

## Tucatinib (TUKYSA) v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom na liečbu pokročilého HER2-pozitívneho karcinómu prsníka projektový protokol

**Typ projektu:** Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie (Číslo žiadosti: 23788 (TUKYSA 150 mg), 23787 (TUKYSA 50 mg); ATC skupina: L01EH03; ŠÚKL kód: 6770D (TUKYSA 150 mg), 6769D (TUKYSA 50 mg)).

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

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 12.7.2022

**Vedúci projektu:** MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC

**Tím projektu:** Dominika Harmanová, B.Sc. (Hons), Daniel Kozák, M.Sc.

### Upozornenie pre pacienta!

Liek TUKYSA aktuálne **nie je** na Slovensku preplácaný. Liek TUKYSA je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek TUKYSA zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 12.07.2022** na webovom sídle inštitútu ([www.niho.sk](http://www.niho.sk)). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) **do 20.09.2022**. Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23788>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku TUKYSA. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

#### Problematika:

Karcinóm prsníka je najčastejším nádorovým ochorením žien na Slovensku. HER2-pozitívny (HER2+) pokročilý karcinóm prsníka je aktuálne nevyliciteľné ochorenie. Existujúca nekuratívna liečba sa preto zameriava na zvýšenie kvality života do progresie ochorenia, oddialenie samotnej progresie a predĺženie celkového prežívania. Progredujúce ochorenie u liečených pacientov znamená potrebu liečby v ďalšej línii. Nekuratívne liečivo tucatinib (liek TUKYSA) je určené pre dospelých pacientov s HER2+ pokročilým karcinómom prsníka (lokálne pokročilým alebo metastatickým), vrátane pacientov s metastázami v mozgu, ktorí už absolvovali aspoň 2 predchádzajúce anti-HER2 liečebné režimy.

EMA<sup>1</sup> schválila použitie lieku TUKYSA v krajinách Európskej Únie 11.2.2021. Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku TUKYSA do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 24.3.2022 a žiada o registráciu dvoch balení lieku TUKYSA, TUKYSA 150 mg a TUKYSA 50 mg. Obe balenia obsahujú filmom obalené tablety na perorálne použitie. TUKYSA je indikovaná v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom.

#### Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie ministerstva vo veci kategorizácie. Podklad bude pozostávať z jedného hodnotenia.

#### Výskumné otázky:

1. Je tucatinib (liek TUKYSA) v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii HER2+ pokročilého karcinómu prsníka účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo tucatinib (liek TUKYSA) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva tucatinib (liek TUKYSA)?

---

<sup>1</sup> [EMA](#) z angl. **E**uropean **M**edicines **A**gency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti s HER2+, lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka.</li> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: C50.-</li> <li>• MeSH<sup>3</sup>: Breast Neoplasms</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• V kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom na liečbu dospelých pacientov s HER2+, lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka, ktorí dostali aspoň 2 predchádzajúce anti-HER2 liečebné režimy.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• V kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom na liečbu dospelých pacientov s HER2+, lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka, ktorí dostali aspoň 2 predchádzajúce anti-HER2 liečebné režimy.</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).</li> </ul>
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tucatinib</b> je vysoko selektívny, reverzibilný, tyrozínkinázový HER2 inhibítor. Tucatinib sa viaže na HER2 proteín na rakovinových bunkách, čo spôsobí deaktiváciu HER2. Keďže HER2 pomáha rakovinovým bunkám rásť a deliť sa, deaktivácia HER2 vedie k zastaveniu rastu rakovinových buniek a ich odumieraniu. Tucatinib sa podáva v dávke 300 mg perorálne 2x denne počas celého trvania liečby. Jeden liečebný cyklus trvá 21 dní. Na Slovensku držiteľ registrácie požaduje kategorizáciu pre dve balenia lieku TUKYSA: 50 mg a 150 mg. V oboch prípadoch sa jedná o filmom obalené tablety na perorálne použitie.</li> </ul> <p>TUKYSA je indikovaná <b>v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom</b>. Tucatinib v tejto kombinácii získal podľa ESMO finálne nekuratívne skóre <b>4</b>. Dávkovanie z rozboru od držiteľa registrácie (DR) je nasledovné:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Trastuzumab</b> sa podáva v dávke 8 mg/kg intravenózne 1x v 1.deň prvého 21-dňového cyklu (začiatková nasycovacia dávka), potom 6 mg/kg 1x v 1.deň každého ďalšieho 21-dňového cyklu (udržiavacia dávka). Trastuzumab je na Slovensku hradený z verejného zdravotného poistenia.</li> <li>• <b>Kapecitabín</b> sa podáva v dávke 1000 mg/m<sup>2</sup> perorálne 2x denne počas 1. až 14. dňa každého 21-dňového cyklu. Kapecitabín je na Slovensku hradený z verejného zdravotného poistenia.</li> </ul> <p>MeSH: tucatinib, Trastuzumab, Capecitabine</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>DR ako štandard liečby HER2+, lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka v <b>3+</b> línii na Slovensku uvádza <b>lapatinib</b> v kombinácii s <b>kapecitabínom</b>. V prípade metastatického karcinómu v 3. línii má podľa DR lapatinib-kapecitabín v klinickej praxi prevažovať. Zastúpenie lapatinibu v terapii 3+ línii na Slovensku je DR odhadované na 64%. Kombinácia lapatinib-kapecitabín je predstavená ako jediný komparátor pre sledovanú intervenciu. Pre lapatinib-kapecitabín DR predpokladá dávkovanie:</p>

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

<sup>3</sup> [MeSH](#) z angl. **M**edical **S**ubject **H**eading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>lapatinib</b> 1250 mg 1x denne počas každého 21 dňového cyklu</li> <li>• <b>kapecitabín</b> 1000 mg/m<sup>2</sup> 2x denne počas 1. až 14. dňa každého 21-dňového cyklu</li> </ul> <p>Lapatinib-kapecitabín je v indikácii HER2+ karcinómu prsníka medzi ESMO odporúčanými 3+ líniami liečby (rok 2021).</p> <p>Podľa patientskej ESMO príručky Karcinóm prsníka z roku 2018 sa HER2+ pokročilý karcinóm prsníka <b>na Slovensku v ďalších (2+) líniah</b> lieči:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) trastuzumab emtanzínom (T-DM1) <b>alebo</b></li> <li>2) trastuzumabom v kombinácii s lapatinibom <b>alebo</b></li> <li>3) lapatinibom v kombinácii s kapecitabínom (ktorú uvádza DR) <b>alebo</b></li> <li>4) trastuzumabom v kombinácii s inou chemoterapiou.</li> </ol> <p>Pre vyjadrenie k aktuálnosti, úplnosti, miere zastúpenia a relevancii daných liekov ako <b>3+</b> línie liekov na liečbu HER2+, lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka na Slovensku budú oslovení experti.</p> <p>MeSH: Lapatinib, Capecitabine, Ado-Trastuzumab Emtansine, Trastuzumab</p>
Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Primárny ukazovateľ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS (z angl. <b>progression-free survival</b>; prežívanie do progresie)</li> </ul> <p>Kľúčové sekundárne ukazovatele</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS (z angl. <b>overall survival</b>; celkové prežívanie)</li> <li>• PFS<sub>BM</sub> (z angl. <b>progression-free survival – brain metastases</b>; prežívanie do progresie u pacientov s mozgovými metastázami)</li> <li>• ORR (z angl. <b>objective response rate</b>; miera objektívnej odpovede)</li> </ul> <p>Kvalita života a morbidita meraná cez EORTC-QLQ-C30<sup>4</sup>.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5.</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>(Network) Meta-analýzy</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>(Network) Meta-analýzy</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálne-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

<sup>4</sup> [EORTC-QLQ-C30](#) = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (z angl. **E**uropean **O**rganization for **R**esearch and **T**reatment of Cancer).

## Metodický postup

### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Klinické postupy vypracované EHA<sup>5</sup>-ESMO a odporúčania UpToDate
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach zahraničných relevantných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií
- Vstupy od odborných spoločností
- Vstupy od patientskych organizácií

### Hodnotenie klinického prínosu

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

### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)

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

- Vstupy od odborných spoločností
- Vstupy od patientskych organizácií
- Výsledky hodnotenia

---

<sup>5</sup> [EHA](#) z angl. **E**uropean **H**ematology **A**ssociation.

<sup>6</sup> [NICE](#) z angl. **N**ational **I**nstitute for **H**ealth and **C**are **E**xcellence.

<sup>7</sup> [SÚKL](#) z čes. **S**tátní **ú**stav pro **k**ontrolu **l**éčiv.

<sup>8</sup> [SMC](#) z angl. **S**cottish **M**edicines **C**onsortium.

<sup>9</sup> [IQWiG](#) z nem. Institut für **Q**ualität und **W**irtschaftlichkeit im **G**esundheitswesen.

<sup>10</sup> [CADTH](#) z angl. **C**anadian **A**gency for **D**rugs and **T**echnologies in **H**ealth.

<sup>11</sup> [HAS](#) z fran. La **H**aute **A**utorité de **S**anté.

<sup>12</sup> [ZIN](#) z hol. **Z**orginstitute **N**ederland.

## **Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:**

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

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

### **Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?**

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

### **Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?**

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásať zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.