný v 2. línii liečby HR+/HER2- mBC a podľa dát NCZI ho v roku 2022 užívalo 132 pacientov s diagnózou BC, preto ho považujeme za relevantného komparátora [29]. Použitie kombinovaného režimu s endokrinnou terapiou považujeme za možné aj po predchádzajúcej endokrinnnej terapii v monoterapii. Odborníčka, ktorá poskytla vstup v hodnotení liečiva talazoparib v širšej indikácii potvrdila využívanie EVEX ako možný komparátor

(očakávané vydanie Hodnotenia NIHO č. 77 lieku Talzenna je v 10/2024). V Hodnotení NIHO č. 30C sme everolimus nepovažovali za relevantného komparátora (ID konania: 27047), nakoľko na základe IO sme predpokladali, že ET nebude pre týchto pacientov vhodná. Z odporúčaní Európskej onkologickej spoločnosti (ESMO) však vyplýva, u pacientov považovaných za endokrinne rezistentných sa ešte pred nasadením chemoterapie má použiť cieľená liečba v kombinácii s ET. To, že sme v minulosti túto liečebnú kombináciu neidentifikovali ako relevantného komparátora považujeme za chybu z našej strany. DR v odpovedi na výzvu na doplnenie č. 2 doplnil porovnanie s EVEX ako komparátorom (bližšie detaily v časti 4).

- Karboplatina nie je v súčasnosti kategorizovaná na liečbu BC avšak jej použitie je možné na tzv. „výnimky“. Karboplatinou bolo pri diagnóze C50 podľa NCZI v roku 2022 liečených 283 pacientov, čo považujeme za relevantné číslo [29]. Podľa konzultovanej klinickej odborníčky sa podáva u 40 % pacientov s gBRCAm mBC bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC. DR v odpovedi na výzvu na doplnenie č. 2 doplnil porovnanie s karboplatinou ako komparátorom (bližšie detaily v časti 4).

Za relevantný komparátor nepovažujeme:

Eribulín, ktorý je v SR kategorizovaný a hrađený z VZP až v 3. línii liečby mBC. Hrađená liečba sa môže indikovať iba dospelým pacientom s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka s progresiou po predchádzajúcej liečbe v najmenej v dvoch chemoterapeutických režimoch, indikovaných na pokročilé alebo metastatické ochorenie. Predchádzajúca liečba musí zahŕňať antracyklín alebo taxán a kapecitabín, s výnimkou pacientov, u ktorých boli tieto terapie kontraindikované [30, 31].

Bevacizumab v kombinácii paklitaxelom nepovažujeme za relevantného komparátora, nakoľko jeho podľa dát NCZI z roku 2022 je jeho užívanie pod 10 %. v prvej línii [29].

Sacituzumab govitegan (liek Trodelvy) nepovažujeme za relevantného komparátora, nakoľko DR podal žiadosť o kategorizáciu OLAP 31.1.2024 s doplnením potrebných dokumentov 12.3.2024 a k právoplatnému rozhodnutiu o kategorizácii lieku Trodelvy došlo 15.5.2024 (ID konania 29320).

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 ■■■ € čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti oficiálnej úhrade v ZKL. Oficiálna úhrada podľa ZKL 05/2024 za liek Lynparza balenie 56x150mg je 2 520,22 €.

Úhrada v Anglicku, Nemecku a v Českej republike:

- NICE úhradu Lynparzy v rovnakej/podobnej indikácii nehodnotil. DR nepredložil návrh na posúdenie z dôvodu, že nepredpokladá nákladovú efektívnosť liečby v predmetnej indikácii [32].
- Podľa IQWiG je klinický prínos OLAP voči ŠT stredne veľký na základe strednej kvality dôkazu v indikácii *monoterapia u dospelých pacientov so zárodočnou mutáciou BRCA1/2, ktorí majú HER2-negatívny lokálne pokročilý/metastatický karcinóm prsníka*, pre podskupinu pacientov, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé alebo metastázujúce ochorenie; t.j. pre skupinu pacientov, ktorá je predmetom tohto hodnotenia [33].
- SÚKL vydal pozitívne stanovisko na úhradu Lynparzy v rovnakej indikácii v nasledujúcom znení: „*Olaparib vo forme tabliet je hrađený v monoterapii v liečbe dospelých pacientov s diagnózou HER2-negatívneho lokálne pokročilého alebo metastázujúceho karcinómu prsníka s pozitívnou zárodočnou (germinatívnou) mutáciou BRCA1/2 a s výkonnostným stavom 0-1 podľa ECOG, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé alebo metastázujúce ochorenie. Predchádzajúca (neo)adjuvantná terapia má zahŕňať antracyklín a taxán, okrem pacientov, ktorí neboli pro túto liečbu vhodní. U pacientov, ktorí majú HR-pozitívny karcinóm prsníka, muselo zároveň dôjsť k progresii na alebo po predchádzajúcej hormonálnej terapii, alebo nie sú vhodní pre hormonálnu liečbu.*“ [34].

Na Slovensku je od 05/2021 liek Lynparza 150 mg filmom obalené tablety, zaradený v ZKL s indikačným obmedzením: „*Hrađená liečba sa môže indikovať 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 platinu. Liečba olaparibom je hrazená do progresie ochorenia. Hrazená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [2]

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

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Olaparib (OLAP) preukázal klinický prínos u pacientov, ktorí predtým neboli liečení chemoterapiou pre metastatické ochorenie voči chemoterapeutickému mixu zloženého z kapecitabínu a vinorelbínu (rameno štandardnej terapie v štúdiu OlympiAD, ŠT) a kombinácii everolimu-exemestánu (EVEX). Voči komparátoru karboplatina DR nedodal relevantné porovnanie, prínos OLAP voči karboplatine preto nebolo možné zhodnotiť. Výsledky sú spojené s neistotou vyplývajúcou zo závažných problémov externej validity štúdie OlympiAD. Zaradenie OLAP do Zoznamu kategorizovaných liekov podmieňujeme zmenou indikačného obmedzenia, ktorú diskutujeme v časti 3.2.3.

Prínos OLAP voči karboplatine a EVEX je založený na predpoklade podobnej účinnosti, aká bola pozorovaná v ramene ŠT v štúdiu OlympiAD. Predpoklad u EVEX DR podložil štúdiou BOLERO-6, kde bola dokázaná podobná účinnosť EVEX voči kapecitabínu, ktorý bol jednou z hlavných zložiek ramena ŠT. Predpoklad sme akceptovali s neistotou vzhľadom na heterogenitu pacientov medzi štúdiami BOLERO-6 a OlympiAD. Prínos OLAP voči EVEX tak považujeme za preukázaný. Predpoklad rovnakej účinnosti karboplatiny DR nepodložil klinickými dátami. Predpoklad o podobnej účinnosti karboplatiny a ramena ŠT neakceptujeme. Prínos OLAP voči karboplatine tak nebolo možné zhodnotiť.

V štúdiu OlympiAD OLAP voči ŠT preukázal prínos v OS u podskupiny pacientov, ktorí predtým neboli liečení chemoterapiou pre metastatické ochorenie s HR = 0,51; (95 % CI: 0,29 – 0,90; p = 0,02). Táto podskupina bola vopred preddefinovaná, avšak analýza podskupín bola iba exploratívna a preto je klinický účinok spojený s neistotou. Výsledky z analýzy s predĺženou dobou sledovania v ukazovateli OS ukázali menší rozdiel medzi OLAP a ŠT oproti finálnej analýze OS, napriek tomu stále preukázali významný klinický prínos liečby OLAP voči ŠT (HR = 0,55; 95 % CI: 0,33 – 0,95). OLAP voči ŠT preukázal prínos v PFS štatisticky významné zlepšenie s HR = 0,56 (95% CI: 0,34 – 0,98; p < 0,001).

Liečba OLAP viedla u celkovej populácie k významnému zlepšeniu priemerného celkového zdravotného stavu pacientov liečených OLAP (rozdiel v skóre: 7,5 bodu (95% CI: 2,5 – 12,4); p = 0,004) a zároveň predĺžila čas do zhoršenia celkového zdravotného stavu pacientov (HR = 0,44; 95 % CI, 0,25 až 0,77; p = 0,004) voči ŠT.

Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá. Väčšina nežiaducich udalostí mala charakter miernej alebo strednej závažnosti, ktoré si nevyžadovali ukončenie liečby. Medzi najzávažnejšie nežiaducich udalostí v ramene

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

Štúdia OlympiAD mala dobrú kvalitu dizajnu, avšak zahrnutá populácia v plnej miere nereflektovala požadované indikačné obmedzenie. V štúdiu boli zahrnutí iba pacienti s metastatickým ochorením, avšak požadované indikačné obmedzenie (IO) zahŕňa aj pacientov s lokálne pokročilým ochorením. Navrhujeme preto zvážiť vypustenie z IO pacientov s lokálne pokročilým BC. Upravené znenie IO je v časti 3.2.3. Štúdia OlympiAD mala závažné problémy vyplývajúce z nízkej externej validity. V porovnanom ramene chýbali v terapeutickom mixe komparátory karboplatina a EVEX, ktoré sú štandardom liečby na Slovensku. Pacienti s HR+/HER2- pred liečbou intervenciou neužívali inhibítory CDK4/6, ktoré sú štandardom liečby v prvej línii liečby. Existuje preto riziko, že pacienti v klinickej praxi budú mať inú odpoveď na liečbu ako bola pozorovaná v štúdiu. Ďalší aspekt spojený s neistotou predstavuje odvodzovanie účinnosti iba na základe analýzy podskupín, ktorá síce bola vopred definovaná ale mala iba exploratívny charakter a zároveň v predmetnej podskupine bol nízky počet pacientov.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotený ukazovateľ

Mortalita

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

Morbidity

PFS (z angl. progression-free survival) je prežívanie pacientov bez progresie, definované ako čas od randomizácie až do objektívnej rádiologickej progresie ochorenia alebo smrti. PFS bolo stanovené nezávislým hodnotiteľom (blinded independent central review, BICR) s použitím RECIST verzie 1.1. (response evaluation criteria in solid tumors, kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch). Objektívna rádiologická progresia je definovaná ako 20% nárast súčtu najdlhšieho priemeru cieľových lézií alebo merateľné zvýšenie necieľovej lézie alebo objavenie sa nových lézií [35].

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

Kvalita života

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

EORTC QLQ-30 je 30 položkový dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer), ktorý hodnotí kvalitu života na škále globálneho zdravia, subškále funkčnosti (fyzická, rolová, emocionálna, kognitívna, sociálna úroveň), škále symptómov (únava, bolesť, nevoľnosť/vracanie), položiek hodnotiacich bežné symptómy rakoviny (dyspnoe, nespavosť, strata chuti do jedla, zápcha, hnačka) a položky hodnotiacej finančný dopad choroby. Skóre QLQ-C30 dotazníka malo rozsah od 0 do

100. Pre hodnotenie globálneho zdravotného stavu a hodnotenia škály funkčnosti platilo čím vyššie skóre, tým vyššia kvalita života. Pre hodnotenie škály symptómov vyššie skóre naznačovalo väčšiu závažnosť symptómov. Za klinicky významnú zmenu sa považovalo zvýšenie alebo zníženie dosiahnutého skóre aspoň o 10 bodov.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2 (vo výkonnostnom stave ECOG 0-1), HER2 negatívneho, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre lokálne pokročilé alebo metastázujúce ochorenie, a ktorým bol podávaný OLAP a niektorý z komparátorov. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Stanoveným kritériám plne zodpovedala štúdia OlympiAD (NCT02000622), vid' Tabuľka 2. Kritériám zodpovedala aj štúdia LUCY (NCT03286842; jednoramenná, otvorená štúdia fázy IIIb, údaje z reálnej klinickej praxe), ktorá však svojím dizajnom poskytovala nižšiu kvalitu dôkazu v porovnaní so štúdiou OlympiAD. Na základe spomenutého, sme sa rozhodli do hodnotenia klinického prínosu zahrnúť iba štúdiu OlympiAD.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02000622	OlympiAD	OLAP	Štandardná terapia použitá v štúdii (TPC*)	205 : 97	12/2024 [†]

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

Zdroj: [36, 37]

[†] predpokladaný koniec štúdie

DR predpokladá, že účinnosť EVEX a karboplatiny je rovnaká ako bolo v ramene ŠT v štúdii OlympiAD (pozri výsledky v časti 4.2.3). DR v odpovedi na výzvu na doplnenie č. 2 uviedol, že predpokladá rovnakú účinnosť a bezpečnosť medzi chemoterapiami.

Popis klinickej štúdie OlympiAD [36, 37, 38]

Základná charakteristika štúdie:

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

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

Pacienti v štúdii boli stratifikovaní na základe:

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

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

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

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Inklúzne kritériá pre zaradenie do štúdie boli:

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

Exklúzne kritériá pre zaradenie do štúdie boli:

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

Opis populácie zo štúdií

Priemerný vek všetkých pacientov v štúdií bol 44 rokov. Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi skupinami s OLAP a komparátorom vo všeobecnosti dobre vyvážené a sú znázornené na obrázku nižšie (Obrázok 3). Populáciu pacientov v štúdií tvorili v 98% ženy (muži iba 2% v oboch ramenách) vo výkonnostnom stave ECOG 0-1 (72% OLAP vs. 64% ŠT pre ECOG 0; 28% OLAP vs. 36% ŠT pre ECOG 1). Všetci pacienti v štúdií mali diagnostikovaný metastatický karcinóm prsníka s potvrdenou gBRCA1/2 mutáciou, pričom v priemere 50,4 % pacientov bolo HR+ (50,2% OLAP vs. 50,5% ŠT) a 49,7% pacientov malo TNBC (49,8% OLAP vs. 49,5% ŠT). Podiel pacientov, ktorí nepodstúpili žiadnu predchádzajúcu chemoterapiu pri diagnostikovanom metastatickom karcinóme prsníka bol v priemere 32,5% (33% OLAP vs. 32% ŠT), 41% (39% OLAP vs. 43% ŠT) pacientov v priemere podstúpilo predtým jednu líniu chemoterapie a 26,5% (28% OLAP vs. 25% ŠT) pacientov podstúpilo dve línie chemoterapie. Predchádzajúcu liečbu na báze platiny podstúpilo 27% pacientov v ramene OLAP a 22% pacientov v ramene ŠT. Predchádzajúcu liečbu antracyklínom a taxánom podstúpilo 99,5% pacientov v ramene OLAP a 99% pacientov v ramene ŠT [2, 38].

Priemerný vek pacientov v podskupine s mBC bez predchádzajúcej chemoterapie (1LmBC) bol 43,3 rokov (OLAP 42 rokov, ŠT 44,5 rokov). V ramene s OLAP bolo 23 (39%) pacientov HR+ a 36 (61%) pacientov malo TNBC. V ramene so ŠT bolo 12 (42,9%) pacientov HR+ a 16 (57,1%) pacientov malo TNBC. Predchádzajúcu liečbu platinou podstúpili 4 (6,8%) pacienti v skupine s OLAP a 2 (7,1%) pacienti v skupine so ŠT [38]. Informácie o subpopulácii pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC sú znázornené na obrázku nižšie (Obrázok 4).

Údaje z finálnej analýzy uvádzajú, že následnú liečbu PARP inhibítorom dostávalo 1,1 % pacientov v ramene s OLAP a 8,2 % pacientov v skupine s komparátorom; následnú liečbu platinou dostávalo 43 % a 45,4 % pacientov, v uvedenom poradí. Bez následnej liečby bolo 17,9% pacientov v OLAP ramene a 18,6% pacientov v ramene s komparátorom [38]. Dáta o následnej liečbe pre podskupinu pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie BC, ktorí sú predmetom hodnotenia (cieľová/navrhovaná populácia) v štúdií OlympiAD reportované neboli.

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

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

Zdroj: [2]

Obrázok 4: Charakteristika populácie pacientov v štúdiu OlympiAD bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC

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

Zdroj: [38]

Čas analýzy dát

Údaje použité vo finálnej analýze OS pochádzali z obdobia od začiatku štúdie do 25. Septembra 2017 (cut-off dát). Zrelosť údajov v celkovej populácii pre OS bola 64 %; v ramene OLAP na úrovni 63 %, pre ŠT 64 %. Údaje použité v analýze PFS pochádzali z primárnej analýzy dát z obdobia od začiatku štúdie do 9. Decembra 2016. Zrelosť dát pre PFS v tom čase bola na úrovni 77 % (OLAP 80%, ŠT 73%) [36, 38].

Údaje pre OS boli následne doplnené o najnovšie výstupy pochádzajúce z exploratívnej analýzy s predĺženou dobou sledovania (cut-off dát 17. November 2019, extended follow-up), pri ktorej zrelosť údajov pre OS v celkovej populácii dosiahla úroveň 76,8 %; 77,6 % (159 zo 205 pacientov) v skupine s OLAP a 75,3 % (73 z 97 pacientov) v skupine so ŠT. Medián OS v čase extended follow-up analýzy bol konzistentný s predchádzajúcou finálnou analýzou OS (cut-off dát 25. September 2017), t.j. 17,1 mesiaca pre ŠT a 19,3 mesiaca pre OLAP [39].

Údaje pre PFS a ORR v jednotlivých subpopuláciách boli analyzované aj na dátach starších o 9 mesiacov oproti analýze z 25. Septembra 2017 [40]. Avšak PFS a ORR neboli hodnotené nezávislým hodnotiteľom ale skúšajúcim (investigator-assessed), preto výsledky z tejto analýzy ďalej nereportujeme.

4.2.3. Výsledky OLAP v porovnaní so ŠT

Mortalita (D0001) [36, 38, 39]

Vo finálnej analýze hodnotenia ukazovateľa OS (cut-off dát 25. September 2017) nebol pre celkovú populáciu pacientov v štúdiu OlympiAD preukázaný štatisticky významný prínos liečby OLAP oproti ŠT (kapecitabín, eribulín, vinorelbín); HR = 0,90 (95 % CI: 0,66 – 1,23; p = 0,5131). Pri 64 % zrelosti dát bol medián celkového prežívania pacientov v ramene OLAP 19,3 mesiacov (95 % CI: 17,2 – 21,6) a v ramene so ŠT 17,1 mesiacov (95 % CI: 13,9 – 21,9). Medián sledovania v ramene s OLAP bol 25,3 mesiacov a v ramene so ŠT 26,3 mesiacov. V 12. mesiaci bolo nažive 72,7 % pacientov v ramene OLAP a 69,2 % pacientov v ramene ŠT; v 18. mesiaci 54,1 % v OLAP a 48 % v ŠT. Po ukončení finálnej analýzy v liečbe OLAP pokračovalo 26 pacientov, avšak žiadny pacient nepokračoval v liečbe ŠT [38].

Analýza podskupín preukázala signifikantný prínos liečby OLAP voči ŠT pre subpopuláciu pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC; HR = 0,51 (95 % CI: 0,29 – 0,90; p = 0,02). Medián celkového prežívania pacientov v ramene OLAP bol 22,6 mesiacov a v ramene so ŠT 14,7 mesiacov [36, 38].

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

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

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

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

Zdroj:[36, 38]

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

Výsledky analýzy s predĺženým sledovaním boli v súlade s finálnou analýzou aj u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC. Analýza s predĺženou dobou sledovania preukázala signifikantný prínos liečby OLAP voči ŠT u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC; HR = 0,55 (95 % CI: 0,33 – 0,95). Medián celkového prežívania pacientov v ramene OLAP bol 22,6 mesiacov a v ramene so ŠT 14,7 mesiacov. V čase tejto analýzy (73,6% zrelosť dát) bolo pozorovaných 71,2 % úmrtí v ramene OLAP a 78,6 % úmrtí v ramene so ŠT. Miera 3-ročného prežívania u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC v ramene OLAP bola 40,8%, v ramene so ŠT 12,8% [39].

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

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

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

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

Zdroj:[39]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Výsledky primárnej analýzy PFS (zrelosť dát 77 %; cut-off 9. December 2016) hodnotené zaslepeným nezávislým hodnotiteľom preukázali, že medián času prežívania bez progresie v celkovej populácii bol signifikantne dlhší v skupine s OLAP ako v skupine so ŠT (7,0 mesiaca vs. 4,2 mesiaca; HR = 0,58; (95% CI: 0,43 – 0,80; p<0,001). 95 % CI: Medián dĺžky sledovania pre rameno OLAP bol 13,6 mesiaca; v ramene so ŠT 4,3 mesiaca. Podľa Kaplan-Meierových odhadov prežívania bolo v 12. mesiaci 25,9 % pacientov v ramene OLAP a 15,0 % pacientov v skupine so ŠT bez progresie alebo smrti. Primárny ukazovateľ bol hodnotený u 234 pacientov z celkového počtu 302 (77,5 %).

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

Ako sekundárny ukazovateľ bola v štúdiu hodnotená miera objektívnej odpovede, ORR (čiastočná alebo úplná). V rámci finálnej analýzy ORR (cut-off dát 25. September 2017), ktorá hodnotila vplyv liečby OLAP u celkovej populácie, bola odpoveď na liečbu zaznamenaná u 100 zo 165 pacientov v skupine s OLAP (57,6 %) a u 16 zo 72 pacientov v skupine so ŠT (22,2 %). Medián trvania odpovede v skupine OLAP bol 6,9 mesiacov (IQR: 2,8 – 10,1), v skupine so ŠT 4,5 mesiacov (IQR: 2,7 – 8,5). Analýza ORR pre populáciu v 1.línii mBC bola dostupná len z kratšieho časového sledovania (data cut-off 9. December 2016), kde odpoveď na liečbu bola zdokumentovaná u 64% pacientov v ramene OLAP a 11,8% pacientov v ramene so ŠT [36, 38].

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

Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie OlympiAD v ukazovateli morbidita.

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

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

Zdroj: [36]

V NIHO hodnotení č. 30C sme rámci výzvy požiadali DR, aby do farmako-ekonomického modelu zapracoval najnovšie dáta pre ukazovatele OS a PFS. V tom čase boli dohľadané dáta zo štúdie OlympiAD (zrelosť dát 73,8%) pri 40,7 mesačnom mediáne sledovania, ktoré boli zverejnené vo forme abstraktu Robson et al. 2020 (s cut-offom dát 3. Marec 2019). DR však odmietol tieto dáta do modelu zapracovať. V novej žiadosti v predloženej farmako-ekonomickom modeli DR podobne nezpracoval dáta s najnovším cut-offom. Výsledky z exploratívnej analýzy (cut-off dát 17. November 2019) napriek tomu reportujeme v klinickej časti hodnotenia.

Kvalita života (D0012, D0013) [41]

V štúdiu OlympiAD sa kvalita života súvisiaca so zdravím (HRQoL) a zdravotným stavom hodnotila prostredníctvom dotazníku EORTC QLQ-C30, a to v parametroch globálneho (celkového) zdravotného stavu, najlepšej celkovej miere odozvy (zlepšenie, žiadna zmena a zhoršenie), na subškále funkčnosti a prítomnosti symptómov.

Prostredníctvom MMRM analýzy bolo preukázané v celkovej populácii klinicky významné zlepšenie priemerného celkového zdravotného stavu pacientov liečených OLAP voči ŠT. Toto zlepšenie bolo pozorované pri každej návšteve pacienta. Zlepšenie bolo pozorované aj pri hodnotení celkovej miere odozvy; v subškále funkčnosti a v symptómoch ochorenia u pacientov užívajúcich OLAP oproti ŠT. Podrobnejšie výsledky uvádzame nižšie:

Hodnotenie globálneho zdravotného stavu

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

Hodnotenie na subškále funkčnosti

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

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

Hodnotenie symptómov

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

V analýze Senkus et al. (2023) [40] bola hodnotená kvalita života pacientov v niektorých subpopuláciách štúdie OlympiAD. Výsledky pre populáciu, ktorá je predmetom hodnotenia neboli reportované.

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AE).

- Závažné AE.
- AE stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu AE.

AE stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

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

4.3.3. Výsledky OLAP v porovnaní so ŠT

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [38]

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 [38]. Výskyt AE v štúdiu bol hodnotený iba pre celkovú populáciu pacientov. Nepredpokladáme rozdiely v bezpečnostnom profile predmetnej liečby medzi celkovou a cieľovou populáciou pacientov. Podrobnosti o výskyte AE uvádzame nižšie:

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

- Zníženie dávky bolo najčastejšie spôsobené v skupine s OLAP anémiou (u 13,7 % pacientov) a v skupine so ŠT neutropéniou (14,3%) a palmárno-plantárnou erytrodyzestéziou (7,7 %). Výskyt prerušenia liečby z dôvodu anémie bol podobný v oboch skupinách (2,0 % v OLAP a 2,2 % v ŠT). Neutropénia viedla k prerušeniu liečby u dvoch pacientov v štandardnej liečbe (2,2 %) a u žiadneho pacienta v skupine OLAP.
- Dve nežiaduce udalosti mali za následok smrť: jeden prípad sepsy v skupine s OLAP (15 dní po prerušení liečby OLAP) a jeden prípad dyspnoe v skupine so ŠT (s progresiou ochorenia ako sekundárnou príčinou).
- Celkovo kvôli AE liečbu prerušilo 10 (4,9 %) pacientov v ramene s OLAP a 7 (7,7 %) pacientov v ramene so ŠT. Vzhľadom na nízku mieru prerušenia liečby olaparibom v dôsledku AE (<5 %) je možné predpokladať, že následnou podpornou liečbou, prerušením dávkovania alebo prípadným znížením dávky sa dá efektívne zvládať znášanlivosť liečby a zároveň zabezpečiť, aby pacienti zotrvali na liečbe tak dlho, kým z nej budú mať prospech.
- V rámci exploratívnej analýzy (extended follow-up) neboli reportované žiadne ďalšie závažné AE v porovnaní s finálnou analýzou. Neboli reportované ani prípady myelodysplastického syndrómu (MDS), akútnej myeloidnej leukémie (AML) alebo zápalu pľúc [39].
- Prehľad nežiaducich účinkov z finálnej analýzy štúdie OlympiAD je k dispozícii na obrázku 5.

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

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

^aAEs of any cause; MedDRA-preferred terms are grouped for anemia (anemia, decreased Hb level, decreased hematocrit, decreased red blood cell count, and erythropenia) and neutropenia (febrile neutropenia, granulocytopenia, decreased granulocyte count, neutropenia, neutropenic sepsis, decreased neutrophil count, and neutropenic infection).

AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PPE, palmar plantar erythrodysesthesia; TPC, treatment of physician's choice; URTI, upper respiratory tract infection; WBC, white blood cells.

*CTCAE – Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (Common terminology criteria for adverse events) Zdroj: [38]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [19]

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

V SPC je uvedené, že samotné podávanie liečiva OLAP bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta asociovanými s hematologickou toxicitou (vrátane klinických diagnóz a/alebo laboratórnych nálezov anémie, neutropénie a

leukopénie) a výskytom MDS/AML. Výskyt MDS/AML u pacientov s mBC v štúdiu OlympiAD však zaznamenaný nebol. Predmetné informácie pochádzajú z iných štúdií s OLAP.

Ak sa u pacienta vyvinie závažná hematologická toxicita alebo nutnosť krvných transfúzií, liečba Lynparzou sa musí prerušiť a majú sa vykonať príslušné hematologické vyšetrenia. Pokiaľ krvné parametre pretrvávajú mimo normálnych klinických hodnôt aj po 4 týždňoch po prerušení liečby Lynparzou, odporúča sa vyšetrenie kostnej drene a/alebo cytogenetické vyšetrenie krvi.

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

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Porovnanie s chemoterapeutickým mixom

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

Výsledky z analýzy s predĺženou dobou sledovania v ukazovateli OS sú numericky horšie oproti finálnej analýze OS (1.línia mBC HR = 0,55 vs. HR = 0,51), ale stále preukazujú významný klinický prínos liečby OLAP voči ŠT u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC. Vo farmako-ekonomickom modeli DR použil pre ukazovateľ OS dáta z finálnej analýzy (cut-off dát 25. September 2017). Pre ukazovateľ PFS boli použité dáta z primárnej analýzy (cut-off dát 9. December 2016). DR v predložennom farmako-ekonomickom modeli dodal dáta so starším cut-offom (25. September 2017).

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

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

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

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

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

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

Porovnanie s karboplatinou

Prínos OLAP voči karboplatine nebol preukázaný. DR predpokladal účinnosť karboplatiny rovnakú v ukazovateľoch OS, PFS a kvality života ako bolo v ramene ŠT štúdie OlympiAD. DR nepredložil žiadny dôkaz pre overenie tohto predpokladu, predpoklad o rovnakej účinnosti KARBO a ramena ŠT preto neakceptujeme.

Existujú dôkazy na spochybnenie predpokladu o podobnej účinnosti karboplatiny a iných chemoterapií. Karboplatina dosiahla oproti chemoterapii taxánom (docetaxelom) lepšie výsledky v PFS u pacientov s gBRCAm mTNBC v štúdiu TNT [42]. Štúdia obsahovala výsledky pre 43 pacientov (z toho 32 s TNBC) s gBRCAm mBC. Pacienti s gBRCAm mali výrazne lepšiu odpoveď na karboplatinu než na docetaxel, s ORR = 68 % (17 z 25 pacientov liečených karboplatinou) oproti 33 % (6 z 18 pacientov liečených docetaxelom). PFS bolo dlhšie u pacientov, ktorí boli liečení karboplatinou – medián PFS bol 6,8 mesiaca s karboplatinou oproti 4,4 mesiaca s docetaxelom. Medzi skupinami nebol nájdený žiadny rozdiel v OS, pričom interpretácia bola skreslená preplánovaným crossoverom pri progresii. V naivnom porovnaní (ktoré je metodologicky nedostatočné) výsledkov štúdií TNT a OlympiAD pacienti na OLAP dosiahli medián PFS 7,0 mesiaca (vs. 4,2 mesiaca na ŠT), pacienti na karboplatine 6,8 mesiaca (vs. 4,4 mesiaca na liečbe docetaxelom).

Karboplatina a režimy zahrnuté v ŠT sú chemoterapeutické látky, ale líšia v mechanizmoch účinku a ich použití pri liečbe mBC s gBRCAm. Karboplatina je liek na báze platiny, ktorý sa odporúča v skorších líniiach liečby mTNBC s gBRCAm. Na rozdiel od toho sa kapecitabín a vinorelbín odporúčajú pri mTNBC s gBRCAm až po zlyhaní karboplatiny. Tieto odlišné mechanizmy a špecifické kontexty, v ktorých sa používajú, predstavujú problém pre predpoklad podobnej účinnosti.

Navrhujeme zmeniť IO tak, aby OLAP mohol byť liečebnou možnosťou iba u pacientov, ktorí nie sú vhodní na liečbu karboplatinou, vzhľadom na prínos karboplatiny u pacientov s mTNBC s gBRCAm. Podobný postup bol zvolený v Česku, kde OLAP je indikovaný iba pre pacientov s TNBC, ktorí nie sú vhodní na liečbu platínovým režimom [21]. Celé znenie IO je v časti 3.2.3.

DR predpokladá rovnakú bezpečnosť a kvalitu života karboplatiny aká bola v ramene ŠT štúdie OlympiAD. Predpoklad nebolo možné vyhodnotiť bez klinického dôkazu, nebolo preto možné vyhodnotiť komparatívnu bezpečnosť a kvalitu prežívania OLAP a karboplatiny.

Porovnanie s EVEX

DR predložil ako dôkaz o účinnosti OLAP v porovnaní s EVEX výsledky štúdie BOLERO-6 (NCT01783444) [43], v ktorej sa porovnávala účinnosť EVEX voči KAPE. DR predpokladá na základe výsledkov tejto štúdie rovnakú účinnosť EVEX ako KAPE, ktorý bol zahrnutý v ramene TPC v štúdiu OlympiAD. Predpoklad akceptujeme s neistotou.

BOLERO-6 bola otvorená, randomizovaná, štúdia fázy 2, zameraná na hodnotenie účinkov liečby u postmenopauzálnych žien s pokročilou rakovinou prsníka, ktorá progredovala počas liečby nesteroidnými inhibítormi aromatázy. V rámci štúdie boli pacientky randomizované do troch rôznych liečebných ramien. Prvý režim pozostával z everolimu (10 mg denne) v kombinácii s exemestánom (25 mg denne). Druhý režim zahŕňal samotný everolimus (10 mg denne) a tretí režim pozostával zo samotného kapecitabínu (1250 mg/m² dvakrát denne). Štúdia porovnávala účinnosť v ukazovateľoch PFS, OS a hodnotila aj bezpečnosť jednotlivých liečob.

Do štúdie bolo zaradených celkovo 309 postmenopauzálnych žien s HR+/HER2- mBC. Z týchto žien dostalo 104 EVEX; 103 len everolimus; a 102 len kapecitabín. Neprihliadalo sa na stav gBRCAm. Medián sledovania od randomizácie po cut off dát (1. júna 2017) bol 37,6 mesiaca. Pacientky boli väčšinou kaukazského pôvodu (75 %, 83 %, 89 %). Pacientky boli liečené v predchádzajúcej línii väčšinou chemoterapiou v (neo)adjuvantnej liečbe (45 %, 42 %, 54 %).

EVEX v klinickej štúdiu BOLERO-6 nepreukázal štatistický významný rozdiel voči kapecitabínu v ukazovateľoch mortality a morbidity. Na základe týchto výsledkov akceptujeme predpoklad DR, že OLAP by v porovnaní s EVEX dosiahol podobné výsledky ako dosiahol voči ŠT, ktorá obsahovala chemoterapie s podobnou účinnosťou vrátane kapecitabínu v 42 % zastúpení. Medián OS bol 23,1 mesiaca pri EVEX oproti 25,6 mesiaca pri liečbe kapecitabínom. Medián PFS bol 8,4 mesiaca pri liečbe EVEX v porovnaní s 9,6 mesiaca pri liečbe kapecitabínom. EVEX voči kapecitabínu dosiahol v upravených výsledkoch zohľadňujúcich vysoké informatívne cenzurovanie HR OS = 1,19 (90 % CI: 0,88 - 1,62) a HR PFS = 1,15 (90 % CI: 0,86 - 1,52). Výsledky EVEX boli numericky horšie. Neboli však pozorované štatisticky významné rozdiely v účinku. Základné charakteristiky pacientok medzi štúdiami BOLERO-6 a OlympiAD sa líšili, čo môže skresliť porovnanie, keďže v takomto nepriamom porovnaní neboli kontrolované faktory, ktoré môžu ovplyvniť účinnosť liečby EVEX v porovnaní s ŠT. S predpokladom podobnej účinnosti medzi EVEX a ŠT je z dôvodu heterogenity pacientov medzi štúdiami spojená neistota.

DR v odpovedi na výzvu na doplnenie č. 2 predpokladá rovnaký bezpečnostný profil karboplatiny aký bol v ramene TPC v štúdiu OlympiAD. DR v odpovedi na výzvu na doplnenie č. 2 uviedol, že OLAP má lepší bezpečnostný profil ako EVEX podľa ESMO-MCBS skóre. Na základe tohto porovnania nie je možné sa vyjadriť ku komparatívnej bezpečnosti. DR neuviedol žiadny predpoklad o kvalite života pacientov na EVEX, nebolo preto možné vyhodnotiť komparatívnu kvalitu prežívania OLAP a EVEX.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia OlympiAD

Pri posudzovaní internej validity sa NIHO opiera o hodnotenie IQWiG [33] a EMA [44]. Nižšie uvádzame podrobnú diskusiu:

- **Randomizovanú, multicentrickú, otvorenú a kontrolovanú klinickú štúdiu OlympiAD považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu OLAP voči ŠT.** Štúdia mala dobrú kvalitu dizajnu s nízkym celkovým rizikom bias. Východiskové a demografické charakteristiky oboch skupín (OLAP vs. ŠT) v štúdiu boli relatívne vyvážené. Za nedostatok považujeme 2-krát vyšší počet pacientov v skupine OLAP v porovnaní so ŠT, ako aj malý počet pacientov v podskupinách, predovšetkým v podskupine pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC, z ktorej DR odvodzuje prínos vo farmako-ekonomickom modeli. Kvalitu dôkazu znižuje aj nezaslepenie štúdie, ktoré je však kompenzované záverečnou analýzou výsledkov štúdie nezávislým centrálnym hodnotením (BICR), paralelne s hodnotením skúšajúceho. Pacienti boli pred vstupom do štúdie randomizovaní prostredníctvom počítačového softvéru a ich údaje boli nahrané do interaktívnej hlasovej a webovej databázy (IVRS/IWRS), ktorá každému pacientovi následne pridela unikátny kód definujúci typ liečby v závislosti od predchádzajúcej terapie pre mBC, pozitivity na membránové receptory (HR+/HER2- vs. TNBC) a predchádzajúcej liečby platinou. Štúdia bola realizovaná na relatívne dostatočnej vzorke pacientov (302) a prebiehala v 172 centrách, v 19 krajinách (platí pre celkovú populáciu). V štúdiu nebol povolený prechod pacientov v ramene so ŠT na OLAP. Kvalitu dôkazu hodnotenej štúdie preto považujeme za vysokú [44].
- **Problematickým a generujúcim neistotu zostáva odvodzovanie účinnosti v ukazovateli OS pre navrhovanú populáciu na základe analýzy podskupín, pričom v celkovej populácii nebol preukázaný prínos v OS.** Analýza podskupín síce bola vopred preddefinovaná, avšak podľa štatistického plánu mala iba exploratívny charakter s cieľom potvrdiť výsledok pre celkovú populáciu [45, s. 99, s.361]. V publikácii výsledkov finálnej analýzy OS autori uvádzajú, že vzhľadom na veľkosť podskupín nie je možné vylúčiť prítomnosť mätúcich premenných (z angl. confounding), a preto by bolo vhodné potvrdiť klinicky významný prínos OLAP v podskupine pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC v ďalších štúdiách [38, s. 8]. Podobný záver konštatujú aj autori v publikácii výsledkov z analýzy s predĺženým sledovaním [39, s.13]. V rámci hodnotenia IQWiG bol doložený aj výsledok testu pre heterogenitu podskupín pre výsledky v ukazovateli OS z data cut-off 25. September 2017. Na základe štatistickej signifikantnosti tohto testu IQWiG konštatoval, že pre podskupinu bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC je rozdiel v OS medzi OLAP a ŠT štatisticky významný [33, Extract of dossier assessment, s. 33]. IQWiG v rámci zhrnutia prínosu pre populáciu bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC považuje prínos OLAP voči ŠT ako stredne veľký na základe strednej kvality dôkazu [33, Extract of dossier assessment, s. 33].
- **Problémom pri použití analýzy podskupín pre odvodenie prínosu OLAP voči ŠT je aj malý počet pacientov v podskupine bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC, z ktorej DR odvodzuje účinnosť.** V štúdiu OlympiAD bolo v ramene OLAP z 205 randomizovaných pacientov iba 59 pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC a v ramene ŠT bolo z 97 randomizovaných pacientov iba 28 pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC.
- **Výsledky pre OS (58,6% zrelosť dát pre subpopuláciu v 1.línii mBC) pochádzajúce z tzv. finálnej analýzy hodnotenia nepovažujeme za najvhodnejšie pre odvodenie dlhodobého prínosu liečby OLAP voči ŠT, nakoľko existujú dáta exploratívne, ktoré sú ešte zrelšie (73,6% zrelosť u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC), avšak akceptujeme ich použitie vzhľadom na diskusiu nižšie.** Hodnotenie dlhobehjšieho prínosu liečby OLAP sme v klinickej časti hodnotenia doplnili výsledkami z exploratívnej analýzy OS (extended follow-up) s cut-offom dát k 17. November 2019, ktorá bola dostupná pre celkovú populáciu, ako aj subpopuláciu bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC. V podaní pre IQWiG DR dodal výsledky z dvoch predchádzajúcich post-hoc analýz z predĺženého sledovania, avšak pre odvodenie prínosu liečby OLAP používa menej zrelé dáta z finálnej OS analýzy. DR tento výber odôvodnil tým, nie všetci pacienti súhlasili s pokračovaním sledovania v rámci post-hoc analýzy, preto výsledky nie sú založené na celej ITT populácii. **IQWiG v hodnotení tento postup akceptoval a súhlasil s použitím dát z finálnej analýzy OS (t.j. menej zrelej) pre odvodenie prínosu OLAP voči ŠT.** Zároveň IQWiG uvádza, že počet pacientov, ktorí nesúhlasili s participáciou v predĺženom sledovaní je medzi ramenami nevyvážený [33, Dossier assessment, s. 55-56]. Publikované dáta z najnovšieho zberu (nov. 2019, [39]) sa zdajú byť v súlade so zistením IQWiG nakoľko naznačujú, že sledovanie v post-hoc analýze odmietol väčší podiel pacientov v ramene ŠT než v ramene OLAP. Zároveň však tieto informácie nie sú dostupné pre subpopuláciu pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC. DR v slovenskom podaní v odpovedi

na výzvu MZ SR č. 2 odmietol zapracovať do modelu novšie dáta z post-hoc analýzy, avšak vyššie uvedené argumenty, ani podkladové dáta nepoužíva.

Výsledky štúdie OlympiAD v ukazovateli PFS (73,6% zrelosť dát pre populáciu bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC) pochádzajúce z primárnej analýzy hodnotenia týchto ukazovateľov považujeme za použiteľné pre odvodenie prínosu liečby OLAP voči ŠT.

Externá validita

Klinická štúdia OlympiAD

Pri posudzovaní externej validity sa NIHO opiera o hodnotenie SÚKL [34] a IQWIG [33]. Boli identifikované nasledujúce zdroje neistoty v externej validite štúdií:

- DR v indikačnom obmedzení navrhuje liečbu pre pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým BC, avšak **v štúdiu OlympiAD boli na základe inklúzy kritérií zahrnutí iba pacienti s metastatickým BC**. Navrhujeme preto z indikačného obmedzenia vypustiť pacientov s lokálne pokročilým BC. Návrh upraveného indikačného obmedzenia uvádzame v diskusii nižšie. IQWIG v hodnotení tiež upozorňuje na to, že pacienti s lokálne pokročilým BC neboli v štúdiu zahrnutí, preto je nejasné, či sú pozorované výsledky prenesiteľné aj na túto populáciu [33, Dossier assessment s.72].
- Komparatívne rameno v štúdiu OlympiAD sa skladalo z mixu komparátorov. Mix komparátorov v porovnaní účinnosti vo všeobecnosti akceptujeme pokiaľ je možné považovať jednotlivé režimy v mixe zastúpené za podobne účinné. V tomto prípade existujú náznaky o vyššej účinnosti kapecitabínu voči vinorelbínu v indikácii mBC [46]. Pre potvrdenie porovnateľnej účinnosti sme vyžiadali v Hodnotení NIHO č. 30C v rámci e-mailovej komunikácie od DR dokument, ktorý pre tento účel dodal aj pre český SÚKL. SÚKL na základe dodaných podkladov akceptoval predpoklad o podobnej účinnosti týchto liečiv [34, s.10]. Po zohľadnení českého SÚKL považujeme účinnosť kapecitabínu a vinorelbínu za podobnú.
- **Karboplatina a EVEX sú relevantnými komparátormi, ich nezahrnutie v ramene ŠT je zásadný problém externej validity štúdie OlympiAD.** DR používa štúdiu OlympiAD ako jediný dôkaz o účinnosti OLAP voči komparátorom. Nezahrnutie týchto komparátorov znamená, že výsledky štúdie nemusia plne odrážať reálnu klinickú prax na Slovensku, kde sú tieto lieky štandardnou voľbou pre liečbu pacientov s gBRCA mBC. Výsledky štúdie tak plne neodrážajú reálnu klinickú prax, keďže pacienti v praxi by mohli mať odlišnú odpoveď na liečbu, ak by boli liečení karboplatinou alebo EVEX. Navyše, bez priameho porovnania s týmito komparátormi je náročné jednoznačne určiť relatívnu účinnosť a bezpečnosť OLAP voči týmto komparátorom.
- Liečivá a ich zastúpenie v komparatívnom ramene celkovej populácie štúdie OlympiAD zodpovedajú iba čiastočne komparátorom na Slovensku. V štúdiu OlympiAD bol OLAP porovnaný s mixom ŠT, ktoré zahŕňali kapecitabín (42 %), eribulín (35 %) a vinorelbín (17 %). Avšak, v požadovanej indikácii sú komparátormi kapecitabín a vinorelbín a nezahrnuté komparátory karboplatina a EVEX (pozri časť 3.2.4). Nakoľko komparatívne rameno v štúdiu plne nezodpovedá komparátorom na Slovensku, existuje riziko, že pacienti na Slovensku budú mať oproti pacientom v štúdiu iné výsledky.
- V súčasnej klinickej praxi sú pacienti s HR+/HER2- mBC v prvej línii liečby väčšinou liečení inhibítormi CDK4/6 (potvrdené aj klinickou odborníčkou, ktorá dodala vstup pre liek Talzenna Hodnotenie NIHO č. 77 – očakávané zverejnenie v 10/2024). V štúdiu OlympiAD však nie je uvedené, že pacienti pred nasadením OLAP užívali tieto inhibítory. **To vytvára problém externej validity, pretože nie je isté, či by pacienti v reálnej klinickej praxi, ktorí najprv podstúpili liečbu ET + inhibítormi CDK4/6, dosiahli rovnaké výsledky ako pacienti v štúdiu. Tým sa znižuje prenositeľnosť výsledkov štúdie na populáciu pacientov na Slovensku. Výsledky štúdie sú tak spojené s neistotou.**
- Cieľovú populáciu pacientov, ktorá bola predmetom hodnotenia tvorili vo väčšej miere pacienti s TNBC (61% OLAP vs. 57,1% ŠT) ako pacienti HR+/HER2- karcinómom prsníka (39% OLAP vs. 42,9% ŠT). **Analýzy klinickej účinnosti liečiva OLAP pre jednotlivé podskupiny pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC neboli reportované.** Zároveň vzhľadom na celkovo malú vzorku pacientov by tieto analýzy poskytovali nízku kvalitu dôkazu.
- V štúdiu OlympiAD bola v následných líniiach liečby okrem chemoterapie použitá aj cieľená biologická liečba, hormonálna terapia a PARP inhibítory. **V rámci predložených klinických podkladov nebolo zrejme zloženie následnej liečby pre cieľovú populáciu pacientov doposiaľ neliečených pre mBC, avšak tieto údaje sa nachádzali v modeli nákladovej efektívnosti.** V rámci hodnotenia český SÚKL

požiadal DR o doplnenie týchto informácií, pričom po ich posúdení skonštatoval, že rozdiely v následnej liečbe nemajú významný vplyv na OS a neskresľujú tým účinnosť predmetnej liečby v prospech ŠT. Navyiac, v kontexte celkovej populácie pacientov v štúdií OlympiAD, EMA v Assessment report pre liek LYNPARZA uvádza (str. 79), že podiel pacientov, ktorí prešli v následnej línii liečby na PARPi (1% pacientov v ramene OLAP a 8,2% pacientov v ramene so ŠT) bol taký malý, že v konečnom hodnotení by mal minimálny vplyv na analýzu OS a tým pádom by nefavorizoval OLAP voči ŠT [44]. S týmto stanoviskom sa stotožňujeme, avšak týka sa iba dát z finálnej analýzy OS. Dáta z post-hoc analýzy s predĺženým sledovaním sú taktiež ovplyvnené následnou liečbou OLAP v ramene ŠT (2% pacientov v ramene OLAP a 12,8% pacientov v ramene ŠT užívalo OLAP). Nie je zrejmé nakoľko použitie OLAP v následnej liečbe, obzvlášť vo vyššej miere v ramene ŠT ovplyvňuje výsledky pre OS. Predpokladáme, že takéto použitie následnej liečby nefavorizuje rameno OLAP.

- Vzhľadom na fakt, že dôkaz o účinnosti OLAP existuje iba v skupine pacientov v mBC (prvý bod, pozri vyššie), odporúčame upraviť požadovanú indikáciu v nasledujúcom znení: „*Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na liečbu ~~lokálne pokročilého alebo~~ metastatického karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov s výkonnostným stavom 0-1 podľa ECOG, ktorí neboli v minulosti liečení chemoterapiou pre ~~lokálne pokročilé alebo~~ metastázujúce ochorenie. Pacienti v (neo)adjuvantnom režime, ktorý predchádzal progresii do súčasného štádia mali byť liečení antracyklínom a taxánom, ak takáto liečba bola pre pacientov vhodná. U pacientov s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) by mala byť zaznamenaná aj progresia počas alebo po predchádzajúcej endokrinnéj liečbe, alebo by mala byť u nich endokrinná liečba považovaná za nevhodnú. Liečba olaparibom je hradená do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.*“

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

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

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Limitáciou je 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 kapitole 5 hodnotíme nákladovú efektívnosť olaparibu (OLAP) oproti chemoterapeutickému mixu zloženého z kapecitabínu a vinorelbínu (rameno štandardnej terapie v štúdiu Olympia, ŠT). Nehodnotíme nákladovú efektívnosť oproti komparátoru everolimus-exemestán (EVEX), nakoľko jeho celkové náklady na liečbu sú vyššie a očakáva sa, že bude mať rovnakú účinnosť ako menej nákladné liečby. Nehodnotíme nákladovú efektívnosť oproti komparátoru karboplatina, nakoľko DR nedodal porovnanie OLAP voči karboplatine. Zaradenie OLAP do Zoznamu kategorizovaných liekov podmieňujeme zmenou indikačného obmedzenia, ktorú diskutujeme v časti 3.2.3.

OLAP je nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. pri požadovanej výške úhrady ■■■ € za balenie, ktorá zodpovedá zľave vo výške ■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekární vo výške 2 520,22 €.

DR predložil model s nastaveniami, ktoré boli v súlade s Hodnotením NIHO č. 30C. OLAP voči ŠT dosiahol ICUR vo výške ■■■ €/QALY, pričom prahová hodnota bola 60 622 €/QALY. V predloženom základnom scenári sme neidentifikovali nedostatky s relevantným vplyvom na výsledok. OLAP dosahuje klinický prínos voči komparátoru WW + ■■■ QALY.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej maximálnej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. preto požadujeme adekvátnu dodatočnú zľavu. Neistota vyplýva najmä zo slabého klinického dôkazu o účinnosti OLAP zo štúdie OlympiAD a nezpracovania najnovších dát zo štúdie OlympiAD do modelu.

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

Ako uvádzame v časti 2.3, v minulosti sme hodnotili liek Lynparza (liečivo olaparib) v predmetnej indikácii v Hodnotení NIHO č. 30C [1]. DR predložil model s nastaveniami, ktoré boli v súlade s Hodnotením NIHO č. 30C. Pre zjednodušenie a rýchlejšie vydanie hodnotenia nepopisujeme nastavenia, ktoré sme v minulosti akceptovali bez neistoty.

V odpovedi na výzvu na doplnenie č. 2 DR dodal porovnanie OLAP s KARBO v samostatnom modeli so 100 % zastúpením karboplatiny v ramene komparátora. Nákladovú efektívnosť oproti komparátoru karboplatina nehodnotíme, nakoľko DR nedodal porovnanie OLAP voči karboplatine. Nehodnotíme nákladovú efektívnosť oproti komparátoru EVEX, nakoľko jeho celkové náklady na liečbu sú trojnásobne vyššie ako na liečbe kapecitabínom a vinorelbínom a očakáva sa, že bude mať rovnakú účinnosť ako menej nákladné liečby.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil nastavenie v súlade s NIHO preferovaným nastavením v Hodnotení NIHO č. 30C [1].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

DR predložil nastavenie v súlade s NIHO preferovaným nastavením v Hodnotení NIHO č. 30C [1].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR pre odvodenie účinnosti OLAP a ŠT používa výsledky zo štúdie OlympiAD, z podskupiny pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC, t.j. 59 pacientov v ramene OLAP a 28 pacientov v ramene ŠT. Pre OS a TTD sú použité výsledky z finálnej analýzy (data-cutoff 25. September 2017), pre PFS sú použité výsledky z primárnej analýzy z data-cutoff 1. decembra 2016. Existujú aj novšie výsledky pre OS z exploratívnej analýzy s predĺženým sledovaním (data-cutoff 17. November 2019). Pri Hodnotení č. 30C NIHO vo výzve žiadal DR o doplnenie novších dát a ich zapracovanie do modelu [1]. DR novšie výsledky nedodal ani nezpracoval do modelu, pričom argumentoval, že výsledky OS z exploratívnej analýzy s predĺženým sledovaním nie sú metodicky konzistentné s PFS dátami, preto by ich použitie v modeli nebolo správne. V novej žiadosti v predložennom modeli DR podobne nezpracoval dáta s najnovším cut-offom, ani v odpovedi na výzvu na doplnenie č. 2, pričom argumentoval, že novšie dáta môžu byť zatažené rôznymi skresleniami (z angl. bias).

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Použitý postup **akceptujeme, avšak so zásadnými výhradami a vysokou neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- **Použitie dát z podskupiny bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC s malou vzorkou pacientov spôsobuje v modelovaní výraznú neistotu.** V štúdiu OlympiAD bolo v ramene OLAP iba 59 pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC a v ramene ŠT bolo iba 28 pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC. Malá vzorka má za následok, že v neskorších mesiacoch sledovania bol v riziku veľmi nízky počet pacientov.
- **Za ďalší faktor neistoty považujeme nepoužitie najnovších dostupných dát k OS zo štúdie OlympiAD pre modelovanie dlhodobého prínosu.** Neistotu spôsobuje zhoršenie HR medzi finálnou analýzou OlympiAD použitou v modeli (OLAP vs ŠT HR = 0,51; [95 % CI: 0,29 – 0,90]) a novšou exploratívnou analýzou s predĺženým sledovaním (OLAP vs ŠT: HR = 0,55; [95 % CI: 0,33 – 0,95]). NIHO v súlade s hodnotením nemeckého IQWIG akceptuje nepoužitie novších OS dát. Nie všetci pacienti v štúdiu OlympiAD súhlasili s predĺženým sledovaním a ich podiel medzi ramenami nebol vyvážený. Z tohto dôvodu IQWIG pre hodnotenie klinického prínosu OLAP voči ŠT akceptoval použitie menej zrelej analýzy. Použité dáta akceptujeme aj preto, že modelovaná miera OS pre OLAP bola v porovnaní s novšími výsledkami v 36. a 48. mesiaci nižšia. Bližšie túto tému diskutujeme v časti 4.4.2.
- **Výrazná neistota vyplýva aj z neistého klinického prínosu.** V štúdiu OlympiAD v ukazovateli OS pri celkovej populácii nebol dosiahnutý štatisticky významný prínos OLAP voči ŠT, pričom štatisticky významný prínos bol dosiahnutý iba v podskupine pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC. Analýza podskupín bola síce vopred plánovaná, avšak podľa štatistického plánu bola iba exploratívna a mala za cieľ potvrdiť výsledok v celkovej populácii. Bližšie túto neistotu diskutujeme v časti 4.4.
- **Výrazná neistota vyplýva aj z neistého klinického prínosu kvôli závažným problémom v externej validite štúdie OlympiAD.** V porovnávanom ramene chýbali v terapeutickom mixe komparátory karboplatina a EVEX, ktoré sú štandardom liečby na Slovensku. Pacienti s HR+/HER2- pred liečbou intervenciou neužívali inhibítory CDK4/6, ktoré sú štandardom liečby v prvej línii liečby. Existuje preto riziko, že pacienti v klinickej praxi budú mať inú odpoveď na liečbu ako bola pozorovaná v štúdiu.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

DR predložil nastavenie v súlade s NIHO preferovaným nastavením v Hodnotení NIHO č. 30C [1].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

Prežívanie bez progresie

DR predložil nastavenie v súlade s NIHO preferovaným nastavením v Hodnotení NIHO č. 30C [1].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Modelovanie PFS je spojené s neistotou z dôvodu malej vzorky pacientov a zároveň s menšou neistotou ako OS z dôvodu použitia zrelších dát (v subpopulácii v 1.línii – 74,6% zrelost' dát v ramene OLAP a 71,4% v ramene ŠT).

Vyrchanie prínosu (z angl. waning effect)

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, avšak je spojené s neistotou z dôvodu odvodenia prínosu z krátkodobých dát, ktorú diskutujeme v častiach 4.4.2 a 5.2.3.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR predložil nastavenie v súlade s NIHO preferovaným nastavením v Hodnotení NIHO č. 30C [1].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Hodnoty utilít v stave pred a po progresii sú spojené s neistotou. DR dodal viacero alternatívnych zdrojov týchto hodnôt, pričom zvolenie niektorých výrazne ovplyvňuje výsledok nákladovej efektívnosti v oboch smeroch. Na túto neistotu upozornil aj český SÚKL [34, s.11 v 2. Hodnotíci zpráva].

5.2.6. Náklady

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

DR predložil nastavenie v súlade s NIHO preferovaným nastavením v Hodnotení NIHO č. 30C [1].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Náklady na intervenciu a komparátor

DR použil náklady na balenia podľa 03/2024 ZKL. Pre liek Lynparza používa DR úhradu za balenie 56x150mg vo výške ■■■ € čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti oficiálnej úhrade v ZKL. Oficiálna úhrada podľa ZKL 05/2024 za liek Lynparza balenie 56x150mg je 2 520,22 €. Náklad na

DR predložil ostatné nastavenia v súlade s NIHO preferovaným nastavením v Hodnotení NIHO č. 30C [1].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Úhrady kapecitabínu a vinorelbínu v modeli sú v súlade s 05/2024 ZKL.

Náklady na následnú liečbu

DR predložil nastavenie v súlade s NIHO preferovaným nastavením v Hodnotení NIHO č. 30C [1]. DR aktualizoval náklady na balenia podľa 03/2024 ZKL.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Korekcia na polovicu cyklu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Ostatné náklady

DR predložil nastavenie v súlade s NIHO preferovaným nastavením v Hodnotení NIHO č. 30C [1].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Nastavenie je spojené s neistotou, nakoľko BRCA testovanie je finančne náročné a miera zvýšenia počtu testovaní v dôsledku kategorizovania OLAP v tejto indikácii nie je známa, odhad je preto značne neistý.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predložil nastavenie v súlade s NIHO preferovaným nastavením v Hodnotení NIHO č. 30C [1].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu a kvalita rozboru

DR predložil ekonomický model, ktorého výsledok sa prepočítava priamo, bez potreby použitia makra. Model z dôvodu jednoduchosti štruktúry prepočítava výsledok do zopár sekúnd.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

DR predložil model a jeho nastavenia v súlade s Hodnotením NIHO č. 30C [1]. Výsledky základného scenára predloženého DR sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 6). OLAP je pri úhrade ■■■ € nákladovo efektívny voči ŠT s hodnotou ICUR ■■■ €/QALY.

Prahová hodnota je 60 622,43 €/QALY.

Tabuľka 6: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	OLAP	ŠT
Roky života (diskontované)	■	■
QALY		
Pred progresiou (PF)	■	■
Po progresii (PD)	■	■
Disutilita NÚ	■	■
spolu	■	■
Náklady		
Testovanie mutácií BRCA	■	■
Lieky	■	■
Podávanie liekov + monitoring počas liečby	■	■
Náklady na NÚ	■	■
Náklady na následnú liečbu	■	■
Náklady na zdravotnú starostlivosť v PF a PD	■	■
Terminálne náklady	■	■
spolu	■	■
OLAP vs ŠT		
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady		■
ICUR		■ €
Prahová hodnota – násobok *		3
Prahová hodnota – v € *		60 622 €

* doplnené NIHO

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

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

DR predložil model a jeho nastavenia v súlade s Hodnotením NIHO č. 30C [1]. Nezistili sme ďalšie závažné nedostatky s relevantným vplyvom na výsledok.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

DR predložil model a jeho nastavenia v súlade s Hodnotením NIHO č. 30C [1]. Nezistili sme ďalšie závažné nedostatky s relevantným vplyvom na výsledok. Základný scenár predložený DR preto považujeme za totožný ako preferované NIHO nastavenie. Ako vyplýva z tabuľky vyššie (Tabuľka 6), OLAP je pri úhrade ■ € nákladovo efektívny voči ŠT s hodnotou ICUR ■ €/QALY. Prahová hodnota je 60 622,43 €/QALY.

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. 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 7: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady v ZKL
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysokú mieru rizika, že ani pri požadovanej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

Požadujeme preto adekvátnu dodatočnú zľavu z požadovanej úhrady alebo iný spôsob zohľadnenia neistoty v zmluve o podmienkach úhrady. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Neistota vyplýva z odvodenia účinnosti na základe subpopulácie pacientov v štúdií OlympiAD. Analýza podskupín bola síce vopred definovaná, avšak bola iba exploratívna. Túto neistotu bližšie diskutujeme v časti 4.4.
- Neistota je tiež spôsobená malou vzorkou pacientov na základe ktorej sa odvádza účinnosť OLAP, keďže na modelovanie sa použili dáta z podskupiny pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC – v ramene ŠT to bolo iba 28 pacientov. Malý počet pacientov v podskupine mal za následok, že v neskorších mesiacoch sledovania bolo v riziku iba zopár pacientov.
- Neistotu spôsobuje aj nezpracovanie najnovších OS dát zo štúdie OlympiAD. Vo výsledkoch exploratívnej analýzy z predĺženého sledovania prišlo k zhoršeniu HR voči výsledkom z finálnej analýzy, ktoré sú použité v modeli (1.línia mBC, OLAP vs ŠT: HR = 0,55 vs. HR = 0,51). Nie všetci pacienti v štúdií OlympiAD súhlasili s predĺženým sledovaním a ich podiel medzi ramenami nebol vyvážený, preferencia týchto dát je preto nejasná. Napriek tomu pozorovaná zmena výsledku spôsobuje neistotu pri akceptovaní starších dát.
- Neistotu spôsobujú aj závažné problémy v externej validite štúdie OlympiAD. V porovnávanom ramene chýbali v terapeutickom mixe komparátory karboplatina a EVEX, ktoré sú štandardom liečby na Slovensku. Pacienti s HR+/HER2- pred liečbou intervenciou neužívali inhibítory CDK4/6, ktoré sú štandardom liečby v prvej línii liečby. Existuje preto riziko, že pacienti v klinickej praxi budú mať inú odpoveď na liečbu ako bola pozorovaná v štúdií.
- Neistotu spôsobuje aj fakt, že DR nezohľadňuje vyprchanie prínosu liečby olaparibom.
- Neistotu prináša nutnosť potvrdenia zárodočnej mutácie BRCA, nakoľko toto testovanie je finančne náročné a miera zvýšenia počtu testovaní v dôsledku kategorizovania OLAP v tejto indikácii nie je známa, odhad je preto značne neistý.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu z VZP za liek Lynparza v tretí rok vo výške ■ mil. € a čistý dopad vo výške ■ mil. €. Odhadované dopady na rozpočet sa týkajú iba liečby dospelých pacientov s metastatickým, HER2 negatívnym karcinómom prsníka s gBRCAm bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC, ktorí nie sú vhodní na liečbu karboplatinou. Odhady sú spojené s vysokou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov a vývoja penetrácie lieku Lynparza.

6.2. Základný scenár predložený DR

Ako uvádzame v časti 2.3, v minulosti sme hodnotili liek Lynparza (liečivo olaparib) v predmetnej indikácii v Hodnotení NIHO č. 30C [1]. DR predložil model s nastaveniami, ktoré boli v súlade s Hodnotením NIHO č. 30C. Pre zjednodušenie a rýchlejšie vydanie hodnotenia nepopisujeme nastavenia, ktoré sme v minulosti akceptovali bez neistoty.

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predložil nastavenie v súlade s Hodnotením NIHO č. 30C [1] s niekoľkými aktualizovanými vstupnými údajmi:

- DR predpokladá zmenu charakteristík referenčnej skupiny od 1.1.2025, na základe toho upravil vstupné údaje o projektovanom počte pacientov a pacientiek s diagnostikovaným BC pre roky 2025 – 2029 podľa NCZI.
- DR aktualizoval náklady na liečbu OLAP a ŠT.

Tabuľky s výpočtom cieľovej populácie sú nižšie (Tabuľka 8 a Tabuľka 9).

Tabuľka 8: Odvodenie cieľovej populácie z už diagnostikovaného ramena

		podiel	počet
1	počet prevalentných s diagnostikovaným BC	100,0%	35 121
2	HER2 negatívni pacienti	86,0%	30 204
3	podiel pacientov v štádiu I-III	90,3%	28 345
4	podiel pacientov s gBRCAm	9,7%	2 749
5	pacienti progredujúci do metastatického štádia	1,28%	35
5.1.	z toho HR+	82,6%	29
5.1.1.	z nich predtým liečení hormonálnou terapiou	91,0%	26
5.2.	z toho HR- (TNBC)	17,4%	6
5.2.1.	z nich predtým liečení antracyklínom/taxánom	87,0%	5
	SPOLU vhodní na OLAP / rok (5.1.1. + 5.2.1.)		32

Zdroj: [2]

Tabuľka 9: Výpočet cieľovej populácie podľa NIHO – novodiagnostikované rameno + celkový počet vhodných pacientov na OLAP

	podiel	1.rok	2.rok	3.rok	4.rok	5.rok
pacienti s novo-diagnostikovaným BC – ženy	100,0%	3 797	3 764	3 797	3 816	3 838
pacienti s novo-diagnostikovaným BC – muži	100,0%	32	31	32	32	32
pacienti s novo-diagnostikovaným BC – spolu	100,0%	3 829	3 795	3 829	3 848	3 870
diagnostikovaný BC v štádiu IV.	9,7%	371	368	371	373	375
HER2 negatívni pacienti	86,0%	316	313	316	317	319
pacienti s gBRCAm (=vhodní na OLAP)	9,7%	31	30	31	31	31
penetrácia podľa NIHO	x	85%	95%	95%	95%	95%
pacienti začínajúci liečbu z novod. ramena	x	26	29	29	29	29
pacienti začínajúci liečbu z už diag. ramena	x	27	30	30	30	30
SPOLU pacienti začínajúci liečbu OLAP/rok	x	53	59	59	59	60

Zdroj: [2]

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

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

Tabuľka 10: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky, predpoklad zmeny charakteristík ref. skupiny od 1.1.2025

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet nových pacientov vhodných na OLAP	53	59	59	59	60
Počet nových pacientov začínajúcich liečbu OLAP	0	34	53	61	65
Náklady na liečbu ŠT	18 704 €	28 937 €	31 050 €	31 557 €	21 171 €
Náklady na OLAP					
Celkom pred zmenou charakteristík ref. skupiny					
Náklady na liečbu ŠT*					
Náklady na OLAP (=hrubý dopad)					
Celkom po zmene charakteristík (náklady na OLAP+časť pacientov ŠT)					
Spolu čistý dopad					

Zdroj: [2]

Tabuľka 11: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia, zmena charakteristík ref. skupiny od 1.1.2025

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	53	59	60
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	36	54
Náklady na nahrádzanú liečbu	18 704 €	28 937 €	31 050 €
Náklady na Lynparza			
Čistý dopad			

Zdroj: [2]

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

DR predložil nastavenie v súlade s Hodnotením NIHO č. 30C [1], nastavenie **čiasťočne akceptujeme**.

- **Akceptujeme** všetky aktualizované údaje: zmenu charakteristík referenčnej skupiny od 1.1.2025, vstupné údaje o projektovanom počte pacientov a pacientiek s diagnostikovaným BC pre roky 2025 – 2029 podľa NCZI a náklady na liečbu OLAP.
- **Akceptujeme** predpoklady o penetrácii trhu lieku Lynparza v súlade s Hodnotením NIHO č. 30C [1].

- **Neakceptujeme** údaje o podiele pacientov v štádiách I-III a IV, všetky ostatné vstupné údaje o podiele jednotlivých skupín pacientov akceptujeme.
- **Neakceptujeme** výpočet cieľovej populácie, výpočet nákladov na vinorelbín, nezahrnutie relatívnej intenzity dávky OLAP, nezahrnutie nákladov na EVEX a zastúpenie jednotlivých liečob v nahrádzanej liečbe.

Počet pacientov vhodných na liečbu OLAP podľa DR

Neakceptujeme predpoklady o počte pacientov vhodných na liečbu OLAP. Podrobnú argumentáciu uvádzame v bodoch nižšie:

Úpravy populácie zohľadňujúce upravené kritériá IO podľa NIHO (celé znenie IO v časti 3.2.3)

- DR nedodal relevantné porovnanie OLAP voči karboplatine. Karboplatina pritom preukázala klinický prínos u pacientov s gBRCAm. Navrhli sme úpravu IO tak, aby bola liečba OLAP možná pre pacientov, ktorí nie sú vhodní na liečbu karboplatinou v súlade s hodnotením klinického prínosu v časti 4.1. V NIHO nastavení sme upravili cieľovú populáciu tak, aby zhrňala iba pacientov, ktorým liečba karboplatinou nebola indikovaná – ide o 43 % pacientov v 1. línii mTNBC podľa odhadu odborníčky a 92 % v 2. – 3. línii HR+/HER2- mBC na základe údajov vychádzajúcich z prieskumu PharmIn [47].
- DR v odpovedi na výzvu č. 2 uviedol, že liečba OLAP by mala v súlade s odporúčaniami nasledovať až po liečbe ET ± CDK4/6 inhibítormi. Tento predpoklad vo výpočte cieľovej populácie nezohľadnil. Navrhli sme úpravu IO tak, aby bola liečba OLAP možná iba pre pacientov, ktorí už nie sú vhodní na liečbu ET ± CDK4/6 inhibítormi. V NIHO nastavení sme upravili cieľovú populáciu tak, aby zhrňala iba pacientov, ktorí užívali ET ± CDK4/6 inhibítormi. Používame zjednodušený predpoklad, že všetci pacienti sú liečení touto liečbou. Predpoklad vychádza z medzinárodných odporúčaní ESMO, ktoré odporúčajú liečbu aspoň dvomi líniami hormonálnej terapie pre metastatické ochorenie pred podaním chemoterapie [17]. Predpoklad je aj v súlade s hodnotením NIHO č. 18B a 18C, kde NIHO predpokladal, že CDK4/6 inhibítory budú užívať všetci pacienti v 1. línii liečby HR+/HER2- mBC [48, 49]. Ďalej predpokladáme, že z týchto pacientov 77 % pokračuje na následnej liečbe. Podiel vychádza z finálnej analýzy štúdie MONARCH-3, kde 77 % pacientov, ktorí ukončili liečbu abemaciclibom, pokračovalo v následnej liečbe [50].
- DR pri výpočte pacientov predpokladá len liečbu pacientov mBC a nezohľadňuje počet pacientov s laBC vhodných na liečbu OLAP. Vzhľadom na nedostupnosť klinického dôkazu sme odporúčali zvážiť úpravu IO iba na pacientov s mBC. Pri výpočte cieľovej populácie sme pre brali do úvahy pacientov aj s laBC, keďže touto zmenou indikačného obmedzenia nepodmieňujeme odporúčanie, ale dávame ju na zváženie.
- Aplikovali sme predpoklad, že 80 % pacientov bude v stave s ECOG ≤ 1. Predpokladáme tak, že časť pacientov s mBC je má ECOG vyššie (tzn. pacienti nie sú schopní pracovať alebo dokážu sa postarať o seba iba limitovane alebo sú odkázaní na lôžko). V odbornej literatúre sme neidentifikovali relevantný údaj pre aplikáciu. S týmto nastavením je preto spojená neistota.
- DR pri výpočte pacientov nezohľadnil, že pacienti s HR+/HER2- mBC mali byť v (neo)adjuvantnej liečbe liečený taxánmi/antracyklínmi. Podľa odporúčaní ESMO pacienti s vysokorizikovým včasným BC majú byť liečení chemoterapiou na báze taxánov/antracyklínov [51]. Vzhľadom na agresívnu povahu ochorenia s gBRCAm používame zjednodušený predpoklad, že podobne ako u TNBC pacientov, 87 % pacientov je liečených touto liečbou v (neo)adjuvante. Predpoklad je spojený s neistotou.

Výpočet populácie v NIHO nastavení

- Na základe Metodической příručky MZ SR [52] sme rozdelili populáciu nasledovne:
 - Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL), teda pacienti spĺňajúce indikačné obmedzenie už v čase zaradenia intervencie do ZKL,
 - Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL), teda pacienti, ktorí v čase zaradenia lieku do ZKL nespĺňali indikačné obmedzenie (nemali ešte ochorenie alebo ochorenie mali a nespĺňali niektoré z kritérií IO), ale v priebehu daného obdobia začnú spĺňať indikačné obmedzenie (budú napríklad medzičasom novodiagnostikovaní v predmetnom štádiu, sprogredujú do tohto štádia, zlyhá im predošlá liečba a pod.).
- Za PSVL považujeme iba pacientov, ktorí sú už v čase žiadosti o kategorizáciu liečenia liekom Lynparza. Na základe dát NCZI z roku 2023 sme identifikovali 3 pacientov s bližšie neurčeným BC (MKCH diagnóza C509), ktorým bol v roku 2023 hradený liek Lynparza na výnimku [53]. Predpokladáme, že na liečbu olaparibom je v režime na výnimky poskytnutá 30 % zľava z maximálnej ceny vo verejnej lekární.

- V rámci PBVL rozlišujeme dve skupiny pacientov.
 - Prevalentné rameno (Tabuľka 12):
 - Pacienti v súčasnosti v štádiách I-IIIb, pri ktorých predpokladáme, že 1,28 % pacientov sprogreduje do štádií IIIc-IV v priebehu roka a mohli by nastúpiť na liečbu OLAP.
 - Incidentné rameno (Tabuľka 13):
 - Pacienti, ktorým je novodiagnostikovaný BC v štádiu IIIc alebo IV.
 - Pri výpočtoch PBVL z prevalentného aj incidentného ramena boli aplikované kritériá IO. Aj na výpočet vhodných pacientov v incidentnom ramene sme aplikovali kritériá IO (body vyššie).
- Odhadovaná veľkosť cieľovej populácie v tabuľke nižšie (Tabuľka 14).
- Výpočet cieľovej populácie je založený na viacerých odhadoch, preto je veľkosť cieľovej populácie spojená s vysokou neistotou.

Náklady na liečbu a trvanie liečby

Neakceptujeme výpočet nákladov na vinorelbín, nezahrnutie relatívnej intenzity dávky OLAP, nezahrnutie nákladov na EVEX a zastúpenie jednotlivých liečob v nahrádzanej liečbe.

- **Neakceptujeme** náklady na vinorelbín. Náklady sme aktualizovali podľa 09/2024 ZKL [54].
- **Neakceptujeme** nezahrnutie relatívnej intenzity dávky OLAP. Náklady sme upravili o relatívnu intenzitu dávky v súlade s FEM a štúdiou.
- **Neakceptujeme** nezohľadnenie nákladov na EVEX. Pre výpočet nákladov na EVEX sme použili údaje o dávkovaní podľa SPC [27] a náklady podľa 09/2024 ZKL. Predpokladáme rovnakú relatívnu intenzitu dávky EVEX ako pri kapecitabíne a vinorelbíne vzhľadom na jeho bezpečnostný profil oproti kapecitabínu v štúdiu BOLERO-6 [43]. Predpokladáme rovnaký čas na liečbe pacientov na EVEX ako vážený priemer času na liečbe kapecitabínu a vinorelbínu vzhľadom na podobné PFS a čas na liečbe ako kapecitabín v štúdiu BOLERO-6 [43].
- **Neakceptujeme** podielové zastúpenie jednotlivých liečob pre výpočet váženej úhrady za nahrádzanú liečbu. Na základe údajov o liečbe mBC z analýz od spoločnosti PharmIn [47, 55] sme vypočítali zastúpenie jednotlivých nahrádzaných liečiv v populácii podľa upraveného IO. Zastúpenie tak zohľadňuje aj pomer HR+/HER2- a TNBC pacientov v cieľovej populácii (pomer je na základe výpočtu v Tabuľka 12 a Tabuľka 13). Výsledné zastúpenie jednotlivých liečob v cieľovej populácii v tabuľke nižšie (Tabuľka 15).

Tabuľka 12: Výpočet pacientov vhodných na liečbu OLAP z prevalentného ramena

	Podiel	Počet	Zdroj
Celková prevalencia BC		35 121	[1]
z toho HER2-	86,00 %	30 204	[1]
z toho pacienti s gBRCA1/2	9,70 %	2 930	[1]
a v štádiu I-II			[56, 57]
b v štádiu III			[56, 57]
c z toho IIIa+IIIb			[56, 57]
d z toho IIIc			[56, 57]
e v štádiu IV			[56, 57]
Medzisúčet I-IIIb (a+c)			
z toho HR+	82,60 %		[1]
z toho predtým liečených antracyklínom/taxánom	87,00 %		NIHO predpoklad
z toho sprogredujú do IIIc a IV počas roka	1,28 %		[1]
z toho podstúpili liečbu ET ± CDK4/6 inhibítormi	100,00 %		NIHO predpoklad
z toho pokračujú na naslednej liečbe	77,23 %		[50]
f z toho nevhodní na liečbu karboplatinou v 2. a 3. línii mBC	91,93 %		[47]
z toho HR- (TNBC)	17,40 %		[1]
z toho predtým liečených antracyklínom/taxánom	87,00 %		[1]
z toho sprogredujú do IIIc a IV počas roka	1,28 %		[1]
g z toho nevhodní na liečbu karboplatinou	42,86 %		Odborník
Medzisúčet I-IIIb (f + g)			
h z toho v stave ECOG 0 – 1			
Vhodní pacienti z prevalentného ramena/rok (h)			

Zdroj: Vlastný výpočet

Tabuľka 13: Výpočet pacientov vhodných na liečbu OLAP z incidentného ramena

	Podiel	Počet					Zdroj
		2025	2026	2027	2028	2029	
Novodiagnostikovaný BC - ženy		3 797	3 816	3 838	3 861	3 881	[1]
Novodiagnostikovaný BC - muži		31	32	32	32	32	[1]
z toho novodiagnostikovaný BC v štádiu III	11,00 %	435	438	440	443	445	NIHO výpočet [58, str. 247]
i z toho IIIc							[56, 57]
j z toho novodiagnostikovaný BC v štádiu IV	7,00 %						NIHO výpočet [58, str. 247]
Spolu novodiagnostikovaný BC IIIc-IV (i+j)							
z toho HER2-	86,00 %						[1]
z toho pacienti s gBRCA1/2	9,70 %						[1]
z toho HR+	82,60 %						[1]
z toho predliečených antracyklínmi/taxánmi v (neo)adjuvante	87,00 %						NIHO predpoklad
z toho podstúpili v 1. / 2. línii mBC ET ± CDK4/6 inhibítormi	100,00 %						NIHO predpoklad
z toho pokračujú v následnej liečbe	77,23 %						
k z toho nevhodní na liečbu karboplatinou v 2. / 3. línii mBC	91,93 %						[47]
z toho HR- (TNBC)	17,40 %						[1]
z toho predtým liečených antracyklínom/taxánom	87,00 %						[1]
l z toho nevhodných na liečbu karboplatinou v 1. línii mTNBC	42,86 %						Odborník
Spolu (k + l)							
m Z toho v stave ECOG 0 – 1	80,00 %						NIHO predpoklad
Vhodní pacienti z incidentného ramena/rok (m)							

Zdroj: Vlastný výpočet

Tabuľka 14: Predpokladané počty PSVL a PBVL pre BIA lieku Lynparza

	2025	2026	2027	2028	2029
Penetrácia	85 %	95 %	95 %	95 %	95 %
PBVL					
PSVL	3				

Zdroj: Vlastný výpočet

Tabuľka 15: Zastúpenie jednotlivých liečob v cieľovej populácii

	TNBC	HR+/HER2-	Celkové zastúpenie v cieľovej populácii
Kapecitabín	11 %	55 %	66 %
Vinorelbín	1 %	4 %	4 %
EVEK		30 %	30 %

Zdroj: Výpočet na základe [47, 55]

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

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

Odhadované dopady na rozpočet sa týkajú iba liečby dospelých pacientov s metastatickým, HER2-negatívnym karcinómom prsníka s gBRCA mutáciami bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC. Odhady sú spojené so vysokou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov a vývoja penetrácie lieku Lynparza. Dopad na rozpočet podľa NIHO je zobrazený v tabuľkách nižšie (Tabuľka 16 a Tabuľka 17).

Tabuľka 16: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■	■	■
Náklady na Lynparza pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■
Náklady na Lynparza pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a 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?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104)

Klinické dáta preukazujú prínos liečby OLAP v PFS aj v OS, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. Profil toxicity liečby je očakávateľný, AE sú manažovateľné. Neboli identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

Ak by bola liečba liekom Lynparza dostupná, podľa OZ Amazonky záťaž na príbuzných bude menšia, keďže pacientky sa vďaka lepšej kvalite života oveľa lepšie dokážu postarať o seba.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

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

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

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

DR požiadal o kategorizovanie liečiva olaparib v sile 150 mg. Pre pacientov s nežiadúcimi účinkami a poruchou obličiek, sú znevýhodnení, nakoľko na Slovensku nie je dostupné 100 mg balenie. Podľa SPC by totiž títo pacienti mali dostať upravenú dávku, ktorú je možné dosiahnuť iba 100 mg balením. Podľa SPC by sa tablety lieku nemali rozdeľovať [19].

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

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

Podľa OZ Amazonky faktor, ktorý zabraňuje pacientom získať prístup k hodnotenému liečivu sú financie, nakoľko liek Lynparza stojí pre samoplatcom 3 700 €/mesiac, čo predstavuje 44 400 € ročne.

7.2. Organizačné aspekty

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

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

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

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

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

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

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

OZ Amazonky uvádza, že liečba OLAP by pacientkam s metastatickým karcinómom prsníka s prítomnou gBRCAm zabezpečila na určitú dobu kvalitný život a možnosť získať ďalší čas medzi najbližšími, prípadne pracovať. OZ uvádza ako výhodu pre mladé matky nezaopatrených detí menšiu toxicitu organizmu, menej časté návštevy u lekára ako pri chemoterapii a psychologické benefity pre pacientku, rodinu a okolie.

OZ uviedlo prípad pacientky Martiny, ktorej liečivo v jej živote zmenilo veľmi veľa. Pacientke sa zlepšil zdravotný stav – zmenšili sa jej metastázy a dokáže byť plnohodnotnou matkou pre tri maloleté deti. Ako žena sa cíti plnohodnotná v tom, že má vlasy a vládze viesť domácnosť, dokonca pracovať na čiastočný úväzok. Predstava, že by liek nemala a bola na chemoterapii jej vháňa slzy do očí, najmä keď možnosť liečby jej ochorenia nie je veľa. Pacientke liečba prináša nádej do života, že ešte nejaký čas bude vidieť vyrastať svoje deti.

Z dotazovaných pacientok z patientskej organizácie OZ nenašlo pacientku, ktorá by brala liečivo, alebo vedela o tom, že berie liečivo v klinickej štúdiu. OZ taktiež nevie o pacientkach, ktoré užívajú liečivo na výnimky. Napriek odporúčaniam onkológa a preukázanej účinnosti lieku nebola liečba liekom Lynparza opakovane schválené poisťovňou.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

OZ Amazonky uvádza, že pacientky s BRCA mutáciami s karcinómom prsníka nemajú v súčasnosti dobrý prístup k cielenej liečbe PARP inhibítormi, ktorú považujú za štandard liečby podľa medzinárodných odporúčaní. OZ uviedlo prípad pacientky Martiny. Zdravotná poisťovňa jej výnimku ma liečbu neudelila ani po viacerých opakovaných pokusoch, dokonca ani po doložení výsledkov zobrazovacích vyšetrení, ktoré poukazovali na to, že liek jej zaberá a ochorenie je v regresii. Lynparzu, keďže na jej ochorenie zaberá, si takmer rok kupuje ako samoplatca, čo je podľa pacientky neúnosné.

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

OZ Amazonky uviedlo prípad pacientky Martiny. Pacientke sa počas liečby výrazne zlepšila kvalita života a dokázala sa lepšie zapojiť do pracovného procesu. Pacientka pocítila aj výrazné zlepšenie klinických ťažkostí po nasadení lieku, klesli jej onkomarkery do normy, zmenšili sa jej metastázy, prestala sa zadychávať, prestal jej tlak za hrudnou kosťou a začala pracovať na čiastočný úväzok.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

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

7.3.5. Zraniteľné patientske 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

Viktória Mailan Doanová, B.Sc.
Daniel Kozák, M.Sc.
MUDr. Matej Palenčár

Rola autorov: VD je prvou autorkou hodnotenia; MP supervízoval medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); DK supervízoval ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

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

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Doanová V., Kozák, D., Palenčár M.; Liečivo olaparib (Lynparza) v monoterapii bez predchádzajúcej chemoterapie pre mBC lokálne pokročilého alebo metastatického HER2 negatívneho karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 71A; 2024; 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 patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

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

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

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

8. Zdroje

- [1] Kráľovičová K., Vince Kázmérová Z., Kozák, D., Palenčár, M.; Liečivo olaparib (Lynparza) v monoterapii v 1. línii liečby lokálne pokročilého alebo metastatického HER2 negatívneho karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 30C; 2022; Bratislava: NIHO.
- [2] Farmako-ekonomický rozbor lieku LYNPARZA a jeho prílohy; Dokument predložený do neverejnej časti kategorizácie; ID konania 27047; použité v: 02/2023 <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27047>
- [3] ESMO; Karcinóm prsníka – Príručka pre pacientov; použité v: 02/2023 https://www.noisk.sk/files/2019/2019-06-25-23_53_esmo_pg_breast_rgb_slovak_web.pdf;
- [4] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
- [5] National Cancer Institute: Dictionary of Cancer Terms; použité v: 02/2023 <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/her2-negative>
- [6] Acheampong T, Kehm RD, Terry MB, Argov EL, Tehranifar P. Incidence Trends of Breast Cancer Molecular Subtypes by Age and Race/Ethnicity in the US From 2010 to 2016. *JAMA Netw Open.* 2020;3(8):e2013226. Published 2020 Aug 3. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13226.
- [7] Walsh EM, Smith KL, Stearns V. Management of hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer. *Semin Oncol.* 2020 Aug;47(4):187-200. doi: 10.1053/j.seminoncol.2020.05.010. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32546323; PMCID: PMC7374796.
- [8] MUDr. Soňa Johnová, MUDr. Soňa Hulová; Liečba HR+, HER2- pokročilého/metastatického karcinómu prsníka podľa odporúčaní ESO-ESMO ABC 5; *Onkológia (Bratisl.)*, 2021;16(2):128-134, www.solen.sk.
- [9] SEER; Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer; 08/2022; <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
- [10] Mardiak J, Mego M, Palacka P a kol. Karcinóm prsníka. Univerzita Komenského v Bratislave 2012, ISBN: 978-80-223-3233-0; použité v: 10/2022; https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_kniznica/PDF/Elektronicke_knihy_LF_UK/Karcinom_prsnika.pdf
- [11] NHS; Overview: Breast cancer in women; použité v: 02/2023; <https://www.nhs.uk/conditions/breast-cancer/>
- [12] Breastcancer.org; Metastatic Breast Cancer; použité v 02/2023; <https://www.breastcancer.org/types/metastatic#section-symptoms-and-diagnosis-of-metastatic-breast-cancer>
- [13] Dančíková, T.; Karcinóm prsníka a kvalita života ženy. *Paliat. med. liec. boles.*, 2012, 5(2): 54–56.; použité v 01/2023 <https://www.solen.sk/storage/file/article/c14ba6d8a6e851befd1eeddc13e54080.pdf>
- [14] Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., et. al. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In *Annals of Oncology* (Vol. 30, Issue 8, pp. 1194–1220). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
- [15] Gennari A, André F., Barrios C.H. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of oncology.* VOLUME 32, ISSUE 12, P1475-1495, DECEMBER 2021. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext).
- [16] Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1360-1369
- [17] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E. et al., 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC5) 5, *Annals of oncology*, Volume 31, Issue 12, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>.
- [18] Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(6):594-608. doi:10.6004/jnccn.2023.0031
- [19] EMA; SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Olaparib LYNPARZA https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_cs.pdf

- [20] EMA; informácie o lieku Lynparza <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
- [21] SÚKL; Přehled léčiv - Detail varianty léčivého přípravku LYNPARZA (0222937 - 150MG TBL FLM 56) – Ceny a úhrady – Třetí úhrada; použité v 09/2024; https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0222937
- [22] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Carboplatin; Dostupné 07/2024 z <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00821093.pdf>
- [23] SPC, SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Capecitabine Accord; použité v 02/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_sk.pdf
- [24] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.7.2024 – 31.7.2024; Dostupné 06/2024 z https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/zkl/202407/cast_A_zoznam_liekov_N_k_01_07_2024.xlsx
- [25] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Capecitabine; Dostupné 06/2024 z https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/capecitabine-teva-epar-product-information_sk.pdf
- [26] SPC, SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU NAVELBINE ORAL 20 a 30 mg; použité v 02/2023; <https://mediately-spcs.s3.amazonaws.com/sk/SPC730317.pdf>
- [27] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Everolimus; Dostupné 07/2024 z <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00746273.pdf>
- [28] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.7.2024 – 31.7.2024 Časť B: Indikačné obmedzenia. Dostupné 06/2024 z https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/zkl/202407/cast_B_ind_obmedzenia_k_01_07_2024.docx
- [29] NCZI; Účet poistenca 2022; Dostupné 06/2024: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humane-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [30] Zoznam kategorizovaných liekov 1.3.2023 – 31.3.2023, Časť B: Indikačné obmedzenia. <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202304>
- [31] SPC, SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU HALAVEN; použité v 02/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/halaven-epar-product-information_sk.pdf
- [32] NICE; Olaparib for treating BRCA mutation-positive HER2-negative metastatic breast cancer after chemotherapy (terminated appraisal), Technology appraisal [TA762], Published: 02 February 2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta762>
- [33] Olaparib (breast cancer) [A19-57]Benefit assessment according to §35a Social Code Book V; Last updated 15.10.2019; <https://www.iqwig.de/en/projects/a19-57.html>
- [34] SUKL; konanie SUKLS305822/2020 LYNPARZA, TBL FLM - Rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady LP; použité v 02/2023; https://verso.sukl.cz/fcgj/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=481305628
- [35] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *€ J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774. Prístupné dňa 6.6.2022 z odkazu: <https://project.eortc.org/recist/wp-content/uploads/sites/4/2015/03/RECISTGuidelines.pdf>
- [36] Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523-533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450. Epub 2017 Jun 4. Erratum In: *N Engl J Med*. 2017 Oct 26;377(17):1700.
- [37] Assessment of the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physicians Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients With Germline BRCA1/2 Mutations. (OlympiAD). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02000622?term=olaparib%2C+metastatic+breast+cancer&draw=2&rank=6>
- [38] Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019 Apr 1;30(4):558-566. doi: 10.1093/annonc/mdz012..
- [39] Robson ME, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Tung N, Armstrong A, Dymond M, Fielding A, Allen A, Conte P, OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in

patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer, *European Journal of Cancer*, Available online 14 February 2023, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.01.031>.

[40] Senkus E, Delaloge S, Domchek SM, et al. Olaparib efficacy in patients with germline BRCA-mutated, HER2-negative metastatic breast cancer: Subgroup analyses from the phase III OlympiAD trial. *Int J Cancer*. 2023 Aug 15;153(4):803-814.

[41] Robson M, Ruddy KJ, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Li W, Tung N, Armstrong A, Delaloge S, Bannister W, Goessl C, Degboe A, Hettle R, Conte P. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *€ J Cancer*. 2019 Oct;120:20-30. doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.023. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31446213.

[42] Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, Owen J, Abraham J, Barrett S, Barrett-Lee P, Brown R, Chan S, Dowsett M, Flanagan JM, Fox L, Grigoriadis A, Gutin A, Harper-Wynne C, Hatton MQ, Hoadley KA, Parikh J, Parker P, Perou CM, Roylance R, Shah V, Shaw A, Smith IE, Timms KM, Wardley AM, Wilson G, Gillett C, Lanchbury JS, Ashworth A, Rahman N, Harries M, Ellis P, Pinder SE, Bliss JM. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAAnes subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018 May;24(5):628-637. doi: 10.1038/s41591-018-0009-7. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29713086; PMCID: PMC6372067.

[43] Jerusalem G, et al. Everolimus Plus Exemestane vs Everolimus or Capecitabine Monotherapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer: The BOLERO-6 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 ;4(10):1367-1374.

[44] EMA; Assessment report EMA/208498/2019, Lynparza, Extension of indication; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf

[45] Supplement to: Robson M, et al. Olaparib for Metastatic Germline BRCA-mutated Breast Cancer (OlympiAD) https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1706450/suppl_file/nejmoa1706450_protocol.pdf

[46] Chan A, Verrill M. Capecitabine and vinorelbine in metastatic breast cancer. *€ J Cancer*. 2009 Sep;45(13):2253-65. doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.031. Epub 2009 May 20. PMID: 19464166.

[47] Ondrušová, M., Bónová, M., Kyselicová, A., : Vybraný manažment liečby a nákladovosť zhubných nádorov prsníka na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2022

[48] Piovarči I., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D.; Liečivo abemaciclib (liek Verzenios) v kombinácii s inhibítorom aromatázy v 1. línii liečby u pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 18B; 2023; Bratislava: NIHO.

[49] Piovarči I., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D.; Liečivo abemaciclib (liek Verzenios) v kombinácii s fulvestrantom v 1. a 2. línii liečby u pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka so skorým nástupom relapsu alebo progresie ochorenia s predchádzajúcou endokrinnou terapiou. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 18C; 2023; Bratislava: NIHO.

[50] Goetz, M.P. et al.; Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+, HER2- advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3; *Annals of Oncology*, Volume 35, Issue 8, 718 – 727; dostupné v 09/2024 na [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(24\)00139-X/fulltext#tbl1](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(24)00139-X/fulltext#tbl1)

[51] Loibl, S. et al.; Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up; *Annals of Oncology*, Volume 35, Issue 2, 159 – 182; dostupné v 09/2024 na <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-breast-cancer/early-breast-cancer>

[52] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku; Dostupné 07/2024 z https://www.health.gov.sk/Zdroje?Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomického-rozboru-lieku.docx

[53] NCZI; Účet poistenca 2023; Dostupné 08/2024; https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humane-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx

[54] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.9.2024 – 30.9.2024; Zoznam liekov; dostupné v 09/2024 na <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202409>

[55] Ondrušová, M., Suchanský, M., Mriňáková, B.: Medi-LINE: Medikamentózna liečba zhubných nádorov. Zhubné nádory prsníka, 2023. Bratislava, Pharm-In 2024. Vydané ako elektronická publikácia č. 04042024612, www.pharmin.sk, 2024.

[56] Seliga L., Kozak D., Palencar M.; Liečivo palbociclib (Ibrance) na liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho karcinómu prsníka v kombinácii s fulvestrantom u žien, ktoré podstúpili endokrinnú liečbu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 15B; 2023; Bratislava: NIHO.

[57] Ondrušová, M., Kyselicová, A., Bónová M.: Analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu palbociklibom v indikácii pokročilého karcinómu prsníka. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2022

[58] Modrá kniha České Onkologické Společnosti, 24. aktualizace, 2018; ISBN 978-80-86793-44-3

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka A

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

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. • Neužívajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O vás	
Vaše meno	
Názov organizácie	Onkologický ústav sv. Alžbety s.r.o
Pracovná pozícia	Lekár – klinický onkológ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Celkové prežívanie, kvalita života a prežívanie bez recidívy ochorenia 2. paliácia- regresia prejavov ochorenia, stabilizácia stavu pacientky 3. áno

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

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

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup patientskej organizácie

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

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktoré zvyčajne nie sú dostupné z iných zdrojov.

Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použijete tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument Vyhlásenie o konflikte záujmov, ktorý nájdete aj v sekcii Participácia na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníku:

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

O Vás	
Vaše meno	████████████████████
Názov organizácie	OZ Amazonky
Pracovná pozícia	████████████████████
Krátky opis organizácie	Pacientská organizácia sústreďujúca ženy s karcinómom prsníka. OZ Amazonky organizuje činnosť členiek občianskeho združenia, zabezpečuje pre ne aktivity zlepšujúce ich fyzickú aj psychickú kondíciu, stmeluje ich spolupatričnosť a vzájomnú podporu. Dlhodobou misiou OZ Amazonky je aj meniť a zlepšovať systém poskytovania zdravotnej starostlivosti pre pacientky s karcinómom prsníka: presadzujeme sfunkčnenie štátom riadeného skriningu, angažujeme sa v zabezpečení dostupnosti inovatívnej

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

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

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

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

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

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva olaparib v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 výziev v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z. Z toho Žiadosť o súčinnosť č. 1 sa netýkala hodnotenej indikácie. Priebeh komunikácie relevantnej pre toto hodnotenie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva číslo 2

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 16.07.2024	Odpoveď DR Dátum odpovede: 15.08.2024	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť porovnanie s relevantnými komparátormi v liečbe mBC – terapie everolimus + ET, CDK4/6 inhibítory a karboplatina. Údaje aplikovať v farmako-ekonomickom modeli pre stanovenie nákladovej efektívnosti a aplikovať v modeli dopadu na rozpočet.	DR uviedol dôvody, prečo CDK4/6 inhibítory a everolimus + ET nepovažuje za relevantné komparátory v liečbe mBC. DR dodal porovnanie s komparátorom karboplatina, za predpokladu, že má rovnakú účinnosť ako iné chemoterapie.	Odôvodnenie DR akceptujeme čiastočne, podrobnú diskusiu uvádzane v časti 3.2.4 Komparátory a v časti 3.2.3 Navrhovaná indikácia 4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia.