

Liečivo olaparib (Lynparza) v monoterapii na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s vysokorizikovým včasným trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka s germinatívnymi BRCA1/2 mutáciami

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

31568

ATC skupina:

L01XK01

ŠÚKL kód:

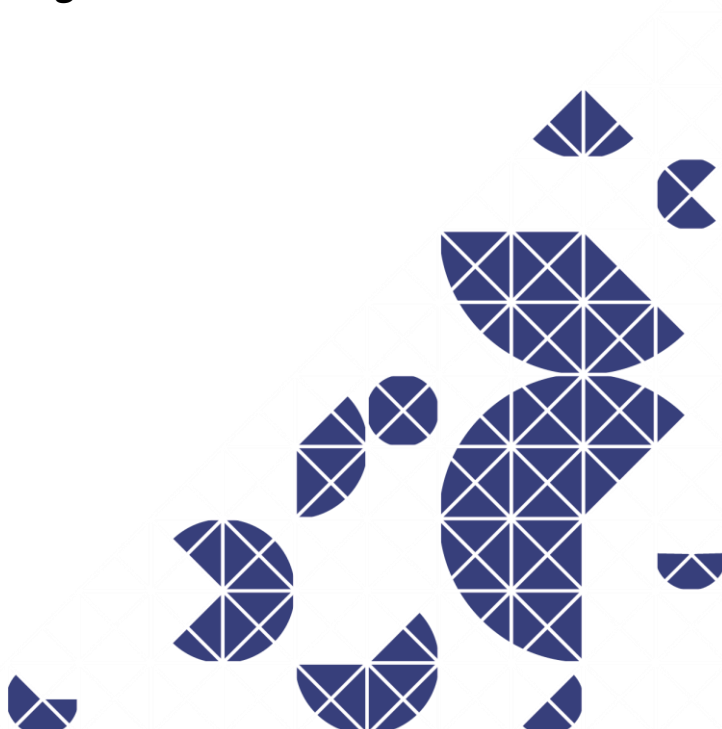
8296C

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: 71A

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritéria	11
2. Metóda	14
2.1. Výskumné otázky	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	14
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	15
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	15
3. Úvod	17
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	17
3.2. Opis a vlastnosti technológie	23
4. Hodnotenie klinického prínosu	30
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	30
4.2. Klinická účinnosť	31
4.3. Bezpečnosť	35
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	36
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	40
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	40
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	40
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	46
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	49
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet	49
6.2. Základný scenár predložený DR	49
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	50
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	52
7.1. Etická analýza	52
7.2. Organizačné aspekty	53
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	54
7.4. Právne aspekty	55
8. Zdroje	57
9. Apendix	59
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	59
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	59
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	61
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	66

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – kritériá pre zaradenie do hodnotenia	11
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	32
Tabuľka 3: Výsledky klinickej štúdie OlympiA v ukazovateli mortalita pre podskupinu TNBC a celkovú populáciu	33
Tabuľka 4: Výsledky klinickej štúdie OlympiA v ukazovateli morbidita pre podskupinu TNBC a celkovú populáciu	34
Tabuľka 5: Výsledky základného scenára predloženého DR.....	46
Tabuľka 6: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	47
Tabuľka 7: Výpočet cieľovej populácie a počet pacientov začínajúcich liečbu podľa rokov	49
Tabuľka 8: Dopad na rozpočet podľa DR v jednotlivých rokoch	50
Tabuľka 9: Výpočet cieľovej populácie a počet pacientov začínajúcich liečbu podľa NIHO	50
Tabuľka 10: Dopad na rozpočet podľa NIHO v jednotlivých rokoch	51
Tabuľka 11: Dopad na rozpočet podľa NIHO v jednotlivých obdobiach	51

Obrázky

Obrázok 1: Možnosti liečby pacientov v NASL a ASL	22
Obrázok 2: Odporúčaná liečba pacientiek s eTNBC podľa ESMO	22
Obrázok 3: Najčastejšie AE vedúce k trvalému prerušeniu liečby v klinickej štúdii OlympiA	36
Obrázok 4: Štruktúra modelu.....	42

Použité skratky

aBC	pokročilý karcinóm prsníka, z angl. advanced breast cancer
AE	nežiadúce udalosti, z angl. adverse events
AIC	Akaike information criterion – Akaikeho informačné kritérium
AJCC	American Joint Committee Cancer – Americký spoločný výbor pre rakovinu
ASL	adjuvančná systémová liečba
BC	karcinóm prsníka, z angl. breast cancer
BIC	Bayesian information criterion – Bayesianske informačné kritérium
BRCA	BReast CAncer gene – gén zodpovedný za ochranu bunky pred rozvojom rakoviny
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
ChT	chemoterapia
CI	confidence intervals, intervaly spoľahlivosti
CNS	centrálne nervová sústava
CT	počítačová tomografia, z angl. computed tomography
DDFS	prežívanie bez vzdialeného ochorenia, z angl. distant disease-free survival
DR	Držiteľ registrácie
eBC	včasná karcinóm prsníka, z angl. early breast cancer
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
ET	hormonálna liečba, z angl. endocrine therapy
eTNBC	včasný trojnásobne negatívny karcinóm prsníka, z angl. early triple-negative breast cancer
EUnetHTA	European Net of HTA Agencies – Európska sieť HTA agentúr
FER	Farmako-ekonomický rozbor
gBRCAm	germinatívna (zárodočná/hereditárna) mutácia BRCA génu, z angl. germline BRCA mutation
HAS	La Haute Autorité de santé – Vysoký úrad pre zdravie (francúzska HTA agentúra)
HER2	ľudský receptor pre epidermálny rastový faktor 2, z angl. human epidermal growth factor receptor 2
HR	pomer rizík, z angl. hazard ratio
HR (+/-)	hormonálne receptory (pozitívne/negatívne)
HTA	Health Technology Assessment – Hodnotenie zdravotnickej technológie
IA	predbežná analýza, z angl. interim analysis
i.v.	Intravenózna forma
ICUR	Incremental cost-utility ratio – Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IDFS	prežívanie bez invazívneho ochorenia, z angl. invasive disease-free survival
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
KAPE	kapecitabín
KM	Kaplan-Meier
laBC	lokálne pokročilý karcinóm prsníka, z angl. locally advanced breast cancer
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison – nepriame porovnanie upravené párovaním
mBC	metastatický karcinóm prsníka, z angl. metastatic breast cancer
MeSH	Medical Subject Headings – Nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia
MMG	mamografia

MR	magnetická rezonancia
MRI	magnetická rezonancia z angl. magnetic resonance imaging
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NASL	Neoadjuvantná systémová liečba
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	sieťová metaanalýza, z angl. network meta-analysis
NNT	Počet pacientov potrebných liečiť, z angl. number needed to treat
NP	nepriame porovnanie liečob, angl. ITC – indirect treatment comparison
OLAP	olaparib
ONK	Onkológ
ORR	miera objektívnej odpovede, z angl. objective response rate
OS	celkové prežívanie, z angl. overall survival
OZ	Občianske združenie
p	p-hodnota, angl. p-value
PARP	Poly (ADP-ribózo) polymeráza-1
PD	progresia ochorenia, z angl. progressed disease
PEM	pembrolizumab
PET CT	pozitrónová emisná tomografia v kombinácii s CT
PFS	prežívanie do progresie, z angl. progression-free survival
PLA	placebo
PSL	primárna systémová liečba (neoadjuvantná liečba)
QALY	Quality-adjusted life year – Rok života v štandardizovanej kvalite
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia
RECIST	kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch z angl. response evaluation criteria in solid tumors
SAE	Závažné nežiadúce udalosti, z angl. serious adverse events
s.c.	Subkutánna forma
SMC	Scottish Medicines Consortium – Škótske konzorcium pre lieky
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku, z angl. Summary of product characteristics
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TNBC	triple-negative breast cancer – trojnásobne negatívny karcinóm prsníka
TNM	tumor, uzlina, metastáza, z angl. tumour, node, metastasis
TOT	Time on treatment – Čas na liečbe
TTD	Time to treatment discontinuation – Čas do ukončenia liečby
USG	ultrasonografia
VŠZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	World Health Organization – Svetová zdravotnícka organizácia
WW	Watch and wait (sleduj a čakaj, rutinné sledovanie pacienta)
ZIN	Zorginstitut Nederland – Holandský inštitút zdravotnej starostlivosti
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	Zdravotná poisťovňa, resp. zdravotné poisťovne

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 (liečivo olaparib) v indikácii v monoterapii na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s včasným trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2 s vysokým rizikom rekurencie, ktorí boli predtým liečení neoadjuvantnou alebo adjuvantnou chemoterapiou, pokiaľ nebude indikačné obmedzenie zúžené na skupinu pacientov, ktorí boli predtým liečení adjuvantnou chemoterapiou podľa nižšie uvedeného návrhu.** DR žiada o hradenie olaparibu u pacientov, ktorí boli predtým liečení neoadjuvantnou alebo adjuvantnou chemoterapiou. DR však preukázal prínos a nákladovú efektívnosť olaparibu iba u pacientov, ktorí boli predtým liečení adjuvantnou chemoterapiou.
- **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 €.**

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej 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. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady. Neistota vyplýva najmä z použitia veľmi nezrelých dát štúdie OlympiA pre modelovanie prínosu olaparibu.

- **Upravené znenie indikačného obmedzenia:**

„Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na adjuvantnú liečbu vysokorizikového karcinómu prsníka v skorom štádiu s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, HR negatívneho u dospelých pacientov, ktorí absolvovali primárny operačný výkon a boli liečení adjuvantnou chemoterapiou, pričom vysokorizikové ochorenie je definované ako veľkosť nádoru, ktorá je väčšia alebo rovná 2 cm [\geq pT2N0] alebo postihnutie pozitívnych axilárnych lymfatických uzlín [pN+].

Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta s ECOG skóre 0 – 1.

Liečba olaparibom je hradená po dobu 1 roka alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Včasný trojnásobne negatívny karcinóm prsníka (ďalej len eTNBC, z angl. early triple-negative breast cancer) s germinatívnymi BRCA mutáciami (ďalej len gBRCAm) je ochorenie, ktoré vytvára veľkú záťaž na pacientov po fyzickej aj psychickej stránke a skracuje ich očakávané prežívanie. Ochorenie má často výrazný dopad na blízkyh pacienta, keďže vzniká potreba pomáhať so starostlivosťou o pacienta a jeho domácnosť. Aktuálne hradená liečba pre pacientov s TNBC s gBRCAm plne nezodpovedá najnovším medzinárodným postupom.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **OLAP** = olaparib
- Komparátormi sú režimy:
 - U pacientov, ktorí predtým absolvovali adjuvantnú chemoterapiu
 - **WW (angl. Watch and Wait – „sleduj a čakaj“)** = Rutinné pozorovanie
 - U pacientov s reziduálnym ochorením po neoadjuvantnej chemoterapii
 - **PEM** = Pembrolizumab
 - **KAPE** = Kapecitabín

Zúženie indikačného obmedzenia

- **Držiteľ registrácie (DR) nedodal relevantné porovnanie OLAP voči komparátorom KAPE a PEM, nepreukázal tak klinickú účinnosť ani nákladovú efektívnosť OLAP u pacientov s reziduálnym ochorením po neoadjuvantnej chemoterapii.** DR však preukázal prínos OLAP u pacientov po adjuvantnej chemoterapii voči komparátoru WW.
- **Navrhujeme zúženie indikačného obmedzenia tak, aby bola liečba hradená iba pacientom, u ktorých DR prínos OLAP preukázal.** Nižšie hodnotíme OLAP voči WW u pacientov po adjuvantnej chemoterapii.

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Liek Lynparza s obsahom liečiva OLAP preukázal v klinickej štúdii OlympiA v podskupine pacientiek s vysokorizikovým včasným TNBC s gBRCAm v porovnaní s WW klinicky relevantné a štatisticky významné prínosy.** Údaje zo štúdie sú však značne nezrelé, čo predstavuje vysokú neistotu. OLAP preukázal prínos v celkovom prežívaní (OS, z angl. overall survival), v prežívaní bez invazívneho ochorenia (z angl. invasive disease-free survival, IDFS) a prežívaní bez vzdialeného ochorenia (z angl. distant disease-free survival, DDFS).
- **Údaje o OS, IDFS a DDFS zo štúdie OlympiA sú nezrelé a preto spojené s vysokou mierou neistoty.** Výsledky štúdie sú aj pri 3,5 ročnom mediáne sledovania nezrelé v dôsledku nízkeho počtu udalostí. Udalosť OS, IDFS a DDFS nastala u 10,0 %, 18,7 % a 14,9 % TNBC pacientov v uvedenom poradí. Medián cieľových ukazovateľov OS, IDFS a DDFS nebolo možné stanoviť v dôsledku nezrelosti dát.

Pre podskupinu TNBC, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, bolo HR pre OS 0,64 (95 % CI: 0,46 - 0,88), HR IDFS bolo 0,62 (95 % CI: 0,48 - 0,77) a HR DDFS bolo 0,59 (95 % CI: 0,45 - 0,77). Výsledky boli štatisticky významné, neboli však upravené o multiplicitu, čo vnáša do výsledkov neistotu. Multiplicita je zvýšená pravdepodobnosť nájdenia falošne pozitívnych výsledkov v dôsledku vykonania viacerých štatistických testov. Na vyriešenie tohto problému sa zvyčajne vykonáva úprava prahu pre štatistickú významnosť, čo v predloženej analýze chýbalo. Vzhľadom na lepšie výsledné HR ako pre celkovú populáciu štúdie, intervaly spoľahlivosti neprekračujúce 1 a štatisticky významné rozdiely OLAP vs. WW pre celkovú populáciu štúdie, ktorá obsahovala vyše 82 % pacientok s TNBC, považujeme výsledky OLAP pre podskupinu pacientok s TNBC za štatisticky významné a klinicky relevantné.

Pri mediáne sledovania 3,5 roka bola u pacientov s TNBC miera 4-ročného OS v ramene OLAP 90,1 % a v ramene WW 86,3 %, miera 4-ročného IDFS bola v ramene OLAP 83,1 % a v ramene WW 75,2 % a miera 4-ročného DDFS bola v ramene OLAP 87,3 % a v ramene WW 79,4 %.

- **S výsledkami je spojená neistota nakoľko analýza podskupín nebola zameraná konkrétne na výsledky TNBC pacientov po adjuvantnej chemoterapii.** Pacienti po adjuvantnej chemoterapii mali numericky horšie výsledky morbidít ako pacienti s TNBC (HR OS = 0,78 vs. 0,64), rovnaký výsledok v ukazovateli IDFS (HR = 0,62) a numericky lepší výsledok v ukazovateli DDFS (HR DDFS = 0,56 vs. 0,59). Výsledný HR OS pacientov po adjuvantnej chemoterapii nebol štatisticky významný kvôli nízkemu počtu udalostí v oboch ramenách (5 % – 6 %). Analýza podskupín nezistila štatisticky významný rozdiel v účinnosti OLAP medzi pacientmi, ktorí dostávali chemoterapiu v adjuvantnej vs. neoadjuvantnej línii. Všeobecná konzistentnosť v účinkoch liečby pozorovaná v analýze heterogenity a väčšinové zastúpenie pacientov s TNBC v štúdii naznačuje, že výsledky v podskupine pacientov s TNBC po adjuvantnej terapii sa nemusia významne líšiť od výsledkov v celkovej populácii. S predpokladom je však spojená neistota.
- V celkovej populácii štúdie bola liečba OLAP spojená s dvojnásobne väčším výskytom nežiaducich účinkov 3. stupňa ako liečba WW (24,5 % a 11,3 %). Výskyt závažných nežiaducich účinkov bol medzi skupinami podobný. Nepreukázalo sa, že by liečba OLAP viedla k zlepšeniu kvality života liečených pacientov.

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, čo zodpovedá zľave vo výške ■■■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni vo výške 2 520,22 €.**

DR predložil model s nastaveniami, ktoré boli v súlade s Hodnotením NIHO č. 30B. OLAP voči WW dosiahol ICUR vo výške ■■■ €/QALY, pričom prahová hodnota bola 60 622,43 €/QALY. V predloženom základnom scenári sme neidentifikovali ďalšie nedostatky. OLAP dosahuje klinický prínos voči komparátoru WW + ■■■ QALY.

- **Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú.** To znamená, že vnímame vysoké riziko, že pri požadovanej 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 z modelovania prínosu v OS, ktorý je založený na extrapolácii nezrelých dát IDFS a na extrapolácii nezrelých a potenciálne optimistických dát OS, a z nezohľadnenia vyprchania prínosu liečby.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu z VZP za liek Lynparza v tretí rok vo výške ■■■ mil. €. Sumárna úhrada predstavuje súčasne aj čistý dopad.** Odhadované dopady na rozpočet sa týkajú liečby dospelých pacientov s vysokorizikovým včasným TNBC s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, predtým liečených adjuvantnou chemoterapiou. Odhad je spojený so strednou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov a vývoja penetrácie lieku Lynparza.

Poznámka

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

História hodnotenia

NIHO v minulosti hodnotil liečivo olaparib (Lynparza) v predmetnej indikácii v Hodnotení NIHO č. 30A. 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).

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 vysokorizikovým včasným triple negatívnym karcinómom prsníka so zárodočnými BRCA 1/2 mutáciami (eTNBC s gBRCA1/2m), na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo olaparib (liek Lynparza) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva olaparib (liek Lynparza)?

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<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 alebo v kombinácii s endokrinnou terapiou je indikovaný na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov so zárodočnými mutáciami BRCA1/2, ktorí majú HER2-negatívny, vysokorizikový včasný karcinóm prsníka, predtým liečení neoadjuvantnou alebo adjuvantnou chemoterapiou. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na adjuvantnú liečbu vysokorizikového karcinómu prsníka v skorom štádiu s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, HR negatívneho u dospelých pacientov, ktorí boli predtým liečení neoadjuvantnou alebo adjuvantnou chemoterapiou. Liečba je hradená iba u pacienta, ktorý spĺňa aspoň jednu podmienku: <ul style="list-style-type: none"> ○ má reziduálne postihnutie po neoadjuvantnej terapii (non-pCR), alebo ○ je po primárnom operačnom výkone (potvrdená veľkosť nádoru ≥ 2 cm [\geq pT2NO]) a adjuvantnej chemoterapii, alebo ○ je po primárnom operačnom výkone (potvrdené pozitívne axilárne lymfatické uzliny [pN+]) a adjuvantnej chemoterapii. Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta s ECOG skóre 0-1. Liečba olaparibom je hradená po dobu 1 roka alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ). <p>MeSH³: Breast Neoplasms</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.

<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Olaparib (OLAP)</p> <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 alebo v kombinácii s endokrinnou terapiou. <p>MeSH: olaparib</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Kapecitabín</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). • Kapecitabín nie je v predmetnej indikácii kategorizovaný. Na základe informácií od odborníkov v NIHO hodnotení č. 39, sa v predmetnej indikácii rutinne využíva. <p>Pembrolizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab je monoklonálna protilátka, ktorá bola navrhnutá tak, aby rozpoznal a blokoval receptor nazývaný PD-1. Blokovaním PD-1 pembrolizumab zastaví rakovinu, ktorá vypína tieto imunitné bunky, čím zvyšuje schopnosť imunitného systému zabíjať rakovinové bunky. Odporúčaná dávka pri intravenózne aplikácii je 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov. • Právoplatné rozhodnutie o rozšírení indikácie bolo vydané 15.1.2024 a zaradený do ZKL bol 1.4.2024. <p>MeSH: capecitabine, pembrolizumab</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<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) <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
<p>Bezpečnosť</p>	<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>
<p>Dizajn štúdií (z angl. Study design)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p>

⁴EQ-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.

	Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu ⁵

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 otázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO a NCCN.
- 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. 30B [1].

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶, CADTH⁷, SÚKL⁸).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.
- Hodnotenie NIHO č. 30B [1].

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁶ National Institute for Health and Care Excellence

⁷ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

⁸ Státní ústav pro kontrolu léčiv

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných 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 hodnotilo liek Lynparza (liečivo olaparib) v predmetnej indikácii v Hodnotení NIHO č. 30B [1]. Hodnotenie bolo zverejnené 5.6.2023. Nakoľko sa nová žiadosť líši od predchádzajúceho hodnotenia iba v niektorých častiach, Hodnotenie NIHO č. 30B 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 10.6.2024 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICA a IQWIG ako v Hodnotení NIHO č. 30B.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 10.6.2024 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 hodnotení NICE a IQWIG.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

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

V rámci zapojenia odborníkov bol (21.5.2024) oslovený klinický odborník, ktorý poskytol Vstup do Hodnotenía NIHO č. 30B. Kontakt na odborníka 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 začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farnafirmy 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 vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002) [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 a progesterón 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), naopak sú bez expresie HER2
- **ER+ (luminálny podtyp B)** – charakteristický expresiou ER, môže sa ďalej deliť na HER2- a HER2+ BC
- **HR-/HER2- (trojnásobne 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+ [7]. BC. TNBC je signifikantne agresívnejší ako iné molekulárne podtypy. Práve TNBC je populácia pre intervenciu, ktorá je predmetom tohto hodnotenia.

Včasný BC (angl. early breast cancer, eBC) je skoré štádium BC (0-IIA), keď sa nádor nerozšíril do lymfatických uzlín v podpazuší. Tieto karcinómy sa zvyčajne dajú operovať a primárnou liečbou je často chirurgický zákrok, pri ktorom sa karcinóm odstráni, hoci veľa pacientok podstúpi aj neoadjuvantnú systémovú terapiu.

BRCA1 a BRCA2 sú tumor supresorové gény, ktoré produkujú proteíny, ktoré pomáhajú opraviť poškodenú DNA. Pacientky s germinatívnou (t.j. zárodočnou – dedičnou) mutáciou génov BRCA1 a BRCA2 (gBRCAm, z angl. germline BRCA mutation) nemajú tento opravný mechanizmus, preto majú zvýšené riziko niektorých druhov rakoviny. Približne 5 % karcinómov prsníka a až 25 % prípadov familiárnych karcinómov prsníka je spôsobený BRCA1/2 mutáciou.

eBC sa považuje za vysokorizikový, ak existuje pravdepodobnosť, že sa rakovina vráti alebo sa rozšíri do iných častí tela. Niektoré z faktorov, ktoré sa bežne používajú na určenie vysokorizikového eBC zahŕňajú väčšiu veľkosť nádoru, nádory s negatívnymi hormonálnymi receptormi (ER-/PR-), prítomnosť rakovinových buniek na okrajoch odstráneného tkaniva, postihnutie lymfatických uzlín a nástup rakoviny v mladšom veku.

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [2, 3]

Karcinóm prsníka sa vyskytuje najmä u žien, zo všetkých novodiagnostikovaných 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 zaraďujeme fyzickú aktivitu, kojenie, rodičovstvo, či reguláciu hmotnosti v menopauze [8].

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200)

Relatívne 5-ročné prežívanie pacientiek s eBC HR+/HER2- a HR-/HER2- BC je 100 % a 91,3 % [9].

Karcinóm prsníka je charakterizovaný viacerými symptómami, avšak prvým nápadným príznakom je zvyčajne hrčka alebo lokálne zhrubnutie tkaniva v prsníku [10]. 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

V poslednom štádiu (metastatický BC) 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 [11]:

- 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

- žltáčka
- 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 menejcnosti a neustálym strachom sa potom spája vyvinutie depresie, úzkosti, poruchy spánku, či znížený apetít [12].

OZ Amazonky uviedlo, že mnohé pacientky s BRCA mutáciami ochorejú v mladom veku často aj pred 30. rokom života. Pacientkam sa po diagnostikovaní BC 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 úvazok.

OZ uviedlo ako príklad prípad pacientky Eriky, ktorej diagnostikovali TNBC s BRCA1 vo veku 41 rokov. Pacientka vyhľadala psychiatra, ktorého pravidelne navštevuje. Okrem toho sa jej objavili ďalšie zdravotné problémy súvisiace s operáciou. Tretí rok od diagnózy ochorenia je poberateľom invalidného dôchodku. Počas liečby sa o Eriku staral manžel, zabezpečoval odvoz k lekárovi, nákupy, starostlivosť o domácnosť a o deti. Manžel a jej dve deti pociťujú neistotu.

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [8, 13]

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 (pozitívita/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 najúčinnjšia. HER2 status sa liečbou a ani v metastatických tumoroch nezvykne meniť, no rekurentné tumory je odporúčané pretestovať.

Testovanie gBRCAm by sa malo ponúknuť pacientom s rakovinou prsníka vo vysoko rizikových skupinách:

- rodinná anamnéza rakoviny prsníka, vaječníkov, pankreasu a/alebo vysokého stupňa/metastatickej rakoviny prostaty; diagnóza rakoviny prsníka pred dosiahnutím veku 50 rokov;
- diagnóza TNBC pred dosiahnutím veku 60 rokov;

- anamnéza rakoviny vaječníkov alebo druhej rakoviny prsníka alebo mužského pohlavia.

Podľa OZ Amazonky pacientky absolvujú gynekologické vyšetrenie, ultrazvuk, mamografiu, MRI, biopsiu, CT, niekedy PET/CT, vyšetrenie odborným lekárom – mamológom, onkológom a genetikom. Dĺžka od prejavenia 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 uvedomelejšie 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 prípad pacientky Eriky. Najprv absolvovala sonografiu, po ktorej mala do dvoch týždňov mamografiu a po ďalších dvoch týždňoch biopsiu. Výsledky biopsie dostala ďalší mesiac a ešte v ten istý mesiac podstúpila operáciu nádoru. O mesiac jej výsledky z histológie potvrdili, že má TNBC.

Liečba pacienta (A0025)

Medzinárodné odporúčania [14]

Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) (2023) odporúča pre pacientky s eTNBC:

O liečbe lekár rozhoduje na základe stavu pacientky, veľkosti nádoru a preferencií pacientky. Schéma pre výber liečby pacientky v jednotlivých fázach je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 2).

Neoadjuvantná systémová liečba (NASL)

Rozhodnutie o NASL by sa malo začať hneď po dokončení diagnózy a stagingu (ideálne do 2–4 týždňov). Malo by vychádzať z predpokladanej citlivosti na konkrétne typy liečby, prínosu z ich použitia a individuálneho rizika relapsu. Účelom NASL je lokálne zníženie rozsahu chirurgického zákroku pre operovateľné rakoviny, najmä keď je potrebná mastektómia vzhľadom na veľkosť nádoru. NASL je odporúčaná u všetkých pacientov s nádormi > 2 cm.

Odporúčané režimy v NASL:

- Odporúča sa terapia založená na antracyklíne, po ktorej nasleduje taxán alebo taxán-karboplatina alebo naopak. Prínos karboplatiny je nezávislý od stavu gBRCA1/2m. Štandardné režimy na báze antracyklínov sú doxorubicín-cyklofosfamid (AC) alebo epirubicín-cyklofosfamid (EC) podávané v štyroch cyklov počas 8 alebo 12 týždňov, po ktorých nasleduje taxán podávaný v štyroch cyklov počas 8 alebo 12 týždňov. Preferované sú dávkovo-denzné AC alebo EC a týždenný paclitaxel.
- Pacientom, u ktorých sú antracyklíny kontraindikované je odporúčaných 6 cyklov neantracyklínového režimu založeného na taxáne, ako je docetaxel-cyklofosfamid alebo taxán-karboplatina. Pridanie karboplatiny k taxánu zlepšuje mieru kompletnej patologickej odpovede (angl. pathologic complete response, pCR) a prežitie bez udalosti (angl. event-free survival, EFS), ale jej vplyv na OS je menej istý.
- Pacienti s gBRCA1/2m veľmi dobre reagujú na štandardnú ChT na báze antracyklínu a taxánu bez ohľadu na použitie platiny. Inhibitory poly (ADP-ribózo) polymerázy (PARP) sa nepovažujú za štandardnú starostlivosť v NASL a odporúčajú sa v ASL u pacientov s reziduálnym ochorením po NASL.
- V prípade vysokorizikových eTNBC (nádor \geq 2 cm alebo postihnutie regionálnych lymfatických uzlín) je odporúčané podanie pembrolizumabu (PEM) po podaní sekvencie taxánov a antracyklínov.

Operácia

Vzhľadom na veľkosť nádoru a preferencií pacientky sa určí druh operácie. Operácia zachovávajúca prsník je preferovanou voľbou lokálnej liečby pre väčšinu pacientov s včasným BC. Pri zlyhaní NASL vo vysokorizikových prípadoch – TNBC a/alebo BRCA1/2 je odporúčaná mastektómia. Po operácii sa odporúča pacientom s vyšším rizikom lokálnej recidívy rádioterapia (RT).

Adjuvantná systémová liečba (ASL)

Hlavným prognostickým faktorom je určenie pCR po NASL bez ohľadu na stav gBRCA1/2m. Určenie patologickej odpovede na NASL umožňuje lepšie stanoviť ASL. ChT režimy sa výrazne nelíšia medzi NASL a ASL.

V prípade vysokorizikových TNBC je po operácii odporúčaná adjuvantná ChT. ASL by sa mala začať v priebehu 4 – 6 týždňov po operácii. Má sa začať bez zbytočných prietahov, keďže údaje ukazujú významné zníženie účinnosti, keď sa podáva >12 týždňov po operácii.

Odporúčané režimy v ASL:

- U pacientiek s veľkosťou nádoru > 1 cm, ktoré nepodstúpili NASL je odporúčaná adjuvantná ChT nasledovaná olaparibom (OLAP), ktorá trvá 1 rok.
- U pacientiek s pCR po NASL sa odporúča 9 cyklov PEM.
- U pacientiek s reziduálnym postihnutím po NASL je odporúčaných 9 cyklov PEM. V prípade, že pacientka má gBRCA1/2m je odporúčaná jednoročná liečba OLAP. V prípade, že ide o gBRCA1/2-wt (iný typ ako gBRCA1/2m) je odporúčaných 6-8 cyklov kapecitabínu (KAPE). Nízka dávka KAPE zlepšuje výsledky prežívania po štandardnej adjuvantnej ChT bez obsahu platiny.

Režim po adjuvantnej liečbe

Po ASL včasného BC je dôležité priebežné sledovanie na odhalenie prípadných recidív alebo sekundárnych karcinómov. To zahŕňa pravidelné klinické vyšetrenia, zobrazovacie testy a krvné testy. ESMO odporúča frekventovanejšie sledovanie prvých 5 rokov po liečbe, potom raz za rok. Odporúča sa každoročná mamografia a ultrazvuk [13].

OLAP dosiahol v kuratívnom prostredí ESMO-MCBS skóre A ako adjuvantná liečba dospelých pacientov so gBRCAm, ktorí majú HER2-, vysokorizikový včasný karcinóm prsníka, predtým liečení neoadjuvantnou alebo adjuvantnou ChT [15].

Klinická prax na Slovensku

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

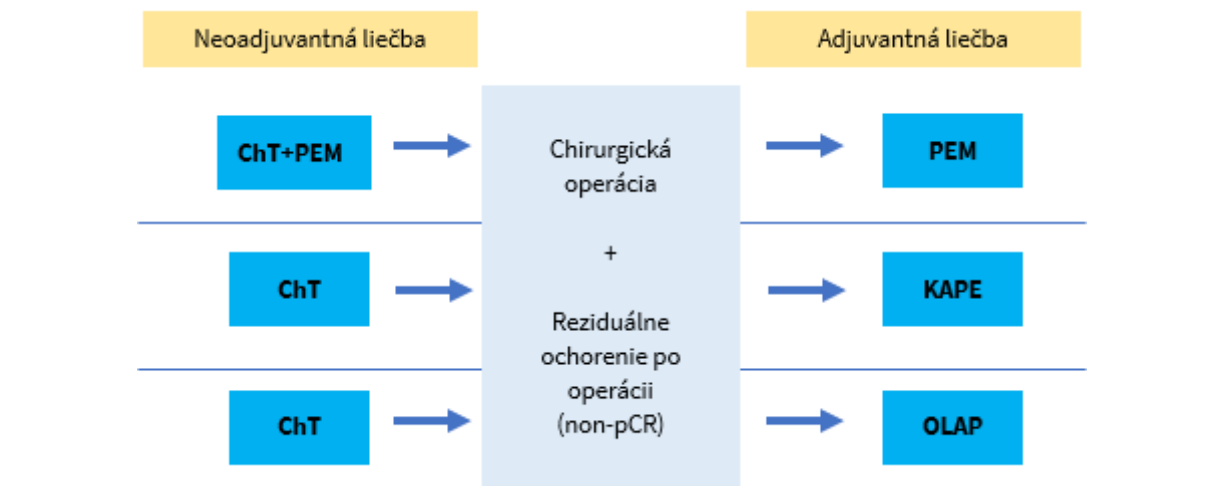
Odborník v Hodnotení NIHO č. 30B [1] uviedol, že v súčasnosti sa v adjuvantnej liečbe používa ChT KAPE, prísna observácia a v paliácii viaceré ChT režimy. Podľa konzultovaných odborníkov v podobnej indikácii – Hodnotenie NIHO č. 39 (liečivo PEM) [16], sa KAPE indikuje u pacientov, ktorí nedosiahli pCR (t. j. non-pCR) po NASL. V následnej liečbe sa lieči ChT, eventuálne imunoterapiou u pacientov spĺňajúcich indikačné kritériá. Po rozšírení indikácie PEM predpokladáme, že lekár sa v súčasnosti rozhoduje medzi dvoma potenciálnymi liečebnými cestami pacienta s eTNBC s gBRCA1/2m a to buď (1) NASL PEM + ChT → chirurgický zákrok → ASL PEM, alebo (2) NASL ChT → chirurgický zákrok → ASL KAPE/ChT. Po rozšírení indikácie OLAP by pribudla pre pacientov tretia možnosť liečby (3) NASL ChT → chirurgický zákrok → ASL OLAP (Obrázok 1) resp. OLAP by bol indikovaný u pacientov po ASL KAPE/ChT.

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 adjuvantnej chemoterapie 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 eTNBC s gBRCAm sa používa v adjuvantnej liečbe len chemoterapia bez ďalšej adjuvancie. Podľa OZ PARP inhibítory ako liek Lynparza by boli pre pacientky s vysokým rizikom návratu ochorenia namiesto ako ďalšia možnosť liečby, aby sa čo najviac znížilo riziko návratu ochorenia.

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

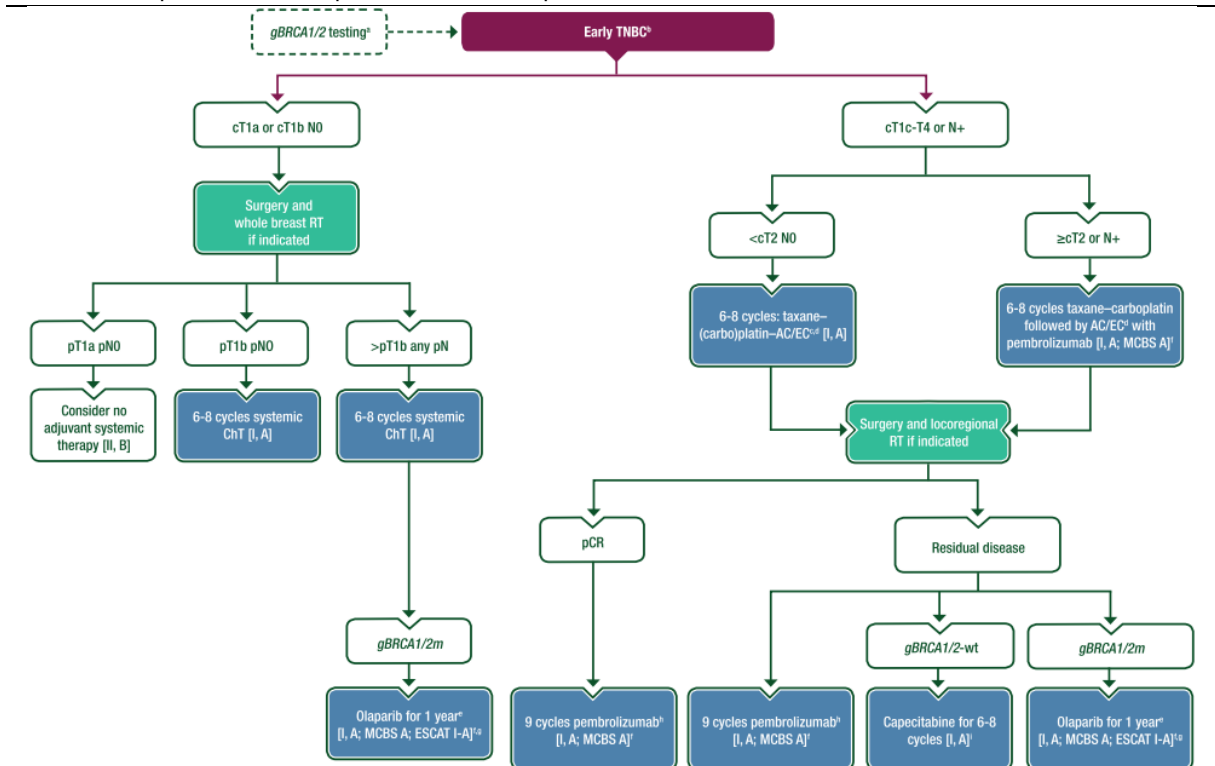
OZ uviedlo prípad pacientky Eriky, ktorá bola liečená v rokoch 2020 – 2021. Po potvrdení TNBC bola hneď liečená ChT. Choroba sa jej vrátila po roku, na pravidelnej trojmesečnej kontrole jej bol opätovne zistený nález. Nález bol operačne odstránený, nasledovala liečba rádioterapiou a následne ChT.

Obrázok 1: Možnosti liečby pacientov v NASL a ASL



Zdroj: Vlastné spracovanie NIHO

Obrázok 2: Odporúčaná liečba pacientiek s eTNBC podľa ESMO



Zdroj: [14]

3.2. Opis a vlastnosti technológie

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

3.2.1. Opis technológie (B0001)

Olaparib [2, 17]

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). 100 mg tablety na Slovensku nie sú dostupné, ani DR nežiada o ich kategorizáciu.

Podľa SPC je odporúčaná dávka Lynparzy v monoterapii 300 mg (2x 150 mg tableta) užívaných 2x denne. Na zníženie dávky je potrebná 100 mg tableta, ktorá nie je na Slovensku kategorizovaná.

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [18]

Liek Lynparza bol registrovaný v EMA v 12/2014 v indikácii: „monoterapia na udržiavaciu liečbu rekurentného, s vysokým gradingom, epitelového serózneho karcinómu vaječníkov, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu citlivého na platínu u dospelých pacientok s mutáciou génu BRCA (germinatívnu a/alebo somatickou), ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na chemoterapiu na báze platiny.“

Neskôr bola rozšírená indikácia o ďalšie a to:

- **Karcinóm ovárií:**
 - Lynparza je indikovaná ako monoterapia na udržiavaciu liečbu pokročilého (FIGO štádia III a IV) epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, s mutáciou BRCA1/2 (germinatívnu a/alebo somatickou) u dospelých pacientok, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na ukončenú chemoterapiu prvej línie na báze platiny.
 - Lynparza je v kombinácii s bevacizumabom indikovaná na: udržiavaciu liečbu pokročilého (FIGO štádia III a IV) epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, u dospelých pacientok, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na ukončenú chemoterapiu prvej línie na báze platiny v kombinácii s bevacizumabom, a ktorých nádor sa spája s pozitívnym nálezom deficiencie homolognej rekombinácie (homologous recombination deficiency, HRD) definovaným buď mutáciou BRCA1/2 a/alebo genómovou nestabilitou.
- **Karcinóm prsníka:**
 - Lynparza je indikovaná ako monoterapia alebo v kombinácii s endokrinnou terapiou na adjuvantnú liečbu vysokorizikového karcinómu prsníka v skorom štádiu s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov, ktorí boli predtým liečení neoadjuvantnou alebo adjuvantnou chemoterapiou
 - Lynparza je indikovaná ako 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. U pacientov s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) by mala byť zaznamenaná aj progresia počas alebo po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe, alebo by mala byť u nich endokrinná liečba považovaná za nevhodnú.

- **Adenokarcinóm pankreasu** – Lynparza je indikovaná ako monoterapia na udržiavaciu liečbu metastatického adenokarcinómu pankreasu s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2 u dospelých pacientov, u ktorých nedošlo k progresii ochorenia minimálne počas 16 týždňov liečby platinou v rámci chemoterapeutického režimu prvej línie.
- **Karcinóm prostaty** – Lynparza je indikovaná ako monoterapia na liečbu metastatického, kastračne rezistentného karcinómu prostaty s mutáciami BRCA1/2 (germinatívnymi a/alebo somatickými) u dospelých pacientov, ktorých došlo k progresii ochorenia po predchádzajúcej terapii zahŕňajúcej novú hormonálnu liečbu.

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

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

Na Slovensku je už v súčasnosti liek Lynparza hradený v jednej indikácii (viac nižšie). DR v žiadosti o zmenu charakteristík referenčnej skupiny žiada o rozšírenie indikačného obmedzenia o 2 indikácie. Predmetom tohto hodnotenia je indikácia:

„Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na adjuvantnú liečbu vysokorizikového karcinómu prsníka v skorom štádiu s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, HR negatívneho u dospelých pacientov, ktorí boli predtým liečení neoadjuvantnou alebo adjuvantnou chemoterapiou.

Liečba je hradená iba u pacienta, ktorý spĺňa aspoň jednu podmienku:

- *má reziduálne postihnutie po neoadjuvantnej terapii (non-pCR), alebo*
- *je po primárnom operačnom výkone (potvrdená veľkosť nádoru ≥ 2 cm [$\geq pT2N0$] a adjuvantnej chemoterapii, alebo*
- *je po primárnom operačnom výkone (potvrdené axilárne lymfatické uzliny [pN+] a adjuvantnej chemoterapii.*

Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta s ECOG skóre 0 – 1.

Liečba olaparibom je hradená po dobu 1 roka alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.“

Navrhovaná indikácia je užšia ako bola schválená v EMA, nakoľko oproti EMA DR liečbu navrhuje indikovať iba pacientom s TNBC a vylučuje tým z indikácie pacientov s lumnálnymi podtypmi.

Vzhľadom k tomu, že DR nepreukázal prínos OLAP voči všetkým komparátorom v žiadanej populácii (pacienti po neoadjuvantnej CHT a následnej operácii a pacienti po operácii a následnej adjuvantnej CHT, viď časť 4), navrhujeme zúženie indikačného obmedzenia tak, aby bola liečba hradená iba pacientom, u ktorých DR prínos OLAP preukázal voči všetkým komparátorom (pacienti po operácii a adjuvantnej CHT). Upravené znenie indikačného obmedzenia:

*„Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na adjuvantnú liečbu vysokorizikového karcinómu prsníka v skorom štádiu s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, HR negatívneho u dospelých pacientov, ktorí **absolvovali primárny operačný výkon** a boli predtým liečení ~~neoadjuvantnou alebo~~ adjuvantnou chemoterapiou, pričom vysokorizikové ochorenie je definované ako veľkosť nádoru, ktorá je väčšia alebo rovná 2 cm [$\geq pT2N0$] alebo postihnutie pozitívnych axilárnych lymfatických uzlín [pN+].*

Liečba je hradená iba u pacienta, ktorý spĺňa aspoň jednu podmienku:

- ~~*má reziduálne postihnutie po neoadjuvantnej terapii (non-pCR), alebo*~~
- ~~*je po primárnom operačnom výkone (potvrdená veľkosť nádoru ≥ 2 cm [$\geq pT2N0$] a adjuvantnej chemoterapii, alebo*~~
- ~~*je po primárnom operačnom výkone (potvrdené axilárne lymfatické uzliny [pN+] a adjuvantnej chemoterapii.*~~

Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta s ECOG skóre 0 – 1.

Liečba olaparibom je hradená po dobu 1 roka alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.“

3.2.4. Komparátory (B0001)

Podľa držiteľa registrácie (DR) je komparátorom prístup rutinné pozorovanie (watch and wait – čakaj a sleduj, WW), alebo liečba KAPE alebo PEM [2, str. 43]. Podľa DR KAPE ani PEM nie sú na Slovensku dostupné pre pacientov v predmetnej indikácii, porovnanie s týmito komparátormi preto nedodal. **Tento návrh DR neakceptujeme. Za relevantné komparátory považujeme WW, KAPE a PEM.**

Komparátor pre podskupinu pacientov po adjuvantnej chemoterapii:

Rutinné pozorovanie (watch and wait, WW) [2, 13]

WW je relevantný komparátor v adjuvantnej fáze u pacientov, ktorí predtým absolvovali adjuvantnú ChT. Na Slovensku v súčasnosti sa štandardne nepredpisuje ďalšia liečba po ChT v adjuvantnom režime.

Komparátory pre podskupinu pacientov po neoadjuvantnej chemoterapii:

Kapcitabín (KAPE) [19]

KAPE je relevantný komparátor v adjuvantnej fáze liečby pacientov s reziduálnym ochorením (non-pCR) po NASL. Použitie adjuvantného KAPE je súčasťou medzinárodných odporúčaní ESMO a tiež štandardnej klinickej praxi na Slovensku na základe konzultácií s odborníkmi. KAPE sa podľa informácií od odborníkov podáva v adjuvantnej fáze u pacientok s TNBC, ktoré nedosiahli pCR po neoadjuvantnej liečbe, čo predstavuje približne 50 % podiel pacientov na liečbe [16]. Odborníci predpisujú liečbu KAPE off-label, na základe výsledkov štúdie CREATE-X. KAPE bol považovaný za relevantného komparátora PEM v podobnej indikácii v Hodnotení NIHO č. 39 [16].

Pre pacientky s gBRCA1/2m v súčasnosti na Slovensku nie sú dostupné ďalšie liečebné terapie okrem tých, ktoré sú dostupné pre pacientky s TNBC – rôzne ChT režimy, KAPE a PEM. Podľa OZ Amazonky sú pacientky s gBRCAm v tejto línii v súčasnosti liečené ChT. Pacientky sú tak liečené iba dostupnými terapiami.

KAPE je necytotoxický karbamát fluórpyrimidínu, ktorý účinkuje ako perorálne podávaný prekursor cytotoxickej funkčnej skupiny 5-fluóruracilu (5-FU). Zistilo sa, že metabolizmus 5-FU v anabolickej dráhe blokuje metylačnú premenu kyseliny deoxyuridylovej na kyselinu tymidylovú, čím dochádza k poruche syntézy DNA.

V minulosti sme v Hodnotení NIHO č. 39 [16] podľa vstupu odborníka usúdili, že dávkovanie KAPE v súčasnej klinickej praxi na Slovensku je zhodné s dávkovaním KAPE v štúdiu CREATE-X. KAPE je podávaný o dávke 1250 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby (tzv. 2+1 režim) po dobu 6-8 cyklov.

Vo výzve č. 1 sme žiadali DR o dodanie porovnania nákladovej efektívnosti OLAP voči komparátoru KAPE. DR uviedol viacero dôvodov, prečo KAPE nepovažuje za komparátor. DR ďalej uviedol viacero dôvodov, prečo nebolo možné vytvoriť nepriame porovnanie (angl. indirect treatment comparison, ITC) s komparátorom KAPE. Podrobnú diskusiu k jednotlivým argumentom DR uvádzame v bodoch nižšie:

Zákonné argumenty

- Podľa DR SPC indikácia KAPE sa ani čiastočne neprekrýva s hodnotenou indikáciou a preto KAPE nie je komparátorom OLAP.
 - Rozumieme, že SPC KAPE sa neprekrýva s hodnotenou indikáciou. Avšak na základe odporúčaných postupov ESMO ako aj konzultácií s klinickými odborníkmi, sme zistili, že KAPE sa v slovenskej praxi indikuje off-label u eTNBC s gBRCAm pacientov bez odpovede na neoadjuvantnú liečbu (non-pCR). Z tohto dôvodu považujeme KAPE za štandardne používanú liečbu v podmienkach bežnej terapeutickkej praxe.
- Podľa DR použitie KAPE v danej indikácii nad rámec SPC vyžaduje povolenie ministerstva zdravotníctva (MZ). Podľa DR toto povolenie MZ zverejňuje na svojom webovom sídle. Na webovom sídle ministerstva DR neidentifikoval žiadne povolenia na použitie KAPE v uvedenej indikácii. DR tak argumentuje, že bez zverejneného povolenia na webovom sídle ministerstva sa KAPE nemôže predpisovať v uvedenej indikácii a teda sa nepoužíva ani v klinickej praxi a preto nie je komparátorom OLAP.

- Rozumieme, že DR neidentifikoval žiadne povolenia na použitie KAPE v uvedenej indikácii, podobne sme ani my nenašli KAPE v zozname liekov so skupinovým povolením na terapeutické použitie neregistrovaných liekov [20]. Podľa platnej legislatívy však povolenie pre jednotlivých pacientov nie je zverejnené na webovom sídle ministerstva ale doručené poskytovateľovi ZS, ktorý o povolenie požiadal.⁹ Na základe konzultácií so štyrmi klinickými odborníkmi predpokladáme, že lekári žiadajú o povolenie použitia KAPE pre jednotlivých pacientov v predmetnej indikácii.
- DR ďalej argumentuje, že podľa platnej legislatívy toto povolenie je možné udeliť iba za podmienky, že existuje ohrozenie života alebo prítomnosť rizika závažného zhoršenia zdravotného stavu. Podľa DR táto podmienka vylučuje, že ide o štandardné použitie liečby KAPE.
 - Máme zato, že liečba onkologických ochorení je štandardne zameraná na odvrátenie úmrtia, teda aj pri povolení použitia KAPE ako off-label liečby eTNBC ide o štandardné použitie.

Dôvody pre nedodanie ITC

- Podľa DR hlavným dôvodom, prečo nedodal porovnanie s komparátorom KAPE je ten, že nebolo možné vykonať robustné nepriame porovnanie (angl. indirect treatment comparison, ITC). DR uvádza ako hlavný dôvod pre nemožnosť vytvorenia ITC fakt, že štúdia CREATE-X (hlavná štúdia pre stanovenie účinnosti KAPE) obsahovala iba ázijských pacientov oproti štúdiu OlympiA (hlavná štúdia pre stanovenie účinnosti OLAP), podľa DR preto nie je metodicky možné vytvoriť ITC.
 - Nesúhlasíme s uvedeným dôvodom. Napriek značným limitáciám, ktoré by toto ITC malo, považujeme porovnanie za metodicky možné. Je na DR aby poskytol relevantné porovnanie s komparátorom. Podľa štandardných postupov a kritérií hodnotenia je od DR očakávané, že bude schopný vykonať takéto porovnania a predložiť dôkazy podporujúce jeho tvrdenia. Argument, že nemožno dokázať účinnosť voči komparátoru kvôli potenciálnym limitáciám ITC, by nemal byť používaný ako dôkaz účinnosti. Bez predloženého dôkazu ostáva tvrdenie DR neoverené a nemožno ho považovať za vedecky podložené. V minulosti iný DR predložili v podobných prípadoch NMA s použitím modelu náhodných efektov, ktorý zohľadnil heterogenitu porovnania alebo Bucher ITC, v ktorom boli slovné zhodnotenú limitácie porovnania. Máme zato, že porovnanie je možné urobiť, jeho metódu a výsledky by sme náležite zhodnotili. DR v minulosti pre CADTH predložil ITC OLAP vs. KAPE, nepovažujeme za odôvodnené nepredloženie tohto porovnania aj NIHO.
- DR uviedol, že CADTH dodal porovnanie OLAP s KAPE prostredníctvom Bucher ITC štúdií OlympiA a CIBOMA. CADTH v závere konštatoval, že z predloženého ITC nebolo možné vyvodiť žiadne závery z dôvodu širokých intervalov spoľahlivosti pomeru rizík, ktoré zahŕňali 1.
 - Rozumieme, že z porovnania CADTH nevedel vyvodiť žiadne závery, máme však zato, že DR mal predložiť tento dôkaz NIHO na hodnotenie. ITC by sme náležite zhodnotili.
- Podľa DR KAPE má potenciálne rovnakú účinnosť ako WW na základe výsledkov štúdie CIBOMA. Štúdia CIBOMA skúmala účinnosť KAPE voči WW u pacientov s eTNBC v adjuvantnej liečbe. KAPE nepreukázal štatisticky významné zlepšenie v ukazovateľoch prežívania bez ochorenia (HR=0,82 95 % CI: 0,63 – 1,06) a celkové prežívania (HR=0,92 95 % CI: 0,66 – 1,28). Podľa DR tak OLAP vs. KAPE bude mať podobnú nákladovú efektívnosť ako OLAP vs. WW. Ani v štúdiu CIBOMA však nebol skúmaný gBRCAm status. V podskupine pacientov s TNBC, ktorí nedosiahli pCR po NASL, boli výsledky v ramene s KAPE horšie ako v kontrolnom ramene (HR=1,12 95 % CI: 0,64 – 1,97).
 - DR pre CADTH predložil ITC OLAP vs. KAPE, ktoré bolo vytvorené na základe štúdie CIBOMA. Nepovažujeme za odôvodnené nepredloženie tohto ITC pre NIHO hodnotenie. Máme zato, že na dôkaz lepšej účinnosti OLAP voči KAPE mal DR predložiť ITC. Bez relevantného ITC nemôžeme potvrdiť záver DR, že OLAP by mal voči obojkom komparátorom rovnakú nákladovú efektívnosť.
- DR uviedol viacero analýz, podľa ktorých predpokladá znížený účinok KAPE u pacientov s gBRCAm.
 - Predložené porovnania KAPE a OLAP sú naivného charakteru. Z pohľadu medicíny založenej na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine, EBM) sú naivné porovnania považované za dôkazy nízkej kvality, pretože často nezohľadňujú kľúčové aspekty, ktoré môžu skresliť výsledky porovnania. Vysoko kvalitné dôkazy v EBM pochádzajú z rigorózných klinických štúdií, ako sú randomizované kontrolované štúdie (RCT) alebo meta-analýz. Rozumieme, že na základe viacerých štúdií môže byť účinnosť KAPE nižšia oproti OLAP. Analýzy by však mali byť súčasťou

⁹ § 46 ods. 10 zákona č. 362/2011 Z. z.

ITC. Analýzy nemôžeme zobrať do úvahy nakoľko ich DR nezpracoval do svojej žiadosti prostredníctvom ITC.

Medzinárodné odporúčania a hodnotenia zahraničných HTA agentúr

- DR upozorňuje, že v odporúčaniach St. Gallen Consensus Guidelines (2024) a ESMO (2023) je KAPE odporúčaný iba pre pacientov s gBRCA-wild type (gBRCA-wt).
 - Rozumieme, že v medzinárodných smerniciach sú na liečbu gBRCAm prednostne odporúčané PARP inhibítory ako OLAP. Napriek tomu sú v slovenskej praxi non-pCR pacienti s eTNBC s gBRCAm liečení KAPE, čo predstavuje zatiaľ bežnú prax na Slovensku s ktorou sa OLAP musí porovnať pre splnenie zákonných kritérií pre rozšírenie jeho indikácie.
- Podľa DR by OLAP nemal byť komparátorom na Slovensku, pretože anglický NICE nepovažoval KAPE za relevantného komparátora. V hodnotení NIHO č. 30A sme v súlade s NICE nepovažovali KAPE za komparátora, nakoľko sme z IO rozumeli, že OLAP bude nasledovať po prípadnej adjuvantnej liečbe KAPE.
 - V hodnotení NIHO č. 39 liečiva PEM sme v podobnej indikácii dostali viacero vstupov od odborníkov, ktorí potvrdili, že KAPE sa používa u pacientov s non-pCR po neoadjuvantnej liečbe. Z tohto dôvodu NIHO považoval KAPE za komparátor. Nakoľko ide o podobný prípad, máme zato, že KAPE by mal byť komparátorom OLAP.

Pembrolizumab (PEM) [21]

PEM je relevantný komparátor v adjuvantnej fáze liečby pacientov s reziduálnym ochorením (non-pCR) po NASL. Právoplatné rozhodnutie o rozšírení indikácie PEM bolo vydané 15.1.2024 a PEM bola rozšírená indikácia 1.4.2024. PEM je určený na liečbu pacientov s eTNBC v NASL (PEM + ChT) s pokračujúcou liečbou PEM ako monoterapie v ASL po chirurgickom zákroku bez ohľadu na odpoveď po NASL.

Použitie adjuvantného KAPE je súčasťou medzinárodných odporúčaní ESMO, po rozšírení jeho indikácie v 04/2024 predpokladáme postupné zvyšovanie predpisovania PEM v tejto línii. Pre pacientky s gBRCA1/2m v súčasnosti na Slovensku nie sú dostupné ďalšie liečebné terapie okrem tých, ktoré sú dostupné pre pacientky s TNBC – rôzne ChT režimy, KAPE a PEM. Pacientky sú tak liečené iba dostupnými terapiami.

PEM je humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (z angl. programmed cell death protein 1, PD-1). Receptor PD-1 je negatívnym regulátorom aktivity T-buniek imunitného systému. Ligandy PD-L1 a PD-L2 sú exprimované antigén prezentujúcimi bunkami a môžu byť exprimované nádorovými bunkami alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru. PEM má po naviazaní sa na receptor PD-1 blokovat jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2, čím má zosilňovať T-bunkové odpovede, vrátane protinádorových odpovedí.

Pri neoadjuvantnej a adjuvantnej liečbe TNBC majú byť pacienti liečení PEM v kombinácii s chemoterapiou v neoadjuvantnom režime 8 dávkami 200 mg každé 3 týždne alebo 4 dávkami 400 mg každých 6 týždňov alebo do progresie ochorenia, ktorá vylučuje definitívny chirurgický zákrok alebo do neakceptovateľnej toxicity, po čom nasleduje adjuvantná liečba PEM vo forme monoterapie 9 dávkami 200 mg každé 3 týždne alebo 5 dávkami 400 mg každých 6 týždňov alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Pacientom, u ktorých dôjde k progresii ochorenia, ktorá vylučuje definitívny chirurgický zákrok alebo k neakceptovateľnej toxicite súvisiacim s neoadjuvantnou liečbou PEM v kombinácii s chemoterapiou, sa nesmie podávať adjuvantná liečba PEM vo forme monoterapie [16].

Vo výzve č. 1 sme žiadali DR o dodanie porovnania nákladovej efektívnosti OLAP voči komparátoru PEM. DR uviedol viacero dôvodov, prečo PEM nepovažuje za komparátora. DR ďalej uviedol viacero dôvodov, prečo nebolo možné vytvoriť nepriame porovnanie (angl. indirect treatment comparison, ITC) s komparátorom PEM. Podrobnú diskusiu k jednotlivým argumentom DR uvádzame v bodoch nižšie:

Zákonné argumenty:

- Podľa DR zo zákona vyplýva, že lekár pri stanovení liečby povinný postupovať podľa súčasných poznatkov farmakoterapie, ktoré zhrňajú odporúčania ESMO.
 - Súhlasíme, že farmakoterapeutické rozhodnutia musia byť založené na najnovších dostupných dôkazoch. Napriek najnovším odporúčaniam je potrebné brať do úvahy slovenskú realitu a prax.

V súčasnosti, keď lekári nemajú dostupné targetované liečby na gBRCAM, majú možnosť pacientom predpísať iba liečby v súčasnosti dostupné v slovenskom zdravotnom systéme – PEM alebo KAPE. Odporúčania ESMO nevyklučujú použitie PEM alebo KAPE pre pacientov s gBRCAM v prípade, že OLAP nie je pre pacientov dostupný.

- DR odôvodňuje nedodanie ITC tým, že v čase podania žiadosti nemal PEM ešte predmetnú indikáciu schválenú.
 - Právoplatné rozhodnutie o rozšírení indikácie PEM bolo vydané 15.1.2024, DR podal žiadosť o rozšírenie indikácie OLAP až po tomto dátume – 31.1.2024. DR doplnil všetky dokumenty pre začatie konania až 12.3.2024. DR sme požiadali 12.4.2024 vo výzve č. 1, aby porovnanie s PEM doplnil.

Dôvody pre nedodanie ITC

- Podľa DR hlavným dôvodom, prečo nedodal porovnanie s komparátorom PEM je ten, že nebolo možné vykonať robustné ITC. DR uviedol porovnanie štúdií KEYNOTE-522 (KN522, hlavná štúdia pre stanovenie účinnosti PEM) a OlympiA, v ktorom zvýraznil niekoľko rozdielov medzi štúdiami, ktoré naznačujú, že štúdie sú vo viacerých aspektoch heterogénne a teda ťažko porovnateľné. Podľa DR preto nebolo metodicky možné vytvoriť porovnanie. Tieto rozdiely sú:
 - V štúdiu KEYNOTE-522 stav gBRCAM nebol určený u 82,1 % pacientov. Zaradených bolo iba 54 pacientov, u ktorých bola známa prítomnosť gBRCAM (40 v experimentálnom ramene a 14 v ramene s placebom). Podľa DR kvôli takému malému počtu nie je možné určiť, či sa účinnosť líšila podľa stavu gBRCAM, a nie je možné zrealizovať relevantné a metodicky správne porovnanie.
 - Podľa DR ITC OLAP vs. PEM je znemožnené odlišným dizajnom štúdií OlympiA a KN522, nakoľko boli hodnotené iné ukazovatele účinnosti (iDFS vs. EFS), v štúdiu KN522 nebol známy status gBRCAM a štúdia KN522 sa pozerala aj na účinnosť PEM ako neoadjuvantnej liečby zatiaľ čo OlympiA sa pozerala na účinnosť OLAP po (neo)adjuvantnej liečbe. Podľa DR je prítomnosť gBRCAM kľúčovým prediktívnym faktorom.
 - Rozumieme, že v prípade PEM existujú slabé údaje o účinnosti konkrétne u pacientov s gBRCAM, nakoľko iba malá časť pacientov mala potvrdené gBRCAM v štúdiu KN522. Nesúhlasíme však s tvrdením, že porovnanie nebolo možné vykonať. Napriek značným limitáciám, ktoré by toto ITC malo, považujeme porovnanie za metodicky možné. Je na DR aby poskytol relevantné porovnanie s komparátorom. Podľa štandardných postupov a kritérií hodnotenia je od DR očakávané, že bude schopný vykonať takéto porovnania a predložiť dôkazy podporujúce jeho tvrdenia. Argument, že nemožno dokázať účinnosť voči komparátoru kvôli potenciálnym limitáciám ITC, by nemal byť používaný ako dôkaz účinnosti. Bez predloženého dôkazu ostáva tvrdenie DR neoverené a nemožno ho považovať za vedecky podložené. V minulosti iní DR predložili v podobných prípadoch NMA s použitím modelu náhodných efektov, ktorý zohľadnil heterogenitu porovnania alebo Bucher ITC, v ktorom boli slovne zhodnotenú limitácie porovnania. Máme zato, že porovnanie je možné urobiť, jeho metódu a výsledky by sme náležite zhodnotili.
- DR uviedol, že v ITC od Leung et al. (2022) [22] OLAP dosiahol významne lepšie výsledky ako PEM v skupine pacientov s mTNBC. Ako limitácie ITC DR uvádza, že porovnanie nezohľadnilo status gBRCAM a bolo iba pre populáciu s mBC.
 - DR uvedené ITC nepredložil ako dôkaz o účinnosti OLAP voči PEM a nezapracoval do svojej žiadosti prostredníctvom ITC. Rozumieme, že na základe analýzy môže byť účinnosť PEM voči OLAP horšia u pacientov s mTNBC. Takáto analýza by však mala byť súčasťou alebo doplnkom ITC, predložená ako dôkaz neistoty výsledkov ITC.

Medzinárodné odporúčania a hodnotenia zahraničných HTA agentúr

- DR argumentuje, že v ESMO odporúčaniach sa PEM v adjuvantnej liečbe eTNBC odporúča iba u pacientov, ktorým bol PEM podávaný už v neoadjuvancii. DR ďalej uviedol argument českého SÚKL, podľa ktorého OLAP a PEM nie je možné považovať za liečebné alternatívy, pretože neoadjuvantná liečba PEM podmieňuje výber adjuvantnej liečby. Ďalším argumentom SÚKL bol rôzny mechanizmus účinku (PARP inhibítor vs PDL-1 inhibítor).
 - S argumentáciou SÚKL nesúhlasíme. Pacienti na Slovensku s non-pCR môžu byť v súčasnosti liečení buď (1) neoadjuvantným PEM + ChT a následne adjuvantným PEM alebo (2) neoadjuvantnou ChT a následne adjuvantným KAPE (pozri Obrázok 1). Kombinácia

neoadjuvantnej ChT a adjuvantného OLAP by predstavovala ďalšiu možnosť liečby pacientov v non-pCR v prípade zaradenia OLAP.

- Podľa platnej legislatívy na Slovensku sa pri porovnávaní liečob nemá hľadiť na ich mechanizmus účinku.¹⁰
- Podľa DR, PEM by nemal byť považovaný za komparátora nakoľko v čase hodnotenia OLAP v Anglicku bol už PEM dostupný a NICE ho nepovažoval za komparátora. DR uviedol, že k pre podanie v Anglicku bola vykonaná analýza uskutočniteľnosti ITC porovnania OLAP vs. PEM. ITC kvôli nedostupnosti údajov o prítomnosti gBRCAm v štúdii KN522, podľa DR nebolo možné vykonať. Podľa DR tento fakt NICE nijako nerozporoval a ani nespochybňoval a použitie PEM ako komparátora nevyžadoval.
 - Rozumieme, že NICE sa ku PEM a KAPE ako komparátorom nevyjadroval a za komparátora považoval WW. Máme však zato, že v hodnotenej populácii v súčasnosti na Slovensku sú možnosťami liečby a rutinne sa používajú práve tieto liečby. Pre splnenie zákonných podmienok na Slovensku je preto DR povinný predložiť porovnanie OLAP voči PEM.
- Kanadská CADTH podľa DR akceptovala argument nemožnosti vytvoriť nepriame porovnanie PEM a OLAP v uvedenej indikácii a zároveň nepovažovala PEM ako adekvátny komparátor pre podskupinu s preukázanou prítomnosťou gBRCAm.
 - V hodnotení CADTH sme toto tvrdenie nenašli, CADTH konštatovala, že nebola schopná adresovať chýbajúce porovnanie nákladovej efektívnosti OLAP voči PEM [23, str. 137].

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 06/2024 za liek Lynparza balenie 56x150mg je 2 520,22 €.

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 05/2023 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu Lynparza v podobnej indikácii, ktorá však nezahŕňala obmedzenie na HR- pacientov. Pozitívne odporúčanie bolo podmienené poskytnutím zľavy [24].
- SÚKL v 04/2023 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu lieku Lynparza v rovnakej indikácii [25].

Na Slovensku je od 05/2021 liek Lynparza 150 mg filmom obalené tablety, zaradený v ZKL s indikačným obmedzením: „Hradená liečba sa môže indikovať v udržiavacej liečbe dospelých pacientiek s pokročilým (štádium FIGO III, FIGO IV) high-grade epiteliálnym karcinómom vaječníkov, vajcovodu alebo primárne peritoneálnym karcinómom s preukázanou BRCA1 / 2 mutáciou, ktoré dosiahli kompletnú alebo čiastočnú odpoveď na prvolíniovú chemoterapiu režimom obsahujúcim platínu. Liečba olaparibom je hradená do progresie ochorenia. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [2]

DR predpokladá prínos OLAP v udržiavacej liečbe pacientok s včasným HER2- a HR- BC so gBRCAm na základe výsledkov klinickej štúdie OlympiA (NCT02032823) v ktorej bola liečba OLAP porovnávaná s placebom. DR očakáva zlepšenie prežívania bez invazívneho ochorenia pacientov a celkového prežívania. Prínos vo všeobecnej kvalite života DR na základe výsledkov nepredpokladá.

¹⁰ § 1 ods. 2 vyhlášky MZ SR č. 422/2011 Z. z.

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

Prínos pre žiadanú populáciu pacientov s vysokorizikovým TNBC nebol preukázaný voči všetkým relevantným komparátorm. DR žiada o hradenie olaparibu (OLAP) u pacientov, ktorí boli predtým liečení neoadjuvantnou alebo adjuvantnou chemoterapiou.

DR nedodal porovnanie klinickej účinnosti OLAP v podskupine pacientov po neoadjuvantnej chemoterapii s relevantnými komparátormi kapecitabín (KAPE) a pembrolizumab (PEM), klinický prínos OLAP voči komparátorm nebol možné zhodnotiť. V zmysle § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. bol DR vyzvaný na doplnenie porovnania s komparátormi KAPE a PEM, ktoré v odpovedi na výzvu nedodal. Argumenty DR, kvôli ktorým nedodal porovnanie sú zhodnotené v časti 3.2.4 Komparátory. **Navrhujeme zúženie indikačného obmedzenia tak, aby bola liečba hradená iba pacientom, u ktorých DR prínos OLAP preukázal voči všetkým komparátorm. Upravené znenie indikačného obmedzenia je v časti 3.2.3.**

Prínos bol preukázaný voči komparátoru rutinné pozorovanie (WW) v podskupine pacientov po adjuvantnej chemoterapii. DR dodal porovnanie iba s jedným relevantným komparátorom WW. WW je komparátorom v podskupine pacientov po primárnom operačnom výkone a zároveň po adjuvantnej chemoterapii s rizikovým ochorením definovaným ako (\geq pT2N0) alebo (pN+). Nižšie hodnotíme dáta o klinickej účinnosti OLAP voči WW. Údaje zo skupiny s placebom (PLA) zo štúdie OlympiA zastupujú údaje pre komparátor WW so zachovaním pomeru 1:1.

Údaje zo štúdie OlympiA sú nezrelé a preto sú spojené s vysokou mierou neistoty. Výsledky štúdie sú aj pri 3,5 ročnom mediáne sledovania nezrelé v dôsledku nízkeho počtu udalostí. Udalosť OS, IDFS a DDFS nastala u 10,0 %, 18,7 % a 14,9 % TNBC pacientov v uvedenom poradí. Medián cieľových ukazovateľov OS, IDFS a DDFS nebol možné stanoviť v dôsledku nezrelosti dát.

V podskupine pacientov s TNBC dosiahli pacienti štatisticky významné a klinicky relevantné výsledky vo všetkých ukazovateľoch v porovnaní s WW. Pre podskupinu TNBC HR OS bol 0,64 (95 % CI: 0,46 – 0,88), HR IDFS bol 0,62 (95 % CI: 0,48 – 0,77) a HR DDFS bol 0,59 (95 % CI: 0,45 – 0,77). Výsledky boli štatisticky významné, neboli však upravené o multiplicitu, čo vnáša do výsledkov neistotu. Multiplicita je zvýšená pravdepodobnosť nájdania falošne pozitívnych výsledkov v dôsledku vykonania viacerých štatistických testov. Na vyriešenie tohto problému zvyčajne vykonáva úprava prahu pre štatistickú významnosť, čo v predloženej analýze chýbalo. Vzhľadom na lepšie výsledné HR voči WW TNBC podskupiny, ako bolo HR voči WW v celej populácii, intervaly spoľahlivosti neprekračujúce 1 a štatisticky významné výsledky pre celkovú populáciu štúdie, ktorá obsahovala

vyše 82 % pacientok s TNBC, považujeme výsledky podskupiny pacientok s TNBC za štatisticky významné a klinicky relevantné. Stanovené HR zo štúdie porušujú predpoklad proporcionálnych rizík, pri ich interpretácii je potrebná opatrnosť.

S výsledkami je spojená neistota nakoľko analýza podskupín nebola zameraná konkrétne na výsledky TNBC pacientov po adjuvantnej chemoterapii. Pacienti po adjuvantnej chemoterapii mali numericky horšie výsledky morbidity ako pacienti s TNBC (HR OS = 0,78 vs. 0,64), rovnaký výsledok v ukazovateli IDFS (HR = 0,62) a numericky lepší výsledok v ukazovateli DDFS (HR DDFS = 0,56 vs. 0,59). Výsledný HR OS pacientov po adjuvantnej chemoterapii nebol štatisticky významný kvôli nízkemu počtu udalostí v oboch ramenách (5 % – 6 %). Analýza podskupín nezistila žiadny rozdiel v účinnosti OLAP medzi pacientmi, ktorí dostávali chemoterapiu v adjuvantnej vs. neoadjuvantnej línii. Všeobecná konzistentnosť v účinkoch liečby pozorovaná v analýze heterogenity a väčšinové zastúpenie pacientov s TNBC v štúdii naznačuje, že výsledky v podskupine pacientov s TNBC po adjuvantnej terapii sa nemusia významne líšiť od výsledkov v celkovej populácii. S predpokladom je spojená neistota.

Pri mediáne sledovania 3,5 roka bola u pacientov s TNBC miera 4-ročného OS v ramene OLAP 90,1 %, a v ramene PLA 86,3 %, miera 4-ročného IDFS bola v ramene OLAP 83,1 % a v ramene PLA 75,2 % a miera 4-ročného DDFS bola v ramene OLAP 87,3 % a v ramene PLA 79,4 %.

V celkovej populácii štúdie bola liečba OLAP spojená s dvojnásobne väčším výskytom nežiaducich udalostí 3. stupňa ako liečba WW (24,5 % a 11,3 %). Výskyt závažných nežiaducich udalostí bol medzi skupinami podobný. Nepreukázalo sa, že by liečba OLAP viedla k zlepšeniu kvality života liečených pacientov.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

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

Morbidita

IDFS (z angl. invasive disease-free survival) je prežívanie bez invazívneho ochorenia pacientov, udalosť IDFS je definovaná ako prvý výskyt lokoregionálnej alebo vzdialenej recidívy alebo novej rakoviny alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny.

DDFS (z angl. distant disease-free survival) je prežívanie bez vzdialeného ochorenia pacientov, udalosť DDFS je definovaná ako zdokumentovaný dôkaz prvej vzdialenej recidívy rakoviny prsníka alebo smrti z akejkoľvek príčiny.

Kvalita života

HRQoL (z angl. health related quality of life) je kvalita života súvisiaca so zdravím meraná cez EORTC QLQ-30 a FACIT-Fatigue dotazníky. EORTC QLQ-C30 je dotazník základnej kvality života určený na meranie fyzických, psychických a sociálnych funkcií pacientov s rakovinou. FACIT-Fatigue – Funkčné hodnotenie terapie chronických chorôb – stupnica únavy (z angl. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale) je dotazník, na ktorom pacient hodnotí únavu a jej vplyv na každodenné aktivity a funkciu.

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 vysokorizikovým včasným TNBC s gBRCaM. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedala 1 štúdia vid' Tabuľka 2.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02032823	OlympiA	OLAP	PLA	(921:915):1 836	5/2029

Zdroj: [26, 27]

Popis klinickej štúdie OlympiA [26, 27]

Základná charakteristika štúdie:

Štúdia OlympiA bola dvojito zaslepená multicentrická štúdia fázy 3 s intervenčným ramenom a s ramenom s PLA. V intervenčnom ramene bol podávaný OLAP dvakrát denne po 300 mg. Hlavným ukazovateľom bolo IDFS – prežívanie bez invazívneho ochorenia definované ako prvý výskyt lokoregionálnej alebo vzdialenej recidívy alebo novej rakoviny alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny.

Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou AstraZeneca.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie:

Do štúdií boli zaradení pacienti vo veku od 18 do 130 rokov s potvrdeným histologickým nálezom TNBC alebo HER2-/HR+ BC. Pre zaradenie do štúdie pacienti museli mať zdokumentovanú gBRCAm o ktorej sa predpokladá, že bude škodlivá alebo je známe, že je škodlivá alebo vedie k strate funkcie génu BRCA. Pacienti ďalej museli mať dokončenú operáciu prsníka a podpazušia. Pre zaradenie pacienti museli mať dokončených najmenej 6 cyklov neoadjuvantnej alebo adjuvantnej ChT obsahujúcej antracyklíny, taxány alebo kombináciu oboch. Predchádzajúca potenciálne kuratívna liečba platinou predchádzajúcej rakoviny (napr. vaječníkov) alebo ako adjuvantná či neoadjuvantná liečba rakoviny prsníka bola pre zaradenie povolená. Pacienti museli mať výkonnostný stav podľa ECOG 0-1. Do štúdie boli zaradení iba pacienti s vysokým rizikom rekurencie ochorenia definované ako reziduálne postihnutie po neoadjuvantnej terapii (non-pCR) alebo podľa TNM klasifikácie veľkosť nádoru väčšia alebo rovná 2 cm (\geq pT2N0) alebo pozitívne axilárne lymfatické uzliny (pN+) po primárnom operačnom výkone a adjuvantnej chemoterapii.

Zo štúdií boli vyradení pacienti, ktorí mali predchádzajúcu liečbu inhibítorom PARP vrátane OLAP alebo precitlivosť na ktorúkoľvek z pomocných látok skúšanej liečby a pacienti s druhou primárnou malignitou (s pár výnimkami). Vyradení boli aj pacienti s dôkazom o mBC. Pacienti mali prestať užívať inhibítory CYP3A pred začiatkom štúdie a súbežne ich neužívať s liečbou.

Opis populácie zo štúdií:

Údaje pre TNBC podskupinu nie sú známe. Vzhľadom na to, že väčšina pacientov bol a práve TNBC (vyše 82 %) predpokladáme, že charakteristiky TNBC populácie sa zhodujú s charakteristikami celkovej populácie zahrnutej v štúdií.

Priemerný vek v štúdiách bol 42 – 43 rokov. Zastúpenie žien bolo viac ako 99 %, v ramene OLAP boli 2 muži a v ramene PLA 4 muži. Pacientky zahŕňali belošky (66,7 %), aziatky (28,9 %) a černošky (2,6 %). 50,8 % pacientok bolo z Európy, 33,8 % bolo z Ázie a Južnej Afriky, 13,8 % zo Severnej Ameriky a 1,5 % bolo z Južnej Ameriky. V ramene PLA bolo podobné rasové a geografické vyváženie pacientok. Zo žien bolo vyše 60 % pred menopauzou v oboch ramenách. Väčšina pacientok mala TNBC – v ramene OLAP 81,5 % a v ramene PLA 82,8 %. Luminálneho podtypu bolo v ramene OLAP a PLA 18,5 % a 17,2 % pacientok v uvedenom poradí. Väčšina pacientok luminálneho podtypu užívala súbežnú hormonálnu terapiu. Zárodočné BRCA1 mutácie malo vyše 70 % pacientok a BRCA2 vyše 26 %. Obe typy zárodočných mutácií mali 2 pacientky v ramene OLAP a 5 pacientok v ramene PLA. Väčšina pacientok podstúpila operáciu prsníka. Odstránenie prsníka mastektómiou podstúpilo 74,8 % pacientok. Prsník zachováajúcu operáciu malo 25,1 % pacientok. Pacientok s predchádzajúcou adjuvantnou ChT bola polovica a druhá polovica mala v predchádzajúcej liečbe neoadjuvantnú ChT. Užívaná ChT bola vo viac ako 90 % pre obe ramená režim s antracyklínom a taxánom. V ramene OLAP 4,7 % pacientok užívalo iba taxán, v ramene PLA to bolo 5,7 % pacientov. (Neo)adjuvantnú liečbu založenú na platine malo vyše 26 % pacientok v oboch ramenách. 89 % pacientok malo výkonnostný stav podľa ECOG 0 a 11 % malo ECOG 1.

4.2.3. Výsledky OLAP v porovnaní s PLA [26, 27]

Reportujeme výsledky z druhej predbežnej analýzy (angl. interim analysis 2, IA2) pri 3,5 ročnom mediáne sledovania; cut-off 7/2021. Výsledky reportujeme pre podskupinu pacientov s TNBC (t.j. 82 % pacientov z celkovej populácie), o ktorej hradenie DR žiada, ako aj výsledky pre celkovú populáciu pacientov zahrnutých v štúdiu.

Mortalita (D0001)

Analýza podskupín nebola zameraná konkrétne na výsledky TNBC pacientov po adjuvantnej chemoterapii. Nižšie preto reportujeme výsledky osobitne pre podskupinu pacientov s TNBC po adjuvantnej chemoterapii a pre celkovú skupinu pacientov v štúdiu.

Pre podskupinu TNBC, o ktorej hradenie DR žiada, bol pri 3,5 ročnom mediáne sledovania pozorovaný nižší relatívny počet úmrtí v porovnaní s ramenom s PLA. HR OS bol 0,64 (95 % CI: 0,46 – 0,88). Výsledky boli štatisticky významné, neboli však upravené o multiplicitu. Analýza podskupiny OS nepreukázala žiadny dôkaz heterogenity v prospech OLAP podľa statusu hormonálneho receptora.

Pre podskupinu pacientov po adjuvantnej chemoterapii bol pozorovaný nižší relatívny počet úmrtí v porovnaní s ramenom s PLA. HR OS bol 0,78 (95 % CI: 0,44 – 1,37). Výsledky neboli štatisticky významné, neboli však upravené o multiplicitu. Analýza podskupiny OS nepreukázala žiadny dôkaz heterogenity v prospech OLAP podľa predchádzajúcej línie chemoterapie (neoadjuvantnej vs. adjuvantnej liečbe).

Pre celkovú populáciu štúdie, ktorá zahŕňala pacientov s TNBC (82 %) aj HR+/HER2- BC (18 %), bol v ramene OLAP pozorovaný nižší relatívny počet úmrtí v porovnaní s ramenom s PLA. Analýza pri 3,5 ročnom mediáne sledovania zahŕňala nízky počet udalostí a nedosiahla medián OS. Na vopred definovanej hranici štatistickej významnosti pre OS ($p < 0,015$) bol rozdiel v OS štatisticky významný (HR = 0,68 (98,5 % CI: 0,47 – 0,97; $p = 0,009$)). Rozdiel medzi 4-ročnou celkovou mierou prežitia OLAP relatívne k PLA bol 3,4 % (95 % CI: -0,1 % až 6,8 %).

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

Tabuľka 3: Výsledky klinickej štúdie OlympiA v ukazovateli mortalita pre podskupinu TNBC a celkovú populáciu

	OLAP	PLA
Výsledky pre podskupinu pacientov s TNBC		
	(n=751)	(n=758)
OS HR; (95 % CI)	0,64 (0,46 – 0,88)	
počet udalostí	59 (7,9 %)	92 (12,1 %)
4-ročná miera prežívania	90,1 %	86,3 %
Výsledky pre podskupinu pacientov po adjuvantnej chemoterapii		
	(n=461)	(n=455)
OS HR; (95 % CI)	0,78 (0,44 – 1,37)	
počet udalostí	22 (4,8 %)	28 (6,2 %)
4-ročná miera prežívania	93,4 %	93,9 %
Výsledky pre celkovú populáciu (HR+/HER- a TNBC)		
	(n=921)	(n=915)
OS HR; (CI; p)	0,68 (98,5 % CI: 0,47 – 0,97; $p = 0,009$)	
počet udalostí	75 (8,1 %)	109 (11,9 %)
4-ročná miera prežívania	89,8 %	86,4 %

Zdroj: [26, 27]

Morbidity (D0005, D0006, D0011)

Analýza podskupín nebola zameraná konkrétne na výsledky TNBC pacientov po adjuvantnej chemoterapii. Nižšie preto reportujeme výsledky osobitne pre podskupinu pacientov s TNBC, po adjuvantnej chemoterapii a pre celkovú skupinu pacientov v štúdiu.

Pre podskupinu TNBC bol ramene OLAP pozorovaný nižší relatívny počet IDFS a DDFS udalostí v porovnaní s liečbou PLA. HR IDFS bol 0,62 (95 % CI: 0,48 – 0,77) a HR DDFS bol 0,59 (95 % CI: 0,45 – 0,77). Výsledky boli štatisticky významné, neboli však upravené o multiplicitu. Analýzy podskupín IDFS a DDFS nepreukázali žiadny dôkaz heterogenity v prospech OLAP podľa statusu hormonálneho receptora.

Pre podskupinu pacientov po adjuvantnej chemoterapii bol ramene OLAP pozorovaný nižší relatívny počet IDFS a DDFS udalostí v porovnaní s liečbou PLA. HR IDFS bol 0,62 (95 % CI: 0,43 – 0,89) a HR DDFS bol 0,56 (95 % CI: 0,36 – 0,86). Výsledky boli štatisticky významné, neboli však upravené o multiplicitu. Analýzy podskupín IDFS a DDFS nepreukázali žiadny dôkaz heterogenity v prospech OLAP podľa predchádzajúcej línie chemoterapie (neoadjuvantnej vs. adjuvantnej liečbe).

Pre celkovú populáciu štúdie, ktorá zahŕňala pacientov s TNBC (82 %) a HR+/HER2- BC (18 %), bol v ramene OLAP pozorovaný nižší relatívny počet IDFS a DDFS udalostí v porovnaní s liečbou PLA. Analýza pri 3,5 ročnom mediáne sledovania zahŕňala nízky počet udalostí a nedosiahla medián v ukazovateli IDFS ani DDFS. Rozdiel v IDFS aj DDFS bol štatisticky významný; HR IDFS=0,63 (99,5 % CI: 0,50 – 0,78; p<0,001) a HR DDFS=0,61 (99,5 %: 0,48-0,77 p<0,001). Rozdiel medzi 4-ročnou mierou IDFS relatívne k PLA bol 7,3 % (95 % CI: 3,0 % až 11,5 %). Rozdiel medzi 4-ročnou mierou DDFS relatívne k PLA bol 7,4 % (95 % CI: 3,5 % až 10,6 %).

Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 4).

Tabuľka 4: Výsledky klinickej štúdie OlympiA v ukazovateli morbidita pre podskupinu TNBC a celkovú populáciu

	OLAP	PLA	OLAP	PLA
Výsledky pre podskupinu pacientov s TNBC				
	(n=751)	(n=758)	(n=751)	(n=758)
	IDFS		DDFS	
HR; (CI); počet udalostí	0,62 (0,48 – 0,79)		0,59 (0,45 – 0,77)	
	109 (14,5 %)	173 (22,8 %)	84 (11,2 %)	141 (18,6 %)
4-ročná miera	83,1 %	75,2 %	87,3 %	79,4 %
Výsledky pre podskupinu pacientov po adjuvantnej chemoterapii				
	(n=461)	(n=455)	(n=461)	(n=455)
HR; (CI); počet udalostí	0,62 (0,43 – 0,89)		0,56 (0,36 – 0,86)	
	46 (10,0 %)	75 (16,5 %)	33 (7,2 %)	59 (13,0 %)
4-ročná miera	88,3 %	83,0 %	91,9 %	86,3 %
Výsledky pre celkovú populáciu (HR+/HER- a TNBC)				
	(n=921)	(n=915)	(n=921)	(n=915)
	IDFS		DDFS	
HR; (99,5 % CI; p); počet udalostí	0,63 (0,50 – 0,78; p<0,001)		0,61 (0,48 – 0,77; p<0,001)	
	134 (14,5 %)	207 (22,6 %)	107 (11,6 %)	172 (18,8 %)
4-ročná miera	82,7 %	75,4 %	86,5 %	79,1 %

Zdroj: [26, 27]

Kvalita života (D0012, D0013) [26]

Analýza kvality života nebola zameraná konkrétne na výsledky TNBC pacientov po adjuvantnej chemoterapii. Nižšie preto reportujeme výsledky iba pre celkovú skupinu pacientov v štúdiu.

Údaje o kvalite života pre celkovú populáciu štúdie naznačujú, že všeobecný zdravotný stav (angl. General health status, GHQ) neklesol počas 12 mesiacov liečby OLAP ani PLA a mierne sa zlepšil v oboch skupinách medzi 12. a 24. mesiacom. Medzi liečebnými ramenami bol klinicky nevýznamný rozdiel. HRQoL bola hodnotená v štúdiu OlympiA pomocou dotazníkov FACIT-Fatigue a EORTC QLQ-C30. Pri 2,5 ročnom sledovaní bola analyzovaná 2-položková škála GHQ dotazníka EORTC QLQ-C30. V doplnkovom apendixe [26, str. 38] sú uvedené grafy priemerného skóre EORTC QLQ-C-30 GHQ pre pacientov, ktorí dostávali predtým neoadjuvantnú terapiu a adjuvantnú ChT podľa priradenia liečby.

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

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

- Závažné AE.
- AE stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu AE.

- AE stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahnuté klinické štúdie

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

4.3.3. Výsledky OLAP v porovnaní s PLA

Analýza bezpečnosti nebola zameraná konkrétne na výsledky TNBC pacientov po adjuvantnej chemoterapii. Nižšie preto reportujeme výsledky iba pre celkovú skupinu pacientov v štúdií.

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [27]

Údaje o bezpečnosti pre podskupinu pacientov s TNBC nie sú známe. Nižšie preto reportujeme údaje o bezpečnosti pre celkovú populáciu štúdie OlympiA, ktorá zahŕňala pacientov s TNBC a HR+/HER2- BC.

Závažné AE (angl. serious adverse events, SAE) a úmrtia v dôsledku AE boli medzi skupinami podobné. OLAP bol v porovnaní so PLA spojený s väčším počtom AEs. Viac ako 11 mesiacov z plánovaných 12 mesiacov liečby dokončilo 76,1 % pacientov užívajúcich OLAP v porovnaní s 81,7 % na PLA. Podrobnosti uvádzame nižšie:

- Frekvencia AE 3 stupňa bola 24,5 % v ramene OLAP a 11,3 % v ramene PLA.
- Frekvencia SEA bola u pacientov s OLAP 8,7 % a u pacientov s PLA 8,6 %.
- Bolo pozorované jedno úmrtie v dôsledku AE v ramene OLAP a 2 v ramene PLA.
- AE vyžadujúce trvalé prerušenie liečby sa vyskytli u 10,8 % pacientov (n=98) v skupine s OLAP a u 4,6 % (n=42) v skupine s PLA. Najčastejšími AE vedúcimi k prerušeniu liečby OLAP boli nauzea (2,2 %), anémia (1,8 %), únava (1,6 %) a znížený počet neutrofilov (1 %).
- V ramene OLAP malo 91,8 % pacientov AE (n=836), pri PLA 83,8 % (n=758).
- V ramene s OLAP potrebovalo 25,0 % pacientov (n=228) zníženie dávky v porovnaní so 5,2 % (n=47) v ramene PLA.
- Prehľad o najčastejších AE vedúcich k trvalému prerušeniu liečby je k dispozícii na obrázku 3.

Obrázok 3: Najčastejšie AE vedúcich k trvalému prerušeniu liečby v klinickej štúdií OlympiA

Preferred Term	Olaparib (N=911) <i>no. of patients (%)</i>	Placebo (N=904)
Any AE leading to permanent discontinuation	98 (10.8)	42 (4.6)
Nausea	20 (2.2)	3 (0.3)
Fatigue	15 (1.6)	4 (0.4)
Anaemia	16 (1.8)	0 (0.0)
Headache	8 (0.9)	2 (0.2)
Neutrophil count decreased	9 (1.0)	1 (0.1)
Vomiting	8 (0.9)	0 (0.0)
White blood cell count decreased	7 (0.8)	1 (0.1)
Decreased appetite	4 (0.4)	2 (0.2)
Diarrhoea	4 (0.4)	1 (0.1)
Dizziness	2 (0.2)	3 (0.3)
Drug hypersensitivity	4 (0.4)	0 (0.0)
Arthralgia	2 (0.2)	1 (0.1)
Breast cancer	1 (0.1)	2 (0.2)
Constipation	2 (0.2)	1 (0.1)
Ovarian cancer	0 (0.0)	3 (0.3)

Zdroj: [27]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [17]

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, alebo že by si podávanie zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Prínos pre žiadanú populáciu pacientov s vysokorizikovým TNBC voči všetkým relevantným komparátorom nebol preukázaný. DR žiada o hradenie OLAP u pacientov, ktorí boli predtým liečení neoadjuvantnou alebo adjuvantnou chemoterapiou. DR nedodal porovnanie klinickej účinnosti OLAP s relevantnými komparátormi kapecitabín (KAPE) a pembrolizumab (PEM), klinický prínos olaparibu OLAP voči relevantným komparátorom nie je možné zhodnotiť v indikácii pre podskupinu pacientov s vysokorizikovým TNBC s reziduálnym postihnutím (non-pCR) po neoadjuvantnej terapii. Navrhujeme preto zúženie indikačného obmedzenia tak, aby bola liečba hradená iba pacientom, u ktorých DR prínos OLAP preukázal voči všetkým komparátorom. Upravené znenie indikačného obmedzenia je v časti 3.2.3.

Prínos bol preukázaný v podskupine pacientov s vysokorizikovým TNBC po adjuvantnej chemoterapii voči komparátoru rutinné pozorovanie (WW).

Prínos OLAP v ukazovateľoch mortality (OS) a morbidity (IDFS, DDFS) v podskupine pacientov s TNBC, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, je spojený s vysokou mierou neistoty v dôsledku nezrelosti dát. Pri 3,5 ročnom mediáne sledovania nastala udalosť v ukazovateľoch OS, IDFS a DDFS u malého podielu pacientov. Údaje tak nie sú zrelé a ich interpretácia je spojená s veľkou neistotou. Udalosť OS, IDFS a DDFS nastala u 10,0 %, 18,7 % a 14,9 % TNBC pacientov v uvedenom poradí.

TNBC pacienti dosiahli lepšie výsledky na liečbe s OLAP oproti PLA (HR OS = 0,64; HR IDFS = 0,62; HR DDFS = 0,59). Výsledky boli štatisticky významné, neboli však upravené o multiplacitu, čo vnáša do výsledkov neistotu. V bioštatistike sa multiplacita týka zvýšenej pravdepodobnosti nájdenia falošne pozitívnych výsledkov v dôsledku vykonania viacerých štatistických testov. Na vyriešenie tohto problému sa väčšinou vykoná úprava prahu pre

štatistickú významnosť (p-hodnota), čo v predloženej analýze nebolo vykonané. Podskupina TNBC tvorila 82 % pacientov z celkovej populácie štúdie. Výsledky pre túto podskupinu naznačili lepšie výsledky HR vo všetkých ukazovateľoch v porovnaní s celkovou populáciou štúdie, ktorá zahŕňala okrem pacientov s TNBC aj 18 % pacientov s HR+/HER2- BC. Výsledné HR mali taktiež úzke intervaly spoľahlivosti, ktoré nepresiahli 1 (1=rovnaký účinok liečby, ako komparátor). Výsledok analýzy heterogenity poukázal, že účinok liečby by mal byť zachovaný nezávisle od statusu hormonálneho receptora. Vzhľadom na väčšinové zastúpenie pacientov s TNBC v štúdiu, lepšie výsledné HR podskupiny a užšie intervaly spoľahlivosti neprekračujúce 1, ako aj analýzu heterogenity predpokladáme, že výsledky sú štatisticky významné a nie sú spojené s významnou neistotou.

Pacienti po adjuvantnej chemoterapii dosiahli lepšie výsledky na liečbe s OLAP oproti PLA (HR IDFS = 0,62; HR DDFS = 0,59). Výsledky boli štatisticky významné v ukazovateľoch IDFS a DDFS, neboli však upravené o multiplicitu, čo vnáša do výsledkov neistotu. Výsledné HR OS = 0,78 (95 % CI: 0,44 – 1,37) bolo štatisticky nevýznamné. Dôvodom je najmä nízky počet udalostí v oboch ramenách (5 % a 6 %), ktorý limituje spoľahlivosť výsledku. Analýza podskupín nezistila žiadny rozdiel v účinnosti OLAP medzi pacientmi, ktorí dostávali chemoterapiu v adjuvantnej vs. neoadjuvantnej línii.

Analýza podskupín nebola zameraná konkrétne na výsledky TNBC pacientov po adjuvantnej chemoterapii.

Pacienti po adjuvantnej chemoterapii mali numericky horšie výsledky morbidít ako pacienti s TNBC (HR OS = 0,78 vs. 0,64). Výsledky v ukazovateli IDFS boli v podskupine pacientov po adjuvantnej chemoterapii rovnaké ako v TNBC podskupine (HR IDFS = 0,62) a výsledky v ukazovateli DDFS boli v podskupine pacientov po adjuvantnej chemoterapii numericky lepšie ako v TNBC podskupine (HR DDFS = 0,56 vs. 0,59). Analýza podskupín však nezistila žiadny rozdiel v účinnosti OLAP medzi pacientmi, ktorí dostávali chemoterapiu v adjuvantnej vs. neoadjuvantnej línii. Všeobecná konzistentnosť v účinkoch liečby pozorovaná v analýze heterogenity a väčšinové zastúpenie pacientov s TNBC v štúdiu naznačuje, že výsledky v podskupine pacientov s TNBC po adjuvantnej terapii sa nemusia významne líšiť od výsledkov v celkovej populácii. Predpoklad je spojený s neistotou.

Pre celkovú populáciu pacientov štúdie dosiahol OLAP štatisticky signifikantne lepšie výsledky v oblasti mortality (OS HR = 0,68) aj morbidít (IDFS HR = 0,63 a DDFS HR = 0,61). Rovnako ako v podskupine s TNBC sú dáta o OS, IDFS a DDFS pre celkovú populáciu značne nezrelé a spojené tak s veľkou neistotou.

V celkovej populácii štúdie bola liečba OLAP spojená s dvojnásobne väčším výskytom AE 3. stupňa ako liečba PLA (24,5 % a 11,3 %). Výskyt SEA bol medzi skupinami podobný. V kvalite života nebol pozorovaný žiadny rozdiel medzi liečbou s OLAP a s PLA v celkovej populácii štúdie.

OLAP dosiahol v kuratívnom prostredí ESMO-MCBS skóre A ako adjuvantná liečba dospelých pacientov so gBRCAm, ktorí majú HER2- vysokorizikový včasný karcinóm prsníka, predtým liečení neoadjuvantnou alebo adjuvantnou ChT [15]. Skóre A značí významný prínos OLAP pre týchto pacientov. Pre získanie skóre A pre kuratívnu liečbu bez zreých dát je podľa ESMO-MCBS považovaný významný prínos dosiahnutie zlepšenia v primárnom ukazovateli IDFS (HR <0.65), ktoré OLAP dosiahol v ukazovateli IDFS v štúdiu.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita [24, 28]

Klinická štúdia OlympiA

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu OlympiA považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie OLAP voči liečbe PLA. Kvalita dôkazu je vysoká. Demografické a východiskové charakteristiky pacientov boli medzi liečebnými skupinami vyvážené. NICE hodnotil riziko bias v štúdiu OlympiA s použitím aktualizovaného nástroja Cochrane Risk of Bias vykonaného na úrovni výsledkov a nie na úrovni štúdie. NICE vyzdvihol riziko bias pri HRQoL a AE vzhľadom na chýbajúce výsledné dáta, pri ostatných cieľových ukazovateľoch hodnotil nízke riziko bias. Všetky priebežné a podskupinové analýzy boli vopred špecifikované v štatistickom pláne. NICE považoval výber IDFS ako primárneho cieľového ukazovateľa za opodstatnený v klinických štúdiách s eBC, kde je úmrtnosť relatívne nízka. NICE usúdil, že výsledky účinnosti uvedené v štúdiu boli vhodnými pre posúdenie účinnosti OLAP a boli merané podľa štandardných kritérií.

Pri posudzovaní internej validity sa NIHO opieral o hodnotenie NICE a CADTH (poznámka: NICE a CADTH sa vyjadrovali v hodnoteniach celkovej populácii pacientov štúdie (TNBC aj HER2-/HR+)). Boli identifikované viaceré zdroje neistoty plynúce z internej validity štúdie:

- **Údaje o klinickej účinnosti zo štúdie OlympiA sú nezrelé a spojené s vysokou mierou neistoty v predpoklade dlhodobého prínosu OLAP.** Výsledky štúdie sú aj pri 3,5 ročnom mediáne sledovania značne nezrelé pre ukazovatele OS, IDFS a DDFS. Za hranične zrelé dáta považujeme aspoň 30 % udalostí v sledovanom ukazovateli. U TNBC pacientov v rámci sledovania OS bolo doteraz zaznamenaných 7,9 % udalostí v ramene OLAP, v ukazovateľoch IDFS a DDFS bolo zaznamenaných 14,5 % a 11,2 % udalostí. Podobný podiel udalostí bol pozorovaný v celkovej sledovanej populácii. Podobne, NICE a CADTH upozornili na nezrelosť dát ako kľúčový problém. NICE konštatoval, že krátkodobé prínosy boli stanovené ale existuje neistota pokiaľ ide o dlhodobé prínosy. CADTH upozornil, že prínos OLAP v porovnaní s PLA môže byť nadhodnotený, keďže všetky výsledky sú založené na priebežných analýzach. CADTH však uviedol, že prítomnosť a rozsah akéhokoľvek nadhodnotenia je však neistý.
- **Interpretácia účinnosti OLAP na základe HR musí byť opatrná nakoľko boli porušené proporcionálne riziká** (angl. proportional hazards, PH). Údaje o účinnosti pre primárne a sekundárne ukazovatele sú prezentované vo forme HR, ktoré predpokladajú PH. V anglickom podaní DR vykonal test na overenie platnosti predpokladu PH, ktorý dokázal, že PH boli porušené. NICE upozornil, že test PH neplatí pre žiadny z primárnych alebo sekundárnych cieľových ukazovateľov a preto výsledné HR by sa mali interpretovať opatrne a nemali by sa použiť na extrapoláciu kriviek pre ekonomický model.
 - V odpovedi na vyjasnenie prioritnej otázky B11 (Company response to clarification questions), DR vykonal test PH pre podskupinu pacientov s TNBC, ktorá je predmetom tohto hodnotenia. V podskupine TNBC vyšla signifikantná p-hodnota pre Grambsch-Therneau (G-T) test, čo značí o porušení PH. DR ďalej urobil aj vizuálnu inšpekciu Schoefeldového grafu a logaritmického graf kumulatívnych rizík, ktoré dodali ďalší dôkaz pre neproporcionálne riziká, čo značí, že účinnosť OLAP je časovo premenlivá.
- **V štúdiu OlympiA došlo k odslepeniu pacientov skôr ako sa očakávalo, nepredpokladáme však značný vplyv odslepenia na výsledky analýzy.** Podľa anglického podania nezávislá komisia pre monitorovanie údajov (IDMC) odslepila pacientov v štúdiu OlympiA skôr, ako sa očakávalo (2/2021) z dôvodu pozorovanej účinnosti OLAP. Podľa NICE veľmi vysoký podiel údajov celkového času sledovania bol zaslepený. NICE uviedol, že odslepenie znamenalo, že iba malá časť údajov z 3,5 ročného sledovania bola nezaslepená a preto považujú za nepravdepodobné, že údaje za takého krátke časové obdobie (odslepenie bolo 2/2021 a cut-off dát 7/2021, t.j. cca 5 mesiacov) by mali podstatný vplyv na výsledky.
- **Interpretácia rozdielu v liečbe v podskupinách musí byť opatrná, výsledky analýzy podskupín neboli určené pre odhalenie účinnosti liečby v podskupinách.** Analýzy podskupín boli vopred špecifikované v skúške OlympiA, analýzy podskupín však boli určené na odhalenie heterogenity účinku na základe podskupiny. CADTH upozornil, že pre analýzy podskupín neboli vykonané žiadne úpravy o multiplicitu, z čoho vyplýva, že o výsledky v jednotlivých skupinách pacientov nemuseli byť schopné odhaliť štatisticky významný rozdiel v liečbe.
- **V odhadoch HRQoL existuje potenciálne riziko zaujatosti z dôvodu nízkeho počtu odpovedí a chýbajúcich dát.** NICE vyjadril obavy týkajúce sa výsledkov HRQoL nízkej miere odpovede postupom času ubúdala. Pri interpretácii týchto výsledkov je preto potrebná určitá opatrnosť. Podobne CADTH upozorňuje, že akékoľvek závery o kvalite života sú limitované kvôli chýbajúcim dátam z neskoršieho sledovania a nakoľko výsledky neboli upravené o multiplicitu (zvýšené riziko chyby 1. typu).
- **V analýze bezpečnosti je potenciálne riziko zaujatosti z dôvodu chýbajúcich dát v ramene OLAP, frekvencia AE v ramene OLAP je tak potenciálne podhodnotená.** NICE považuje analýzu bezpečnosti za vystavenú vysokému riziku bias, keďže (i) analýza bezpečnosti bola založená na všetkých tých, ktorí užili aspoň jednu dávku OLAP, a (ii) pacienti s OLAP (n=97) vo väčšom počte nedokončili liečbu v rámci štúdie v porovnaní so skupinou s PLA (n=41). NICE predpokladá, že to pravdepodobne viedlo k skresleniu odhadov AEs.

Externá validita [24, 25, 28]

Klinická štúdia OlympiA

Výsledky pre podskupinu pacientov s TNBC, ktorí absolvovali adjuvantnú chemoterapiu nie sú dostupné. Štúdia OlympiA stratifikovala výsledky podľa hormonálneho statusu a predchádzajúcej chemoterapie, takže výsledky pre tieto skupiny sú dostupné iba osobitne. Z dôvodu nedostupných výsledkov pre hodnotenú skupinu

pacientov existuje riziko, že pacienti, ktorí by dostávali liek v slovenskej praxi, môžu mať iný efekt liečby ako boli pozorované u pacientov s TNBC. Analýza podskupín v teste heterogenity však nezistila žiadny rozdiel v účinnosti OLAP medzi pacientmi, ktorí dostávali chemoterapiu v adjuvantnej vs. neoadjuvantnej línii. Preto predpokladáme, že výsledky u pacientov s TNBC po adjuvantnej chemoterapii by sa minimálne líšili od celkovej populácie štúdie OlympiA a ich zahrnutie do hodnotenia by malo malý vplyv na hodnotenie klinickej účinnosti OLAP. S predpokladom je spojená neistota.

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 OLAP voči WW iba v podskupine pacientov po adjuvantnej liečbe. DR nedodal porovnanie klinickej účinnosti olaparibu (OLAP) s relevantnými komparátormi kapecitabín (KAPE) a pembrolizumab (PEM) v podskupine pacientov po neoadjuvantnej chemoterapii. 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. 30B. OLAP voči WW dosiahol ICUR vo výške ■■■ €/QALY, pričom prahová hodnota bola 60 622,43 €/QALY. V predloženom základnom scenári sme neidentifikovali nedostatky s relevantným vplyvom na výsledok. OLAP dosahuje klinický prínos voči komparátoru WW + ■■■ QALY.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri požadovanej 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 z modelovania prínosu v OS, ktorý je založený na extrapolácii nezrelých dát IDFS a na extrapolácii nezrelých a potenciálne optimistických dát OS, a z nezohľadnenia vyrchania prínosu liečby.

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. 30B [1]. DR predložil model s nastaveniami, ktoré boli v súlade s Hodnotením NIHO č. 30B. Pre zjednodušenie a rýchlejšie vydanie hodnotenia nepopisujeme nastavenia, ktoré sme v minulosti akceptovali bez neistoty.

DR nedodal porovnanie klinickej účinnosti OLAP s relevantnými komparátormi KAPE a PEM v podskupine pacientov po neoadjuvantnej chemoterapii. Výsledkom toho je, že zaradenie OLAP do Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) podmieňujeme zúžením indikačného obmedzenia tak, aby reflektovalo preukázaný prínos OLAP. DR preukázal klinický prínos OLAP voči WW v podskupine pacientov po adjuvantnej chemoterapii, pre ktorú dodal aj porovnanie nákladovej efektívnosti. Nižšie hodnotíme nákladovú efektívnosť OLAP voči WW v tejto podskupine pacientov.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil Semi-Markov model, v ktorom porovnáva liečbu OLAP s komparátorom WW. Údaje pochádzajú zo štúdie OlympiA, rameno WW je v tomto prípade zastúpené ramenom PLA zo štúdie. Prechodové pravdepodobnosti (angl. transition probabilities, TP) odhaduje z parametrizácií a preto je model podobný modelu rozdeleného prežívania (v angl. partition survival model, PSM). Model má 5 stavov so 7 prechodovými pravdepodobnosťami. Týchto 5 stavov je: bez invazívneho ochorenia (IDFS), nemetastatická rakovina prsníka – lokálna recidíva (non-mBC), metastatická rakovina prsníka so skorým nástupom – recidíva do 2 rokov (early mBC), neskorá metastatická rakovina prsníka – recidíva po 2 rokoch (late mBC) a smrť (death). Schéma modelu je uvedená na obrázku nižšie (Obrázok 4). V semi-Markovovom modeli pravdepodobnosti prechodu stavu závisia nielen od aktuálneho stavu, ale aj od času stráveného v tomto stave.

Opis stavov a prechodov medzi stavmi

IDFS je stav, v ktorom sa nachádzajú pacienti po operácii a s ukončenou adjuvantnou alebo neoadjuvantnou ChT. Všetky pacientky v ramene OLAP užívajú OLAP maximálne po dobu jedného roku alebo do ukončenia liečby z dôvodu toxicity v súlade s SPC, v ramene WW pacientky neužívajú žiadnu liečbu. Pacientky ďalej môžu pokračovať do stavu non-mBC, early/late mBC, alebo smrti.

Do stavu **non-mBC** sa presúvajú pacientky, ktorým sa vyvinie lokálna recidíva ochorenia. Predpokladá sa, že pacientky podstúpia ďalšiu operáciu, rádioterapiu a/alebo medikamentóznou terapiu na liečbu recidívy ochorenia. Pacientky ďalej pokračujú do stavov mBC alebo smrti.

Keď pacientky zaznamenali vzdialenú recidívu počas prvých 2 rokov po ukončení lokálnej liečby vstupujú do stavu **včasného mBC** a pacientky, ktoré zaznamenali vzdialenú recidívu po prvých 2 rokoch po ukončení lokálnej liečby vstupujú do stavu **neskorého mBC**. Z týchto stavov sa pacienti presúvajú iba do stavu smrti. V štádiu mBC pacientky podstupujú liečbu 1. línie mBC.

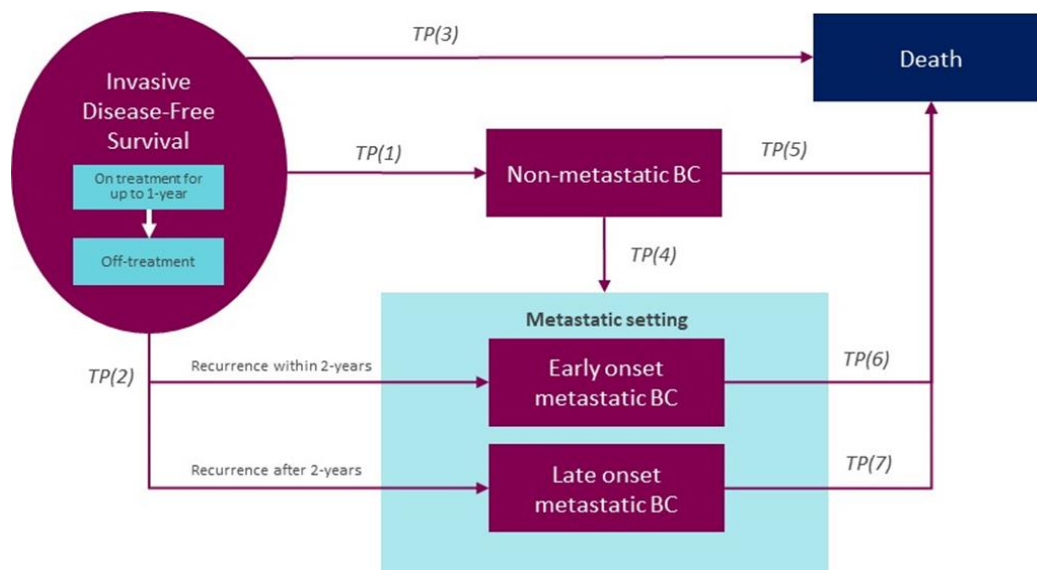
V stave **smrti** sa zarátavajú úmrtia, ktoré nastali v stavoch IDFS, non-mBC a mBC.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. Model obsahuje komparátor WW, ktorý je relevantným komparátorom OLAP v podskupine pacientov, ktorí absolvovali adjuvantnú chemoterapiu. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- Anglický inštitút NICE sa vyjadroval k rovnakému farmako-ekonomickému modelu s rovnakým komparátorom, aký DR predložil na Slovensku s dátami zo štúdie OlympiA s 3,5 ročným mediánom sledovania. Slovenský model sa oproti anglickému líši iba v niektorých nastaveniach a predpokladoch. NICE akceptoval výber Semi-Markovovho modelu [24, Committee papers, časť ERG str. 42] aj výber hranice 2 rokov pre rozdelenie pacientov medzi stavy včasný a neskorý mBC [24, Committee papers, časť ERG str. 46].

Obrázok 4: Štruktúra modelu



Zdroj: [2]

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Modelovanie prínosu

Hlavným zdrojom prínosu OLAP je oddialenie progresie a tým aj oddialenie smrti pacientov. V modeli je prínos OLAP voči WW v ukazovateli OS daný časom do progresie zo stavu IDFS. Pacienti na liečbe OLAP progredujú do stavov non-mBC a mBC neskôr ako pacienti v ramene WW. Vzhľadom na dlhší čas strávený v stave IDFS majú pacienti na OLAP nižšie celkové riziko úmrtia ako pacienti v ramene komparátora. Pacienti na WW sprogredujú rýchlejšie ako pacienti na OLAP, aplikuje sa pri nich preto vyššie riziko úmrtia ako u pacientov na OLAP. Preto aj pri podobných alebo rovnakých rizikách úmrtia medzi ramenami v jednotlivých stavoch (TP3, TP6, TP5, TP7) je OS do značnej miery ovplyvnené neskoršou progresiou pacientov zo stavu IDFS do ostatných stavov resp. menším podielom progredujúcich pacientov v ramene OLAP.

Použité údaje

DR prínos OLAP voči WW v ukazovateli IDFS odvodzuje z nezrelých údajov o IDFS zo štúdie OlympiA, v ktorej sa porovnával OLAP s WW. Údaje o pacientoch pochádzajú z podskupiny pacientov s TNBC. Použité údaje nerozlišujú medzi pacientmi po neoadjuvantnej vs. adjuvantnej chemoterapii.

Prínos OLAP voči WW DR v ukazovateli OS (TP3, TP5, TP6, TP7) DR odvodzuje z rôznych zdrojov:

- 1) **TP3 – prechod zo stavu IDFS do stavu smrti:** DR nepoužíva údaje zo štúdie OlympiA vzhľadom na nízky počet udalostí v tomto stave ale všeobecnú mortalitu žien upravenú o SMR (angl. standardised mortality rate, štandardizovaná miera úmrtnosti), ktorá zachytáva nadmernú úmrtnosť osôb s prítomnou gBRCAm.
- 2) **TP5 – prechod zo stavu non-mBC do stavu smrti:** DR používa spoločné údaje pre OLAP a WW zo štúdie OlympiA
- 3) **TP6 – prechod zo stavu včasného mBC do stavu smrti:** DR používa samostatné údaje pre OLAP a WW zo štúdie OlympiA
- 4) **TP7 – prechod zo stavu neskorého mBC do stavu smrti:** DR používa údaje zo štúdie OlympiAD a real world evidence (RWE, dôkaz z reálneho sveta)

Do ekonomického modelu vstupujú AE odvodené z výsledkov OlympiA, do úvahy DR berie AE stupňa 3 a viac ak sa vyskytli v jednom ramene aspoň u 10 % pacientov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **akceptujeme, je však spojený s významnou neistotou z dôvodu nezrelosti dát zo štúdie OlympiA.** Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Vysoká miera neistoty vyplýva z nezrelosti dát v klinickej štúdií OlympiA.** Pri 3,5 ročnom mediáne sledovania udalosti OS a IDFS nastali iba u 10,0 % a 18,7 % TNBC pacientov v uvedenom poradí. Odhadovanie dlhodobého prínosu na základe týchto nezrelých dát môže byť vo veľkej miere nepresné. Podľa NICE, nezrelosť údajov predstavuje neistotu v projekcii dlhodobého rizika recidívy ochorenia [24, Committee papers, časť ERG str. 85; 29, str. 14]. NICE preto pomenoval nezrelosť dát ako jeden z hlavných problémov modelovaného prínosu [24, Committee papers, časť ERG str. 47]. Viac diskutujeme v časti 4.4.2. Použitím nezrelých dát tak vzniká neistota:
 - Projektovanie dlhodobého prínosu v ukazovateli OS je spojené s vysokou mierou neistoty, ktorá vyplýva z nezrelosti dát o IDFS. Modelovaný prínos v OS v značnej miere závisí na nezrelých údajoch o IDFS, pretože celkové riziko úmrtia v stavoch non-mBC a mBC závisí od času progresie pacientov zo stavu IDFS do týchto stavov. Pacienti na OLAP progredujú zo stavu IDFS neskôr a preto sa im aplikuje riziko úmrtia neskôr ako pacientom na WW. V štúdií OlympiA však došlo pri 3,5 ročnom mediáne sledovania k nízkemu počtu IDFS udalostí (18,7 %), použité údaje sú preto značne nezrelé pre extrapoláciu krivky IDFS na 57-ročnom horizonte v modeli. OS nie je priamo odvodený zo štúdie. Vzhľadom na to, že pre liečivá podávané v adjuvantnej liečbe sú nezrelé OS dáta štandardom, extrapoláciu na základe nezrelých dát považujeme za akceptovateľnú. Tento prístup však prináša do modelovania OS vysokú neistotu.
 - Projektovanie dlhodobého prínosu v ukazovateli OS je spojené s neistotou, ktorá vyplýva z nezrelosti dát o OS zo štúdie. Pre modelovanie prechodových pravdepodobností, ktoré vedú do stavu smrti (TP5, TP6, TP7) DR používa nezrelé údaje zo štúdie, kde bol nízky počet udalostí OS. Pri 3,5 ročnom mediáne sledovania v štúdií OlympiA nastali OS udalosti iba u 10 % pacientov. Vzhľadom na to, že sa modelujú úmrtia na 57-ročnom časovom horizonte na základe výrazne nezrelých dát považujeme modelovaný prínos v OS v modeli za značný zdroj neistoty.
- **Akceptujeme s neistotou použitie údajov za celú populáciu pacientov s TNBC, ktorá nerozlišuje medzi pacientmi, ktorí absolvovali neoadjuvantnú vs. adjuvantnú chemoterapiu.** Model neobsahoval údaje špecificky pre pacientov s TNBC po adjuvantnej chemoterapii, ktorá je predmetom hodnotenia. Neistota vyplýva najmä z modelovania stavov, ktoré vedú do stavu smrti (TP5, TP6, TP7) na základe údajov pacientov s TNBC bez ohľadu na líniu chemoterapie. Výsledky OS podskupiny pacientov po adjuvantnej chemoterapii boli numericky horšie ako výsledky pacientov s TNBC (HR OS = 0,78 vs. 0,64). V skupine pacientov po adjuvantnej chemoterapii však nastal nízky počet udalostí v oboch ramenách (iba 5 – 6 %), preto výsledok nemusí byť dostatočne výpovedný. Existuje však riziko, že pacienti budú mať horšie skutočné prežívanie ako modeluje DR. Nakoľko je prínos do veľkej miery modelovaný na základe ukazovateľa IDFS, v ktorom pacienti po adjuvantnej chemoterapii dosiahli rovnaké výsledky ako pacienti po TNBC (HR IDFS = 0,62), použité údaje pre modelovanie považujeme za dostatočné pre modelovanie prežívania hodnotenej populácie.
- Jedným zo záverov hodnotenia klinického prínosu v časti 4 bolo konštatovanie, že interpretácia účinnosti OLAP na základe HR musí byť opatrná nakoľko boli porušené proporcionálne riziká. Nakoľko DR použil v modeli projekciu prínosu na základe extrapolovaných kriviek prežitia pre každú liečbu samostatne bez aplikácie HR, porušené proporcionálne riziká nepredstavujú neistotu.
- Údaje o bezpečnosti akceptujeme, sú však spojené s potenciálnym rizikom bias z dôvodu chýbajúcich dát v ramene OLAP ako diskutujeme v časti 4.4.2.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Prežívanie bez invazívneho ochorenia (IDFS)

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **akceptujeme.**

TP1: prechod z IDFS do non-mBC

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

TP2: prechod z IDFS do mBC

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

TP3: prechod z IDFS do smrti

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

TP4: prechod z non-mBC do mBC

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

TP5: prechod z non-mBC do smrti

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

TP6: prechod z včasného nástupu mBC do smrti

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

TP7: prechod z neskorého nástupu mBC do smrti

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Vyprchanie 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, nezahrnutie vyprchania prínosu však považujeme za faktor zásadnej neistoty v modeli**. Najväčšia miera neistoty vyplýva z nezrelosti dát v klinickej štúdie OlympiA. Pacienti s včasným TNBC žijú dlhšie ako pacienti v neskorších štádiách ochorenia, preto ani pri 3,5- ročnom mediáne sledovania neboli údaje v ukazovateľoch mortality a morbidoty zrelé. Udalosti OS a IDFS nastali iba u 10,0 % a 18,7 % TNBC pacientov v uvedenom poradí. Vzhľadom na to, že pri tomto štádiu ochorenia by trvalo dlho kým by nastal dostatočný počet udalostí pre zrelosť dát, extrapoláciu na základe nezrelých dát považujeme za akceptovateľnú. Odhadovanie prínosu z týchto nezrelých dát bez zohľadnenia vyprchania prínosu môže byť vo veľkej miere nepresné. NICE preto považuje modelovanie dlhodobého rizika recidívy ochorenia za kľúčový zdroj neistoty [24, Committee papers, časť ERG str. 85]. Nezhľadnenie vyprchania prínosu OLAP v modeli tak predstavuje významnú neistotu. Považujeme preto za potrebné zohľadniť neistotu projekcie dlhodobého prínosu vo výške požadovanej zľavy, keďže smer účinku OLAP z dlhodobého hľadiska je neistý.

5.2.5. Údaje o kvalite života

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

5.2.6. Náklady

Čas na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Jednotkové náklady na lieky

Cena za balenie OLAP je vo výške ■■■ € čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti oficiálnej úhrade v ZKL. DR predložil nastavenie v súlade s NIHO preferovaným nastavením v Hodnotení NIHO č. 30B [1].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Náklady na následnú liečbu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Korekcia na polovicu cyklu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Ostatné náklady

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

5.2.7. Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

5.2.8. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu a kvalita predloženého rozboru

Predložený model je komplexný, overovanie tohto modelu je časovo náročnejšie a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom dosiahnuteľné objaviť.

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. 30B [1]. Výsledky základného scenára predloženého DR sú uvedené v tabuľke nižšie. OLAP je pri požadovanej úhrade ■■■ € nákladovo efektívny voči WW s hodnotou ICUR ■■■ €/QALY.

Prahová hodnota je 60 622,43 €/QALY.

Tabuľka 5: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	OLAP	WW
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■
QALY (diskontované)		
IDFS	■■■	■■■
Non-mBC	■■■	■■■
Včasný nástup mBC	■■■	■■■
Neskorý nástup mBC	■■■	■■■
AEs	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■
Náklady (diskontované)		
IDFS		
Náklady na obstaranie liečby	■■■	■■■
Náklady na monitorovanie pacienta	■■■	■■■
Náklady na manažment ochorenia	■■■	■■■
Náklady na testovanie	■■■	■■■
AE náklady	■■■	■■■
Non-mBC		
Náklady na obstaranie lieku	■■■	■■■
Náklady na chirurgiu a rádioterapiu	■■■	■■■

Výsledky	OLAP	WW
Náklady na admin. a monitorovanie liečby	■	■
Náklady na manažment ochorenia	■	■
mBC		
Náklady na obstaranie lieku	■	■
Náklady na chirurgiu a rádioterapiu	■	■
Náklady na admin. a monitorovanie liečby	■	■
Náklady na manažment ochorenia	■	■
Smrť		
Náklady na terminálnu starostlivosť	■	■
Spolu	■	■
OLAP vs. WW		
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. Závažné nedostatky zistené NIHO

DR predložil model a jeho nastavenia v súlade s Hodnotením NIHO č. 30B [1]. Nezistili sme ďalšie závažné nedostatky.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

DR predložil model a jeho nastavenia v súlade s Hodnotením NIHO č. 30B [1]. Nezistili sme ďalšie závažné nedostatky. Výsledky základného scenára predloženého DR sú uvedené v tabuľke vyššie.

OLAP pri požadovanej výške úhrady ■ € za balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. OLAP je tak nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., s dôvernou zľavou vo výške ■ % z maximálnej úhrady vo verejnej lekárni vo výške 2 520,22 €.

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 6: 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 vysoké riziko, že pri použití nákladovo efektívnej úhrady nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

Model obsahoval viaceré zdroje neistoty, na základe ktorých je možné, že je optimistický oproti očakávanej klinickej praxi:

- DR predpokladá dlhodobý prínos OLAP voči WW v OS a IDFS na základe nezrelých dát zo štúdie OlympiA na 57-ročnom časovom horizonte, čo spôsobuje výraznú neistotu v modelovaní.
- DR odvodzuje prínos v OS do značnej miery na základe nezrelých údajov o IDFS, pretože celkové riziko úmrtia pacientov v stavoch non-mBC a mBC závisí od času progresie pacientov zo stavu IDFS. Pacienti na OLAP progredujú zo stavu IDFS neskôr a preto sa im aplikuje riziko úmrtia neskôr ako pacientom na WW, zároveň na OLAP progreduje celkovo menej pacientov. Údaje o IDFS zo štúdie OlympiA sú však nezrelé pre projekciu IDFS na 57-ročnom časovom horizonte. Modelovaný prínos v OS je z týchto dôvodov spojený so značnou neistotou.
- DR v modeli nepredpokladá postupné vyprchanie prínosu OLAP, čo považujeme za významný faktor neistoty, najmä v súvislosti s predpokladom o dlhodobej remisii pacientov (predchádzajúci bod).
- DR modeluje prínos v OS na základe nízkeho počtu OS udalostí zo štúdie OlympiA a OlympiAD pre prechodové pravdepodobnosti TP5, TP6 a TP7. Pri 3,5 ročnom mediáne sledovania OS udalosti nastali iba u 10 % pacientov. Tieto krátke a značne nezrelé údaje DR používa pre modelovanie úmrtí na 57-časovom horizonte. Modelovaný prínos v OS považujeme preto za zdroj značnej neistoty.
- Modelovanie prínosu v stavoch, ktoré vedú do stavu smrti (TP5, TP6, TP7) na základe údajov pacientov s TNBC bez ohľadu na líniu chemoterapie. Výsledky OS podskupiny pacientov po adjuvantnej chemoterapii boli numericky horšie ako výsledky pacientov s TNBC (HR OS = 0,78 vs. 0,64). Napriek nespoľahlivosti výsledku existuje riziko, že pacienti budú mať horšie skutočné prežívanie ako modeluje DR.
- 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 a môže byť podhodnotený.

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. €. Sumárna úhrada predstavuje súčasne aj čistý dopad.

Odhadované dopady na rozpočet sa týkajú liečby dospelých pacientov s vysokorizikovým včasným TNBC s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, predtým liečených adjuvantnou chemoterapiou. Odhad je spojený so strednou 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. 30B [1]. DR predložil model s nastaveniami, ktoré boli v súlade s Hodnotením NIHO č. 30B. 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. 30B [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 [30]
- DR aktualizoval náklady na liečbu OLAP

Cieľová populácia predstavuje dospelých pacientov s vysokorizikovým včasným TNBC s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, predtým liečených neoadjuvantnou alebo adjuvantnou chemoterapiou [2].

Tabuľka 7: Výpočet cieľovej populácie a počet pacientov začínajúcich liečbu podľa rokov

	zdroj	podiel	1.rok	2.rok	3.rok	4.rok	5.rok
počet pacientov s diagnostikovaným BC – ženy (2025 – 2029)	[30]	100,0 %	3 797	3 816	3 838	3 861	3 881
počet pacientov s diagnostikovaným BC – muži (2025 – 2029)	[30]	100,0 %	32	32	32	32	32
počet pacientov s diagnostikovaným BC – spolu	x	100,0 %	3 829	3 848	3 870	3 893	3 913
Diagnostikovaný BC v štádiu I-III (38,3 % + 29,5 % + 22,5 %)	[2]	90,3 %	3 458	3 475	3 495	3 515	3 533
TNBC	[31]	15,0 %	519	521	524	527	530
vysokorizikoví pacienti	[31]	44,4 %	230	231	233	234	235
Podiel pacientov s gBRCA	[31]	15,8 %	36	37	37	37	37
Penetrácia	Odhad NIHO	x	85 %	95 %	95 %	95 %	95 %
Pacienti začínajúci liečbu		x	31	35	35	35	35

Zdroj: upravené podľa NIHO

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

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

Tabuľka 8: Dopad na rozpočet podľa DR v jednotlivých rokoch

	2025	2026	2027	2028	2029
počet nových pacientov	31	35	35	35	35
náklady na komparátor	- €	- €	- €	- €	- €
náklady na liek Lynparza pri požadovanej úhrade (■) €)*	■	■	■	■	■

*náklady na liek Lynparza súčasne predstavujú hrubý aj čistý dopad na rozpočet VZP

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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

DR predložil nastavenie v súlade s Hodnotením NIHO č. 30B [1], nastavenie preto do veľkej miery 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.
- **Neakceptujeme výpočet cieľovej populácie pacientov**, nakoľko zahŕňa aj pacientov po neoadjuvantnej chemoterapii, ktorí nie sú predmetom hodnotenie vzhľadom na navrhované zúženie indikačného obmedzenia (viac v časti 3.2.3). Výpočet cieľovej populácie sme upravili tak, aby zohľadnil iba počet pacientov, ktorí absolvovali adjuvantnú chemoterapiu v jednotlivých rokoch.
 - Podľa odborníkov konzultovaných v NIHO hodnotení č. 39 liečiva PEM v podobnej indikácii [16], 80 % pacientov s TNBC absolvoje neoadjuvantnú chemoterapiu (a), zvyšných 20 % tak absolvoje adjuvantnú chemoterapiu (d).
 - Podľa Yu et al. (2013) [32] z TNBC pacientov, ktorí absolvovali neoadjuvantnú chemoterapiu, vyše 70 % má po liečbe reziduálne ochorenie (non-pCR) (b). Predpokladáme, v súlade s konzultovanými odborníkmi, že 100 % týchto pacientov následne absolvoje v priebehu roka ešte adjuvantnú chemoterapiu (c).
 - Výsledná cieľová populácia sa tak skladá z pacientov, ktorí boli liečení adjuvantnou chemoterapiou hneď po diagnóze ochorenia (d) a z pacientov, ktorí mali po neoadjuvantnej chemoterapii reziduálne ochorenie a následne absolvovali adjuvantnú chemoterapiu (c) (Tabuľka 9).

Tabuľka 9: Výpočet cieľovej populácie a počet pacientov začínajúcich liečbu podľa NIHO

rok	podiel	1.rok	2.rok	3.rok	4.rok	5.rok
počet pacientov s diagnostikovaným BC - ženy (2025-2029)	100 %	3 797	3 816	3 838	3 861	3 881
počet pacientov s diagnostikovaným BC - muži (2025-2029)	100 %	32	32	32	32	32
počet pacientov s diagnostikovaným BC - spolu	100 %	3 829	3 848	3 870	3 893	3 913
Diagnostikovaný BC v štádiu I-III (38,3%+29,5%+22,5%)	90 %	3 458	3 475	3 495	3 515	3 533
TNBC	15 %	519	521	524	527	530
vysokorizikovní pacienti	44 %	230	231	233	234	235
Podiel pacientov s gBRCam	16 %	36	37	37	37	37
Podiel pacientov, ktorí absolvujú neoadjuvantnú CHT (a)	80 %	29	29	29	30	30
Podiel pacientov s reziduálnym ochorením po neoadjuvantnej CHT (b)	70 %	20	20	21	21	21
Podiel pacientov s reziduálnym ochorením po neoadjuvantnej CHT, ktorí absolvujú adjuvantnú CHT (c)	100 %	20	20	21	21	21
Podiel pacientov, ktorí absolvujú iba adjuvantnú CHT (d)	20 %	7	7	7	7	7
Penetrácia	x	85%	95%	95%	95%	95%
Pacienti začínajúci liečbu (c + d)	x	24	26	27	27	27

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

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu z VZP za liek Lynparza v treťom roku vo výške ■ mil. €. Sumárna úhrada predstavuje súčasne aj čistý dopad.

Odhadované dopady na rozpočet sa týkajú iba liečby dospelých pacientov s vysokorizikovým včasným TNBC s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, predtým liečených adjuvantnou chemoterapiou. Odhad je spojený so strednou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov a vývoja penetrácie lieku Lynparza.

Dopad na rozpočet podľa NIHO je zobrazený v tabuľkách nižšie (viď Tabuľka 10, Tabuľka 11).

Tabuľka 10: Dopad na rozpočet podľa NIHO v jednotlivých rokoch

ROK	2025	2026	2027	2028	2029
počet nových pacientov	24	26	27	27	27
náklady na komparátor	- €	- €	- €	- €	- €
náklady na liek Lynparza pri požadovanej úhrade (■ €)*	■	■	■	■	■

*náklady na liek Lynparza súčasne predstavujú hrubý aj čistý dopad na rozpočet VZP

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

Tabuľka 11: Dopad na rozpočet podľa NIHO v jednotlivých obdobiach

ROK	1.-12. mesiac	13.-24. mesiac	25.-26. mesiac
počet nových pacientov	24	26	27
náklady na komparátor	- €	- €	- €
náklady na liek Lynparza pri požadovanej úhrade (■ €)*	■	■	■

*náklady na liek Lynparza súčasne predstavujú hrubý aj čistý dopad na rozpočet VZP

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 OLAP po adjuvantnej ChT v PFS aj v OS voči rutinnému sledovaniu (WW), čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. U pacientov s non-pCR po neoadjuvantnej terapii však prínos OLAP voči liečbam KAPE a PEM nebol preukázaný. Z tohto dôvodu nie je možné určiť, aký dopad by mal OLAP na pacienta a jeho okolie oproti týmto liečbam. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie OLAP. Profil toxicity liečby je očakávateľný, NU sú manažovateľné. Neboli tiež 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 ako PARP inhibítor 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 v najvyššom medzinárodnom štandarde. OLAP je jedným z PARP inhibítorov, ktoré ako jediné predstavujú cieľnú liečbu pre pacientky s gBRCAm. Odborníci čelia na rôznych úrovniach problémom, kedy musia pre pacientov vyberať suboptimálne riešenia a liečby. Tento fakt sám osebe je frustrujúci pre klinických odborníkov.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

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

DR požiadala o kategorizovanie liečiva olaparib v sile 150 mg. Pre pacientov s nežiaducimi udalosťami 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 [17].

Testovanie gBRCAm môže byť prekážkou v prístupe pacientov k liečbe OLAP. Pre splnenie úhradových kritérií na liečbu OLAP musia byť pacienti pozitívne testovaní na gBRCAm. Testovanie pre časť pacientov však nemusí byť dostupné. Otázkou 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 gBRCA mutácií u pacientok s eTNBC existujú v klinickej praxi na Slovensku rozdiely v závislosti od regiónu a špecializácie pracoviska. Niektoré pacientky podľa vestníka MZSR nie sú v súčasnosti vhodné na uhrádzané testovanie gBRCAm, napr. z dôvodu vyššieho veku.

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)

Liečba OLAP po adjuvantnej ChT je spojená so zlepšením prežívania pacientov v porovnaní s rutinným sledovaním (WW), dá sa preto očakávať celkovo vyššia organizačná záťaž pri dlhodobom sledovaní pacientov. Liečba OLAP po adjuvantnej ChT taktiež oddaľuje progresiu ochorenia. Progresia je spojená s vyšším čerpaním zdrojov v symptomatickom riešení komplikácií. U pacientov s non-pCR po neoadjuvantnej terapii však prínos OLAP voči liečbam KAPE a PEM nebol preukázaný. Z tohto dôvodu nie je možné určiť, aký dopad by mal OLAP na proces poskytovania zdravotnej starostlivosti.

Liečba OLAP je podávaná čisto vo forme tabliet a pacient si dávkuje lieky sám. Pri nahradení rutinného sledovania OLAP dôjde k vyššej organizačnej záťaži nakoľko pacienti musia pred liečbou a v prvý rok podávania liečby podstúpiť každý mesiac krvný test pre kontrolu krvného obrazu. SPC taktiež odporúča po ukončení liečby kontrolu krvného obrazu v pravidelných intervaloch, o ktorých rozhodne lekár. Ak v krvnom obraze pacienta klesne hemoglobín na nízku úroveň môže potrebovať transfúziu krvi [17].

Organizačnú záťaž môže predstavovať testovanie gBRCAm. NIHO predpokladá na základe odpovedí odborníkov z klinickej praxe, že zaradenie OLAP do kategorizácie zvýši skrining pacientok s eTNBC na testovanie gBRCAm oproti súčasnosti.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia hrazená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Podľa SPC má začať a kontrolovať lekár, ktorý má skúsenosti s používaním antineoplastických liekov [17].

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 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.

Z dotazovaných pacientok z patientskej organizácie OZ nenašlo pacientku, ktorá by brala liečivo, alebo vedela o tom, že berie liečivo v klinickej štúdii. 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 eviduje pravidelne frustráciu pacientov, nakoľko nemajú dostupnú relevantnú inovatívnu liečbu v tejto terapeuticko-nej oblasti, s ktorou sú v zahraničí pozitívne skúsenosti a dobré výsledky – pacienti v SR už dlho čakajú na moderné liečby dostupné z úhrady zo zdravotného poistenia. 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 uvádza, že opýtaní pacienti s OLAP nemali zatiaľ žiadne skúsenosti. Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k vplyvu OLAP na prácu a každodenný život. Z dôvodu prínosu v IDFS však očakávame pozitívny vplyv v porovnaní s WW.

OZ Amazonky uviedlo v indikácii mBC 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)

Pacientska organizácia vo svojom vstupe neuviedla aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adhérenca pacientov na OLAP. Neidentifikovali sme pre túto otázku žiadne špecifické aspekty. Predpokladáme, že pacienti by mali porozumieť príznakom ochorenia, nežiaducim účinkom lieku, dĺžke a podstate liečby a v čom im dané liečivo zlepší kvalitu života.

7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

OLAP sa podáva dospelým pacientkam nad 18 rokov. OLAP sa nesmie používať počas tehotenstva a dojčenia. Ženy počas a 6 mesiacov po liečbe majú používať dva druhy spoľahlivej antikoncepcie. Užívanie OLAP môže viesť k hematologickej toxicite a pacienti majú zvýšené riziko vzniku myelodysplastického syndrómu alebo akútnej myeloidnej leukémie.

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

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, 4 a 7);
DK supervízoval ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Interná kontrola: MUDr. Matej Palenčár; Daniel Kozák, M.Sc.
Klinickí odborníci: Odborník A: [REDACTED]
Pacientske 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 na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s vysokorizikovým včasným trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka s germinatívnymi BRCA1/2 mutáciami. 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] Doanová V., Tomek F.; Kráľovičová K., Palenčár M., Kozák D.; Liečivo olaparib (Lynparza) v monoterapii na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s vysokorizikovým včasným trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 30B; 2023; 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] 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
- [9] SEER; Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer; použité v: 1/2023; https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=55&data_type=4&graph_type=5&compareBy=subtype&chk_subtype_620=620&chk_subtype_621=621&series=age_range&chk_age_range_1=1&chk_age_range_9=9&chk_age_range_141=141&chk_age_range_157=157&sex=3&race=1&stage=104&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=0&advopt_show_apc=on&advopt_display=2#graphArea
- [10] NHS; Overview: Breast cancer in women; použité v: 02/2023; <https://www.nhs.uk/conditions/breast-cancer/>
- [11] Breastcancer.org; Metastatic Breast Cancer; použité v 02/2023; <https://www.breastcancer.org/types/metastatic#section-symptoms-and-diagnosis-of-metastatic-breast-cancer>
- [12] 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>
- [13] 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>
- [14] Loibl S, André F, Bachelot T, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee; Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncol. 2024;35(2):159-182.; 2023; použité v 06/2024; [https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534 %2823 %2905104-9](https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2823%2905104-9)
- [15] ESMO, Olaparib – Agent Score, ESMO-MCBS v1.1, Scorecard version: 1, použité v 3/2023; <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-331-1>
- [16] Piroš M., Tomek F., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou ako neoadjuvantná liečba s následným pokračovaním vo forme adjuvantnej liečby u dospelých s trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 39; 2023; Bratislava: NIHO.
- [17] EMA; SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Olaparib LYNPARZA https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_cs.pdf
- [18] EMA; informácie o lieku Lynparza <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
- [19] SUKL, SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Capecitabine STADA; použité v 02/2023; <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00658567.pdf>

- [20] MZ SR; Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov; použité v 06/2024; <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanych-liekov>
- [21] EMA, SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Pembrolizumab KEYTRUDA; použité v 02/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_sk.pdf
- [22] Leung JH, Tai YS, Wang SY, et al. Comparative Efficacy and safety of new targeted therapies and immunotherapies for metastatic triple negative breast cancer: a network meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2023 Mar;22(3):243-252. doi: 10.1080/14740338.2022.2116001.
- [23] CADTH; CADTH Reimbursement Recommendation Olaparib (Lynparza) – combined reports; použité v 06/2024; https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0299-Lynparza_combined.pdf
- [24] NICE; Olaparib for adjuvant treatment of high-risk HER2-negative, BRCA-positive early breast cancer after chemotherapy [ID3893]. použité v 02/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10903/documents>
- [25] SUKL; konanie SUKLS241126/2022 LYNPARZA, TBL FLM – Žádost o stanovení výše a podmínek úhrady LP; použité v 02/2023; https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_pisemnost&_idspis=647569340&_idpis=647563357
- [26] Štúdia OlympiA (2,5 follow-up): Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384:2394-405. DOI: 10.1056/NEJMoa2105215
- [27] Štúdia OlympiA (3,5 follow-up): C. E. Geyer, Jr. et al.; Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer *Annals of Oncology*; VOLUME 33, ISSUE 12, P1250-1268, DECEMBER 2022 October 10, 2022 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159>
- [28] CADTH; CADTH Reimbursement Recommendation Olaparib (Lynparza); použité v 05/2023; <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0299%20Lynparza%20%E2%80%93%20CADTH%20Final%20Recommendation.pdf>
- [29] NICE guidance; Olaparib for adjuvant treatment of BRCA mutation-positive HER2-negative high-risk early breast cancer after chemotherapy – Technology appraisal guidance; publikované 05/2023; použité v 05/2023 www.nice.org.uk/guidance/ta886
- [30] NCZI; Národný onkologický register SR; Odhad incidencie zhubných nádorov (podľa NCZI); použité v 08/2024; [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/summary-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22M%22,%22Z%22\],%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:\[%22SPOLU%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/summary-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22M%22,%22Z%22],%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:[%22SPOLU%22]})
- [31] SUKL; konanie SUKLS241126/2022 LYNPARZA, TBL FLM - Žádost o stanovení výše a podmínek úhrady LP; VEREJNE_Submission_LYNPARZA_100mg_150mg_adjBC.pdf; použité v 02/2023; https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_pisemnost&_idspis=647569340&_idpis=647563357
- [32] Yu KD, Zhu R, Zhan M, Rodriguez AA, Yang W, Wong S, Makris A, Lehmann BD, Chen X, Mayer I, Pietenpol JA, Shao ZM, Symmans WF, Chang JC. Identification of prognosis-relevant subgroups in patients with chemoresistant triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2013 May 15;19(10):2723-33. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2986. Epub 2013 Apr 2. PMID: 23549873; PMCID: PMC3655097. Použité v 08/2024 z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3655097/>

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 OLAP (Lynparza) na liečbu vysokorizikového eTNBC s gBRCAm.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. Neuvádzajte 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):
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 súčasnou štandardnou	1. Celkové prežívanie, kvalita života a prežívanie bez recidívy ochorenia 2. Adjuvancia- prevencia relapsu ochorenia, paliácia- regresia prejavov ochorenia, stabilizácia stavu pacientky 3. áno

liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. Nepoznám absolútne čísla, ani presné zastúpenie pacientok s BRCA +, ktoré by splnili kritériá 2. Pacientky s BRCA + s agresívnymi histol.podtypmi ochorenia, predovšetkým predliečené neoadjuv. th
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Nemám informáciu
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Klinicky, zobrazovacie vyšetrenia + labor.vyšetrenia, histológia 2. Adjuvantná CHT kapecitabínom, prísna observácia, v paliácii viaceré CHT režimy 3. Nie, aplikujeme ESMO a NCCN guidelines 4. CHT, evet imunoterapia u pac. spĺňajúcich indikačné kritériá
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Olaparib je tbl liečba podáva si ju pac doma CHT infúzne režimy je nutné aplikovať v zdr.zariadení- s čím súvisia náklady na podanie, žilový vstup atď
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	áno
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením	nie

a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Onkológ, po splnení indikačných kritérií
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • nie
<ul style="list-style-type: none"> • Hlavná správa 	
<ul style="list-style-type: none"> • Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Relevantné informácie z reálnej praxe • Informácie preverené rokmi praxe 	
<ul style="list-style-type: none"> • Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka! 	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup patientskej organizácie OZ Amazonky

Liečivo OLAP (Lynparza) na liečbu vysokorizikového eTNBC s gBRCAm.

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, použite 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 nevkładajte 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. Vedenie OZ je zastúpené výhradne pacientkami a zabezpečuje pre členky aktivity zlepšujúce ich fyzickú aj psychickú kondíciu a vzájomnú podporu. Dlhodobou misiou 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 liečby, chceme, aby bola zabezpečená čo najvyššia kvalita života pacientok aj v pokročilom štádiu choroby.

<p>Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?</p>	<p>Je to súhrn informácií of pacientok. Zastúpené sú aj pacientky, ktorým onkológ indikoval posudzované liečivo, cí už v adjuvantnej liečbe alebo pri pokročilej metastatickej rakovine prsníka. Doteraz žiadnej z dotazovaných pacientok, ktoré podľa platných európskych lekárskeho postupov boli kandidátkami na liečbu olaparibom nebolo zdravotnou poisťovňou na výnimku toto liečivo schválené. Ďalšie informácie boli získané štúdiom odborných článkov najnovších výskumov ohľadom inovatívnych liečiv (konferencie ASCO, ESMO, SABCS, odborné karentované publikácie zahŕňajúce publikované klinické štúdie pre posudzované liečivo), 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>U každej našej dotazovanej členky došlo k zmene života oproti životu pred chorobou. Mnohé popísali potrebu vyhľadať odborníka- psychológa, psychoterapeuta, psychiatra. Tiež aj odborníkov v sociálnej oblasti, alebo zdravotných pracovníkov, ako sú fyzioterapeuti, prípadne špecialisti (lekári), ktorí riešia následky vedľajších účinkov liečby (neuroológ, ortopéd, kardiológ). Veľkou pomocou po psychologickú stránku je aj členstvo v patientskych organizáciách, ktoré v mnohom suplementujú odbornú pomoc. Väčšina pacientok 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 pacientok ostalo vykonávať pracovné aktivity, tak 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 prípadne kvôli finančnému zabezpečeniu rodiny (matky samoživiteľky) sú nútené pracovať. 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. Ako príklad uvádzame prípady 2 pacientok Erika.: Vek 44rokov: triple negatívny karcinóm prsníka BRCA1 pozitívny. Po operácii, obojstrannej mastektómii a preventívnom odstránení maternice a vaječníkov sa choroba vrátila pri jazve. 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 ohýbná na 60 %. Tretí rok je poberateľom invalidného dôchodu. Pred chorobou bola aktívnou práceschopnou ženou. Dnes je rada, že sa dokáže postarať o svoje deti.</p> <p>Martina: Vek 37, metastatický karcinóm prsníka, hormonálne pozit, Her2 negat, BRCA2 pozitívny. V čase ochorenia mala 3 malé deti. Vedela čo toto ochorenie znamená, nakoľko jej naň zomrela stará mama aj mama. Vyhľadala psychológa a nakontaktovala sa na OZ Amazonky, kde našla viaceré odpovede na otázky. Kontaktovala aj Úrad práce a sociálnych vecí, kde jej poradili ako si vybaviť invalidný dôchodok, keďže pracovala ako učiteľka a vykonávať toto povolanie počas liečby a aj po jej absolvovaní nebolo v jej silách. Okrem samotného onkológa a rádioterapeuta vyhľadala aj neurológa – kvôli neuropatii, ktorú získala po chemoterapiách, tiež cievného lekára, ortopéda kvôli bolesti ramena po operácii, gynekológa – preventívne odstránenie vaječníkov i plastického chirurga.</p>

	<p>Navštevovala a doteraz navštevuje aj imunologickú ambulanciu, z dôvodu častej chorobnosti.</p>
<p>H0002 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 úradu, 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 skrátiteľ pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>Príbuzní sa mnohokrát musia o pacientky starať, najmä pri pokročilom ochorení, keď nedokážu zvládať bežné aktivity samé pacientky. Takýto opatrovatelia sú často nútení si znižovať pracovné úväzky. Sú to partneri, deti, alebo iní rodinní príslušníci. Pacienti v malej miere využívajú mobilný hospic, alebo podobné služby.</p> <p>Pacientka Erika: 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 skrátiteľ pracovný úväzok. Zabezpečoval odvoz k lekárovi, nákupy, starostlivosť o domácnosť, deti. V súčasnosti pracuje, o deti a domácnosť sa postarať pacientka už dokáže. Pri prvej zmienke o lieku Lynparza cítil jej manžel nádej – nádej na dlhodobjšiu 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.</p> <p>Pacientka Martina: O pacientku sa počas celej liečby staral manžel, prispôobil si pracovný čas, aby ju mohol vozit' k lekárovi a staral sa o tri male deti. Keď pacientka zrecidivovala, brala asi rok hormonálnu liečbu a pri ďalšej progresii ochorenia je bol odporúčaný liek Lynparza, ktorý poisťovňa na výnimku neschválila. Keď s manželom prepočítali koľko by ich stála platba tohto lieku (3700 € mesačne), rozplakali sa. Manžel napriek tomu vedel, že je to nereálne povedal, že liek zaplatia, aj keby mali byť bezdomovci. Všetky úspory na väčšie bývanie investovali do nákupu lieku, podporili ich priatelia a kamaráti, neskôr vypísali verejnú zbierku. Snažili sa zistiť kde a ako by mohli liek kúpiť čo najvýhodnejšie, obvolávali lekárne, porovnávali ceny. Prežívali a prežívajú veľkú neistotu a frustráciu, nakoľko dlhodobé kupovanie lieku je neudržateľné, už teraz je pre nich náročné zohnať financie a splácať dlžoby.</p>
<p>Diagnostika a cesta pacienta</p>	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>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 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 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 rádioterapia, 11/2021 chemoterapia. Liečbu dostala veľmi rýchlo, aj operovaná 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>Pacientka Martina: Sonografia 5/ 2017, do týždňa mamografia a biopsia – invazívny dukatívny Ca, Her 2 – negatív, 6/2017 operácia , 7/ 2017 potvrdenie genetickej mutácie BRCA2, chemoterapia – 3xFEC , 12X Paclitaxel, 2/2018 rádioterapia – hrudná stena 1. sin. 2/2018 Tamoxifen , 9/ 2018 preventívna hysterektómia ,7/ 2021 relaps ochorenia – chemoterapia CBDCA , Taxol /6cyklov/, 11/2021 – Fulvestrant 5/2023 – relaps ochorenia – Zdravotná poisťovňa neschválila liek Lynparza, 06/2023 – 06/24 – samoplatca lieku Lynparza</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 súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<p>1. Rôzni špecialisti diagnostikujú a liečia ochorenie-radiológ, patológ, mamológ, klinický onkológ, klinický genetik, rádioterapeut, onkochirurg, 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. 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.</p> <p>2. eTNBC: 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 zaisťovacej liečby namiesto, aby sa čo najviac znížilo riziko návratu ochorenia. Naviac existujú štúdie (Olympia A), kde bola Lynparza v adjuvancii s hormonálnou liečbou podávaná pacientkam s hormonálne pozitívnym karcinómom prsníka.</p> <p>mBC: 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 s menšími toxicitami ako chemoterapia, ktorá má množstvo vedľajších účinkov.</p> <p>3. 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>
<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>Určite áno. Čo sa týka cielenej (personalizovanej) liečby ako je aj v prípade karcinómu prsníka s germinatívnymi BRCA mutáciami predstavujú práve Parp inhibítory medzi ktoré patrí liek Lynparza cieleňú liečbu, ktorá je presne zameraná na danú mutáciu a tým pádom je vyššia pravdepodobnosť, že bude účinkovať v porovnaní s inými liekmi. V prípade pacientky Martiny bola Lynparza indikovaná onkologičkou ako liek “šitý na jej diagnózu”. Zdravotná poisťovňa jej však výnimku neudelila ani po viacerých opakovaných pokusoch, dokonca ani po doložení výsledkov zobrazovacích vyšetrení po určitom čase od začiatku liečby Lynparzou, kt. poukazovali na to, že liek jej zaberá a ochorenie je regresii. Lynparzu, keďže na jej ochorenie zaberá, si takmer rok kupuje ako samoplatca, čo je neúnosné.</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>Pacientke Martine liečivo v jej živote zmenilo veľmi veľa, nielen sa jej zlepšil zdravotný stav – zmenšenie metastáz , ale dokáže byť plnohodnotnou matkou pre tri maloleté deti, ako žena sa cíti plnohodnotná v tom napr. 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 „už“ nie je veľa. Prináša to nádej do života, že bude predsa len ešte nejaký čas vidieť vyrastať moje deti.</p> <p>Výhody sú jednoznačné – pacientky majú v prvom rade nádej na život a to často aj mladé pacientky, matky nezaopatrených detí, liek umožňuje menšiu toxicitu organizmu, menej časté návštevy u lekára ako pri chemoterapii, dokonca zaradenie do pracovného procesu čo má okrem ekonomických benefitov aj psychologické benefity pre pacientku, rodinu a v konečnom dôsledku celú spoločnosť.</p>
<p>D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku?</p>	<p>Z dotazovaných pacientok z našej patientskej organizácie som nenašla pacientku, ktorá by brala liečivo, alebo o tom vedela, že berie liečivo v klinickej štúdii a výnimky pacientkám, ktorým to onkológ odporúča aj napriek preukázanej účinnosti lieku na ich ochorenie (regresia metastáz) neboli opakovane schválené poisťovňou.</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>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>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Financie, pre samoplatcov stojí liek 3700 € mesačne, čo predstavuje 44 000 € ročne.</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>mBC: Zlepšenie kvality života, ktorú liek zabezpečuje znamená aj lepšie zapojenie sa do pracovného procesu. Pacientka Martina výrazne pocítila aj zlepšenie klinických ťažkostí po nasadení lieku, klesli jej onkomarkery do normy, zmenšili sa metastázy , prestala sa zadychávať, prestal jej tlak za hrudnou kosťou a výrazne sa k lepšiemu zlepšila kvalita života a začala pracovať na čiastočný úväzok.</p>

<p>D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>eTNBC: Pre pacientky v adjuvantnej liečbe by sa štatisticky znížilo riziko návratu choroby, čo má veľký význam na ich psychiku a normálne fungovanie v bežnom živote. mBC: Pacientom s metastatickým ochorením by v prvom rade prišiel na trh liek kt. by im umožnil žiť dlhší a kvalitnejší život. Liečivo vyplýva na aktivity denného života veľmi pozitívne, nevypadávajú z lieku vlasy, pacientky sa cítia sa po lieku v dobrej kondícii, zvládajú starostlivosť o rodinu, domácnosť a dokonca aj prácu. Pre pacientov by zmenilo s príchodom liečiva na trh veľmi veľa, dostali by cieleňú liečbu na ich chorobu.</p>
<p>F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?</p>	<p>Menšia záťaž v rámci starostlivosti o príbuzných, keďže pacientky sa vďaka lepšej kvalite života, oveľa lepšie dokážu postarať samé o seba.</p>
Ďalšie problémy	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> <p>Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.</p>	
Hlavná správa	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uvedte 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 bezpríznačovej budúcnosti v prípade adjuvancie, alebo na liečbu ochorenia v metastatickom štádiu pri zachovaní dobrej kvality života je pre tieto pacientky liek Lynparza, ktorý žiadnej z indikovaných pacientok nebol poisťovňou na výnimku schválený aj keď v susedných krajinách je bežným štandardom liečby. • 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 mal 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 výzva č. 2 sa netýkala hodnotenej indikácie. Priebeh komunikácie relevantnej pre toto hodnotenie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedi je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva číslo 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 12.04.2024	Dátum odpovede: 10.05.2024	
Doplniť porovnanie s relevantnými komparátormi v adjuvantnej fáze liečby – liečivá kapecitabín a pembrolizumab. Údaje aplikovať v farmako- ekonomickom modeli pre stanovenie nákladovej efektívnosti a aplikovať v modeli dopadu na rozpočet.	DR uviedol niekoľko dôvodov prečo kapecitabín a pembrolizumab nie sú komparátormi v adjuvantnej fáze eTNBC a prečo nebolo možné vytvoriť nepriame porovnanie na základe dostupných dát.	Odôvodnenie DR neakceptujeme, podrobnú diskusiu uvádzane v časti 3.2.4 Komparátory.