Národný inštitút
pre hodnotu
a technológie
v zdravotníctve

Hodnotenie
č. 30B/2022

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

Hodnotenie zdravotníckej technológie

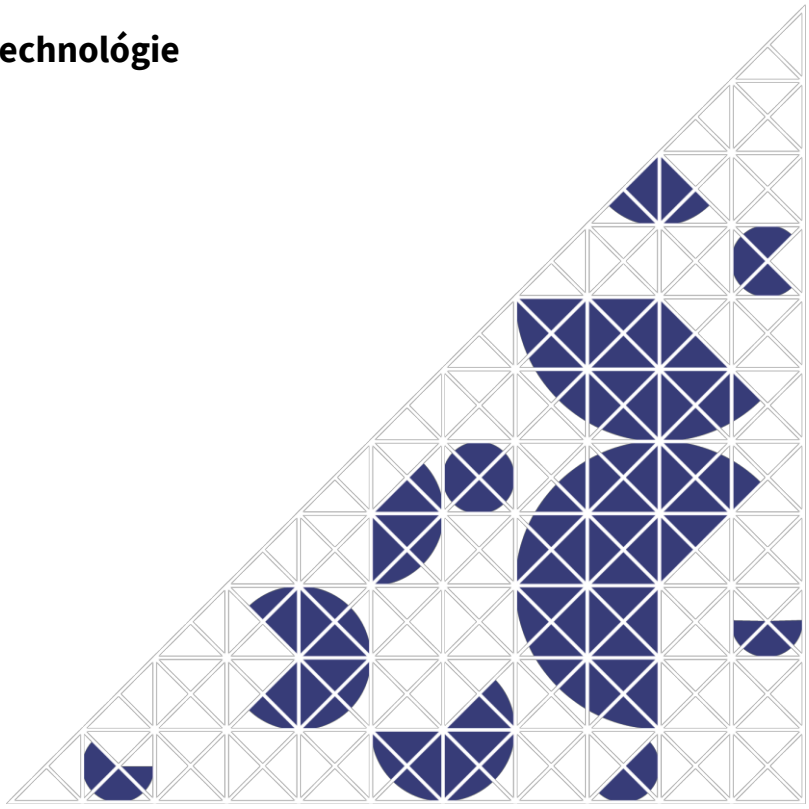
Číslo žiadosti:
27047

ATC skupina:
L01XK01

ŠÚKL kód:
8296C

Publikované dňa:
05.06.2023

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: 30B/2022

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 13
2.1. Výskumné otázky 13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia 13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza 14
2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie 14
3. Úvod 16
3.1. Zdravotný problém a klinická prax 16
3.2. Opis a vlastnosti technológie 20
4. Hodnotenie klinického prínosu 23
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu 23
4.2. Klinická účinnosť 24
4.3. Bezpečnosť 27
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu 28
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti 31
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti 31
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) 31
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) 44
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti 47
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet 48
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet 48
6.2. Základný scenár predložený DR 48
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO 49
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty 52
7.1. Etická analýza 52
7.2. Organizačné aspekty 53
7.3. Sociálno-pacientske aspekty 53
7.4. Právne aspekty 54
8. Zdroje 56
9. Apendix 58
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konflitku záujmov 58
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov 58
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov 60
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov 65
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie 65

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia 11
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií 24
Tabuľka 3: Výsledky klinickej štúdie OlympiA v ukazovateli mortalita pre podskupinu TNBC a celkovú populáciu 26
Tabuľka 4: Výsledky klinickej štúdie OlympiA v ukazovateli morbidita pre podskupinu TNBC a celkovú populáciu 26
Tabuľka 5: Prehľad AIC a BIC kritérií pre parametrizáciu krivky IDFS (TP1+TP2) 35
Tabuľka 6: Rozdelenie pravdepodobnosti prechodu do stavov non-mBC a mBC podľa údajov z OlympiA 36
Tabuľka 7: Prehľad AIC a BIC kritérií v TP6 37
Tabuľka 8: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli 40
Tabuľka 9: Zloženie následnej liečby v stavoch non-mBC a mBC pre obe ramená podľa DR 42

Tabuľka 10: Výsledky základného scenára predloženého DR 44
Tabuľka 11: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO 46
Tabuľka 12: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty 47
Tabuľka 13: Odhadované počty liečených pacientov v jednotlivých rokoch podľa DR 48
Tabuľka 14: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítaný na roky 49
Tabuľka 15: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítaný na obdobia 49
Tabuľka 16: Výpočet cieľovej populácie a počet pacientov začínajúcich liečbu podľa rokov 50
Tabuľka 17: Dopad na rozpočet podľa NIHO v jednotlivých rokoch 51
Tabuľka 18: Dopad na rozpočet podľa NIHO v jednotlivých obdobiach 51

Obrázky

Obrázok 1: Najčastejšie nežiadúce účinky vedúcich k trvalému prerušeniu liečby v klinickej štúdii OlympiA 28
Obrázok 2: Štruktúra modelu 32
Obrázok 3: Porovnanie projekcie OS nastavenia DR s nastavením NIHO 34
Obrázok 4: Extrapolácia celkového prežívania pacientov v stave včasného mBC v ramene OLAP 38
Obrázok 5: Extrapolácia prežívania v stave včasného mBC v ramene WW 39

Použité skratky

aBC	pokročilý karcinóm prsníka, z angl. advanced breast cancer
AEs	nežiadúce udalosti, z angl. adverse events
AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
AJCC	American Joint Committee Cancer - Americký spoločný výbor pre rakovinu
ASL	adjuvantná 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	centrálna 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	hormomálna 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 Assesment - 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
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
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 zdravotnictva
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
PET CT	pozitrónová emisná tomografia v kombinácii s CT
PFS	prežívanie do progresie, z ang. 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
SAEs	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 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** nebudú splnené nasledujúce podmienky:
  - **držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne [redacted] eur za balenie, čo zodpovedá [redacted] % zľave voči požadovanej úhrade [redacted] eur a [redacted] % zľave z oficiálnej úhrady v ZKL vo výške 2 580,43 eur. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z.
  - **nebude upravené indikačné obmedzenie podľa nižšie uvedeného návrhu.**

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 aspoň vo výške [redacted] z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za liek Lynparza na úrovni [redacted] eur.

Navrhované indikačné obmedzenie (zvýraznené zmeny):
„Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii ~~**alebo v kombinácii s endokrinnou terapiou**~~ 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, pričom je hradená po dobu 1 roka alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.
Liečba je hradená iba u pacienta, ktorý spĺňa aspoň jednu podmienku:

- **má reziduálne postihnutie po neoadjuvantnej terapii (non-pCR), alebo**
- **veľkosťou nádoru je ≥ 2 cm (≥ pT2N0) po primárnom operačnom výkone a adjuvantnej chemoterapii, alebo**
- **má pozitívne axilárne lymfatické uzliny (pN+) po primárnom operačnom výkone a adjuvantnej chemoterapii.“**

Odporúčame zvážiť úpravu indikačného obmedzenia pridaním nasledujúcej vety:
Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0-1.

Odôvodnenie

- **Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka** (ďalej len TNBC, z angl. 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 blízkych 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.

- **Liek Lynparza s obsahom liečiva olaparib** (OLAP) **preukázal v klinickej štúdii OlympiA v podskupine pacientiek s vysokorizikovým včasným TNBC s gBRCAm v porovnaní s rutinným pozorovaním** (angl. wait and watch, 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)**.**

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). Štatistická významnosť výsledku však nebola určená, nakoľko analýza podskupiny nebola zameraná na odhalenie rozdielu v účinnosti liečby. 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 WW 75,2% a miera 4-ročného DDFS bola v ramene OLAP 87,3% a v ramene WW 79,4%.

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.

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 nežiadúcich účinkov bol medzi skupinami podobný. Nepreukázalo sa, že by liečba OLAP viedla k zlepšeniu kvality života liečených pacientov.

- **NIHO odporúča doplniť indikačné obmedzenie o presnú definíciu TNBC s vysokým rizikom rekurencie podľa štúdie OlympiA,** nakoľko štúdia prináša informácie o účinku OLAP iba u týchto pacientov. Išlo o pacientov s reziduálnym postihnutím po neoadjuvantnej terapii (non-pCR) alebo podľa TNM klasifikácie s veľkosťou nádoru väčšou alebo rovnou 2 cm (≥ pT2N0) alebo s pozitívnymi axilárnymi lymfatickými uzlinami (pN+) po primárnom operačnom výkone a adjuvantnej chemoterapii.

  NIHO odporúča odstrániť formuláciu *„alebo v kombinácii s endokrinnou terapiou“*, nakoľko je zjavne pozostatkom z indikácie schválenej EMA, ktorá sa týka nie len pacientov s TNBC a DR žiada o úhradu iba pre pacientov s TNBC, ktorým sa endokrinná terapia neindikuje.

  NIHO navrhuje zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o celkový zdravotný stav pacientov, nakoľko klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti liečiva OLAP sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-1, nakoľko štúdia OlympiA skúmala vplyv liečby OLAP iba u pacientok s TNBC s vysokým rizikom rekurencie vo výkonnostných stavoch ECOG 0-1, nebolo možné hodnotiť klinický prínos liečby OLAP pre populáciu pacientok s vysokým rizikom rekurencie vo výkonnostných stavoch ECOG 2 a vyššie.

- **Lynparza pri požadovanej výške úhrady [redacted] eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti**. V pôvodnom nastavení modelu podľa DR dosahuje OLAP ICUR na úrovni [redacted]-tisíc eur / 1 QALY oproti WW. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. Podľa NIHO nastavenia dosahuje OLAP ICUR voči WW vo výške 68,1-tisíc eur / 1 QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / 1 QALY, preto nie je nákladovo efektívny. **OLAP dosiahol prínos voči WW [redacted] QALY, pri inkrementálnych nákladoch voči WW vo výške [redacted]-tisíc eur na pacienta.**

  Aby liek Lynparza bol nákladovo efektívny, podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. môže byť úhrada za jedno balenie v navrhovanej indikácii maximálne vo výške [redacted] eur za balenie Lynparza 150 mg, čo znamená zľavu [redacted] % voči požadovanej úhrade [redacted] eur.

  Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Neistota vyplýva najmä z modelovania prínosu v OS, ktorý je založený na extrapolácii nezrelých dát IDFS a z nezohľadnenia vyprchania prínosu liečby. Odporúčame preto požadovať od DR zľavu aspoň vo výške [redacted] z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni [redacted] eur.

- **Odhadujeme sumárnu úhradu z VZP za liek Lynparza v tretí rok vo výške [redacted] mil. eur,** ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.. Sumárna úhrada predstavuje súčasne aj čistý dopad.

  Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO (aj s dodatočnou zľavou z dôvodu neistoty) bude sumárna úhrada z VZP za liek Lynparza v tretí rok vo výške [redacted] mil. eur.

  Odhadované dopady na rozpočet sa týkajú iba liečby dospelých pacientov s vysokorizikovým včasným TNBC s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, predtým liečených neoadjuvantnou alebo 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.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	31.10.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	01.11.2022
Zverejnenie projektového protokolu	21.02.2023
Prerušenie konania č. 1	08.02.2023 – 07.03.2023 (Dňa 07.02.2023 bola zverejnená výzva na opravu č. 1 na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 07.03.2023)
Prerušenie konania č. 2	22.03.2023 – 20.04.2023 (Dňa 21.03.2023 bola zverejnená výzva na opravu č. 2 na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 20.04.2023)
Prerušenie konania č. 3	05.05.2023 – 02.06.2023 (Dňa 04.05.2023 bola zverejnená výzva na opravu č. 3 na portáli kategorizácie; DR odpovedal na výzvu dňa 02.06.2023)
Vydanie odporúčania	05.06.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť OLAPu v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa OLAP zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva OLAP?

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. **P**opulation)	**Diagnóza:** ● Dospelí s vysokorizikovým včasným trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka (TNBC) s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2 ● MKCH–10[1]: C50.- ● MeSH[2]: Breast Neoplasms **Populácia podľa EMA:** ● Liek 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. **Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:** ● Dospelí s vysokorizikovým včasným TNBC s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, predtým liečení neoadjuvantnou alebo adjuvantnou chemoterapiou. ● Liečba je hradená po dobu 1 roka alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr. ● Hradená liečba je podmienená predchádzajúcim súhlasom zdravotnej poisťovne. ● Bez návrhu preskripčného obmedzenia.
Intervencia (z angl. **I**ntervention)	● **Olaparib** je silný inhibítor enzýmov ľudskej poly (ADP-ribózo) polymerázy (PARP-1, PARP-2 a PARP-3). Má inhibovať rast vybraných línií nádorových buniek in vitro a rast nádorov in vivo, buď ako samostatná liečba alebo v kombinácii so zavedenými chemoterapiami. ● Olaparib sa užíva v dávke 300 mg 2x denne po dobu 1 roka alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr. ● DR žiada o kategorizáciu liečiva **v monoterapii alebo v kombinácii s endokrinnou terapiou.** MeSH: olaparib

[1] Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). Nádory (C00-D48).
[2] MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

Komparátor (z angl. **C**ontrol)	● NIHO neidentifikoval žiadne liečivo, ktoré by mohlo byť komparátorom pre olaparib v predmetnej indikácii a bolo by v súčasnosti na Slovensku štandardne hradené z VZP. ● Komparátorom v tomto hodnotení podľa NIHO je rutinné pozorovanie. MeSH: olaparib
Ukazovatele (z angl. **O**utcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita ● **OS** (overall survival; celkové prežívanie) Morbidita ● **IDFS** (invasive disease-free survival; prežívanie bez invazívneho ochorenia) ● **DDFS** (distant disease-free survival; prežívanie bez vzdialeného ochorenia) Kvalita života ● **HRQoL** merané cez EORTC QLQ-C30[3].
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiaducich účinkov: ● nežiaduce účinky stupňa 3, 4, 5 Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov: ● nežiaduce účinky stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. **S**tudy design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania 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

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

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.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE[4], CADTH[5], SÚKL[6]).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

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 pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

[4] National Institute for Health and Care Excellence

[5] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

[6] 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

Dňa 02.02.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie klinickej časti je brané hodnotenie od NICE, SUKL a CADTH. Na hodnotenie farmako-ekonomickej časti bol vybraný ako hlavný relevantný podklad hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 13.02.2023 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 publikácii v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované 1 hodnotiteľom (VD) a kontrolované vedúcimi projektu (DK, KK, MP).

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 21.2.2023.
V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (21.2.2023) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme 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. Celé znenie vstupu je uvedené v časti Prílohy.

Vysvetlenie ku používaniu začiernenia 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 privysoká. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôsobiť 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 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

  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 zamedzenie 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 eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur 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 začiernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začiernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

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

3.1.1. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002) [1, 2]

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 [3].

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 [4].

HER2- BC v závisloti 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 %) [5]. Prevažná väčšina všetkých BC, 70-80% je HR+ [6]. 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) [1, 2]

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 [7].

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% [8].

Karcinóm prsníka je charakterizovaný viacerými symptómami, avšak prvým nápadným príznakom je zvyčajne hrčka alebo lokálne zhrubnutie tkaniva v prsníku [9]. Ďalšie symptómy pacientov s karcinómom prsníka sú [2]:

- 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 [10]:

- 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

- žltačka
- silné bolesti hlavy
- problémy so zrakom (rozmazané videnie, dvojité videnie, strata zraku)
- záchvaty
- strata rovnováhy
- zmätenosť

Onkologická diagnóza a jej manažment vždy predstavuje enormnú nielen fyzickú, ale aj psychickú záťaž na pacienta a jeho blízkych. Kvalitu života onkologických pacientov jednoznačne ovplyvňuje strach zo smrti alebo relapsu ochorenia. Navyše, pri pacientkach trpiacich karcinómom prsníka je špecifickým následkom liečby strata alebo deformácia prsníka, symbolu ženskosti, ktorá má výrazný dopad na sebavedomie ženy z dôvodu osobného pocitu zníženej fyzickej príťažlivosti, čo následne môže ovplyvniť nadväzovanie známostí, či sexuálny život. S pocitom menejcennosti a neustálym strachom sa potom spája vyvinutie depresie, úzkosti, poruchy spánku, či znížený apetít [11].

OZ Amazonky uviedlo, že mnohé pacientky s BRCA mutáciami ochorejú v mladom veku často aj pred 30. rokom života. OZ uviedlo príklad pacientky Eriky, ktorej diagnostikovali TNBC s BRCA1 vo veku 41 rokov. Po obojstrannej mastektómii a preventívnom odstránení maternice a vaječníkov sa jej choroba vrátila. Pacientka vyhľadala psychiatra, ktorého pravidelne navštevuje. Okrem toho sa jej objavili ďalšie zdravotné problémy súvisiace s operáciou. 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) [7, 12]

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 imunohistochémia umožňuje detegovať zvýšené hladiny HER2 proteínov, fluorescenčná in situ hybridizácia deteguje HER2 gén a umožňuje zhodnotiť stav HER2 génovej amplifikácie.

Okrem HER2 statusu sa pri diagnóze BC zisťuje status hormonálnych receptorov (pozitivita/negativita progesterónových a estrogénových receptorov), v špecifických prípadoch sa robia testy proliferačných markerov či ďalšie genetické testy. Štandardne, stav hormonálnych receptorov a HER2 v nádore sú hlavné faktory rozhodovania o tom, aká liečba bude najúčinnejšia. 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.

OZ 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 peroperačnej histológie potvrdili, že má TNBC. Choroba sa jej vrátila po roku, na pravidelnej trojmesačnej kontrole jej bol opätovne zistený nález.

Liečba pacienta (A0025)

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

Medzinárodné odporúčania [12]

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 [13].

ESMO odporúča:

Primárna systémová liečba (PSL, neoadjuvantná liečba)
Rozhodnutie o PSL 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 neodjuvantnej liečby je lokálne zníženie rozsahu chirurgického zákroku pre operovateľné rakoviny, najmä keď je potrebná mastektómia vzhľadom na veľkosť nádoru. PSL je odporúčaná u všetkých pacientov s nádormi > 2 cm, najmä však pacientov s TNBC.

Ak je pacientovi indikovaná ChT mal by ju dostať predoperačne v rámci PSL. Štandardom je sekvenčný režim antracyklínov a taxánov, ktorý sa má podávať 12–24 týždňov (4–8 cyklov). U pacientov s rizikom srdcových komplikácií možno použiť neantracyklínové režimy. ChT je indikovaná najmä pre podtypy BC TNBC a luminálny podtyp B. Pridanie zlúčeniny platiny sa môže zvážiť v TNBC a/alebo u pacientov so škodlivými BRCA1/2 mutáciami.

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 neoadjuvantnej liečby 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)
Rozhodnutie o ASL by malo vychádzať z individuálneho rizika relapsu (ktoré závisí od nádorovej záťaže a biológie nádoru), predpokladanej citlivosti na konkrétne typy liečby, prínosu z ich použitia a súvisiacich toxicít, biologického veku pacienta, celkového zdravotného stavu a preferencií. ASL by sa mala začať v priebehu 3–6 týždňov po operácii. Má sa začať bez zbytočných prieťahov, keďže údaje ukazujú významné zníženie účinnosti, keď sa podáva >12 týždňov po operácii. V prípade vysokorizikových TNBC je po operácii odporúčaná adjuvantná ChT. Ak sa má použiť ChT aj RT, ChT by mala zvyčajne predchádzať RT.

Režim po adjuvantnej liečbe

Po adjuvantnej liečbe včasného BC je dôležité priebežné sledovanie a následná starostlivosť na odhalenie prípadných recidív alebo sekundárnych karcinómov. To môže zahŕňať 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. U pacientov, ktorí dostávajú AI alebo podstupujú OFS, sa odporúča pravidelné hodnotenie hustoty kostí.

Klinická prax na Slovensku
Na Slovensku nie je vytvorený štandardný diagnosticko-terapeutický postup pre predmetné ochorenie, preto sa používajú postupy ESMO a NCCN. Odborník A uviedol, že v súčasnosti sa v adjuvantnej liečbe používa ChT CAP, prísna observácia a v paliácii viaceré ChT režimy. V následnej liečbe sa lieči ChT, eventuálne imunoterapiou u pacientov spĺňajúcich indikačné kritériá.

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 indikácií v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie (B0001)

Olaparib [1, 14]

Olaparib (OLAP) je silný inhibítor enzýmov ľudskej poly (ADP-ribózo) polymerázy (PARP-1, PARP-2 a PARP-3). Preukázalo sa, že inhibuje rast vybraných línií 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 podľa SPC k dispozícii 100 mg tableta.

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [15]

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 platinu u dospelých pacientok s mutáciou génu BRCA (germinatívnou 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 štádiá III a IV) epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, s mutáciou BRCA1/2 (germinatívnou a/alebo somatickou) u dospelých pacientok, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na ukončenú chemoterapiu prvej línie na báze platiny.
  - Lynparza je v kombinácii s bevacizumabom indikovaná na: udržiavaciu liečbu pokročilého (FIGO štádiá III a IV) epitelového karcinómu ovárií, Fallopiovej trubice alebo primárneho peritoneálneho karcinómu, s vysokým gradingom, u dospelých pacientok, ktoré odpovedajú (úplne alebo čiastočne) na ukončenú chemoterapiu prvej línie na báze platiny v kombinácii s bevacizumabom, a ktorých nádor sa spája s pozitívnym nálezom deficiencie homológnej rekombinácie (homologous recombination deficiency, HRD) definovaným buď mutáciou BRCA1/2 a/alebo genómovou nestabilitou.
- **Karcinóm prsníka - Lynparza je indikovaná ako:**
  - monoterapia alebo v kombinácii s endokrinnou terapiou na adjuvantnú liečbu vysokorizikového karcinómu prsníka v skorom štádiu s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov, ktorí boli predtým liečení neoadjuvantnou alebo adjuvantnou chemoterapiou
  - monoterapia na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, HER2 negatívneho, u dospelých pacientov. Pacienti s (neo)adjuvantným alebo metastatickým ochorením majú byť predtým liečení antracyklínom a

taxánom, ak je takáto liečba pre pacientov vhodná. U pacientov s karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) by mala byť zaznamenaná aj progresia počas alebo po predchádzajúcej endokrinnej 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) [1]

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 3 indikácie. Predmetom tohto hodnotenia je indikácia:
„Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii alebo v kombinácii s endokrinnou terapiou 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, pričom 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 luminálnymi podtypmi.
- **Odporúčame upraviť indikačné obmedzenie o doplnenie definície vysokorizikového TNBC podľa podmienok zaradenia pacientov do klinických skúšaní.** DR v žiadosti nedefinuje vysokorizikový karcinóm prsníka u pacientov s TNBC. Za vysokorizikový karcinóm prsníka bol v klinických skúšaniach považovaný TNBC s (A) reziduálnym postihnutím po neoadjuvantnej terapii (non-pCR) alebo (B) podľa TNM klasifikácie s veľkosťou nádoru väčšou alebo rovnou 2 cm (≥ pT2N0) alebo (C) s pozitívnymi axilárnymi lymfatickými uzlinami (pN+) po primárnom operačnom výkone a adjuvantnej chemoterapii.
- **Odporúčame zvážiť úpravu indikačného obmedzenia na zahrnutie podmienky výkonnostného stavu.** Pacienti v klinických skúšaniach mali výkonnostné skóre podľa ECOG 0-1, účinnosť a bezpečnosť liečby u pacientov v horšom výkonnostnom stave nebola v týchto štúdiách stanovená.
- DR v žiadosti navrhuje indikáciu, ktorá implikuje, že TNBC pacienti môžu užívať OLAP v kombinácii s endokrinnou terapiou. Nakoľko sa v klinickej praxi endokrinná terapia neužíva u pacientov s TNBC, v návrhu indikačného obmedzenia sme odstránili časť *„alebo v kombinácii s endokrinnou terapiou“*.

3.2.4. Komparátory (B0001)

Rutinné pozorovanie [1, 12]
Na Slovensku v súčasnosti sa štandardne nepredpisuje ďalšia liečba po chemoterapii v (neo)adjuvantnom režime. Za komparátor preto považujeme rutinné pozorovanie (angl. watch and wait, WW).

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie

DR identifikoval ako potenciálne komparátory, ktoré však nie sú hradené na Slovensku, kapecitabín a pembrolizumab.

Kapecitabín [16]
Hradená liečba kapecitabínom je určená iba na lokálne pokročilý alebo metastatický BC, nie eBC. Vzhľadom na navrhované indikačné obmedzenie kapecitabín nepovažujeme za relevantného komparátora v (neo)adjuvantnom režime.

Pembrolizumab [17]
Pembrolizumab, ktorý bol v EMA schválený pre eBC TNBC s vysokým rizikom rekurencie nie je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaný. Z tohto dôvodu nepovažujeme tento režim za relevantný komparátor.

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 [redacted] eur čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti oficiálnej úhrade v ZKL. Oficiálna úhrada podľa ZKL 04/2023 za liek Lynparza balenie 56x150mg je 2 580,43 eur.

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 05/2023 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu Lynparza v podobnej indikácií, ktorá však nezahŕňala obmedzenie na HR- pacientov. Pozitívne odporúčanie bolo podmienené poskytnutím zľavy [18].
- SÚKL v 04/2023 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu lieku Lynparza v rovnakej indikácií [19].

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 platinu. Liečba olaparibom je hradená do progresie ochorenia. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“*

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [1]

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 IDFS a OS. Prínos vo všeobecnej kvalite života DR na základe výsledkov nepredpokladá.

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

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 nebolo 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)**, štatistická významnosť výsledku však nebola určená, nakoľko analýza podskupiny nebola zameraná na odhalenie rozdielu v účinnosti liečby. 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.

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 nežiadúcich účinkov 3. stupňa ako liečba WW (24,5% a 11,3%). Výskyt závažných nežiadúcich účinkov bol medzi skupinami podobný. Nepreukázalo sa, že by liečba OLAP viedla k zlepšeniu kvality života liečených pacientov.

Údaje zo skupiny s placebom (PLA) zo štúdie OlympiA zastupujú údaje pre komparátor WW so zachovaním pomeru 1:1.

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 viď 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: [20, 21]

Popis klinickej štúdie OlympiA [20, 21]

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 ochorenie definované ako reziduálne postihnutie po

neoadjuvantnej terapii (non-pCR) alebo podľa TNM klasifikácie veľkosť nádoru väčšia alebo rovná 2 cm (≥ 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 precitlivenosť 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 štúdii.

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% pacietok 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 masektómiou podstúpilo 74,8% pacientok. Prsník zachovávajúcu 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)adjuvantú 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 [20, 21]

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 štúdii.

Mortalita (D0001)

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), štatistická významnosť výsledku však nebola určená, nakoľko analýza podskupiny nebola zameraná na odhalenie rozdielu v účinnosti liečby.

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%). Analýza podskupiny OS nepreukázala žiadny dôkaz heterogenity v prospech OLAP podľa statusu hormonálneho receptora.

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 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: [20, 21]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

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), štatistická významnosť výsledku však nebola určená, nakoľko analýza podskupiny nebola zameraná na odhalenie rozdielu v účinnosti liečby.

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%). Analýzy podskupín OS nepreukázali žiadny dôkaz heterogenity v prospech OLAP podľa statusu hormonálneho receptora.

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 ITT 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 celkovú ITT 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: [20, 21]

Kvalita života (D0012, D0013) [20]

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 štúdii 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 [20, 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 nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiadúce účinky.
- Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté 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

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [21]

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 nežiadúce udalosti (angl. serious adverse events, SAEs) a úmrtia v dôsledku nežiadúcich udalostí (angl. adverse events, AEs) 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 AEs 3 stupňa bola 24,5% v ramene OLAP a 11,3% v ramene PLA.
- Frekvencia SEAs bola u pacientov s OLAP 8,7% a u pacientov s PLA 8,6%.
- Bolo pozorované jedno úmrtie v dôsledku AEs v ramene OLAP a 2 v ramene PLA.
- AEs 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 AEs 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 AEs (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 NU vedúcich k trvalému prerušeniu liečby je k dispozícii na obrázku 1.

Obrázok 1: Najčastejšie nežiadúce účinky vedúcich k trvalému prerušeniu liečby v klinickej štúdii OlympiA

Preferred Term	Olaparib (N=911)	Placebo (N=904)
	no. of patients (%)	
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: [21]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [14]

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 klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

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), štatistická významnosť výsledku však nebola určená, nakoľko analýza podskupiny nebola zameraná na odhalenie rozdielu v účinnosti liečby. Predpokladáme však, že výsledky celkovej populácie v ukazovateľoch OS, IDFS a DDFS sú prenositeľné na podskupinu pacientov s TNBC vzhľadom na väčšinové zastúpenie pacientov v tejto štúdii, lepšie výsledné HR podskupiny a užšie intervaly spoľahlivosti neprekračujúce 1, ako aj analýzu heterogenity. 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.

Pre celkovú populáciu pacientov štúdie dosiahol OLAP štatisticky signifikantne lepšie výsledky v oblasti mortality (OS HR = 0,68) aj morbidity (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 AEs 3. stupňa ako liečba PLA (24,5% a 11,3%). Výskyt SEAs 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 [13]. Skóre A značí významný prínos OLAP pre týchto pacientov. Pre získanie skóre A pre kuratívnu liečbu bez zrelých dát je podľa ESMO-MCBS považovaný významný prínos dosiahnutie zlepšenia v primárnom ukazovateli IDFS (HR <0.65), ktoré OLAP dosiahol v ukazovateli IDFS v štúdii.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita [18, 22]

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 štúdii 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 štúdii 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. Pre dosiahnutie zrelosti dát aspoň 30% pacientov musí zažiť udalosť 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 Grambsh-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 štúdii 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 štúdii 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 AEs 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 [18, 19, 22]

Klinická štúdia OlympiA

Pri posudzovaní externej validity sa NIHO opieral o hodnotenie NICE a CADTH. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v externej validite štúdií:

- **Časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi môže mať z dôvodu horšieho výkonnostného stavu horšiu prognózu alebo účinok liečby ako boli pozorované v štúdii.** V dôsledku exkluzných kritérií do klinickej štúdie neboli zahrnutí pacienti s iným výkonnostným stavom ako ECOG 0 a 1. Pacienti s výkonnostným stavom vyšším ako ECOG 1 neboli zahrnutí do štúdie, efekt liečby je pre túto skupinu pacientov neznámy. V časti 3.2.3 navrhujeme preto zvážiť pridanie obmedzenia vzhľadom na výkonnostný stav pacientov.
- **Definovanie „vysokorizikových“ eBC pacientov v slovenskej praxi je dôležité pre stanovenie prenositeľnosti údajov na slovenskú populáciu.** Stanovenie definície, kto je definovaný ako „vysokorizikový“ pacient, je potrebné pre stanovenie kto môže mať nárok na liečbu OLAP. S odborníkom A sme konzultovali definíciu vysokorizikového eTNBC zo štúdie OlympiA, podľa odborníka v klinickej praxi definovanie vysokorizikových pacientov ako tomu bolo v štúdii OlympiA sa zhoduje s definíciou vysokorizikových eTNBC pacientov v klinickej praxi na Slovensku. SÚKL v hodnotení lieku Lynparza odporučil presne definovať v indikačnom obmedzení vysokorizikových pacientov podľa kritérií v štúdii [19]. V časti 3.2.3 navrhujeme pridať definíciu vysokorizikového TNBC do indikačného obmedzenia.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

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

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO. Do PICO bolo v časti ukazovatele doplnený ukazovateľ DDFS.

Limitáciou je tiež 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

OLAP pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. DR predložil ekonomický model, v ktorom OLAP voči WW dosiahol ICUR na úrovni [redacted]-tisíc eur / 1 QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Na základe NIHO hodnotenia dosahuje OLAP ICUR voči WW vo výške 68,1-tisíc eur / 1 QALY. Prahová hodnota je 54,3-tisíc eur. OLAP kombinácia preukázala klinický prínos voči WW (+[redacted] QALY), zmena charakteristík referenčnej skupiny lieku Lynparza by predstavovala pokrok v liečbe pacientov s včasným TNBC so zárodočnými mutáciami BRCA na Slovensku. Aby Lynparza bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] eur za balenie, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti požadovanej úhrade [redacted] eur a zľavu [redacted] % oproti oficiálnej úhrade v ZKL vo výške 2 580,43 eur.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Neistota vyplýva najmä z modelovania prínosu v OS, ktorý je založený na extrapolácii nezrelých dát IDFS a z nezohľadnenia vyprchania prínosu liečby. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške [redacted] % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni [redacted] eur.

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

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 2). 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 medikamentóznu terapiu na liečbu recidívy ochorenia. Pacientky ďalej pokračujú do stavov mBC alebo smrť.

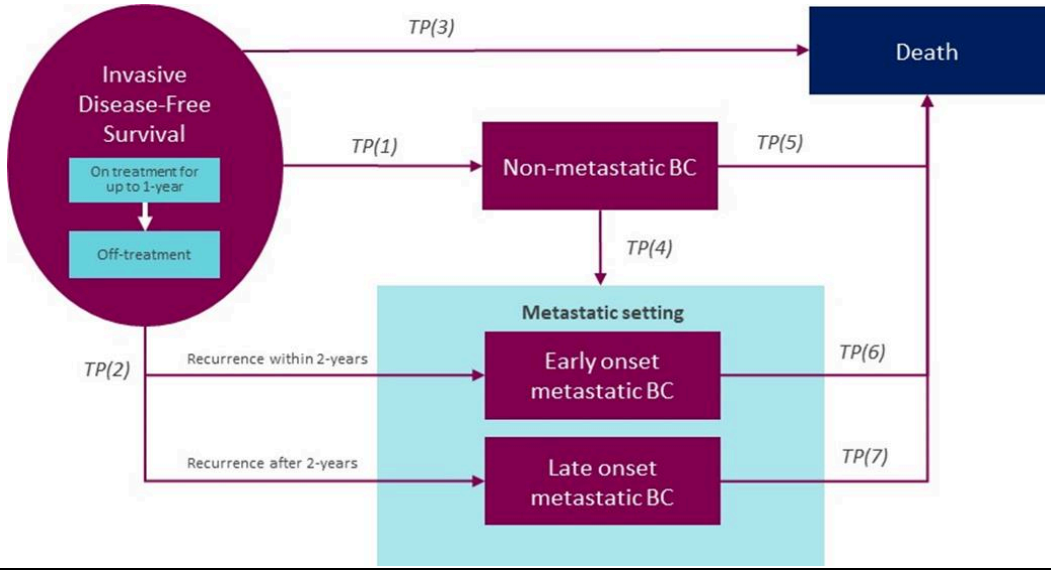
Keď pacientky zaznamenali vzdialenú recidívu počas prvých 2 rokov po ukončení lokálnej liečby vstupujú do stavu **včasného mBC** a pacientky, ktoré zaznamenali vzdialenú recidívu po prvých 2 rokoch po ukončení lokálnej liečby vstupujú do stavu **neskorého mBC**. Z týchto stavov sa pacienti presúvajú 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 relevantný komparátor WW. 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 [18, Committee papers, časť ERG str. 42] aj výber hranice 2 rokov pre rozdelenie pacientov medzi stavy včasný a neskorý mBC [18, Committee papers, časť ERG str. 46].

Obrázok 2: Štruktúra modelu



Zdroj: [1]

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatočný vek model predpokladá 43,3 roka (prebrané zo štúdie OlympiA). Dĺžka jedného cyklu je mesiac (cca 30,44 dní). Zvolený bol celoživotný časový horizont 57 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Model predpokladá 100% zastúpenie žien.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Predložené údaje **akceptujeme**. Akceptujeme použitie veku zo štúdie pre túto populáciu a 100% zastúpenie žien ako zjednodušený predpoklad. Akceptujeme aj aplikáciu celoživotného časového horizontu v súlade s NICE [18, Committee papers, časť ERG str. 26, 42]. Použitie diskontnej sadzby na úrovni 5% je v súlade s vyhláškou.

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, a zároveň ich sprogreduje menej z dôvodu predpokladu vyliečenia pacientov po 5. roku od začiatku liečby. 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.

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 morality 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 nežiaduce účinky odvodené z výsledkov OlympiA, do úvahy DR berie nežiaduce účinky 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 štúdii 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 [18, Committee papers, časť ERG str. 85; 23, str. 14]. NICE preto pomenoval nezrelosť dát ako jeden z hlavných problémov modelovaného prínosu [18, 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 štúdii 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-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.

  - Nezrelosť IDFS dát je spojená s neistotou aj vzhľadom na fakt, že DR v modelovaní počíta, že veľká časť pacientov v stave IDFS sa vylieči a bude mať po 5-tich rokoch nulové riziko rekurencie ochorenia. Toto nastavenie bližšie diskutujeme v časti 5.2.4.
  - 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 štúdií, kde bol nízky počet udalostí OS. Pri 3,5 ročnom mediáne sledovania v štúdii OlympiA nastali OS udalosti iba u 10% pacientov. Vzhľadom na to, že sa modelujú úmrtia na 57-časovom horizonte na základe výrazne nezrelých dát považujeme modelovaný prínos v OS v modeli za značný zdroj neistoty.
  - V časti 5.2.4 diskutujeme ako DR modeluje OS a ako je modelované OS s NIHO preferovanými nastaveniami. Porovnanie OS DR základného scenáru s nastaveniami NIHO je zobrazené na obrázku nižšie (viď. Obrázok *3*).

- Jedným so 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.

Obrázok 3: Porovnanie projekcie OS nastavenia DR s nastavením NIHO

Zdroj: [1]

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Modelované prechodové pravdepodobnosti TP1, TP2, TP4, TP5, TP6 vychádzajú z extrapolovaných údajov zo štúdie OlympiA. TP3 vychádza z externých údajov. TP7 vychádza z extrapolovaných dát štúdie OlympiAD a z RWE.

Vzhľadom na to, že nastavenie modelu neumožňuje zobraziť naraz všetky parametrizácie pri všetkých 7 modelovaných krivkách prežitia, uvádzame AIC/BIC hodnoty pri tých krivkách, kde sme zvolenú funkciu podrobnejšie diskutovali.

Prežívanie bez invazívneho ochorenia (IDFS)

DR modeloval prežívanie bez invazívneho ochorenia pomocou Gompertz funkcie. DR považuje pacientov v stave IDFS, ktorí nesprogredovali do 5 rokov za vyliečených. Odôvodňuje to tým, že pacienti s TNBC majú najväčšie riziko rekurencie ochorenia v prvých 2-3 rokoch. Pre obe ramená je preto nastavené nulové riziko rekurencie ochorenia (prechod do stavov non-mBC a mBC) po 5 rokoch. K predpokladu v rozbore DR uviedol 4 zdroje (Liedtke et al. 2008; Dent et al. 2007; Reddy et al. 2018; Sopik et al. 2018), ktoré uvádzajú u väčšiny TNBC pacientov nízku pravdepodobnosť recidívy po 5 rokoch. Reddy et al. (2018) uviedol, že u 5% TNBC pacientov sa recidíva objaví aj po 5. rokoch. Rameno OLAP je zároveň ohraničené tak aby riziko rekurencie ochorenia na liečbe OLAP bolo menšie alebo rovnaké ako WW, nakoľko sa zvolené krivky prekrížili.

Tabuľka 5: Prehľad AIC a BIC kritérií pre parametrizáciu krivky IDFS (TP1+TP2)

	OLAP		**WW**	
	AIC	BIC	BIC	BIC
Exponential	1428,0	1432,7	2098,1	2102,8
Weibull	1426,9	1436,2	2060,8	2070,0
Loglogistic	1425,8	1435,1	2056,9	2066,1
Gompertz	**1423,9**	**1433,1**	**2047,9**	**2057,1**
Lognormal	1424,0	1433,3	2050,8	2060,1
Gen_gamma	1426,0	1439,8	2052,4	2066,3
Gamma	1427,3	1436,5	2063,2	2072,5

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Výber Gompertzovej funkcie **akceptujeme** z dôvodu konzervatívnejšieho prístupu z pohľadu vplyvu na výsledok nákladovej efektívnosti. Štatistický fit podľa AIC mal najlepší Gompertz, podľa BIC bola najlepšia exponenciálna funkcia. NICE konštatoval, že všetky funkcie mali dobrý fit. Pri podaní pre NICE DR zvolil extrapoláciu IDFS pomocou lognormálnej funkcie, ktorú NICE akceptoval [18, Committee papers, časť ERG str. 49]. Pri podaní pre NICE DR označil Gompertz za menej pravdepodobný na základe porovnania extrapolovanej krivky IDFS po 2, 5 a 10 rokoch so štúdiou POSH (McKenzie et al. (2020) [24]). Zmena extrapolácie na lognormálnu funkciu by znížila ICUR o 505 eur / QALY. Vzhľadom na to, že Gompertz predstavuje konzervatívnejšiu voľbu z pohľadu vplyvu na ICUR, zvolené nastavenie DR akceptujeme.
- **Neakceptujeme** nastavenie rizika rekurencie po 5 rokoch na nulové. DR predpokladá, že po 5 rokoch sa pacienti úplne vyliečia resp. budú v stave dlhodobej remisie ochorenia a všetci vyliečení pacienti zomrú iba kvôli všeobecnej mortalite upravenej o SMR, ktorá zachytáva nadmernú úmrtnosť osôb s prítomnou gBRCAm. Podľa NICE je na základe klinickej praxe 0% riziko rekurencie po 5 rokoch nepravdepodobné. Committee papers, časť ERG preferovalo nastavenie 5% medzi 5-15 rokom [18, Committee papers, časť ERG str. 49], zatiaľ čo klinickí odborníci preferovali 2-3% medzi 5-8 rokom s čím sa výbor NICE stotožnil. NICE preto nastavil riziko rekurencie medzi 5. až 8. rokom na 2% až 3% a od 8. roku na 0% [23, str. 11]. Predpoklad sme zmenili podľa NICE na 3% riziko rekurencie rozdelené medzi rokmi 5-8, zmena zvýšila ICUR o 1-tisíc eur / QALY.
- **Akceptujeme** ohraničenie rizika rekurencia ochorenia v ramene OLAP v súlade s NICE [18, Committee papers, časť ERG str. 49].

TP1: prechod z IDFS do non-mBC

Pravdepodobnosť prechodu do stavu non-mBC je kombináciou extrapolácie krivky IDFS a 24% pravdepodobnosti, že sa pacient dostane do stavu non-mBC, t.j. že u neho nastane lokoregionálna recidíva (LR). 24% pravdepodobnosť LR bola získaná na základe pacientov v ramenách OLAP a PLA zo štúdie OlympiA, ktorí sprogredovali z dôvodu LR (81 delené 341). Táto pravdepodobnosť je konštantná v čase.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Nastavenie **akceptujeme** v súlade s NICE. Rozdelenie podľa liečebnej skupiny by poskytlo o niečo nižšiu pravdepodobnosť pri PLA (23,2 % alebo 48 delené 207) ako pri OLAP (24,6 % alebo 33 zo 134; viď Tabuľka 6). NICE vykonal test na testovanie predpokladu rovnosti tejto pravdepodobnosti medzi OLAP a PLA. Test nedokázal zachytiť rozdiel v pomeroch. NICE preto akceptoval predpoklad spoločnej pravdepodobnosti pre presun do stavu non-mBC [18, Committee papers, časť ERG str. 49].

TP2: prechod z IDFS do mBC

Pravdepodobnosť prechodu do stavu mBC je kombináciou extrapolácie krivky IDFS a 76% pravdepodobnosti, že sa pacient dostane do stavu mBC. 76% pravdepodobnosť vzniku mBC bola získaná zlúčením počtu pacientov v ramenách OLAP a WW zo štúdie OlympiA, ktorí sprogredovali do metastatického štádia (65 delené 341; viď Tabuľka 6). Táto pravdepodobnosť je konštantná v čase.

Pacienti, ktorí sprogredovali do stavu mBC boli rozdelení medzi štádium včasného a neskorého mBC v závislosti od času vstupu do stavu mBC – pokiaľ pacient sprogredoval do stavu mBC do 2 rokov, prešiel do včasného mBC, ak sprogredoval po 2 rokoch prešiel do stavu neskorého mBC. Výber 2 ročnej hranice DR v Anglicku odôvodnil na základe štúdie POSH, ktorá preukázala nižšie prežívanie po recidíve u pacientov s recidívou do 2 rokov [18, Committee papers, časť ERG str.45].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Nastavenie **akceptujeme** v súlade s NICE. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** predpoklad spoločnej pravdepodobnosti pre presun do stavu mBC v súlade s diskusiou vyššie.
- **Akceptujeme** rozdelenie pacientov do štádia včasného vs. neskorého nástupu mBC podľa hranice 2 rokov v súlade s NICE [18, Committee papers, časť ERG str. 46], ktorý uviedol, že nastavenie hranice na 1 a 3 roky v analýze scenárov nemalo významný dopad na ICUR.

Tabuľka 6: Rozdelenie pravdepodobnosti prechodu do stavov non-mBC a mBC podľa údajov z OlympiA

Prechodová pravdepodobnosť v modeli	Typ IDFS udalosti v OlympiA	Údaje zo štúdie o (TNBC aj HR+) pacientoch		
		OLAP (n=921)	PLA (n=915)	Spolu (n=1836)
TP1, TP2, T3	všetky IDFS udalosti spolu	134	207	341
Nemetastatická recidíva (TP1)	Regionálna recidíva	9	18	27
	Lokálna recidíva	9	12	21
	Kolaterálne invazívny BC	15	18	33
Pravdepodobnosť, že pacientovi v IDFS sa vyvinie nemetastaická recidíva		**24,6%**	**23,2%**	**23,8%**
Metastatická recidíva (TP2)	Vzdialená recidíva CNS	24	38	62
	Vzdialená recidíva (non-CNS)	64	98	162
	Nový primárny nádor	11	23	34
Smrť (TP3)	Úmrtia bez IDFS udalosti	2	0	2
Pravdepodobnosť, že pacientovi v IDFS sa vyvinie vzdialené ochorenie, nová rakovina alebo smrť		**75,4%**	**76,8%**	**76,2%**

Zdroj: [1]

TP3: prechod z IDFS do smrti

Časť pacientov vstúpila rovno zo stavu IDFS do stavu smrti z dôvodu všeobecnej mortality podľa úmrtnostných tabuliek pre ženskú populáciu. Táto úmrtnosť podľa veku a pohlavia bola ďalej upravená tak, aby odrážala nadmernú úmrtnosť súvisiacu s prítomnosťou gBRCAm v porovnaní s bežnou populáciou. Všeobecná mortalita bola tak upravená o štandardizovanú mieru úmrtnosti SMR (angl. standardised morality rate) HR=1,46, ktorá zachytáva nadmernú úmrtnosť osôb s prítomnou gBRCAm pre ženskú populáciu pod 50 rokov podľa Mai et al. (2009, HR=1,46; 95% CI: 0,5-2,82) [25]. HR SMR je konštantné v priebehu času ako zjednodušujúci predpoklad. DR pre projekciu úmrtnosti nepoužíva údaje zo štúdie z dôvodu nízkeho počtu udalostí.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Nastavenie **akceptujeme** v súlade s NICE, nakoľko odhad z Mai el. al (2009) považuje za najlepší dostupný aj napriek širokým intervalom spoľahlivosti [18, Committee papers, časť ERG str. 53].

TP4: prechod z non-mBC do mBC

Z dôvodu nízkeho počtu udalostí v štúdii v jednotlivých ramenách DR zvolil modelovanie oboch ramien spoločným spôsobom, t.j. s rovnakými pravdepodobnosťami pre OLAP a pre WW. DR modeloval riziko prechodu zo stavu non-mBC do stavu mBC pomocou lognormálnej funkcie, ktorá mala najlepšie AIC a štvrté najlepšie BIC hodnoty.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Výber lognormálnej funkcie **akceptujeme** v súlade s NICE [18, Committee papers, časť ERG str. 53]. NICE akceptoval lognormálnu funkciu vzhľadom na to, že všetky funkcie mali podobné AIC/BIC hodnoty a zmena funkcie v rámci analýzy scenárov nemala zásadný vplyv na ICUR. Zmena funkcie na exponenciálnu, ktorá mala najlepšie BIC a druhé najlepšie AIC by znížila ICUR o vyše 200 eur / QALY.

TP5: prechod z non-mBC do smrti

Z dôvodu nízkeho počtu udalostí, DR zvolil modelovanie oboch ramien spoločným spôsobom. DR modeloval riziko prechodu zo stavu non-mBC do stavu smrti pomocou exponenciálnej funkcie, ktorá mala najlepšie BIC a druhé najlepšie AIC hodnoty.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Výber exponenciálnej funkcie **akceptujeme** v súlade s NICE [18, Committee papers, časť ERG str. 54]. NICE akceptoval exponenciálnu funkciu vzhľadom na to, že všetky funkcie mali podobné AIC/BIC hodnoty a zmena funkcie nemala zásadný vplyv na ICUR. Zmena funkcie na Gompertzovu, ktorá mala po exponenciálnej najlepšiu kombináciu AIC/BIC hodnôt by zvýšila ICUR o vyše 570 eur / QALY.

TP6: prechod z včasného nástupu mBC do smrti

DR modeloval riziko prechodu z neskorého nástupu mBC do smrti pomocou exponenciálnej funkcie. Extrapolácia údajov rôznymi funkciami pre jednotlivé ramená je zobrazená nižšie (viď. Obrázok 4 pre OLAP a Obrázok *5* pre WW). DR pre NICE vysvetlil, že v ramene WW pacienti prežívali dlhšie vplyvom rôznych liečebných režimov v následnej liečbe.

Tabuľka 7: Prehľad AIC a BIC kritérií v TP6

	OLAP		**WW**	
	AIC	BIC	BIC	BIC
Exponential	521,5	524,1	857,5	860,6
Weibull	523,2	528,5	857,7	864,0
Loglogistic	522,4	527,7	857,6	863,9
Gompertz	**522,1**	**527,4**	**857,2**	**863,5**
Lognormal	531,0	536,3	859,2	865,4
Gen_gamma	524,5	532,5	858,1	867,4
Gamma	523,4	528,7	858,2	864,5

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber exponenciálnej funkcie **neakceptujeme**. Podľa NICE použitie exponenciálnej funkcie nie je vhodné, keď údaje porušujú predpoklad proporcionálneho rizika. DR predložil dôkazy o tom, že riziká nie sú proporcionálne. Kaplan-Meierove krivky aj logaritmické kumulatívne riziká naznačovali porušenie proporcionálnych rizík. NICE preto zvolil Gompertzovu funkciu, nakoľko poskytla najpravdepodobnejší rozdiel v prežití medzi ramenami, mala 2. najnižšie AIC/BIC po exponenciálnej a bola aj konzervatívnejšia vzhľadom na dlhodobú neistotu [18, Committee papers, časť ERG str. 54-55]. Gompertzova funkcia mala taktiež lepší vizuálny fit ako exponenciálna funkcia. Nastavenie sme preto zmenili vzhľadom na dlhodobú neistotu prínosu OLAP, zmena extrapolácie na Gompertzovu funkciu zvýšila ICUR o 1,9-tisíc eur /QALY. Zmena funkcie predstavuje konzervatívne nastavenie vzhľadom na nákladovú efektívnosť OLAP.

Obrázok 4: Extrapolácia celkového prežívania pacientov v stave včasného mBC v ramene OLAP

Zdroj: [1]

Obrázok 5: Extrapolácia prežívania v stave včasného mBC v ramene WW

Zdroj: [1]

TP7: prechod z neskorého nástupu mBC do smrti

DR modeloval riziko prechodu z neskorého nástupu mBC do smrti cez vážený priemer extrapolovaných kriviek prežitia v prvej línii mBC. DR predpokladá, že v stave mBC bude [redacted] % pacientov na liečbe ChT a [redacted] % bude užívať atezolizumab s paklitaxelom. Údaje pre modelovanie kriviek prežitia vychádzajú zo štúdie OlympiAD a z RWE. V štúdii OlympiAD pacienti s mBC užívali ChT alebo OLAP. Modelované prežívanie pacientov na atezolizumabe+paklitaxeli vychádza z údajov RWE pre CDK4/6 na ktoré DR aplikuje HR=[redacted]. DR nevysvetlil tento postup výpočtu ani nedodal zdroj k RWE a HR.
DR neodôvodnil v rozbore [redacted] % zastúpenie na tejto liečbe. Krivka prežívania pacientov na ChT zo štúdie OlympiAD je extrapolovaná lognormálnou funkciou.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Nastavenie **neakceptujeme**, podrobnosti uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** predpoklad užívania atezolizumabu s paklitaxelom u [redacted] % pacientov v 1. línii liečby metastatického ochorenia. Predpoklad považujeme za neodôvodnený a nereálny v klinickej praxi na Slovensku. Atezolizumab v súčasnosti nie je na Slovensku kategorizovaný. DR v následnej liečbe nepočíta s nákladmi na liečbu atezolizumabom s paklitaxelom, čo je v rozpore s modelovaním TP7. Predpokladáme preto 100% zastúpenie ChT v 1. línii liečby mBC v súlade s klinickou praxou na Slovensku. Zmena na 100% zastúpenia ChT v prvej línii zvýšila ICUR o 1,7-tisíc eur / QALY. Modelovanie je spojené s neistotou, nakoľko z dodaných informácií k hodnoteniu Lynparza 30C bolo zistené, že účinnosť v 1. línii mBC vychádza z podskupiny v štúdii OlympiAD s veľmi nízkym počttom pacientov.
- **Akceptujeme** voľbu lognormálnej funkcie , vzhľadom na najlepšie AIC/BIC hodnoty.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos OLAP časom nevyprchá. Pri modelovaní IDFS DR predpokladá, že pacienti, ktorí nesprogredovali do 5 rokov od podania OLAP budú po 5 rokoch v stave remisie t.j. budú vyliečení a teda budú mať nulové riziko rekurencie ochorenia.

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 morbidity 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 zaľadnenia vyprchania prínosu môže byť vo veľkej miere nepresné.
- DR predpokladá, že po 5 rokoch sa pacienti v oboch ramenách úplne vyliečia resp. budú v stave dlhodobej remisie ochorenia. V NIHO nastavení sme predpoklad zmenili na mierne konzervatívnejší, je však stále spojený s neistotou. Pacienti užívajú OLAP maximálne po dobu 1 roku, existuje preto riziko, že u časti pacientov dôjde k oddialeniu progresie ale nie vyliečeniu resp. že účinok OLAP časom vyprchá. NICE považuje modelovanie dlhodobého rizika recidívy ochorenia za kľúčový zdroj neistoty [18, Committee papers, časť ERG str. 85]. Významnú neistotu tak pridáva fakt, že v modeli nebolo možné zohľadnenie vyprchania prínosu OLAP.
- Na základe vyššie uvedeného považujeme 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 použil hodnoty kvality života uvedené v tabuľke nižšie, v závislosti od stavu pacienta. Údaj pre stav IDFS pochádza zo štúdie OlympiA, údaj pre stav mBC pochádza z publikácie Lidgren et al. (2007) [26]. DR predpokladal, že v stave LR majú pacienti rovnakú kvalitu života ako v stave IDFS. Pre transformáciu odpovedí EORTC QLQ-C30 do utilít EQ-5D-3L bol použitý Crott & Briggs – najstarší mapovací algoritmus pre pacientov s lokálne pokročilým karcinómom prsníka [18, Committee papers, časť ERG str. 57]. Model počíta s disutilitami pre zvyšujúci sa vek podľa Ara a Brazier (2010). Do modelu vstupovali nežiaduce účinky 3. a vyššieho stupňa s incidenciou aspoň 10 % v jednom z ramien zo štúdie. Údaje o hodnotách disutilít z dôvodu nežiaducich účinkov boli odvodené z publikácie Lloyd (2014) a Nafees et al. (2008). Disutility z dôvodu AE sú zohľadnené iba v prvom cykle.

Tabuľka 8: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
IDFS	0,869
Non-mBC	0,869
mBC (včasný nástup)	0,685
mBC (neskorý nástup)	0,685

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Nastavenie **neakceptujeme**, model sme vo viacerých aspektoch upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Hodnoty kvality života nie sú podľa NICE primerané [23, str. 12-13]. NICE považuje použitie hodnôt kvality života zo štúdie za problém nakoľko (1) existuje riziko skreslenia výsledkov v dôsledku nedostatočného vyplnenia dotazníkov, (2) bol použitý Crott a Briggsov algoritmus, ktorý vytvára skreslené odhady a (3) hodnoty považuje za nadhodnotené pre všetky stavy.
- **Neakceptujeme** hodnotu utility v stave IDFS. Kvalita v stave IDFS je podobná ako kvalita života bežnej populácie vo veku 43,3 rokov. NICE ocenil, že boli použité utility zo štúdie avšak podľa NICE hodnoty boli

nerealisticky vysoké, nakoľko boli iba o trochu nižšie ako u ľudí v rovnakom veku z bežnej populácie (0,877 vs 0,869). Podľa NICE sú takéto utility nepravdepodobné, pretože pacienti s OLAP by boli krátko po ChT a operácii. Taktiež tieto hodnoty neboli zhodné s ostatnými hodnoteniami technológií pre TNBC. DR preto identifikoval pre NICE ďalšie zdroje utilít zo štúdií uvádzajúcich skóre EQ-5D, z ktorých NICE považoval za najvhodnejšiu utilitu pre stav IDFS podľa Verrill et al. (2020). NICE upravil utilitu podľa Verill et al. zohľadnením veku pacietok nakoľko Verill et al. obsahoval utilitu pre starších pacientov [23, str. 13]. Pre stav IDFS sme preto v súlade s NICE nastavili utilitu podľa Verrill et al. (2020) so zohľadnením veku zo štúdie OlympiA na 0,770 [23, str. 13], zmena zvýšila ICUR OLAP voči WW o 7,5-tisíc eur / QALY.

- **Neakceptujeme** hodnotu utility v stave non-mBC. NICE sa nestotožnil s nastavením rovnakej utility pre stav non-mBC ako pri IDFS. V klinickej praxi NICE predpokladá, že pacienti zažívajú úzkosť z lokálnej recidívy a pravdepodobnej ďalšej operácie, vrátane mastektómie. Pre stav non-mBC sme preto v súlade s NICE nastavili utilitu podľa Verrill et al. (2020) so zohľadnením veku zo štúdie OlympiA na 0,702 [23, str. 13], zmena znížila ICUR OLAP voči WW o 765 eur / QALY.
- **Neakceptujeme** hodnotu utility v stave mBC. Podľa NICE utility pre stav mBC, ktoré boli určené podľa literatúry, boli vo všeobecnosti vyššie ako hodnoty používané v niektorých iných hodnoteniach technológií. Pre stav mBC sme preto nastavili utilitu v súlade s NICE podľa Verrill et al. (2020) so zohľadnením veku zo štúdie OlympiA na 0,634 [23, str. 13], zmena znížila ICUR OLAP voči WW o 51 eur / QALY.
- Akceptujeme aplikovanie znížnenia kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku a aplikáciu disutilít z dôvodu AEs v 1 cykle v súlade s NICE.

5.2.6. Náklady

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

Dizajn štúdie OlympiA povoľoval maximálnu dĺžku liečby OLAP po dobu 1 roku. Vzhľadom na dizajn štúdie podľa SPC sa liečba OLAP má užívať po dobu 1 roku alebo do rekurencie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity. K modelovaniu času na liečbe boli použité dáta zo štúdie. TOT sa týka iba liečby OLAP, prerušenie liečby pred 1. rokom nasleduje podľa KM dát zo štúdie OlympiA pričom takmer [redacted] % pacientov zostáva na liečbe až do približne [redacted] mesiacov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Akceptujeme použitie KM dát zo štúdie pre predpokladaný TOT, zároveň v súlade s SPC akceptujeme dĺžku liečby ohraničenú na jeden rok.

Jednotkové náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa 10/2022 kategorizačného zoznamu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Nastavenie **akceptujeme**. Jednotkové náklady relevantné pre ekonomický model sme porovnali s údajmi k 04/2023 [27]. Nakoľko sa ceny za lieky zásadne nezmenili a zmena cien by mala zanedbateľný vplyv na výsledok, ponechali sme pôvodné ceny liekov. Použitá frekvencia dávkovania sa zdá byť v súlade s klinickou praxou.

Náklady na následnú liečbu

Pri percentuálnom zastúpení jednotlivých liekov pre následnú liečbu v stavoch non-mBC a včasný/neskorý nástup mBC DR vychádzal zo zastúpenia následnej liečby v štúdii OlympiA. V následnej liečbe v stave včasného nástupu mBC v ramene WW DR však počíta s [redacted] % zastúpením OLAP, ktorý v súčasnosti nie je kategorizovaný v indikácii pre prvú líniu liečby mBC. Model obsahuje možnosť nepočítať so zastúpením OLAP v prvej línii mBC, po zmene nastavenia sa [redacted] % pacientov na OLAP pripočíta k pacientom na karboplatine. Doba užívania následnej liečby vychádza z postupov NHS (National Health Systém, Národný zdravotný systém v Anglicku).

Tabuľka 9: Zloženie následnej liečby v stavoch non-mBC a mBC pre obe ramená podľa DR

	OLAP	WW
Non-mBC		
Karboplatina	[redacted]	[redacted]
Kapecitabín	[redacted]	[redacted]
Doxurubicin + Docetaxel	[redacted]	[redacted]
Včasný mBC		
OLAP	[redacted]	[redacted]
Karboplatina	[redacted]	[redacted]
Kapecitabín	[redacted]	[redacted]
Eribulín	[redacted]	[redacted]
Vinorelbín i.v.	[redacted]	[redacted]
Paklitaxel	[redacted]	[redacted]
Bevacizumab + Kapecitabín	[redacted]	[redacted]
Neskorý mBC		
Karboplatina	[redacted]	[redacted]
Kapecitabín	[redacted]	[redacted]
Paklitaxel	[redacted]	[redacted]

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme.** Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** zastúpenie eribulínu v následnej liečbe, nakoľko eribulín v súčasnosti nie je kategorizovaný pre 1. líniu mBC. Zastúpenie eribulínu sme v oboch ramenách preto nastavili na 0% a pripočítali ich ku kapecitabínu, ktorý sa najčastejšie užíva v 1. línii mBC v klinickej praxi. Zmena pomeru eribulínu a kapecitabínu v následnej liečby zvýšila ICUR o 79 eur / QALY.
- **Neakceptujeme** zastúpenie OLAP v ramene WW v následnej liečbe v stave včasného mBC, nakoľko OLAP v súčasnosti nie je kategorizovaný pre 1. líniu mBC. Okrem toho sa výraznejšie líšilo zastúpenie v stave včasného mBC pri užívaní paklitaxelu a bevacizumabu s kapecitabínom, DR tento rozdiel medzi ramenami neodôvodnil. Zastúpenie následnej liečby v stave včasného mBC v ramene WW sme nastavili na rovnaké ako v ramene OLAP vzhľadom na neodôvodnený rozdiel v následnej liečbe medzi ramenami. Zmena zvýšila ICUR o 2-tisíc eur / QALY. Toto nastavenie považujeme za konzervatívne, keďže sa berie do úvahy liečebný efekt OLAP v ramene WW bez započítania nákladov. Nižšie diskutujeme ďalšie podrobnosti.
    - V základnom scenári DR v ramene WW je predpokladaný prínos projektovaný z ramena PLA zo štúdie OlympiA, kde časť pacientov užívala v následnej liečbe OLAP ([redacted] %), čo mohlo nadhodnotiť prínos WW.
    - Projekcia prínosu by mala zohľadniť preto aj náklady na OLAP, avšak vzhľadom na fakt, že OLAP kategorizovaný nie je pre mBC, bolo nutné zmeniť jeho zastúpenie v následnej liečbe. Vo výzve č. 2 sme DR dali možnosť zohľadniť potenciálne zníženie prínosu v ramene WW. DR odôvodnil nezapracovanie tejto možnosti tým, že nemá k dispozícii upravený validovaný model. DR ďalej uviedol, že takáto požiadavka nebola súčasťou hodnotenia v žiadnom štáte a zmena podielu nemá vplyv na výsledok.
    - DR v Anglicku však nepočítal s OLAP v následnej liečbe [18, Committee papers, časť ERG, Figure 1, str. 20]. Podobne v Česku DR predložil v základnom scenári 0% zastúpenie OLAP v stave mBC a iba v analýze scenárov počítal so zastúpením OLAP v následnej liečbe (25,4% podľa štúdie OlympiA) [19, Structured Submission Template, Table 31, Table 32].

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu iba pri prínosoch, pri nákladoch ju DR aplikuje iba v prípade nákladov na monitoring pacienta.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme** nakoľko aplikáciu korekcie iba pri prínosoch a nie nákladoch považujeme za konzervatívny prístup. Aplikácia korekcie na polovicu cyklu by nemala významný dopad na ICUR aj vzhľadom na krátku dĺžku cyklu.

Ostatné náklady

DR v modeli predpokladá 3 zdroje ďalších nákladov: náklady na monitoring pacienta, náklady na konci života a počiatočné náklady na testovanie pacientov s eTNBC pre zistenie gBRCAm aplikované v prvom cykle.

Pre zohľadnenie nákladov na testovanie gBRCAm DR používa predpoklady o potrebnom počte testov na základe publikácie Polák et al. (2017), pričom aplikuje jednotkovú cenu 168,81 eur/1 test (kód výkonu 9955B). Potrebný počet testov je vypočítaný ako NNT=1/[redacted] (z angl. number needed to treat), t.j. počet pacientov, ktorí musia byť testovaní na zachytenie 1 pacienta s BRCA mutáciou v predmetnej populácii. Pomer [redacted] je obrátenou hodnotou predpokladanej prevalencie gBRCA mutácií v predmetnej populácii, pričom údaj [redacted] vychádza z publikácie Polák et al. (2017). DR takto predpokladá, že v súčasnosti pacienti nie sú rutinne testovaní na zistenie gBRCAm a preto pri kategorizácii OLAP bude potrebné otestovať [redacted] pacientov s eTNBC pre odhalenie pacientov s gBRCAm.

Pre určenie nákladov na výkony použil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva. Pri nákladoch súvisiacich s liečbou na konci života DR vychádza z údaju publikácie Ondrušová et al. (2022). Náklady z AE sú zohľadnené iba v prvom cykle, pre ich výpočet DR používa zastúpenie AE zo štúdie v jednotlivých ramenách.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Neakceptujeme výpočet nákladov na testovanie gBRCA mutácií, **ostatné nastavenia akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na 1 test pre potvrdenie gBRCAm. Jednotková úhrada ZP za testovanie gBRCA mutácií je podľa NIHO výrazne podhodnotená. Podľa vestníka MZ SR sa má pri vykazovaní testovania BRCA mutácie kombinovať kód výkonu 9954 a 9955, spolu s kódom 9955b [28], pričom DR použil iba úhradu za 1 výkon (9955B). Podľa dodatočne osloveného odborníka v oblasti lekárskej genetiky sa v praxi pri testovaní gBRCA mutácie na vykazovanie pre ZP používa aj NGS panelová analýza, pri ktorej sa vykazujú najčastejšie kódy výkonov 4994, 4990, 4992, resp. iné špecifické kódy. Pre overenie týchto informácií sme kontaktovali VšZP a zároveň sme overili úhrady a počty jednotlivých spôsobov vykazovania na základe dát ZP z účtu poistenca. Na základe získaných dát sa pre vykázanie testovania používa najčastejšie kombinácia kódov 9954, 9955 a 2x9955b, resp. kombinácia 4990,4992 a 4994 (pričom tieto sa používajú viacnásobne - najčastejšie 4990x2, 4992x40, 4994x14). Na základe dát zo ZP za rok 2022 sme vypočítali priemernú úhradu za 6 najčastejších vykazovaných kombinácií, ktorá bola vo výške 3 519,93 eur. Zmena nákladov na testovanie zvýšila ICUR o [redacted]-tisíc eur / QALY.
- **Neakceptujeme** predpoklad o prevalencii pacientok s gBRCAm s TNBC. DR predpokladá prevalenciu [redacted]% na základe publikácie Polák et al. (2017), ktorú dodal v rámci emailovej komunikácie. V danej publikácii však táto hodnota nezodpovedá prevalencii gBRCAm u pacientiek s TNBC, údaj sme preto zmenili na 15,8% (95% CI: 13,5–18,5) podľa Engel et al. (2018) [29]. Zmena prevalencie mení tak aj NNT (number needed to treat – percento pacientov s TNBC, ktorých je potrebné otestovať aby sa našli pacienti so gBRCAm. Zmena prevalencie znižuje NNT na 6,3 z [redacted], čo znižuje výsledné ICUR OLAP voči WW, v prospech OLAP. Zmena prevalencie na testovanie zvýšila ICUR o [redacted] eur / QALY.
- **Neakceptujeme** predpoklad, že v súčasnosti TNBC pacientky nie sú rutinne testované na zistenie gBRCAm. V NIHO nastavení preto znížili potrebný počet testov, keďže predpokladáme, že v klinickej praxi je rutinne testovaných viac pacientok než predpokladá DR v základnom scenári. Otázku praxe v testovaní BRCA mutácií u pacientok s mBC sme konzultovali s viacerými odborníkmi na liečbu karcinómu prsníka. Z odpovedí vyplýva, že v oblasti testovania 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. NIHO na základe odpovedí odborníkov z klinickej praxe predpokladá, že 20% zo všetkých pacientok s eTNBC by v súčasnosti rutinne nepodstúpilo testovanie gBRCA mutácií. NNT=6,3 podľa NIHO sme prenásobili 20%, čo dáva výsledný podiel pacientov, ktorých je potrebné otestovať na gBRCAm (1,3 oproti [redacted] v základnom scenári). Aplikácia 20% znížila ICUR o [redacted]-tisíc eur / QALY.
- Aplikácia všetkých zmien týkajúcich sa BRCA testovania, t.j. jednotkových nákladov na testovanie, NNT, a aplikácia 20% na NNT zvýšila ICUR o [redacted]-tisíc eur / QALY.

5.2.7. Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že pacient spotrebuje za jeden cyklus 2,2 balenia OLAP.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Nastavenie **neakceptujeme.** Predpokladáme, že nespotrebované zvyšky liekov sa vyhadzujú. Zahrnuli sme preto diskontované náklady na polovicu balenia OLAP do celkových nákladov na liečbu. Zmena zvýšila ICUR o [redacted]-tisíc eur / QALY .

5.2.8. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu a kvalita predloženého rozboru

DR predložil ekonomický model, ktorý obsahuje viacero makier. Model často pri zmenách parametrov prestáva fungovať, vedie to niekedy až k zlyhaniu Excelu. Pri zmene parametrizácie, ktorá sa prepočítava cez makro prepočítavanie výsledkov prestáva fungovať. Kvalita rozboru je nízka, DR v ňom neodôvodnil viacero predpokladov a citácie sú zle nalinkované. Niektoré informácie, ktoré DR udal v modeli a v odpovedi na výzvu č. 2 sa nezhodujú s podaniami DR v zahraničí. Z uvedených dôvodov považujeme model za neštandardný. 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

Výsledky základného scenára sú uvedené v tabuľke nižšie. OLAP je v základnom scenári nákladovo efektívny voči WW s ICUR [redacted]-tisíc eur / 1 QALY.

Tabuľka 10: Výsledky základného scenára predloženého DR

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

Výsledky	OLAP	WW
mBC		
Náklady na obstaranie lieku	[redacted]	[redacted]
Náklady na chirurgiu a rádioterapiu	[redacted]	[redacted]
Náklady na admin. a monitorovanie liečby	[redacted]	[redacted]
Náklady na manažment ochorenia	[redacted]	[redacted]
Smrť		
Náklady na terminálnu starostlivosť	[redacted]	[redacted]
Spolu	[redacted]	[redacted]
OLAP vs. WW		
Inkrementálne QALY		[redacted]
Inkrementálne náklady		[redacted]
ICUR		[redacted]
Prahová hodnota – násobok *		[redacted]
Prahová hodnota - v eur *		[redacted]

* doplnené NIHO

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

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že OLAP je nákladovo efektívny voči komparátoru WW pri požadovanej úhrade. Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Riziko rekurencie ochorenia v stave IDFS je 3% medzi rokmi 5 a 8, od 8. roku je riziko rekurencie 0%.
- TP6: krivka, na základe ktorej je odvodený prechod zo stavu včasného nástupu mBC do stavu smrti je parametrizovaná funkciou Gompertz.
- TP7: krivka, na základe ktorej je odvodený prechod zo stavu neskorého nástupu mBC do stavu smrti zohľadňuje iba parametrizovanú krivku prežitia pacientov na liečbe ChT (100% zastúpenie ChT).
- Kvalita života v stave IDFS je 0,770; kvalita života v stave non-mBC je 0,702; kvalita života v stave mBC je 0,634.
- V ramene WW je zastúpenie následnej liečby v stave včasného mBC rovnaké ako v ramene OLAP.
- V následnej liečbe skorého nástupu mBC sa neužíva eribulín.
- Cena testovania gBRCAm je 3 519,93 eur; prevalencia gBRCAm u TNBC je 15,8%; podiel pacientov, ktorých je potrebné otestovať pre zistenie mutácie je 20%.
- V ramene OLAP je zahrnutý diskontovaný náklad na polovicu nespotrebovaného balenia pre započítanie nákladov na odpad.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, OLAP dosahuje ICUR voči WW na úrovni **68 129 eur / QALY**, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s WW je 54-tisíc / QALY).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Lynparza v indikácii pacientov s včasným TNBC s gBRCAm po (neo)adjuvantnej ChT maximálne vo výške [redacted] eur, čo znamená zľavu [redacted] % oproti požadovanej úhrade [redacted] eur a zľavu [redacted] % oproti oficiálnej úhrade v ZKL vo výške 2 580,43 eur.

Tabuľka 11: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	**OLAP**	**WW**
Roky života (nediskontované)	[redacted]	[redacted]
QALY (nediskontované)		
IDFS	[redacted]	[redacted]
Non-mBC	[redacted]	[redacted]
Včasný nástup mBC	[redacted]	[redacted]
Neskorý nástup mBC	[redacted]	[redacted]
AEs	[redacted]	[redacted]
Spolu	[redacted]	[redacted]
Náklady (diskontované)		
IDFS		
Náklady na obstaranie liečby	[redacted]	[redacted]
Monitorovanie nákladov	[redacted]	[redacted]
Náklady na liečbu chorôb	[redacted]	[redacted]
Náklady na testovanie	[redacted]	[redacted]
AE náklady	[redacted]	[redacted]
Non-mBC		
Náklady na obstaranie lieku	[redacted]	[redacted]
Náklady na chirurgiu a rádioterapiu	[redacted]	[redacted]
Náklady na admin. a monitorovanie liečby	[redacted]	[redacted]
Náklady na liečbu chorôb	[redacted]	[redacted]
mBC		
Náklady na obstaranie lieku	[redacted]	[redacted]
Náklady na chirurgiu a rádioterapiu	[redacted]	[redacted]
Náklady na admin. a monitorovanie liečby	[redacted]	[redacted]
Náklady na liečbu chorôb	[redacted]	[redacted]
Smrť		
Náklady na terminálnu starostlivosť	[redacted]	[redacted]
Spolu	[redacted]	[redacted]
OLAP vs. WW		
Inkrementálne QALY		[redacted]
Inkrementálne náklady		[redacted]
ICUR		**68 129 €**
Prahová hodnota – násobok *		3
Prahová hodnota - v eur *		54 325,93 €

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

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie. 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 12: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	**Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo-efektívnej úhrady podľa NIHO**
Nízka až mierna	[redacted]
Stredná	[redacted]
Vysoká	[redacted]

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri NIHO odporúčanej nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške [redacted] % z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO). Diskusiu uvádzame nižšie:

- 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 považuje pacientov s včasným TNBC s gBRCAm bez recidívy ochorenia do 5 rokov za vyliečených, pričom použité údaje nemajú dostatočnú dĺžku sledovania pre potvrdenie tohto predpokladu.
- 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.
- 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.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil ekonomický model pri 3,5 ročnom mediáne sledovania pacientov v štúdii OlympiA. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie, vo viacerých prípadoch na základe expertízy anglického inštitútu NICE.

V NIHO nastavení OLAP preukázal klinický prínos voči štandardu liečby WW (+[redacted] QALY), zmena charakteristík referenčnej skupiny lieku Lynparza by preto predstavovala pokrok v liečbe pacientov s včasným TNBC s gBRCAm na Slovensku.
OLAP pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. OLAP dosahuje ICUR voči WW vo výške **68-tisíc eur / QALY**, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur. Aby Lynparza bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] eur za balenie, čo predstavuje zľavu zľavu [redacted] % oproti požadovanej úhrade [redacted] eur a zľavu [redacted] % oproti oficiálnej úhrade v ZKL vo výške 2 580,43 eur.

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty. Neistota vyplýva najmä z modelovania prínosu v OS, ktorý je založený na extrapolácii nezrelých dát IDFS a z nezohľadnenia vyprchania prínosu liečby. Neistota ďalej vyplýva z odvodenia OS pre pacientov po progresii na základe nezrelých dát zo štúdie. Zdrojom neistoty je taktiež neistá miera testovania gBRCAm po zmene charakteristík referenčnej skupiny, ktoré je podmienkou pre podanie OLAP. Toto testovanie je finančne náročné a je odôvodené predpokladať, že sa miera testovania zvýši v dôsledku kategorizovania OLAP v tejto indikácii. Odhad je však značne neistý a môže byť podhodnotený. Vzhľadom na túto neistotu, odporúčame požadovať od DR zľavu aspoň vo výške [redacted], čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni [redacted] eur.

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 [redacted] mil. eur, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.. Sumárna úhrada predstavuje súčasne aj čistý dopad.

Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO (aj s dodatočnou zľavou z dôvodu neistoty) bude sumárna úhrada z VZP za liek Lynparza v tretí rok vo výške [redacted] mil. eur.

Odhadované dopady na rozpočet sa týkajú iba liečby dospelých pacientov s vysokorizikovým včasným TNBC s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, predtým liečených neoadjuvantnou alebo 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

Za základný scenár považujeme dopad na rozpočet vychádzajúci z modelu predloženého DR v odpovedi na výzvu MZ SR č. 2. V tomto hodnotení sa vyjadrujeme k dopadu na rozpočet v dôsledku zaradenia lieku Lynparza len v predmetnej indikácii pre populáciu dospelých pacientov s vysokorizikovým včasným TNBC s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, predtým liečených neoadjuvantnou alebo adjuvantnou chemoterapiou.

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

Cieľová populácia

Cieľová populácia v zmysle PICO a FER predstavuje dospelých pacientov s vysokorizikovým včasným TNBC s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, predtým liečených neoadjuvantnou alebo adjuvantnou chemoterapiou [1]. DR vypočítava veľkosť cieľovej populácie vo FER na základe údajov z troch publikácií, informácií z 5 pracovísk a niektoré údaje sú bez uvedenia zdroja. Vychádza z odhadu incidencie BC na roky 2023 – 2027 publikovaného Národným onkologickým registrom (NOR). Celkový počet liečených pacientov za jednotlivé roky sumarizuje tabuľka nižšie (viď Tabuľka 13).

Tabuľka 13: Odhadované počty liečených pacientov v jednotlivých rokoch podľa DR

	2023	2024	2025	2026	2027
Karcinóm prsníka	3720	3764	3797	3816	3838
Včasný karcinóm prsníka (stage I, II, III; 38,3%+29,5%+22,5%)	3359	3399	3429	3446	3466
Podiel HER2 neg (82,7%)	2778	2811	2836	2850	2866
Podiel HR- (72,7%; informácie z 5 pracovísk)	2018	2042	2060	2071	2082
Podiel pacientok s gBRCA (9,7%)	196	273	275	276	278
Podaná (neo)adjuvantná liečba (98,4%)	193	269	271	272	274
V ECOG 0-1 výkonnostnom stave	188	263	264	265	267
Vhodné na adjuvanciu olaparibom pri eBC	188	263	264	265	267
Očakávaný počet pri postupne zvyšujúcej penetrácii - eBC	**36**	**158**	**198**	**239**	**240**

Zdroj: [1]

Ďalšie predpoklady DR

- DR predpokladá zaradenie lieku Lynparza do ZKL najskôr 1.8.2023.
- Výška úhrady za jedno balenie lieku Lynparza je podľa návrhu DR [redacted] €. Náklady na jeden mesiac DR však prepočítava spôsobom, ktorý vyúsťuje do mierne nižšej úhrady za balenie.
- DR predpokladá u každého pacienta zotrvanie na liečbe OLAP po dobu 12 mesiacov.

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet verejného zdravotného poistenia (VZP) podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie (viď Tabuľka 14, Tabuľka 15).

Tabuľka 14: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítaný na roky

ROK	2023	2024	2025	2026	2027
počet nových pacientov	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
náklady na nahr. liečbu	- €	- €	- €	- €	- €
náklady na liek Lynparza*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*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 15: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítaný na obdobia

ROK	1.-12. mesiac	13.-24. mesiac	25.-26. mesiac
počet nových pacientov	[redacted]	[redacted]	[redacted]
náklady na nahr. liečbu	0	0	0
náklady na liek Lynparza*	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*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

Predpoklad DR o vstupe do kategorizácie od 1.8.2023 neakceptujeme, tento údaj sme upravili na realistický vstup od 1.9.2023. Štandardne by sme túto zmenu aplikovali už v základnom scenári, avšak v tomto prípade by si to vyžadovalo aj časovo náročnú úpravu počtu pacientov začínajúcich liečbu v jednotlivých mesiacoch, keďže model v tomto smere nie je interaktívny. Uvedenú zmenu sme preto aplikovali až v dopade na rozpočet podľa NIHO.

Predpoklady DR o počte nových pacientov v rokoch 2023 – 2027 neakceptujeme, upravili sme ich v nasledujúcich bodoch:

- Doplnili sme do novo-diagnostikovaných pacientov aj mužov. DR vo výpočte veľkosti cieľovej populácie vychádzal z odhadu incidencie BC na roky 2023 – 2027 publikovaného Národným onkologickým registrom (NOR) iba pre ženy. Podľa návrhu indikačného obmedzenia však muži nie sú z liečby vylúčení, preto sme z rovnakého zdroja doplnili aj odhad incidencie BC na roky 2023 – 2027 pre mužov [30].
- Podiel pacientov s TNBC sme upravili na 15%. DR používal výpočet podielu pacientov s TNBC v dvoch krokoch. Najprv predpokladal podiel HER2 negatívnych na úrovni 82,7% a následne z nich podiel HR negatívnych na úrovni 72,7%, čo predstavuje podiel TNBC (HER2-/HR-) na úrovni 60%. Práve podiel HR negatívnych na úrovni 72,7% považujeme za úplne nerealistický. Uvedený podiel TNBC nemá oporu v odbornej literatúre a považujeme tento podiel za nepravdepodobný. Pre výpočet cieľovej populácie sme použili podiel pacientov s TNBC na úrovni 15% v súlade so žiadosťou pre český SÚKL [31, str. 91; 32].
- DR vo výpočte nezohľadňuje podmienku vysokej rizikovosti pacientov, ktorú navrhuje v indikačnom obmedzení. Doplnili sme podiel pacientov s vysokorizikovým TNBC na úrovni 44%, čo predstavuje vážený priemer hodnôt pre jednotlivé štádiá použitých v žiadosti pre český SÚKL [31, s. 91;].
- Upravili sme podiel pacientov s gBRCA na 15,8%, v súlade s predpokladom NIHO v modeli nákladovej efektívnosti [29].
- Nepovažujeme za potrebné uvažovať o podiele pacientov, ktorí boli indikovaní na neoadjuvantú liečbu a nedostali ju a ani o podiele pacientov s ECOG iným ako 0-1. Predpokladáme, že takí pacienti sa v danej

indikácii v terapeutickej praxi objavujú iba výnimočne a zároveň úprava indikačného obmedzenia na ECOG 0-1 je iba odporúčaná NIHO na zváženie.

- Odhad penetrácie trhu sme upravili. DR predpokladal postupne sa zvyšujúcu penetráciu pre roky 2023-2027 na úrovni 46%, 60%, 75%, 90%, 90% pre jednotlivé roky. V žiadosti pre český SÚKL predpokladal DR penetráciu pre prvých 5 rokov na úrovni 80%, 90%, 100%, 100%, 100% pre jednotlivé roky [19]. Penetráciu použitú DR v prvých 3 rokoch považujeme vzhľadom na neexistenciu alternatívnej liečby v predmetnej indikácii za nízku. Súčasne však považujeme za nepravdepodobné očakávať penetráciu na úrovni 100%. Pre výpočet cieľovej populácie sme použili odhad penetrácie pre prvých 5 rokov na úrovni 85%, 95%, 95%, 95%, 95% pre jednotlivé roky.
- DR pri výpočte cieľovej populácie neuvažoval o prevalentných pacientoch. Z prevalentných pacientok pripadajú do úvahy tie, ktoré majú riziko lokoregionálnej rekurencie a súčasne budú vhodné na opätovnú operáciu. Avšak na základe údajov z klinickej štúdie aplikovaných aj do modelu nákladovej efektívnosti je zrejmé, že riziko rekurencie je významné najmä v prvých rokoch od operácie, v čase sa významne znižuje a v podstatnej väčšine prípadov sa jedná o rekurenciu do metastatického štádia. Keďže NIHO nedisponuje údajmi o čase od operácie prevalentných pacientok, nie je možné spoľahlivo určiť ich počet. Aj pri uvažovaní o celej prevalentnej populácii je počet pacientok pomerne nízky a významne nezvyšuje cieľovú populáciu. Súhlasíme teda s nezahrnutím prevalentnej populácie, aj keď je uvedený postup spojený s rizikom nižšieho odhadu cieľovej populácie.
- Výpočet cieľovej populácie podľa NIHO a počet pacientov začínajúcich liečbu v jednotlivých rokoch dokumentuje tabuľka nižšie (viď Tabuľka 15). Počet pacientov pre vstup do modelu sme neodhadovali priamo za roky 2023 až 2027 ako DR, ale na obdobia od zaradenia (1. až 5. rok od zaradenia). Pacienti boli v roku 1 priamoúmerne rozdelení do 12 mesiacov a presahujú z 09/2023 do 08/2024 v prvom roku a obdobne v ďalších rokoch.
- Počet pacientov začínajúcich liečbu v jednotlivých mesiacoch sme upravili na priemernú hodnotu za daný rok. DR modeloval vstup pacientov v jednotlivých mesiacoch nerovnomerne. Úpravou na priemernú hodnotu sme docielili rovnomerný nárast pacientov v rámci 12-mesačných období, čo považujeme za klinicky pravdepodobnejšie.

Predpoklad DR o čase trvania liečby v dĺžke 12 mesiacov neakceptujeme, upravili sme ho na priemernú hodnotu zotrvania na liečbe odvodenú z modelu nákladovej efektívnosti v NIHO preferovanom nastavení. Podľa návrhu IO bude liečba „*... hradená po dobu 1 roka alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr.*“ (pozri 3.2.3), teda nie všetci pacienti budú liečení po dobu celých 12 mesiacov.

Spôsob výpočtu úhrady za liek Lynparza na jeden mesiac v modeli neakceptujeme, upravili sme ho na jednoduchý prepočet vychádzajúci z úhrady za jedno balenie.

Tabuľka 16: 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 (2023-2027)	[30]	100,0%	3720	3764	3797	3816	3838
počet pacientov s diagnostikovaným BC - muži (2023-2027)	[30]	100,0%	29	31	32	32	32
počet pacientov s diagnostikovaným BC - spolu	[30]	100,0%	3749	3795	3829	3848	3870
Diagnostikovaný BC v štádiu I-III (38,3%+29,5%+22,5%)	[1]	90,3%	3385	3427	3458	3475	3495
TNBC	[31]	15,0%	508	514	519	521	524
vysokorizikoví pacienti	[31]	44,4%	225	228	230	231	233
Podiel pacientov s gBRCA	[31]	15,8%	36	36	36	37	37
Penetrácia	odhad	x	85%	95%	95%	95%	95%
Pacienti začínajúci liečbu		**x**	**30**	**34**	**35**	**35**	**35**

Zdroj: upravené podľa NIHO

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu z VZP za liek Lynparza v tretí rok vo výške [redacted] mil. eur, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.. Sumárna úhrada predstavuje súčasne aj čistý dopad.

Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO (aj s dodatočnou zľavou z dôvodu neistoty) bude sumárna úhrada z VZP za liek Lynparza v tretí rok vo výške [redacted] mil. eur.

Odhadované dopady na rozpočet sa týkajú iba liečby dospelých pacientov s vysokorizikovým včasným TNBC s germinatívnymi mutáciami BRCA1/2, predtým liečených neoadjuvantnou alebo 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 17, Tabuľka 18).

Tabuľka 17: Dopad na rozpočet podľa NIHO v jednotlivých rokoch

ROK	2023	2024	2025	2026	2027
počet nových pacientov	10	32	34	35	35
náklady na komparátor	- €	- €	- €	- €	- €
náklady na liek Lynparza pri požadovanej úhrade ([redacted] eur)*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
náklady na liek Lynparza pri nákladovo efektívnej úhrade ([redacted] eur)*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
náklady na liek Lynparza pri NIHO odporúčanej úhrade([redacted] eur)*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*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 18: Dopad na rozpočet podľa NIHO v jednotlivých obdobiach

ROK	1.-12. mesiac	13.-24. mesiac	25.-26. mesiac
počet nových pacientov	30	34	35
náklady na komparátor	- €	- €	- €
náklady na liek Lynparza pri požadovanej úhrade ([redacted] eur)*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
náklady na liek Lynparza pri nákladovo efektívnej úhrade ([redacted] eur)*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
náklady na liek Lynparza pri NIHO odporúčanej úhrade ([redacted] eur)*	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*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 ujmách 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 pacientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácií v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplýva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológie 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 v PFS aj v OS, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. 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 ujmách predmetnej technológie.

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 cielenú 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.

7.2. Organizačné aspekty

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

Liečba OLAP je spojená so zlepšením prežívania pacientov, dá sa preto očakávať celkovo vyššia organizačná záťaž pri dlhodobom sledovaní pacientov. Na druhú stranu liečba oddaľuje progresiu ochorenia. Progresia je spojená s vyšším čerpaním zdrojov v symptomatickom riešení komplikácií.

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 [14].

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

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Podľa SPC má začať a kontrolovať lekár, ktorý má skúsenosti s používaním antineoplastických liekov [14].

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 uviedlo, že pre pacientky s gBRCAm znamená tento liek nádej pre predĺženie prežívania, nakoľko ide o cielenú liečbu zameranú na gBRCAm. Pacientky aj na základe medzinárodných odporúčaní pacientky očakávajú, že tento liek by bol vodný pre ich ochorenie a dokáže im pomôcť s ochorením po operácii. S progresiou ochorenia pacientky strácajú významne kvalitu života kvôli pridruženým zdravotným problémom.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

OZ Amazonky eviduje pravidelne frustráciu pacientov, nakoľko nemajú dostupnú relevantnú inovatívnu liečbu v tejto terapeutickej 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.

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. Otázku praxe v testovaní BRCA mutácií u pacientok s mBC sme konzultovali s viacerými odborníkmi na liečbu karcinómu prsníka. Z odpovedí vyplýva, že v oblasti testovania 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.

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.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

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

7.3.5. Zraniteľné 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 ošetrujúcim 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

Vedúci projektu pre klinickú časť (časti 1 - 4 a 7):	MUDr. Matej Palenčár
Vedúca projektu pre ekonomickú časť (časti 5 - 6):	Ing. Kristína Královičová
Autorka častí 1 – 5 a 7:	BSc. Viktória Doanová
Autor časti 6:	Mgr. Filip Tomek
Konzultácie:	Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

Interná kontrola:	MUDr. Matej Palenčár; Ing. Kristína Královičová; 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., Tomek F.; Královičová 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.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológií v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (https://www.eunethta.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 pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedi 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.eunethta.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] 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

[2] 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;

[3] 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.

[4] National Cancer Institute: Dictionary of Cancer Terms; použité v: 02/2023 https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/her2-negative

[5] 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.

[6] 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.

[7] 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

[8] 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

[9] NHS; Overview: Breast cancer in women; použité v: 02/2023; https://www.nhs.uk/conditions/breast-cancer/

[10] Breastcancer.org; Metastatic Breast Cancer; použité v 02/2023; https://www.breastcancer.org/types/metastatic#section-symptoms-and-diagnosis-of-metastatic-breast-cancer

[11] 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

[12] 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

[13] 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

[14] EMA; SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Olaparib LYNPARZA https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_cs.pdf

[15] EMA; informácie o lieku Lynparza https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza

[16] SUKL, SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU Capecitabine STADA; použité v 02/2023; https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00658567.pdf

[17] 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

[18] 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

[19] 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

[20] 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

[21] 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 2022October 10, 2022DOI:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159

[22] 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

[23] 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

[24] McKenzie et al. Survival and disease characteristics of de novo versus recurrent metastatic breast cancer in a cohort of young patients Br J Cancer. 2020 May;122(11):1618-1629. doi: 10.1038/s41416-020-0784-z.

[25] Mai, PL. et al; Potential excess mortality in BRCA1/2 mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma. PLoS One. 2009;4(3):e4812. doi: 10.1371/journal.pone.0004812. Epub 2009 Mar 11.

[26] Lidren M et al Health related quality of life in different states of breast cancer (2007); použité v 04/2022; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17468943/

[27] MZ SR; MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2022 – 31.5.2022; Časť I: Abecedný zoznam liekov; použité v 05/2022; https://health.gov.sk/Clanok?lieky202205.

[28] MZ SR; Vestník; Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o štandardizácii genetickej diagnostiky syndrómu hereditárneho karcinómu prsníka a ovárií; 2014; použité v 05/2023; https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/dokumenty/vestniky_mz_sr/2014/vestnik-45-60-2014.pdf

[29] Engel, C. et al.; Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. BMC Cancer. 2018 Mar 7;18(1):265. doi: 10.1186/s12885-018-4029-y.

[30] NCZI; Národný onkologický register SR; Odhad incidencie zhubných nádorov (podľa NCZI); použité v 05/2023; https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehlad?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] Navrátil J. et al.; Triple negativní karcinom prsu; 12/2015; https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/201/4895.pdf

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konflitku 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.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk. Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka: • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte 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	[redacted]
Názov organizácie	Onkologický ústav sv. Alžbety s.r.o
Pracovná pozícia	Lekár – klinický onkológ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uveďte):
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 liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. Celkové prežívanie, kvalita života a prežívanie bez recidívy ochorenia 2. Adjuvancia- prevencia relapsu ochorenia, paliácia- regresia prejavov ochorenia, stabilizácia stavu pacientky 3. áno

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 zast´úpenie 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 guidlines 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 a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	nie
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Onkoĺog, po splnení indikačných kritérií

Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• nie
• **Hlavná správa**	
• Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: • Relevantné informácie z reálnej praxe • Informácie preverené rokmi praxe	
• Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup pacientskej organizácie OZ Amazonky

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

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu pacientsku 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 nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.	
O Vás	
Vaše meno	[redacted]
Názov organizácie	OZ Amazonky
Pracovná pozícia	[redacted]
Krátky opis organizácie	Pacientská organizácia sústreďujúca ženy s karcinómom prsníka. OZ Amazonky organizuje činnosť členiek občianskeho združenia, zabezpečuje pre ne aktivity zlepšujúce ich fyzickú aj psychickú kondíciu, stmeľuje ich spolupatričnosť a vzájomnú podporu. Dlhodobou misiou OZ Amazonky je aj meniť a zlepšovať systém poskytovania zdravotnej starostlivosti pre pacientky s karcinómom prsníka: presadzujeme sfunkčnenie štátom riadeného skríningu, angažujeme sa v zabezpečení dostupnosti inovatívnej liečby, chceme, aby bola zabezpečená čo najvyššia kvalita života pacientok aj v pokročilom štádiu choroby.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahnuté v tomto vstupe?	Je to súhrn informácii of pacientok z pacientskej organizácie OZ Amazonky. Zastúpené sú aj pacientky, ktorým onkológ indikoval posudzované liečivo. Väčšine z nich zdravotnou poisťovňou toto liečivo nebolo schválené. Sú to pacientky s lokálne pokročilým a pokročilým karcinómom prsníka a germinatívnou mutáciou BRCA 1 alebo BRCA 2. Ďalej, vlastné skúsenosti pacientky s metastatickým karcinómom prsníka, ktorá má germinatívnu BRCA 2 mutáciu VUS (variant neznámeho významu, pravdepodobne patogénny). Ďalšie informácie som získalala štúdiom odborných článkov najnovších výskumov

	ohľadom inovatívnych liečiv pre metastatický karcinóm prsníka (konferencie ASCO, ESMO, SABCS, odborné karentované publikácie indexované vo WOS, Scopus, PubMed),odborné informácie z americkej stránky breastcancer.org, informácie od zahrničných pacientok z fóra community.breastcancer.org (ktoré majú skúsenosti z dotazovaným liečivom).
Život s ochorením	
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?	Keď niekto ochorie na onkologické ochorenie je prirodzené, že jeho život sa zmení, či už fyzicky, alebo aj psychicky. U každej našej dotazovanej členky došlo k zmene oproti životu pred chorobou. Mnohé popísali výraznú zmenu a potrebu vyhľadať odborníka-psychológa, psychoterapeuta, psychiatra. Tiež aj odborníkov v sociálnej oblasti (pracovné zaradenie), mediátorov, alebo zdravotných pracovníkov, ako sú fyzioterapueuti, prípadne špecialisti (lekári), ktorí riešia následky vedľajších účinkov liečby (neurológ, ortopéd, kardiológ). Veľkou pomocou psychologickou je členstvo v pacientskych organizáciách, ktoré v mnohom suplementujú odbornú pomoc, ktorej sa pacientkam nedostáva. Väčšina pacientiek udáva dlhodobú únavu, v závislosti od stavu ochorenia, ale aj typu liečby sú niektoré dlhodobo PN, na invalidnom dôchodku, iné pracujú na skrátený uväzok, časť pacientiek ostalo vykonávať pracovné aktivity ako pred ochorením, aj keď sa u nich prejavuje výrazná únava, práca a normálne fungovanie v bežnom živote pre nich predstavuje určitú formu odpútania sa od ochorenia. Pacientkam sa väčšinou zmenil život od základov. Mnohé pacientky s BRCA mutáciami ochorejú v mladom veku často aj pred 30tkou. Sú to aktívne ženy, ktoré pracujú a starajú sa o maloleté deti. Ako príklad uvádzame prípad pacientky Eriky.: Vek 44rokov, Triple negatívny typ rakoviny s génom BRCA1 mi diagnostikovali pred tromi rokmi. Po operácii, obojstrannej mastektómii a preventívnom odstránení maternice a vaječníkov sa choroba vrátila pri jazve, na hrudi. Po tejto udalosti už bolo nutné vyhľadať odborníka - psychiatra, ktorého pravidelne navševuje. Okrem toho sa jej objavili zdravotné problémy so štítnou žľazou, opuch pravej ruky - operovaná strana aj s uzlinami -, napriek pravidelnej návšteve rehabilitácie je ruka ohybná na 60%. Tretí rok je poberateľom invalidného dôchodu. Pred chorobou som bola aktívnou práceschopnou ženou. Dnes je rada, že sa dokáže postarať o svoje deti.
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 úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím	Príbuzní sa mnohokrát musia o pacietky starať, najmä pri pokročilom ochorení, keď nedokážu zvládať bežné aktivity (varenie, nakupovanie, umývanie, vychádzky z domu, atď) samé pacientky. Takýto opatrovatelia často si znižujú pracovné úväzky. Sú to partneri, deti, alebo iní rodinní príslušníci. Pacienti v malej miere využívajú mobilný hospic, alebo podobné služby. Počas liečby - chemoterapie - sa o Eriku staral manžel. V prvom kole bol na OČR, majú dve maloleté deti, manžel sa staral aj o ne. Po návrate choroby mal skrátený pracovný úväzok. Zabezpečoval odvoz k lekárovi, nákupy, starostlivosť o domácnosť, deti. V súčasnosti pracuje, o deti a domácnosť sa postarať pacientka už dokáže. Manžel a jej dve deti pociťujú neistotu. Nevedia v čo môžu v budúcnosti dúfať. Pri prvej zmienke o lieku Lynparza cítil jej manžel nádej - nádej na dlhodobejšiu bezpríznakovosť choroby. Po odmietnutí tejto formy podpory liečby zdravotnou poisťonňou mal v úmysle predať ich dom a zabezpečiť liek aspoň na čas touto cestou. K tomuto nedošlo, pacientka s tým nesúhlasila. Deti (12,15) o tejto možnosti ani nevedia, pre nich je strach aj vtedy, keď ide pacientka na kontrolu.

napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.	
Diagnostika a cesta pacienta	
A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?	Gynekologické vyšetrenie, ultrazvuk, mamografia, mri, biopsia, CT, niekedy PET CT, odborný lekár-mamológ, klinický onkológ, klinický genetik. Dĺžka je rôzna v závislosti od toho ako rýchlo pacientka sa snaží problem riešiť, aká je pacientka uvedomelá, alebo aj od možných voľných termínov a locality kde pacientka na Slovensku žije. Vo väčších mestách, kde sú špecializované onkologické zariadenia a pacientky sú vzdelanejšie a uvedomelejšie je to väčšinou rýchlejšie. Doba od cca 1 mesiaca po niekoĺko 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. Pacientka Erika: Sonografia (11/2019), následne do dvoch týždňov mamografia (12/2019), po dvoch týždňoch biopsia (12/2019). Výsledky biopsie - 1/2020, operácia nádoru 1/2020, výsledky triple negatív 2/2020, liečba chemoterapiou 2/2020. Po návrate choroby 5/2021 sono na pravidelnej trojmesačnej kontrole zistený nález, 6/2021 operačné odstránenie nálezu, 7/2021 výsledky, 9/2021 radioterapia, 11/2021 chemoterapia. Liečbu dostala veľmi rýchlo, aj operovaná som bola rýchlo v oboch prípadoch. Nenechala som nikde odbyť a bola sama sebe pacientskou advokátkou (to pozorujeme u mnohých pacientok v našej pacientskej organizácii).
A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia: 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)?	1. BC Rôzni špecialisti diagnostikujú a liečia ochorenie-radiológ, patológ, mamológ, klinický onkológ, klinický genetik, rádioterapeut, onkochirurg odstráni nádor, počas liečby a po liečbe pacienti chodia na vyšetrenia ku klinickému onkológovi, á 3 mesiace po liečbe, neskôr á 6 mesiacov, neskôr á 1 rok v závislosti od typu nádoru atď, počas aktívnej liečby či už adjuvantnej chemoterapie, alebo v metastatickom štádiu chodia pacienti na kontroly väčšinou keď sa podáva liečba keď vždy pred liečbou majú odbery krvi, prípadne iné vyšetrenia (EKG a pod.). Je to od á 3 týždne po á 3 mesiace v závislosti od liečby. Na radiodiagnostické vyšetrenie pacienti chodia tiež rôzne od á 3 mesiace po á 1 rok a aj viac. V prípade pozitívnej rodinnej anamnézy, alebo diagnostiky v mladom veku je pacientka/pacient odoslaný na genetické vyšetrenie, ktorým je potvrdená alebo vyvrátená genetická predispozícia na dané ochorenie napríklad v prípade BRCA1 alebo BRCA2 mutácii. 2. **B.** V prípade včasných karcínómov 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 namieste, aby sa čo najviac znížilo riziko návratu ochorenia. **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

H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?	Určite áno. Čo sa týka cielenej liečby ako je aj v prípadekarcinómu prsníka s germinatívnymi BRCA mutáciami predstavujú práve Parp inhibítory medzi ktoré patrí liek Lynparza cielenú liečbu, ktorá je presne zameraná na danú mutáciu a tým pádom je vyššia pravdepodobnosť, že bude účinkovať bez množstva vedľajších účinkov ako je to v prípade chemoterapeutickej liečby. Ak liek nie je kategorizovaný, je len na zdravotnej poisťovni, či liek na výnimku pacientom schváli, aj keď onkológ jednoznačne liek pre pacienta indikuje. Žiadosť o výnimku, mnohokrát nie je schválená aj napriek tomu, že použitie lieku je v okolitých krajinách bežným štandardom a je súčasťou platných európskych postupov liečby. Lepšiemu prístupu by pomohlo, aby lekár rozhodoval o vhodnosti liečby pre pacientov a nie zdravotné poisťovne a liek by bol kategorizovaný.
Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva	
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?	Liečba liekom Lynparza bola pre pacientku Eriku doporučená po opätovnom náleze triple negatívneho karcinómu po konzultácii jej prípadu s onkológmi z Českej republiky. Zdravotná poisťovňa jej liečbu zamietla. Pred podaním žiadosti do zdravotnej poisťovne jej onkologička zrozumiteľne vysvetlila, prečo by bola táto liečba pre ňu výhodnou. Tento liek znamenal pre ňu nádej, a možno ešte aj znamená v prípade zaradenia do kategorizácie. Podľa jej informácií je okrem Českej republiky aj v Maďarskej republike liek Lynparza používaný po ukončení liečby chemoterapiou a rádioterapiou ako udržiavacia (adjuvantná) liečba proti návratu choroby pri TN formy rakoviny prsníka s mutáciou génu BRCA.
D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? **Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.*	Z dotazovaných pacientok z našej pacientskej organizácie som nenašla pacientku, ktorá by brala liečivo, alebo o tom vedela, že berie liečivo v klinickej štúdii a výnimky neboli pacientkám, ktorým to onkológ odporúčal schválené.
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?	A. B. C.

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?	A. B. C.
H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?	BC. Financie
H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?	
D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	A. B. C.
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	A. B. C.
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?	A. B. C.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Uveďte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.	A. B. C.
Hlavná správa	

Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov. 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 • snáď jedinou nádejou pri pohľade do dlhšej bezpríznakovej budúcnosti bola pre mňa liečba liekom Lynparza, po zamietnutí poisťovňou som komunikovala aj so zástupcom výrobcu na Slovensku, ktorý potvrdil, že v Českej republike sa tento liek používa aj pri jej diagnóze ako štandard • je neprípustné, aby mladé ženy - matky, prepadli tejto chorobe bez nádeje na udržiavanie zdravotného stavu z dôvodu, že liek nie je na ich diagnózu možné predpísať • aj na Slovensku si zaslúžime takú istú zdravotnú starostlivosť a tie isté lieky ako v okolitých krajinách • pri tejto diagnóze je posledné čo pacient potrebuje počuť, že liek síce preňho existuje, ale nie v našom zdravotnom systéme
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od pacientskej 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 3 výziev v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z. a 2 emailových žiadostí o súčinnosť. Z toho Žiadosť o súčinnosť č. 1 sa netýkali hodnotenej indikácie. Priebeh komunikácie relevantnej pre toto hodnotenie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedi je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva číslo 1

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 07.02.2023	**Odpoveď DR** Dátum odpovede: 07.03.2023	**Vyhodnotenie odpovede DR**
Doplniť a aplikovať najaktuálnejšie dáta zo štúdie OlympiA. Dňa 1.3. sme na portál kategorizácie zverejnili vyjadrenie, v ktorom sme upozornili, že vo výzve zo 7.2.2023 došlo z našej strany k chybe. Zapracovanie požadovaných dát nebolo potrebné, keďže boli rozpracované vo FER v časti 6 namiesto časti 4 a boli aj aplikované v ekonomickom modeli. DR k nim referoval ako údaje DCO2 - AstraZeneca, Interim analysis of Overall Survival in OlympiA (2022) nie Geyer et al. (2022), na základe čoho z našej strany došlo k tomuto nedorozumeniu.	DR odpovedal, že tieto údaje sú použité i v ekonomickom modeli. DR uviedol, že chybou posunu referencií bola nesprávne označená v zátvorke referencia, ktorá zodpovedá najaktuálnejším údajom. Keďže v čase podania nebola publikácia Geyer et al. (2022) dostupná, referencia túto publikáciu neuvádzala.	Odpoveď akceptujeme vzhľadom na avizovanú chybu z našej strany.

Výzva číslo 2

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 21.03.2023	**Odpoveď DR** Dátum odpovede: 20.04.2023	**Vyhodnotenie odpovede DR**
Poskytnúť model dopadu na rozpočet verejného zdravotného poistenia.	DR doložil požadovaný model.	Odpoveď akceptujeme. DR dodal model nízkej kvality.
Predložiť scenár s úpravou následnej liečby v ramene s placebom v modeli tak, aby do nej nevstupovali prínosy za pacientov užívajúcich olaparib v následnej liečbe. Upraviť generovanie prínosu z OLAP v ramene WW v modeli.	DR nedodal požadovaný scenár z dôvodu, že nemá k dispozícii upravený validovaný model. DR uviedol, že vo všeobecnosti model rozdeleného prežívania využíva prenos údajov zo štúdie 1:1. Uvedený podiel nemá zásadný vplyv na celkový výsledok.	Odpoveď neakceptujeme, model sme upravili, bližšie túto úpravu diskutujeme v časti 5.2.6. Pri hodnotení sa NIHO pozeral na žiadosť DR pre NICE a SÚKL, kde DR nenastavil OLAP ako súčasť následnej liečby, preto predpokladáme že takáto požiadavka nebola súčasťou v žiadnom štáte. NIHO ďalej zistil nesúlad v uvedenom % zastúpenia pacientov na liečbe OLAP v ramene WW zo štúdie – DR v Česku uviedol, že to bolo vyše 25% zatiaľ čo DR na Slovensku uviedol v modeli [redacted]%. Keďže na Slovensku aktuálne nie je kategorizovaný OLAP, ani žiadny iný PARP inhibítor v danej indikácii, zahrnutie nákladov OLAP v následnej liečbe v ramene WW neakceptujeme. Zloženie následnej liečby sme zjednotili medzi ramenami.

Výzva číslo 3

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 03.05.2023	**Odpoveď DR** Dátum odpovede: 02.06.2023	**Vyhodnotenie odpovede DR**
Podať vyjadrenie k nastaveniu NIHO (bližšie v sekcii 5.2.4), v ktorom riziko rekurencie ochorenia v stave IDFS sú 3% medzi rokmi 5 a 8, od 8. roku je riziko rekurencie 0%.	DR sa vyjadril, že o nastavení je možné diskutovať a že podanie v NICE nebolo na úrovni 3%.	Odôvodnenie DR neakceptujeme, ponechávame nastavenie NIHO vzhľadom na diskusiu k predpokladu rekurencie v časti 5.2.4. Podľa NICE realistickým predpokladom je 2%-3% riziko rekurencie medzi 5-8 rokom, NIHO sa preto rozhodol zvoliť finálne nastavenie NICE priklonením sa ku hodnote 3% medzi 5-8 rokom.
Podať vyjadrenie k nastaveniu NIHO (bližšie v sekcii 5.2.4), v ktorom TP6: prechod zo stavu včasného nástupu MBC do stavu smrti je parametrizovaný funkciou Gompertz.	DR sa vyjadril, že najpravdepodobnejšou metódou extrapolácie prežitia po včasnom nástupe mBC je exponenciálny model ([redacted] % po 5 rokoch po mBC). Podložil to analýzou McKenzie et al. (2020), ktorá sa pozerala na OS u pacientov s metastatickou rekurenciou ochorenia do 2 rokov. Títo pacienti mali 5,4% OS po 5 rokoch, podľa DR zvolená Gomperzova funkcia tak nadhodnocuje WW pretože prežívanie projektuje v 5. roku na [redacted]%. DR ďalej uviedol, že nedodržanie PH nebolo plne schválené výborom NICE, pretože klinickí experti na stretnutí	Odôvodnenie DR neakceptujeme, ponechávame nastavenie NIHO. Ako sa vyjadrujeme v časti 5.2.4, Gompertz mal lepší vizuálny fit a druhé najlepšie AIC/BIC hodnoty po exponenciálnej funkcii. Exponenciálna funkcia hoci mala najlepšie AIC/BIC mala horší vizuálny fit na KM dáta, preto ju nepovažujeme za najlepšiu voľbu pre TP6. DR taktiež nedodal dôkaz o tom, že predpoklad proporcionálnych rizík bol splnený. Použitie publikácie McKenzie et al. (2020) nepovažujeme za vhodné, keďže ide o naivné porovnanie.

	poznamenali, že najnovšia publikácia štúdie OlympiA (BRCA v mBC) ukázala, že predpoklad proporcionálnych rizík bol splnený pre OS.	
Podať vyjadrenie k nastaveniu NIHO (bližšie v sekcii 5.2.4), v ktorom TP7: prechod zo stavu neskorého nástupu mBC do stavu smrti zohľadňuje iba parametrizovanú krivku prežitia pacientov na liečbe ChT (100% zastúpenie ChT).	DR sa vyjadril, že nastavenie NIHO je akceptovateľné.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podať vyjadrenie k nastaveniu NIHO (bližšie v sekcii 5.2.5), v ktorom hodnoty kvality života vo všetkých stavoch sú nastavené podľa preferencie NICE.	DR sa vyjadril, že údaje o zdravotnom stave odhadnuté z OlympiA sú najrelevantnejšími údajmi na meranie kvality života pacientok s včasným karcinómom prsníka s mutáciou BRCA a údaje použité NICE neboli špecifické pre BRCA pacientov.	Odôvodnenie DR neakceptujeme, ponechávame nastavenie NIHO. Ako popisujeme v časti 5.2.5, údaje zo štúdie boli nadhodnotené pre všetky stavy a ich použitie by predstavovalo riziko skreslenia kvality života pretože v štúdii nevyplnil dotazníky dostatočný počet pacientov a bol použitý Crott a Briggsov algoritmus, ktorý vytvára skreslené odhady. NICE mal za to, že hodnoty kvality života v podaní DR boli nadhodnotené. Podľa NICE je nepravdepodobné, že by pacientky vzhľadom na závažnosť ochorenia a vysoké riziko rekurencie mali rovnakú kvalitu života ako všeobecná populácia, s čím sa stotožňujeme.
Podať vyjadrenie k nastaveniu NIHO (bližšie v sekcii 5.2.6), v ktorom je zastúpenie následnej liečby v stave včasného MBC v ramene WW rovnaké ako v ramene OLAP a v následnej liečbe skorého nástupu MBC sa neužíva eribulín.	DR sa vyjadril, že nastavenie NIHO je možné akceptovať.	Ponechávame nastavenie NIHO.
Podať vyjadrenie k nastaveniu NIHO (bližšie v sekcii 5.2.6), v ktorom Cena testovania zárodočnej mutácie BRCA je 3 519,93 eur; prevalencia zárodočných BRCA u TNBC je 15,8%; podiel pacientov, ktorých je potrebné otestovať pre zistenie mutácie je 20%	DR sa vyjadril, že podľa jeho zisťovania je úhrada rôzna, maximálne však na úrovni [redacted] eur v závislosti od poisťovne. Uviedol, že pre VšZP sa používa: 9955b Detekcia štruktúrových genómových prestavieb génu BRCA1 alebo BRCA2 (výkon za 1 gén) (110 €). Ďalej uviedol, že ak by sa postupovalo podľa uvedeného odborného usmernenia, väčšina pacientok by mala stanovený HBOC ešte pred vznikom karcinómu.	Odôvodnenie DR neakceptujeme, ponechávame nastavenie NIHO. Odôvodnenie k nižšej úhrade sa neopiera o dáta, ani neuvádza konkrétne zdroje, pričom sa odvoláva opätovne iba na jeden z používaných kódov (9955b). Podrobnú diskusiu k výške úhrady za testovanie uvádzame v časti 5.2.6 Súhlasíme, že ak by sa postupovalo podľa odborného usmernenia MZ SR väčšina pacientok s TNBC by mala stanovenú gBRCAm ešte pred vznikom karcinómu. Podľa oslovených odborníkov je možné, že časť pacientok nebude mať toto testovanie spravené. Zároveň upozorňujeme, že v základnom nastavení DR predpokladá, že [redacted] % pacientok v danej populácii ešte nebolo testovaných na BRCA mutácie, čo je v rozpore s uvedenou

		odpoveďou. Nastavenie NIHO je v tomto prípade menej konzervatívne, keďže predpokladáme, že iba 20% z týchto pacientok by v súčasnosti bolo rutinne testovaných.
Podať vyjadrenie k nastaveniu NIHO (bližšie v sekcii 5.2.6), v ktorom je zahrnutý náklad v ramene OLAP na polovicu nespotrebovaného balenia pre započítanie nákladov na odpad	DR sa vyjadril, že pre každého pacienta, ktorý začne užívať nové balenie liekov, sa nahromadia náklady na celý 1-mesačný cyklus liečby bez ohľadu na to, či sú tieto tablety podané alebo nepoužité. Akékoľvek nepoužité tablety v dôsledku prerušenia počas modelového cyklu sú preto započítané do úplných mesačných nákladov uplatňovaných na začiatku každého obdobia cyklu.	Ponechávame nastavenie NIHO. Čiastočne súhlasíme s argumentáciou DR, avšak tá vychádza z predpokladu, že pacientkam sa predpisuje práve jedno balenie a až po jeho minutí dostanú ďalšie balenie. Vzhľadom na to, že pacientkam môže byť predpísaných viacero balení naraz na dlhšie obdobie než 14 dní, existuje riziko nespotrebovaného balenia nad rámec toho, ako je to modelované podľa DR. DR modeluje, že pacientky každý mesiac minú 2, 2 balenia, čo v praxi nie je možné, pretože pacientky na 1 mesiac potrebujú 3 balenia.

Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia elektronickou poštou)

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 23.03.2023	**Odpoveď DR** Dátum odpovede: 30.03.2023	**Vyhodnotenie odpovede DR**
Uviesť na základe čoho bol určený kód výkonu 9955B a nie iné kódy, napr. 9954A, 9954B alebo 9955 pre testovanie gBRCAm.	DR odpovedal, že uvedený výkon zodpovedá indikácii uvedenej v zmluvách VšZP a bol verifikovaný ako správny výkon. DR ďalej uviedol, že výkon 9954 je určený len na genetické vyšetrenie, 9954a je detekciou známej mutácie, 9955 pri hereditárnom karcinóme, rovnako aj 9955a. Iba výkon 9955b je určený na detekciu štruktúrových genómových prestavieb génu BRCA1 alebo BRCA2.	Odpoveď neakceptujeme, model sme upravili. Podľa vestníka MZ SR sa má pri vykazovaní testovania BRCA mutácie kombinovať kód výkonu 9954 a 9955, spolu s kódom 9955b, pričom DR použil iba úhradu za 1 výkon (9955B). Podľa dodatočne osloveného odborníka v oblasti lekárskej genetiky sa v praxi pri testovaní gBRCA mutácie na vykazovanie pre ZP používa aj NGS panelová analýza, pri ktorej sa vykazujú najčastejšie kódy výkonov 4994, 4990, 4992, resp. iné špecifické kódy. Pre overenie týchto informácií sme kontaktovali VšZP a zároveň sme overili úhrady a počty jednotlivých spôsobov vykazovania na základe dát ZP z účtu poistenca. Na základe získaných dát sa pre vykázanie testovania používa najčastejšie kombinácia kódov 9954, 9955 a 2x9955b, resp. kombinácia 4990,4992 a 4994 (pričom tieto sa používajú viacnásobne - najčastejšie 4990x2, 4992x40, 4994x14). Na základe dát zo ZP za rok 2022 sme vypočítali priemernú úhradu za 6 najčastejších vykazovaných kombinácií, ktorá bola vo výške 3 519,93 eur.

Uviesť na základe čoho bol určený parameter NNT. Doložiť publikáciu v referencii.	DR v prílohe dodal publikáciu Polak P et al (Polak P, Kim J, Braunstein LZ, Karlic R, Haradhavala NJ, Tiao G, et al. A mutational signature reveals alterations underlying deficient homologous recombination repair in breast cancer. Nat Genet. 2017;49(10):1476-86.).	Odpoveď neakceptujeme, model sme upravili. Doložená publikácia priamo nediskutuje prevalenciu pacientov s TNBC s BRCA. V publikácii sa [redacted] % vzťahuje na údaj o percente bielych pacientov v hornom kvartile, u ktorých nastala epigenetická príhoda. V NIHO nastavení sme pre výpočet NNT použili údaj o prevalencii pacientov s BRCA spomedzi TNBC pacientov z publikácie Engel et al. [29].