



Národný inštitút  
pre hodnotu  
a technológie  
v zdravotníctve

Hodnotenie  
č. 5 /2022

## Liečivo tucitinib (Tukysa) v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom na liečbu HER2+ karcinómu prsníka

### Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:  
23788, 23787

ATC skupina:  
L01EH03

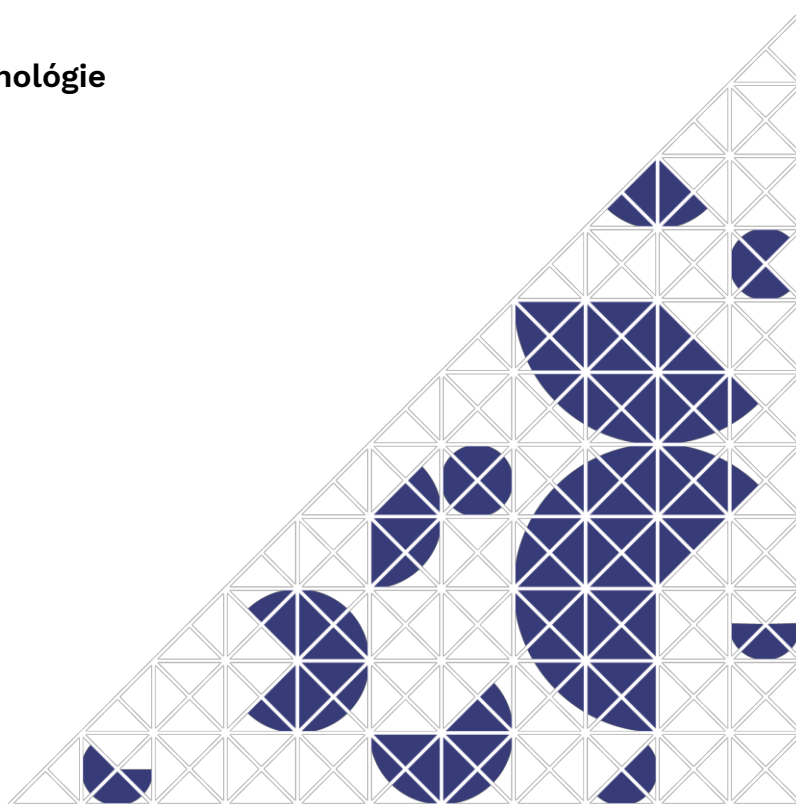
ŠÚKL kód:  
6770D, 6769D

Publikované dňa:

13.7.2022

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: 05/2022

## Obsah

|                                                                    |                                     |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Obsah.....                                                         | 3                                   |
| Použité skratky .....                                              | 5                                   |
| <b>Záver odborného hodnotenia.....</b>                             | <b>6</b>                            |
| Časový prehľad priebehu hodnotenia .....                           | 6                                   |
| 1. Predmet hodnotenia .....                                        | 7                                   |
| 1.1. Výskumné otázky .....                                         | 7                                   |
| 1.2. Inklúzne kritériá .....                                       | 7                                   |
| 2. Metóda.....                                                     | 10                                  |
| 2.1. Výskumné podotázky .....                                      | 10                                  |
| 2.2. Zdroje.....                                                   | 10                                  |
| 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....                   | 10                                  |
| 2.4. Oslovení odborníci a patientské organizácie .....             | 11                                  |
| 3. Úvod .....                                                      | 12                                  |
| 3.1. Zdravotný problém a súčasné použitie technológie.....         | 12                                  |
| 3.2. Opis a technické vlastnosti technológie .....                 | 19                                  |
| 4. Hodnotenie klinického prínosu .....                             | 21                                  |
| 4.1. Sumár hodnotenia klinického prínosu .....                     | 21                                  |
| 4.2. Klinická účinnosť.....                                        | 21                                  |
| 4.3. Bezpečnosť.....                                               | 23                                  |
| 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....                 | 25                                  |
| 5. Ekonomické hodnotenie.....                                      | 27                                  |
| 5.1. Sumár ekonomického hodnotenia.....                            | 27                                  |
| 5.2. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....                      | 27                                  |
| 5.3. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....                           | 28                                  |
| 6. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty ..... | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| 6.1. Etická analýza.....                                           | 30                                  |
| 6.2. Organizačné aspekty .....                                     | 31                                  |
| 6.3. Sociálno-pacientske aspekty .....                             | 31                                  |
| 6.4. Právne aspekty .....                                          | 32                                  |
| 7. Zdroje.....                                                     | 34                                  |
| 8. Apendix .....                                                   | 36                                  |
| 8.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov.....       | 36                                  |
| 8.2. Vstupy patientskych organizácií/ bez konfliktu záujmov .....  | 42                                  |

## Tabuľky

|                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....                                                                       | 7  |
| Tabuľka 2: Odhadovaná incidencia diagnózy C50 na Slovensku v roku 2022.....                                     | 13 |
| Tabuľka 3: Klinické štádiá diagnózy C50 u mužov a žien na Slovensku v roku 2012 .....                           | 13 |
| Tabuľka 4: Počet registrovaných úmrtí a miery úmrtnosti u žien a mužov na diagnózu C50 na Slovensku v roku 2012 | 14 |
| Tabuľka 5: Naivné porovnanie bezpečnosti TUC-C a LAP+CAP cez komparátor PLA-C. ....                             | 23 |
| Tabuľka 6 : Náklady na liečivá režimu TUC-C:.....                                                               | 28 |
| Tabuľka 7: Počet pacientov vhodných na terapiu a začínajúcich terapiu TUC-C podľa DR. ....                      | 28 |
| Tabuľka 8: Odhad dopadu na rozpočet podľa DR.....                                                               | 29 |

## Použité skratky

|          |                                                                                                          |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-FU     | 5-fluóouracyl                                                                                            |
| BC       | karcinóm prsníka, z angl. breast cancer                                                                  |
| CAP      | capecitabin                                                                                              |
| CI       | confidence intervals, intervaly spoľahlivosti                                                            |
| DR       | Držiteľ registrácie                                                                                      |
| ECOG     | Easter Cooperative Oncology Group, Východná kooperatívna onkologická skupina                             |
| EMA      | európska lieková agentúra, z angl. european medicine agency                                              |
| EUnetHTA | European Net of HTA Agencies                                                                             |
| FEM      | fixed effect model, model fixného efektu                                                                 |
| FDA      | Správa potravín a liečiv z angl. U.S. Food and drug administration                                       |
| HER2     | ľudský receptor pre epidermálny rastový faktor 2, z angl. human epidermal growth factor receptor 2       |
| HTA      | Health technology assessment                                                                             |
| HR       | pomer rizík, z angl. hazard ratio                                                                        |
| laBC     | lokálne pokročilý karcinóm prsníka, z angl. locally advanced breast cancer                               |
| LAP      | lapatinib                                                                                                |
| MR       | magnetická rezonancia                                                                                    |
| mBC      | metastatický karcinóm prsníka, z angl. metastatic breast cancer                                          |
| MMG      | mamografia                                                                                               |
| NER      | neratinib                                                                                                |
| NMA      | sieťová metaanalýza, z angl. network meta-analysis                                                       |
| non-SAEs | non - serious adverse events, iné, ako závažné nežiadúce účinky                                          |
| ORR      | miera objektívnej odpovede, z angl. objective response rate                                              |
| PFS      | prežívanie do progresie, z angl. progression- free survival                                              |
| PER      | pertuzumab                                                                                               |
| PLA      | placebo                                                                                                  |
| PLA-C    | kombinácia PLA, CAP a TRA                                                                                |
| RECIST   | kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch z angl. response evaluation criteria in solid tumors |
| REM      | random effect model, model náhodného efektu                                                              |
| SAEs     | serious adverse events, závažné nežiadúce účinky                                                         |
| TRA      | trastuzumab                                                                                              |
| TUC      | tucatinib                                                                                                |
| TUC-C    | kombinácia TUC, CAP a TRA                                                                                |
| T-DM1    | trastuzumab emantín                                                                                      |
| USG      | ultrasonografia                                                                                          |
| VŠZP     | Všeobecná zdravotná poisťovňa                                                                            |

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve odporúča vyhovieť žiadosti držiteľa registrácie o zaradenie lieku Tukysa v predmetnej sile a v predmetnej indikácii.

### Odôvodnenie

Liek Tukysa s liečivom tucatinib preukázal v kombinácii s trastuzumabom a capecitabínom klinicky signifikantný prínos v predmetnej patientskej populácii.

Nákladová efektívnosť sa nehodnotí, nakoľko pacientov vhodných na liečbu je v populácii menej ako 1:50 000. Odhad počtu pacientov je zaťažený neistotou, ale nie sú indície, ktorá by naznačovali, že by presný počet presahoval 1:50 000, teda 108 pacientov liečený liekom Tukysa za rok.

Odhadovaný dopad na rozpočet je zaťažený veľkou neistotou vzhľadom na absenciu presných dát o počte pacientov v cieľovej populácii. Vyššia pravdepodobnosť je, že bude nižší, ako odhadovaný.

### Časový prehľad priebehu hodnotenia

|                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| Podanie žiadosti o kategorizáciu                                     | 24.3.2022 |
| Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie | 24.3.2022 |
| Zverejnenie projektového protokolu                                   | 27.5.2022 |
| Vydanie odporúčania                                                  | 13.7.2022 |
| Celkové trvanie hodnotenia                                           | 110 dní   |

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. 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)?

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v Tabuľke 1.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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>1</sup>: C50.-</li> <li>• MeSH<sup>2</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 lieku Tukysa 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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

<sup>1</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). Nádory (C00-D48).

<sup>2</sup> MeSH z angl. **M**edical **S**ubject **H**eading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | <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 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 (začiatočná nasycovacia dávka), potom 6 mg/kg 1x v 1.deň každého ďalšieho 21-dňového cyklu (udržiavacia dávka). Trastuzumab je na Slovensku hrađený 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 hrađený z verejného zdravotného poistenia.</li> </ul> <p>MeSH: tucatinib, Trastuzumab, Capecitabine</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Komparátor (z angl. <b>Control</b> )         | <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 držiteľa registrácie lieku Tukysa lapatinib-kapecitabín v klinickej praxi prevažovať. Zastúpenie lapatinibu v terapii 3+ línie na Slovensku je držiteľom registrácie lieku Tukysa odhadované na 64%. Kombinácia lapatinib-kapecitabín je predstavená ako jediný komparátor pre sledovanú intervenciu. Pre lapatinib-kapecitabín držiteľ registrácie lieku Tukysa predpokladá dávkovanie:</p> <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). Podľa patientskej ESMO príručky Karcinóm prsníka z roku 2018 sa HER2+ pokročilý karcinóm prsníka <b>na Slovensku v ďalších (2+) líniiach</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 držiteľ registrácie lieku Tukysa) <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>• ORR (z angl. <b>objective response rate</b>; miera objektívnej odpovede)</li> </ul> <p>Kvalita života a morbidita meraná cez EORTC-QLQ-C30<sup>3</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 (Network) Meta-analýzy</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

<sup>3</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 **C**ancer).



|                                                           |                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 lieku Tukysa                                                               |
| Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty | Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia                                                                     |

## 2. Metóda

### 2.1. Výskumné podotázky

Výskumné podotázky z EUnetHTA Core Model 3.0 sú uvedené v jednotlivých kapitolách hodnotenia.

### 2.2. Zdroje

#### Úvod

- Ručné vyhľadávanie v databázach:
  - o UpToDate
  - o Clinicaltrials.gov
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie lieku Tukysa (ďalej len DR) (žiadosť, rozbor, farmako-ekonomický model)
- Vstupy od odborných spoločností
- Vstupy primárne od slovenských patientskych organizácií, v prípade ich absencie od zahraničných.

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie v medicínskych databázach:
  - o PubMed
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií:
  - o National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
  - o Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL)
- Dokumenty poskytnuté DR (žiadosť, rozbor, farmako-ekonomický model)

#### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté DR (žiadosť, rozbor, farmako-ekonomický model)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií:
  - o National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

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

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

### 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

V dňoch 23 až 27. 5. 2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol v dňoch 23 až 27.5.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Počet identifikovaných klinických štúdií je 3.

Na vypracovanie hodnotenia bolo použitých päť druhov dát. Dáta od DR (1 relevantná publikácia), dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI), dáta z medicínskych databáz a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (MP) a kontrolované druhým (MS).

Hodnotenie kvality klinických štúdií a rizika bias bolo vykonané na základe dotazníku ISPOR Jansen et al. [1].

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

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

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac 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.

## **2.4. Oslovení odborníci a patientské organizácie**

- Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe [www.niho.sk](http://www.niho.sk) dňa 27.5.2022.
  - V rámci zapojenia odborníkov boli dňa 27.5.2022 oslovení zástupcovia Slovenskej Onkologickej Spoločnosti. Obdržali sme odpovede od dvoch odborníkov.
  - Patientske organizácie boli vyhľadané ručne a kontaktované dňa 1.6.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 3 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine a Amazonky)
- Nakoľko sme nedostali žiaden vstup od oslovených patientskych organizácií, v hodnotení sme použili zverejnené stanoviská patientskej organizácie Breast cancer now v Anglicku, ktorej vyjadrenia zverejnil anglický NICE pri hodnotení lieku Tukysa.

### 3. Úvod

#### 3.1. Zdravotný problém a súčasné použitie technológie

| Zdravotný problém a súčasné použitie technológie (CUR) |                                                                                                |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Element ID                                             | Výskumná otázka                                                                                |
| A0002                                                  | Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?                           |
| A0007                                                  | Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?                                                     |
| A0023                                                  | Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?                                                        |
| A0003                                                  | Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?                                        |
| A0004                                                  | Aký je prirodzený priebeh ochorenia?                                                           |
| 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. Predmetná hodnotená indikácia a cieľová populácia

###### Predmetné ochorenie (A0002) [2,3,4]

Karcinóm prsníka (z angl. breast cancer, BC) postihuje predovšetkým ženy. Menej než 1% všetkých prípadov BC sa vyskytuje u mužov. BC je lokálne pokročilý (štádium IIB-III, ďalej len laBC, z angl. locally advanced BC), ak sa rozšíril z prsníka do okolitého tkaniva alebo do lymfatických uzlín a podľa miery rozšírenia môže byť operovateľný alebo neoperovateľný [5]. BC je metastatický (štádium IV, ďalej len mBC, z angl. metastatic BC), keď sa rozšíril do ostatných častí tela. Pojomom pokročilý BC označujeme laBC, alebo mBC. BC s amplifikáciou proto-onkogénu HER2 a/alebo nadmernou expresiou proteínu HER2 nazývame HER2-pozitívne (ďalej len HER2+; human epidermal growth factor receptor 2). Približne 15% až 20% z diagnostikovaných BC je HER2+. Hoci HER2+ status môže byť spôsobený mutáciou HER2 génu alebo jeho amplifikáciou, tieto mutácie sú somatické a HER2+ BC nie je považovaný za dedičný.

HER2 proteín je transmembránový glykoproteínový receptor s intracelulárnou tyrozínkinázovou aktivitou a je členom proteínovej rodiny EGFR (epidermal growth factor receptors; receptor epidermálneho rastového faktora). Žiaden ligand viažuci sa na HER2 nie je aktuálne známy a popísané mechanizmy aktivácie HER2 signálnej dráhy zahŕňajú homodimerizáciu HER2 alebo heterodimerizáciu HER2 s inými členmi EGFR rodiny. HER2 signálna dráha je implikovaná, okrem iného, v bunkovej proliferácii, v bunkovom prežívaní a diferenciácii (priame a nepriame vplyvy HER2 na MAPK a PI3K signalizáciu), a je preto považovaná za hlavný faktor rozvoja a progresie rakovinového ochorenia v HER2+ podskupine BC.

## Cieľová populácia (A0007, A0023)[6,7]

### Epidemiológia BC na Slovensku

BC je vo svete, ako aj na Slovensku, najčastejším nádorovým ochorením žien. Podľa dát NCZI Národný onkologický register Slovenskej republiky na rok 2022 odhaduje 3705 nových pacientov s diagnózou zhubného nádoru prsníka C50. Medzi 3705 pacientami je 28 mužov a 3677 žien [Tabuľka 2: Odhadovaná incidencia diagnózy C50 na Slovensku v roku 2022 []]. Posledná publikovaná ročenka o incidencii nádorových ochorení na Slovensku je z roku 2012. Na porovnanie, v roku 2012 bolo diagnostikovaných 2966 pacientov (32 mužov, 2934 žien), pričom 27,4% z nich bolo diagnostikovaných v III. alebo IV. štádiu [Tabuľka 3: Klinické štádiá diagnózy C50 u mužov a žien na Slovensku v roku 2012 []]. Na diagnózu C50 v roku 2012 zomrelo 836 pacientov [

Tabuľka 4: Počet registrovaných úmrtí a miery úmrtnosti u žien a mužov na diagnózu C50 na Slovensku v roku 2012 [9].

Tabuľka 2: Odhadovaná incidencia diagnózy C50 na Slovensku v roku 2022 [8].

| Odhadovaná incidencia diagnózy C50 na Slovensku pre rok 2022 (stav spracovania k 06/2022). |       |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|
| Incidencia                                                                                 | Ženy  | Muži |
| Absolútna incidencia                                                                       | 3677  | 28   |
| Hrubá incidencia (crude rate)                                                              | 130,5 | 1,0  |
| Štandardizovaná incidencia (ASR world)                                                     | 64,8  | 0,6  |
| Štandardizovaná incidencia (ASR European old)                                              | 90,8  | 0,8  |
| Štandardizovaná incidencia (ASR European new)                                              | 124,5 | 1,2  |

Tabuľka 3: Klinické štádiá diagnózy C50 u mužov a žien na Slovensku v roku 2012 [9].

| Klinické štádiá diagnózy C50 u mužov a žien na Slovensku v roku 2012 . |           |      |            |      |             |      |            |     |         |     |       |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|------|------------|------|-------------|------|------------|-----|---------|-----|-------|
| Diagnóza                                                               | Štádium I |      | Štádium II |      | Štádium III |      | Štádium IV |     | Neznáme |     | Spolu |
| MKCH-10: C50                                                           | počet     | %    | počet      | %    | počet       | %    | počet      | %   | počet   | %   | počet |
| Muži                                                                   | 8         | 25,0 | 14         | 43,8 | 9           | 28,1 | 1          | 3,1 | 0       | 0,0 | 32    |
| Ženy                                                                   | 1087      | 37,1 | 994        | 33,9 | 546         | 18,6 | 256        | 8,7 | 51      | 1,7 | 2934  |

Tabuľka 4: Počet registrovaných úmrtí a miery úmrtnosti u žien a mužov na diagnózu C50 na Slovensku v roku 2012 [9]

| Počet registrovaných úmrtí a miery úmrtnosti u žien a mužov na diagnózu C50 na Slovensku v roku 2012. (CDR Crude death rate = Hrubá miera úmrtnosti; ASMR Age standardised mortality rate adjusted to the world standard population = Štandardizovaná miera úmrtnosti na svetovú populáciu.) |                     |          |               |      |                     |          |               |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------|---------------|------|---------------------|----------|---------------|------|
| Príčina smrti                                                                                                                                                                                                                                                                                | Muži                |          |               |      | Ženy                |          |               |      |
| MKCH-10                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Počet               |          | Úmrtnosť      |      | Počet               |          | Úmrtnosť      |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Absolútny počet (n) | Percento | CDR           | ASMR | Absolútny počet (n) | Percento | CDR           | ASMR |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                     |          | (n) / 100 000 |      |                     |          | (n) / 100 000 |      |
| C50                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 10                  | 0,1      | 0,4           | 0,2  | 826                 | 16,0     | 29,8          | 15,3 |

Na Slovensku má nárok na bezplatné preventívne mamografické vyšetrenie každá žena vo veku 40 – 69 rokov raz za dva roky (súčasť preventívnej gynekologickej prehliadky), pričom ženám so zvýšeným rizikom rakoviny prsníka sa odporúča absolvovať mamografiu každý rok. Účasť na mamografických skríningoch na Slovensku je jedna z najnižších v Európskej únii (EÚ). V roku 2017 menej než jedna tretina žien vo vekovej skupine 50-69 rokov absolvovala v posledných dvoch rokoch mamografické vyšetrenie. Miera 5-ročného prežívania pri diagnóze rakoviny prsníka je na Slovensku 76% v porovnaní s 83% EÚ26 (roky 2010-2014). V roku 2018 mali ženy na Slovensku najvyššiu štandardizovanú mieru úmrtnosti na rakovinu prsníka (39,4 na 100 000 obyvateľov) spomedzi žien krajín EÚ.

V septembri 2019 spustilo Ministertvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) nové skríningové programy onkologických ochorení, vrátane mamografického skríningu rakoviny prsníka pre ženy vo veku 50–69 rokov. V období september 2019 – jún 2020 bolo vyšetrených 34 842 účastníčok mamografického skríningu, čo je 9,6% žien z cieľovej vekovej populácie 50-69 rokov s ohľadom na počet obyvateľov Slovenska ku 31.12.2019 a pri zohľadnení dvojročného skríningového. Odporúčanie EÚ je dosiahnuť účasť 70-75 % žien na mamografickom skríningu, pri ktorom sa predpokladá zníženie úmrtnosti o 30-35%.

#### **Predpokladaný počet pacientov s HER2+ pokročilým karcinómom prsníka v 3+ línii liečby na Slovensku**

Držiteľ registrácie (ďalej len DR) požaduje úhradu pre dospelých pacientov s HER2+, laBC, alebo mBC, ktorí už absolvovali aspoň dva predchádzajúce anti-HER2 liečebné režimy. Podľa neverejnej analýzy InovaHealth s.r.o. z novembra 2020 („Analýza lokálnych dát o manažmente a nákladoch na zdravotnú starostlivosť o dospelých pacientov s HER2+ karcinómom prsníka na Slovensku.“), ktorú dodal DR, 79 slovenských pacientov s HER2+ mBC začalo v roku 2019 liečbu v 3+ línii a 64% z týchto pacientov má byť liečených lapatinibom (ďalej len LAP) v kombinácii s capecitabínom (ďalej len CAP). DR udáva LAP ako štandard liečby HER2+ pokročilého BC v 3+ línii v slovenskej klinickej praxi a veľkosť cieľovej populácie pacientov s HER2+ BC v 3. línii liečby preto modeluje na jeho základe.

Podľa NCZI počet C50 diagnóz v roku 2020, na liečbu ktorých bol predpísaný LAP, bol 53. Toto číslo nereflektuje počet pacientov, keďže jeden pacient môže mať viacero C50 diagnóz. Na presné určenie počtu pacientov s C50 diagnózami boli na základe zákona č. 211/2000 Z.z. o slobodnom prístupe k informáciám DR oslovené zdravotné poisťovne Dôvera, Union a Všeobecná zdravotná poisťovňa (ďalej len VŠZP). Podľa zdravotných poisťovní počet jedinečných pacientov s diagnózou C50 užívajúcich LAP v plávajúcom roku Q4/2020 až Q3/2021 bol 51 (VŠZP 38, Dôvera 9, Union 4). Dáta boli očistené podľa rodného čísla pacienta, no nereflektujú líniu liečby.

Podľa modelu DR, ak 51 pacientov na LAP predstavuje 64% pacientov s HER2+ mBC v 3. línii liečby, potom celkový počet pacientov s HER2+ mBC v 3. línii liečby je 80 (51/0,64). Keďže LAP je indikovaný na liečbu HER2+, laBC, alebo mBC v 2+

línii, odhadovaný počet slovenských pacientov s HER2+ mBC v 3+ línii liečby bude menší ako 80. Mozgové metastázy sa vyvinú u 10-15% pacientov s mBC.

Klinický odborník A odhaduje počet pacientov vhodných na liečbu na okolo 100. Klinický odborník B nevie odhadnúť počet vhodných pacientov.

### 3.1.2. Charakteristika ochorenia

#### Rizikové faktory ochorenia (A0003)[10,11]

Medzi rizikové faktory BC sa radia:

- Vek: Pravdepodobnosť rozvoja BC v USA medzi rokmi 2013 a 2015 bola [12]:
  - od narodenia do veku 49 rokov – 2,1 % (1 z 49 žien)
  - od 50 roku do 59 roku – 2,4 % (1 z 42 žien)
  - od 60 roku do 69 roku – 3,5 % (1 z 28 žien)
  - od 70 roku – 7,0 % (1 z 14 žien)
  - od narodenia do smrti – 12,9 % (1 z 8 žien)
- Pohlavie: Objavuje sa 100-krát častejšie u žien, ako u mužov [12].
- Rodinná anamnéza: pacientky s príbuzným prvého stupňa s BC majú dvojnásobné riziko pre BC [13].
- Vysoká postava [14].
- Benígne ochorenie prsníku.
- Denzné tkanivo prsníku.
- Reprodukčné faktory: skoré menarché, alebo neskorá menopauza, prvé tehotenstvo v neskoršom veku (> 35 rokov), nulliparia a absencia kojenia.
- Vyššia hladina endogénnych estrogénov a hormonálna terapia u pacientiek so zachovanou maternicou.
- Obezita u žien po menopauze.
- Alkohol a fajčenie.

Medzi protektívne faktory BC sa považujú:

- Nízko-tučná diéta u žien po menopauze.
- Zníženie hmotnosti u žien po menopauze.
- Kojenie.
- Fyzická aktivita.

Špecifické rizikové faktory pre BC, ktorý je HER2+, nie sú známe. 15% až 20% z diagnostikovaných prípadov BC je HER2+. Vieme, že HER2+ BC nie je dedičný a vo vyššej miere sa vyskytuje u mladších žien.

#### Prirodzený priebeh ochorenia (A0004)[15,16,17]

V ranej fáze je BC vyliečiteľné ochorenie a prognóza je najlepšia. Pre skorý záchyt BC, a tak zníženie úmrtnosti, sú pravidelné samo vyšetrenia prsníkov, preventívne prehliadky a skriningové mamografické vyšetrenia kľúčové. Takmer všetky ženy diagnostikované s BC v I. alebo II. štádiu v Británii prežívajú 5 a viac rokov po diagnóze (98%, respektíve 90% pacientiek). Pri diagnóze v III. štádiu toto číslo klesá na 70% a iba 25% žien prežije 5 a viac rokov, ak je ich ochorenie diagnostikované v IV. metastatickom štádiu. Kým laBC je potenciálne vyliečiteľný pri dosiahnutí lokálnej kontroly nad ochorením, mBC je aktuálne nevyliečiteľné ochorenie. Existujúca nekuratívna liečba sa zameriava na zvýšenie kvality života do progresie ochorenia, oddialenie samotnej progresie a predĺženie celkového prežívania.

HER2+ karcinómy majú jedinečné biologické a klinické charakteristiky. Väčšina HER2+ karcinómov je duktálneho typu a 2. alebo 3. stupňa v Nottinghamskej klasifikácii. Mnohé HER2+ nádory demonštrujú apokrinnú diferenciáciu. HER2+ BC sú agresívne: rastú rýchlo, recidivujú skôr, metastázujú s väčšou pravdepodobnosťou a majú horšiu klinickú prognózu než BC, ktoré sú HER2-negatívne (HER2-). Percentuálne zastúpenie HER2+ BC je vyššie u mladších žien než u starších pacientiek. BC najčastejšie metastázuje do kostí, pľúc, mozgu a pečene. Metastázy v uzlinách blízko pri prsníku sú v prípade HER2+ BC bežné. Odhaduje sa, že u 10-15 % pacientov s metastatickým karcinómom prsníka sa vyvinú mozgové metastázy. Kým laBC je potenciálne vyliečiteľný pri dosiahnutí lokálnej kontroly nad ochorením, mBC je

aktuálne nevyliciteľné ochorenie. Existujúca nekuratívna liečba sa 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 (liečba relapsu a metastatickej fázy ochorenia). Vývoj HER2 cielených terapií (anti-HER2 terapie) na báze HER2 inhibície trastuzumab (ďalej len TRA), pertuzumab(ďalej len PER), ado trastuzumab emtansine (ďalej len T-DM1), LAP a neratinib viedol k zvýšenému prežívaniu pacientov, vrátane pacientov v metastatickej fáze ochorenia. HER2 cielené terapie sú preto odporúčaným liečebným štandardom pri HER2+ BC.

Podľa anglickej patientskej organizácie „Breast cancer now“ pacienti vedia, že ich ochorenie je nevyliciteľné a smeruje ku smrti. Toto vedomie sa nesie celým ich životom.

## **Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200)[5]**

Symptómy BC sú:

- Hrčka v prsníku.
- 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 prsníka.

BC je lokálne pokročilý (štádium IIB-III), ak sa rozšíril z prsníka do okolitého tkaniva alebo do lymfatických uzlín. Podľa miery rozšírenia môže byť operovateľný alebo neoperovateľný. V metastatickej fáze ochorenia (štádium IV) sa rakovina rozšíri do ostatných častí tela, pričom BC najčastejšie metastázuje do kostí, pľúc, mozgu a pečene. Pridružené symptómy metastatického ochorenia prsníka tak v dôsledku progredujúceho ochorenia a metastáz zahŕňajú:

- Bolesť chrbta, kostí a kĺbov, ktoré neustupujú.
- Problémy s močením (inkontinencia alebo neschopnosť vymočiť sa).
- Neustály suchý kašeľ.
- Dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním.
- Bolesť na hrudi.
- Strata chuti do jedla a chudnutie.
- Nadúvanie, bolesť alebo citlivosť brucha.
- Žltacka (žltkastá farba pokožky a očných bielok).
- Silné bolesti hlavy.
- Problémy so zrakom (rozmazané videnie, dvojité videnie, strata zraku).
- Neurologické poruchy (záchvaty, pocit zmätenia, strata rovnováhy).



Podľa anglickej patientskej organizácie Breast cancer now sa symptómy výrazne líšia podľa umiestnenia metastáz. V mozgu spôsobujú epileptické záchvaty, nauzeu, zvracanie a ochrnutia. V kostiach spôsobujú bolesť a v pľúcach dušnosť a bolesť.

### **3.1.3. Cesta pacienta**

#### **Diagnostika ochorenia (A0024) [5,18,4]**

##### **Úvod**

Diagnostika BC zahŕňa klinické vyšetrenie, zobrazovacie vyšetrenia, biopsiu suspektného nádoru (prípadne lymfatickej uzliny) a laboratórne vyšetrenia (histologické a genetické).

##### **Klinické vyšetrenie**

Počas klinického vyšetrenia lekár odoberie anamnézu a vyšetrí prsníky a lymfatické uzliny. V prípade podozrivého nálezu lekár odporučí zobrazovacie vyšetrenie.

##### **Zobrazovacie vyšetrenia**

Zobrazovacie vyšetrenia prsníkov predstavujú mamografia (ďalej len MMG), ultrasonografia (ďalej len USG) a magnetická rezonancia (ďalej len MR). MMG je nízko-dávkové RTG vyšetrenie, ktoré je schopné zachytiť väčšinu malígnych zmien prsníka, vrátane včasných štádií. MMG pre účely diagnostiky je detailnejšia a trvá dlhšie než preventívna alebo skríningová mamografia. USG lekár vyšetrí prsníky a lymfatické uzliny v pazuche. USG umožňuje zistiť či je prítomná hrčka tvorená solídnym tkanivom alebo je to cysta s tekutým obsahom. USG však nemusí byť schopné odlíšiť tuhé a tekutinou vyplnené ložisko, a to obzvlášť v prípadoch, ak je ložisko (hrčka) drobné alebo uložené hlboko. MMG vyšetrenie je menej efektívne u žien s hustým prsným tkanivom a u týchto žien by malo byť doplnené USG. MR nie je súčasťou bežného vyšetrenia a býva použitá v špecifických prípadoch, napríklad, ak výsledky MMG a USG vyšetrenia nie sú konkluzívne. Pozitívne alebo podozrivé MMG a USG nálezy sú indikované na biopsiu.

##### **Biopsia**

Analýza biopstickej vzorky je jediný diagnostický test, ktorým je možné definitívne potvrdiť diagnózu rakoviny prsníka. Ak je po klinických a zobrazovacích vyšetreniach podozrenie na BC, z potenciálneho nádoru sa odoberie biopsia predtým než sa začne plánovať akákoľvek liečba. Biopsia sa odoberá ihlou, zvyčajne pod navigáciou ultrazvukom, aby bolo isté, že sa vykonala zo správneho miesta v prsníku. Pri pozitívnom náleze sa taktiež môže vykonať biopsia sentinelovej lymfatickej uzliny, ktorá sa vyšetrí na prítomnosť rakovinových buniek, aby sa potvrdila alebo vylúčila prítomnosť metastáz v lymfatických uzlinách pred začatím liečby.

##### **Laboratórne vyšetrenia**

Biopstické vzorky potenciálneho nádoru a lymfatickej uzliny sa analyzujú laboratórne za pomoci svetelnej mikroskopie. V prípade pozitívneho nálezu sa pokračuje v identifikácii typu a štádia rakoviny.

HER2 status (pozitívny/negatívny) sa určuje imunohistochemicky a/alebo fluorescenčnou in situ hybridizáciou (FISH). Kým imunohistochemia umožňuje detegovať zvýšené hladiny HER2 proteínov, fluorescenčná in situ hybridizácia deteguje HER2 gén a umožňuje zhodnotiť stav HER2 génovej amplifikácie. Určenie HER2 statusu je kľúčové pre indikáciu HER2-cielenej terapie. Napríklad, k liečbe TRA alebo LAP sú na Slovensku indikovaní iba pacienti, ktorí sú imunohistochemicky silne pozitívni (3+) a/alebo FISH pozitívni. Pri hodnotení imunohistochemie sa používa skóre založené na membránovej HER2 pozitivite (0 až 3+), pričom stupne 0 a 1+ sa považujú za negatívny výsledok, výsledok 2+ je slabo (hranične) pozitívny a musí byť doplnený FISH vyšetrením. Výsledok 3+ je silne (jednoznačne) pozitívny.

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

Podľa klinického odborníka A pacienti v tretej línii sú už v dispenzári onkológa. Podľa klinického odborníka B je diagnostika BC štandardizovaná vrátane testu HER2.

**Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025)[5,17]**

V prvej línii liečby laBC a mBC sa najčastejšie používa kombinácia TRA + PER + chemoterapia taxánom (docetaxel alebo paclitaxel). Podľa uváženia lekára je možné zvoliť aj iný prístup v terapii. Po zlyhaní prvej línie sú pacienti liečení najčastejšie T-DM1. Liečba v ďalších vyšších líniiach môže pozostávať z TRA + CAP, LAP + CAP, alebo TRA v kombinácii s inou chemoterapiou.

### 3.2. Opis a technické vlastnosti technológie

| Opis a technické vlastnosti technológie (TEC) |                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Element ID                                    | Výskumná otázka                                                                                                                                                                   |
| B0001                                         | Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?                                                                                                                                 |
| 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?                                                                                                     |
| 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?                                                                                                                           |
| A0021                                         | Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike?<br>Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku? |

#### 3.2.1. Vlastnosti technológie

##### Predmetná technológia a komparátory (B0001) [19, 20, 21]

Liečivo tukatinib (ďalej len TUC) je reverzibilný, silný a selektívny tyrozínkinázový inhibítor HER2 (z angl. Human epidermal growth factor receptor 2). Má inhibovať signalizáciu a proliferáciu nádorových buniek riadených HER2 a teda inhibovať rast nádoru. Liečivo TRA je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka typu IgG1 proti HER2. Tým má podobne, ako TUC inhibovať signalizáciu a proliferáciu nádorových buniek riadených HER2 a teda inhibovať rast nádoru. Liečivo CAP je prekursor 5-fluórouracylu (ďalej len 5-FU), ktorý inhibuje syntézu RNA a DNA, čo má viesť k nevyváženému rastu nádorových buniek a ich následnému odumretiu.

Za komparátora je považovaná liečba v 3. a vyššej línii liečby HER2+ laBC, alebo mBC. V tejto indikácii sa podľa DR na Slovensku používa najčastejšie kombinácia LAP s CAP. Anglická agentúra NICE označila za relevantným komparátorom CAP, vinorelbín a eribulín.

Podľa klinického odborníka A sa v tejto indikácii štandardne podáva LAP +/- CAP, alebo LAP+TRA, alebo TRA + chemoterapia. Podľa klinického odborníka B sa v tejto indikácii podáva T-DM1, alebo LAP+CAP.

Vzhľadom k dostupným informáciám sa dá za najrelevantnejšieho komparátora považovať LAP+CAP.

##### Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [19, 22]

TUC sa podáva ako perorálna tableta v dávke 300 mg (dve 150 mg tablety) 2x denne. TRA sa podáva intravenózne v dávke 6mg/kg každých 21 dní, prvá dávka je 8mg/kg. Alternatívou pre podávanie TRA je aj subkutánne podanie v dávke 600 mg každých 21 dní. CAP sa podáva ako perorálna tableta v dávke 1000 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela 2x denne prvých 14 dní každého 1 dňového cyklu do 30 minút po jedle.

LAP sa podáva ako perorálna tableta v dávke 1250 mg (päť 250 mg tabliet) 1x denne.

Podľa klinického odborníka A sa liečba podáva ambulantne na onkologických pracoviskách SR.

##### Predpokladaný prínos technológie (B0002)

Kombinácia TUC + TRA + CAP (ďalej len TUC-C) má spomaľovať rast nádoru. Má viac, ako jeho komparátor oddaľovať progresiu nádoru a má viac, ako komparátor predlžovať celkovú dĺžku života pacientov.

### **Registrácia technológie (A0020) [23, 24]**

Liek Tukysa s liečivom TUC bol registrovaný v Európskej liekovej agentúre (EMA, z angl. european medicine agency) pod číslom EMEA/H/C/005263 dňa 11. 2. 2021. Je indikovaný v kombinácii s TRA a CAP na liečbu dospelých pacientov s HER2+, lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka, ktorí dostali aspoň 2 predchádzajúce anti-HER2 liečebné režimy.

### **Navrhovaná indikácia (A0001)**

Hradená liečba je indikovaná v kombinácii s TRA a CAP na liečbu dospelých pacientov s HER2+ laBC alebo mBC, ktorí dostali aspoň 2 predchádzajúce anti-HER2 liečebné režimy. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Navrhovaná indikácia je plne v súlade s registráciou v EMA. Oproti klinickým štúdiám a oproti registrácii v FDA chýba zúženie laBC na neoperovateľný laBC.

Podľa klinického odborníka A by mal byť liek indikovaný pro zlyhaní predchádzajúcej anti-HER2 liečby.

### **Navrhovaná indikácia a úhrada (A0021) [25, 26]**

Navrhovaná úhrada pre liek Tukysa 84x150 mg TBL je 7 298,85 € za balenie. Úhrada TUC za priemerného pacienta užívajúceho TUC podľa štúdie HER2CLIMB má byť 65 240 €.

TUC je hradený v Anglicku so zľavou, ktorá nie je verejná. TUC nie je hradený v ČR, DR podal žiadosť o kategorizáciu, proces hodnotenia prebieha.

## 4. Hodnotenie klinického prínosu

| Klinická účinnosť (EFF) |                                                                                                                          |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 (SAF)        |                                                                                                                          |
| 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. Sumár hodnotenia klinického prínosu

Neexistuje relevantné priame porovnanie TUC-C s relevantným komparátorom, ktorým je LAP+CAP. Predložená sieťová metaanalýza (ďalej len NMA, z angl. network meta-analysis) s vysokou mierou neistoty vzhľadom na rôznorodosť zahrnutých štúdií poukazuje na lepší efekt TUC-C v porovnaní so všetkými komparátormi v predloženej NMA vrátane u nás najrelevantnejšieho LAP+CAP v najrelevantnejších ukazovateľoch v celkovom prežívaní (z angl. overall survival, OS), v prežívaní do progresie (z angl. progression-free survival, PFS) a v miere objektívnej odpovede (z angl. objective response rate, ORR)[30]. Neexistujú dáta o kvalite života so zameraním na onkologické ochorenia. V ukazovateľoch bezpečnosti existujú jedine naivné porovnania, z ktorých nevyplyva jednoznačný významný rozdiel v bezpečnosti.

### 4.2. Klinická účinnosť

#### 4.2.1. Hodnotené ukazovatele [27]

PFS je čas od zaradenia pacienta do štúdie do progresie ochorenia. Progresia ochorenia je definovaná pomocou rádiologických kritérií RECIST 1.1 (response evaluation criteria in solid tumors, kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch). Za progresiu ochorenia je považované zväčšenie veľkosti súčtu meraných lézií o 20%, najmenej o 5mm oproti najmenej hodnote v priebehu liečby hodnotenou intervenciou.

OS je čas od zaradenia pacienta do štúdie po jeho smrť z akejkoľvek príčiny.

ORR je podiel pacientov, ktorí dosiahli v období sledovania kompletnú, alebo čiastočnú remisiu ochorenia.

#### 4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie [28,29,30]

##### Opis štúdií

Štúdia HER2CLIMB (NCT02614794) je multicentrická dvojito zaslepená kontrolovaná štúdia fázy II. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na TUC+CAP+TRA (n=410, ďalej len TUC-C, TUC kombinácia), alebo na PLA+CAP+TRA (n=202, ďalej len PLA-C, PLA kombinácia). Primárnym ukazovateľom bolo PFS. Štúdia prebieha v 176 centrách hlavne v USA a Európe. Štúdie sa nezúčastnilo žiadne centrum zo Slovenska. Ukončenie štúdie bolo odhadnuté na 31.5. 2022.

Na preukázanie účinnosti v porovnaní so štandardom liečby na slovensku DR predložil NMA z 5. marca 2021 pripravená spoločnosťou RTI Health Solution. Táto bola neskôr publikovaná, ako DeBusk et al. [30]. NMA zahŕňa 12 randomizovaných kontrolovaných štúdií na pacientoch s HER2+ neresekovateľným laBC alebo s mBC, ktorí boli liečení TRA, teda boli v 2. a vyššej línii liečby. Je použitý model fixného efektu (z angl. fixed effect model, FEM). Porovnávali sa ukazovatele PFS, OS a najlepšia miera odpovede.

##### Opis populácie [28]

Do štúdie HER2CLIMB boli zahrnutí pacienti s HER2+ karcinómom prsníka v neoperovateľnom, lokálne pokročilom štádiu a v metastázujúcom štádiu, u ktorých došlo ku progresii ochorenia po predchádzajúcej systémovej liečbe zahŕňajúcej PER, TRA a T-DM1. Pacienti boli vo veku  $\geq 18$  rokov, vo výkonnostnom stave podľa ECOG [31] 0, alebo 1 a podľa názoru investigátora mali očakávanú dĺžku života minimálne 6 mesiacov.

#### 4.2.3. Výsledky [29, 30]

##### Mortalita (D0001)

Medián OS všetkých pacientov v štúdii HER2CLIMB bol pri TUC-C 21,9 mesiacov (CI 18,3 – 31,0) a pri PLA-C 17,4 mesiacov (CI 13,6 – 19,9). Pomer rizík (z angl. hazard ratio, HR) bolo 0,66 (CI 0,5-0,88, p=0,005). Mediánový pacient s TUC-C má predĺžený život oproti PLA-C o 4,5 mesiaca.

Podľa NMA DeBusk et al. je HR v OS TUC-C v porovnaní s LAP+CAP 0,59 (CI 0,42 – 0,84).

##### Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Medián PFS pri TUC-C pri prvých 480 pacientoch zaradených do štúdie HER2CLIMB bol pri TUC-C 7,8 mesiacov (CI 7,53 – 9,6) a pri PLA-C 5,6 mesiacov (CI 4,2 – 7,1). HR bolo 0,54 (CI 0,42 – 0,71). Mediánový pacient s TUC-C bude mať život bez progresie ochorenia predĺžený oproti PLA-C o 2,2 mesiaca. ORR dosiahlo 40,7% (CI 34,8 - 46,7) pacientov s TUC-C a 23,4% (CI 16,6 - 31,3) pacientov s PLA-C.

Podľa predloženej NMA je HR v PFS TUC-C v porovnaní s LAP+CAP 0,56 (CI 0,40 – 0,76) a HR v ORR TUC-C v porovnaní s LAP+CAP 0,43 (CI 0,01 – 0,84)

##### Kvalita života (D0012, D0013)

V štúdii HER2CLIMB, ani v NMA DeBusk et al. nebola kvalita života zahrnutá medzi ukazovatele.

### 4.3. Bezpečnosť

#### 4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Nežiadúce účinky stupňa 3, 4 a 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

#### 4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

##### Opis štúdií [29, 32]

Štúdia HER2CLIMB (NCT02614794) je popisovaná v stati 4.2.2.

Štúdia CEREBEL (NCT00820222) je multicentrická dvojito zaslepená kontrolovaná štúdia fázy III. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na LAP+CAP (n=271), alebo na TRA+CAP (n=269). Štúdia prebiehala v 164 centrách hlavne v USA a Európe. Štúdie sa nezúčastnilo žiadne centrum zo Slovenska. Údaje zo štúdie boli naposledy aktualizované 2.4.2019. Štúdia CEREBEL bola zvolená ako najvhodnejšia ku extrakcii bezpečnostných dát, nakoľko porovnáva relevantného komparátora LAP+CAP s tým istým

komparátorom (PLA-C), ako TUC-C v štúdii HER2CLIMB.

##### Opis populácie [32]

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie HER2CLIMB sú popísané v časti 4.2.2

Do štúdie CEREBEL boli zahrnutí pacienti s HER2+ karcinómom prsníka v metastázujúcom štádiu po predchádzajúcej liečbe taxánmi a antracyklínmi. Chemoterapie, TRA, endokrinné terapie a rádioterapia boli povolené. Pacienti boli vo veku  $\geq 18$  rokov, vo výkonnostnom stave podľa ECOG [33] 0, 1, alebo 2 a boli vylúčení, ak bol dôkaz o prítomnosti mozgových metastáz. Pacienti boli vylúčení, ak mali predchádzajúcu HER2 cielenú liečbu inú ako TRA.

#### 4.3.3. Výsledky

##### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Porovnanie výskytu smrti, závažných nežiadúcich účinkov (z angl. serious adverse events, SAEs) a iných nežiadúcich účinkov ako SAEs (non -SAEs) zo štúdií HER2CLIMB a CEREBEL pre TUC-C, PLA-C a LAP+CAP v Tabuľka 5: Naivné porovnanie bezpečnosti TUC-C a LAP+CAP cez komparátor PLA-C.

Tabuľka 5: Naivné porovnanie bezpečnosti TUC-C a LAP+CAP cez komparátor PLA-C.

|                                         | TUC-C (HER2CLIMB) | PLA-C (HER2CLIMB) | PLA-C (CEREBEL)  | LAP+CAP(CEREBEL) |
|-----------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Smrť                                    | 130/410 (31.71%)  | 85/202 (42.08%)   | 3/267 (1.12%)    | 12/270 (4.44%)   |
| SAEs                                    | 104/404 (25.74%)  | 53/197 (26.90%)   | 51/267 (19.10%)  | 41/270 (15.19%)  |
| Non-SAEs                                | 400/404 (99.01%)  | 190/197 (96.45%)  | 236/267 (88.39%) | 241/270 (89.26%) |
| Nežiadúce účinky s frekvenciou nad 20 % |                   |                   |                  |                  |
| Hnačka                                  | 325/404 (80.45%)  | 105/197 (53.30%)  | 107/267 (40.07%) | 125/270 (46.30%) |
| Nevoľnosť                               | 236/404 (58.42%)  | 85/197 (43.15%)   | 50/267 (18.73%)  | 82/270 (30.37%)  |

|                                                |                  |                  |                  |                  |
|------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Zvracanie                                      | 144/404 (35.64%) | 48/197 (24.37%)  | 27/267 (10.11%)  | 35/270 (12.96%)  |
| Stomatitída                                    | 103/404 (25.50%) | 28/197 (14.21%)  | 23/267 (8.61%)   | 16/270 (5.93%)   |
| Únava                                          | 181/404 (44.80%) | 85/197 (43.15%)  | 33/267 (12.36%)  | 26/270 (9.63%)   |
| Zvýšenie AST (aspartát aminotransferázy)       | 86/404 (21.29%)  | 22/197 (11.17%)  | 30/267 (11.24%)  | 33/270 (12.22%)  |
| Zvýšenie ALT (alanín aminotransferázy)         | 81/404 (20.05%)  | 13/197 (6.60%)   | 35/267 (13.11%)  | 34/270 (12.59%)  |
| Zníženie chuti do jedla                        | 100/404 (24.75%) | 39/197 (19.80%)  | 21/267 (7.87%)   | 28/270 (10.37%)  |
| Bolesť hlavy                                   | 86/404 (21.29%)  | 38/197 (19.29%)  | 17/267 (6.37%)   | 15/270 (5.56%)   |
| Syndróm palmárno - plantárnej erytrodyzestézie | 256/404 (63.37%) | 104/197 (52.79%) | 160/267 (59.93%) | 142/270 (52.59%) |
| Vyrážka                                        | 27/404 (6.68%)   | 10/197 (5.08%)   | 21/267 (7.87%)   | 66/270 (24.44%)  |

### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

Terapeutický režim TUS-C obsahuje perorálne denne podávané liečivá TUC a CAP a 1x za 21 dní intravenózne podávaný TRA v prostredí spravidla infúzneho stacionára. Terapeutický režim komparátora LAP a CAP je čisto perorálna terapia. TUC-C zo sebou nesie vyššie riziká v spojení s intravenóznym podávaním. Obidve kombinácie sú rizikové z hľadiska potenciálnych chýb v dennom užívaní tabliet v domácom prostredí, obzvlášť v kombinácii s nežiadúcimi účinkami, ako sú nevoľnosť a zvracanie.



## 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

### 4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečba TUC-C je na základe dát predložených na stanovenie účinnosti (NMA DeBusk et al. [30]) štatisticky signifikantne účinnejšia v porovnaní s relevantným komparátorom LAP+CAP.

DR nepredložil priame, ani nepriame porovnanie v bezpečnosti, ktoré zachováva randomizáciu. NIHO neidentifikoval žiadne porovnanie v oblasti bezpečnosti zachovávajúce randomizáciu. DR vo farmakoekonomickom rozbere používa dáta o bezpečnosti komparátora LAP+CAP zo štúdie LAP+CAP vs. T-DM1 (štúdia EMILIA) s odôvodnením, že to bola pre LAP+CAP najdôležitejšia štúdia. V prípade takéhoto použitia dát a naivného porovnania je podľa NIHO vhodnejšie použiť dáta o bezpečnosti zo štúdie LAP+CAP vs. PLA-C (štúdia CEREBEL), nakoľko v štúdii CEREBEL aj HER2CLIMB bol použitý ten istý komparátor PLA-C. Na základe tohto porovnania sa zdá vyššia frekvencia SAEs pri TUC-C, než pri LAP+CAP. Frekvencia non-SAEs sa zdá porovnateľná. Počet úmrtí sa na základe rozdielného dizajnu štúdie nedá porovnať.

Anglický NICE [25] zverejnil hodnotenie TUC-C dňa 27.4.2022. NICE hodnotil účinnosť na základe tej istej NMA DeBusk et al., ako predložil DR na Slovensku. NICE považuje vo svojom kontexte za relevantných komparátorov CAP, vinorelbin a eribulín. Výsledky z predloženej NMA DeBusk et al. považuje za neisté z dôvodu veľkej heterogenity naprieč zahrnutými štúdiami.

Český SÚKL TUC-C aktuálne hodnotí.

### 4.4.2. Validita klinických dát

#### Interná validita [30, 34]

Anglický NICE považuje riziko bias v štúdii HER2CLIMB za nízke. Agentúra NICE hodnotí, že NMA DeBusk et al. zahrnuje všetky relevantné štúdie, ktoré tvoria prepojenú sieť a nie je náznak selektívneho reportovania ukazovateľov, alebo zahrnutia štúdií s nízkou kvalitou. Hodnovernosť NMA DeBusk et al. znižuje prítomnosť modifikátorov efektu terapie, ako bol počet pacientov s metastázami mozgu - táto skutočnosť nebola identifikovaná a zohľadnená v samotnom porovnaní efektov. NICE poukazuje na vysokú heterogenitu zahrnutých štúdií.

NMA DeBusk et al. zachováva randomizáciu. Nie je dostatok štúdií, aby sa vytvárali uzavreté slučky, teda aby bolo možné overiť hodnovernosť NMA DeBusk et al. porovnaním výsledku priameho a nepriameho porovnania. Autori NMA DeBusk et al. sa nepokúsili adresovať nekonzistentnosť naprieč štúdiami a prítomnosť modifikátorov efektu liečby. Bol použitý FEM s odôvodnením, že je vhodnejší pri menších sieťach. NICE preferoval v tomto prípade model náhodného efektu (z angl. random effect model, REM), ale akceptoval aj FEM. Nebola vykonaná analýza podskupín naprieč známej heterogenite štúdií.

NMA DeBusk et al. obsahuje jasne graficky spracovanú sieť štúdií s označením štúdií, ktoré definujú jednotlivé vzťahy v sieti. Sú reportované výsledky jednotlivých zahrnutých štúdií. Všetky intervencie majú reportované výsledky vo vzťahu k sebe navzájom. Je vytvorená hierarchia na základe výsledkov. Nie je reportovaný vplyv dôležitých charakteristík pacientov na výsledky. Interpretácia sa zdá vyvážená a jasná.

Sponzorom NMA DeBusk et al. je firma Seagen Inc., čo predstavuje konflikt záujmov. Validita NMA DeBusk et al. je zhodnotená v tabuľke 4.2 NMA DeBusk et al. má metodologické nedokonalosti a jej výsledky zo sebou nesú vysokú mieru neistoty.

#### Externá validita [34]

##### HER2CLIMB

Populácia v štúdii zodpovedá do značnej miery populácii, ktorá je predmetom tejto žiadosti. Podľa agentúry NICE boli pacienti v štúdii v priemere viac pred liečením - mali za sebou viacero líní liečby. Pacienti zahrnutí v štúdii mali vyšší výskyt mozgových metastáz, ako sa odhaduje v populácii v indikácii.

Sledované ukazovatele PFS a predovšetkým OS sú klinicky relevantné, ale chýba ukazovateľ kvality života špecifickejší pre onkologické ochorenia.

Intervencia aj pozícia liečby je totožná v štúdií aj hodnotenej indikácii.

*NMA DeBusk et al.*

Štúdie zahrnuté v NMA DeBusk et al. sledovali liečby neoperovateľného lokálne pokročilého a HER2+ mBC po liečbe aspoň jednou HER2 cieľenou liečbou. Hodnotená populácia je užšia, nakoľko zahŕňa pacientov po minimálne 2 cieľených HER2 liečbach.

Komparátori obsiahnutí v NMA DeBusk et al. nezahŕňajú kombináciu TRA+LAP a TRA+chemoterapia, ktorú označil klinický odborník A za používanú v hodnotenej línii liečby. V NMA DeBusk je však obsiahnutá terapia, ktorú považujeme za najrelevantnejšieho komparátor LAP+CAP. V štúdiách sledované ukazovatele OS a PFS sú štandardnými ukazovateľmi v klinických skúšaniach onkologických liečob. Nie sú indície, ktoré by poukazovali na rozdielny kontext medzi NMA DeBusk et al. a klinickou praxou.

#### **4.4.3. Prebiehajúce štúdie**

Nebola identifikovaná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný. Zníženie miery neistoty ohľadom efektu TUC-C v porovnaní s LAP+CAP by priniesla štúdia s priamym porovnaním týchto dvoch režimov.

#### **4.4.4. Limitácie hodnotenia**

Na identifikáciu potenciálne ďalších dôkazov bol vykonaný nesystematický prehľad literatúry.

## 5. Ekonomické hodnotenie

| Ekonomické hodnotenie (ECO) |                                                                                                                               |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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?                                               |
| G0007                       | Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?                                                         |

### 5.1. Sumár ekonomického hodnotenia

Populácia vhodná na liečbu TUC-C je odhadovaná na menej, ako 108 pacientov ročne a preto liek nemá stanovenú prahovú hodnotu za dodatočné náklady vynaložené z verejného zdravotného poistenia na jednotku zlepšenia zdravotného stavu.

Náklady na liečivá režimom TUC-C sú za prvý rok liečby pacienta 131 291 €, za každý ďalší rok 130 833 €. Dopad na rozpočet je stanovený s vysokou mierou neistoty a potenciálneho rozptylu.

### 5.2. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

N/A

#### 5.2.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

N/A

#### 5.2.3. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

N/A

## 5.3. Hodnotenie dopadu na rozpočet

### 5.3.1. Hodnotenie predloženej analýzy dopadu na rozpočet (G0007)

#### Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR stanovil očakávaný počet pacientov vhodných na liečbu na základe dvoch rozdielnych setov dát. Komerčný prieskum Kováčová et al. [35] a dáta od zdravotných poisťovní.

Prieskum Kováčová et al. je komerčný prieskum vytvorený z prieskumu medzi 13 onkológmi z 12 vybraných onkologických pracovísk. Autori tvrdia, že vybrané onkologické pracoviská sú reprezentatívne pre Slovensko. Prieskum zisťoval okrem iného aj percentuálne zastúpenie používaných terapeutických režimov v populácii pacientov v 3. línii liečby mBC. Kombinácia LAP+CAP na základe prieskumu bola použitá u 64% pacientov v predmetnej populácii. Žiadny ďalší režim nedosiahol viac, ako 20%, čo je prah, nad ktorý považujeme komparátory za relevantné v slovenskom kontexte.

Počet pacientov s karcinómom prsníka liečených LAP bez ohľadu na líniu liečby liečených v období 4Q2020 – 3Q2021 bol na základe dát zo zdravotných poisťovní 51. Podielom počtu pacientov užívajúcich LAP a percentuálneho zastúpenia CAP+LAP v liečbe mBC stanovil DR očakávaný počet pacientov vhodných na liečbu TUC-C na 80 (51/0,64).

Náklady na liečivá režimom TUC-C sú za prvý rok liečby pacienta 131 291 €, za každý ďalší rok 130 833€. Podrobnosti v Tabuľka 6 : Náklady na liečivá režimu TUC-C:.

Tabuľka 6 : Náklady na liečivá režimu TUC-C:

| Náklady                                  | Dávkovanie                                                                                                                                                        | Náklady na 21 dní | Náklady na 28 dní |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| TUKYSA (RDI = 88,5%*)                    | Tukatinib: 300 mg p.o. 2xdenne, Kapecitabín 1000 mg/m <sup>2</sup> 2xdenne 1. až 14. deň á 21 dní; Trastuzumab IV 8 mg/kg 1.cykus, potom 6 mg/kg 2+cykly á 21 dní | 6 459,48 €        | 8 612,64 €        |
| TUKYSA+trastuzumab+kapecitabín (2+cykly) |                                                                                                                                                                   | 7 548,08 €        | 10 064,11 €       |
| TUKYSA+trastuzumab+kapecitabín (1.cykus) |                                                                                                                                                                   | 7 892,41 €        | 10 523,21 €       |
| Komparátor                               |                                                                                                                                                                   |                   |                   |
| Lapatinib + kapecitabín                  | Lapatinib 1 250 mg (5 tbl) 1xdenne; Kapecitabín 1000 mg/m <sup>2</sup> 2xdenne 1. až 14. deň á 21 dní                                                             | 1 493,78 €        | 1 991,70 €        |

DR odhaduje počet pacientov vhodných na liečbu v Tabuľka 7: Počet pacientov vhodných na terapiu a začínajúcich terapiu TUC-C podľa DR.[36]. DR odhaduje dopad na rozpočet v Tabuľka 8: Odhad dopadu na rozpočet podľa DR.

Tabuľka 7: Počet pacientov vhodných na terapiu a začínajúcich terapiu TUC-C podľa DR.

|                                                     | Rok 1* | Rok 2 | Rok 3 | Rok 4 | Rok 5 |
|-----------------------------------------------------|--------|-------|-------|-------|-------|
| počet pacientov HER2+ spolu 3/3+ línia              | 81     | 83    | 84    | 86    | 88    |
| z nich podiel pacientov začínajúcich liečbu TUKYSOU | 66%    | 74%   | 81%   | 77%   | 77%   |
| počet pacientov začínajúcich liečbu TUKYSOU         | 54     | 62    | 68    | 66    | 67    |

\*ROK 1 : 10/2022-09/2023

Tabuľka 8: Odhad dopadu na rozpočet podľa DR.

| Rok                                                             | 2022*            | 2023               | 2024               | 2025               | 2026               | 2027               |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Počet pacientov začínajúcich liečbu                             | 13               | 56                 | 64                 | 68                 | 65                 | 68                 |
| Počet pacientov pokračujúcich na liečbe z predchádzajúceho roka | 0                | 11                 | 36                 | 50                 | 59                 | 61                 |
| Počet pacientov na liečbe ku koncu kalendárneho roka            | 12               | 40                 | 55                 | 63                 | 66                 | 69                 |
| <b>scenár so zaradením lieku TUKYSA</b>                         |                  |                    |                    |                    |                    |                    |
| Počet 28-d cyklov - liek TUKYSA                                 | 25               | 364                | 613                | 763                | 824                | 860                |
| Náklady za liek TUKYSA                                          | 214 386 €        | 3 138 023 €        | 5 283 295 €        | 6 574 512 €        | 7 093 769 €        | 7 403 880 €        |
| Náklady za lieky: TUKYSA+ trastuzumab+ Kapecitabín              | 250 516 €        | 3 666 865 €        | 6 173 674 €        | 7 682 495 €        | 8 289 262 €        | 8 651 635 €        |
| Náklady za komparátor                                           | 47 801 €         | 643 320 €          | 993 860 €          | 1 149 213 €        | 1 167 139 €        | 1 179 089 €        |
| <b>ROZDIEL = dopad na rozpočet</b>                              | <b>202 715 €</b> | <b>3 023 545 €</b> | <b>5 179 814 €</b> | <b>6 533 282 €</b> | <b>7 122 123 €</b> | <b>7 472 546 €</b> |

\*od 1.10.2022

### Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti predloženého dopadu

Predpoklady, ktoré prináša DR v počte pacientov prinášajú vysokú mieru neistoty. Sú odvodené na základe komerčného prieskumu na vzorke onkológov a odhadovaná miera použitia kombinácie LAP+CAP na 64% môže byť od skutočnosti vzdialená aj o desiatky percent oboma smermi.

Uvedený odhad je založený na predpoklade, že všetci pacienti liečení LAP boli liečení v 3. línii HER2+ BC, čo nie je isté. Počet pacientov liečených LAP za 1 rok môže na základe indikačného obmedzenia pre LAP zahrňovať aj pacientov z 2. línie liečby pokročilého BC. V 2. línii sú síce jednoznačne preferované iné voľby, ale aj jednotky pacientov môžu smerom dolu ovplyvniť počet pacientov vhodných na liečbu. Uvedené číslo 51 sa teda dá považovať za hornú hranicu rozpätia, za najkonzervatívnejší odhad.

Náklady na jeden cyklus liečby DR znižuje na 88,5%, na základe relatívnej intenzity dávky odvodené zo štúdie HER2CLIMB. Uvedená hodnota udáva počet podaných tabliet v štúdiu v pomere k plnej dávke 4 tabliet za deň. V praxi možno predpokladať podobnú relatívnu intenzitu dávky.

### 5.3.2. Záver analýzy

Považujeme závery DR za akceptovateľné, prinášajú však vysokú mieru rizika, že skutočný dopad na rozpočet môže byť s vysokým rozptylom, viac sa však dá predpokladať, že stredná hodnota bude pod hodnotou odhadovanou DR.

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

| Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty |                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Element ID                                                | Výskumná otázka                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Etická analýza</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                 |
| F0011                                                     | Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?                                                                              |
| F0104                                                     | Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?                                                                                                             |
| F0007                                                     | Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role? |
| F0012                                                     | Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?                                                                       |
| H0012                                                     | Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?                                                                                                          |
| <b>Organizačné aspekty technológie</b>                    |                                                                                                                                                                                                                 |
| 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?                                                                                                                              |
| <b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>            |                                                                                                                                                                                                                 |
| H0100                                                     | Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?                                                                                         |
| D0017                                                     | Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?                                                                                                                                             |
| H0201                                                     | Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?                                                                                                |
| D0014                                                     | Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?                                                                                                                                                        |
| D0016                                                     | Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?                                                                                                                                        |
| H0203                                                     | Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?                                                                                                             |
| C0005                                                     | Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?                                                                                                                           |
| F0005                                                     | Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?                                                                                                                                          |
| <b>Právne aspekty</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                 |
| I0002                                                     | Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?                                                               |
| I0008                                                     | Čo vyžadujú zákony/záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?                                                                                                                        |

### 6.1. Etická analýza

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

Z klinických dát plynie jasný prínos TUC bez identifikácie výrazných strát na zdraví. V anglickom NICE vo vstupe patientskej organizácie Breast cancer now zaznel názor anglického pacienta, podľa ktorého mu táto liečba určite predĺžila život, teraz vedie normálny život, pracuje na čiastočný úväzok. Občas býva unavený a nemôže bežať kvôli nežiadúcim účinkom, ale celkovo hodnotí liečbu veľmi pozitívne.

### **6.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)**

Neboli identifikované aspekty implementácie TUC, ktoré by ohrozovali profesionálne hodnoty. Klinický odborník nezmieňuje ohrozenie akýchkoľvek profesionálnych hodnôt.

### **6.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)**

Anglická patientska organizácia Breast cancer now nevidí prípadné ohrozenie rovnosti hradením liečiva TUC.

## **6.2. Organizačné aspekty**

### **6.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)**

Podanie TUC-C vyžaduje prítomnosť pacienta na infúznom stacionári, alebo na onkologickej ambulancii minimálne každých 28 dní, nakoľko TRA, ako zložka TUC-C sa podáva intravenózne, alebo subkutánne. Komparátor LAP+CAP je podávaný vo všetkých zložkách iba perorálne.

TRA, ani CAP v intervencii, ani v komparátore nemajú registrovanú indikáciu, ktorá je predmetom tohto hodnotenia. Neexistuje indikácia od klinických odborníkov, že by táto skutočnosť obmedzovala prístup k hodnotenej liečbe a ku komparátorovi.

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Klinický odborník A uvádza, že TUC by mal predpisovať onkológ na liečbu HER2 + BC po zlyhaní predchádzajúcej anti-HER2 liečby. Klinický odborník B uvádza, že TUC by mal predpisovať klinický onkológ.

## **6.3. Sociálno-pacientske aspekty**

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

Podľa anglickej patientskej skupiny Breast cancer now pacienti očakávajú zastavenie progresie ochorenia a prínos hlavne u pacientov s mozgovými metastázami.

### **6.3.1. Rovnosť v prístupe (H0201)**

N/A

### **6.3.2. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)**

V anglickom NICE vo vstupe patientskej organizácie Breast cancer now bolo obsiahnuté vyjadrenie pacienta, ktorý bol po zavedení terapie schopný pracovať na čiastočný úväzok.

### **6.3.3. Komunikácia doktor-pacient (H0203)**

N/A

#### **6.3.4. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)**

Neboli identifikované patientske skupiny, u ktorých by bolo vyššie riziko poškodenia liečivom TUC.

### **6.4. Právne aspekty**

#### **6.4.1. 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 a spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i udelenie 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.

#### **6.4.2. 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. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov. Ťažiskovou témou je i 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 a o zmene a doplnení niektorých zákonov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta, ich identifikáciu.



### Autori

Vedúci projektu: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC  
Autori: 1. MUDr. Matej Palenčár  
2. Dominika Harmanová BcS.

### Podpora

Interná kontrola: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC  
Odborníci: Odborník A: [REDACTED]  
Odborník B: [REDACTED]  
Pacientske organizácie: Breast Cancer Now

### Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

### Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Palencar M., Harmanova D., Stanak M., Technológia tucitinib na liečbu HER2+ BC, Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 05, 2022, Bratislava: NIHO.

### Konflikt záujmov

Všetci autori a recenzenti, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo strojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu.

Vstupy od zástupcov z odborných a pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov sú zapracované v texte hodnotenia. Vstupy od zástupcov z odborných a pacientskych organizácií s konfliktom záujmov sú zhrnuté v appendixe hodnotenia.

### Vyhlásenie

Externí recenzenti neboli spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jej obsahom. NIHO je zodpovedné za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

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

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

## 7. Zdroje

- <sup>1</sup> Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, Salanti G. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health*. 2014 Mar;17(2):157-73. doi: 10.1016/j.jval.2014.01.004. Erratum in: *Value Health*. 2016 Jan;19(1):121. PMID: 24636374.
- <sup>2</sup> Gutierrez C, Schiff R. HER2: biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(1):55-62. doi:10.5858/2010-0454-RAR.1
- <sup>3</sup> Gennari et al.: ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer, Published:October 19, 2021DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>
- <sup>4</sup> Dabbs d: Breast Pathology 2nd Edition - November 4, 2016, eBook ISBN: 9780323462365
- <sup>5</sup> ESMO príručka pre pacientov: Karcinóm prsníka; prístupné dňa 15.6. z linku: <https://www.esmo.org/content/download/226964/3870998/file/SK-Karcin%C3%B3m-Prsn%C3%ADka-Pr%C3%ADru%C4%8Dka-pre-Pacientov.pdf>
- <sup>6</sup> Národný onkologický register, prístupný dňa 10.6. z [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovateľ%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22M%22,%22Z%22\],%22rok-od%22:2020,%22rok-do%22:2022,%22diagnoza%22:\[%227%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovateľ%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22M%22,%22Z%22],%22rok-od%22:2020,%22rok-do%22:2022,%22diagnoza%22:[%227%22]})
- <sup>7</sup> Národné centrum zdravotníckych informácií, Národný onkologický register: Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2012, prístupné dňa 10.6. z odkazu: [https://data.nczisk.sk/statisticke\\_vystupy/Onkologia/incidencia\\_zhubnych\\_nadorov\\_2012.pdf](https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Onkologia/incidencia_zhubnych_nadorov_2012.pdf)
- <sup>8</sup> NCZI: Odhad incidencie zhubných nádorov, prístupné dňa 6.6. 2022 z odkazu: [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovateľ%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22M%22,%22Z%22\],%22rok-od%22:2020,%22rok-do%22:2022,%22diagnoza%22:\[%227%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovateľ%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22M%22,%22Z%22],%22rok-od%22:2020,%22rok-do%22:2022,%22diagnoza%22:[%227%22]})
- <sup>9</sup> NCZI: Analytické publikácie: Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2012, prístupné dňa 6.6. 2022 z odkazu: [https://data.nczisk.sk/statisticke\\_vystupy/Onkologia/incidencia\\_zhubnych\\_nadorov\\_2012.pdf](https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Onkologia/incidencia_zhubnych_nadorov_2012.pdf)
- <sup>10</sup> Chlebowski Rowan T.: Factors that modify breast cancer risk in women; v databáze *UpToDate*, prístupné dňa 20.6.2022 z odkazu: [https://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women?search=breast%20cancer%20risk%20factors&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H7](https://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women?search=breast%20cancer%20risk%20factors&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H7)
- <sup>11</sup> Eccles DM, Li N, Handwerker R, Maishman T, Copson ER, Durcan LT, Gerty SM, Jones L, Evans DG, Haywood L, Campbell I. Genetic testing in a cohort of young patients with HER2-amplified breast cancer. *Ann Oncol*. 2016 Mar;27(3):467-73. doi: 10.1093/annonc/mdv592. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26681682.
- <sup>12</sup> Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654. Epub 2021 Jan 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2021 Jul;71(4):359. PMID: 33433946.
- <sup>13</sup> Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001 Oct 27;358(9291):1389-99. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06524-2. PMID: 11705483.
- <sup>14</sup> Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V; Million Women Study collaborators. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol*. 2011 Aug;12(8):785-94. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70154-1. Epub 2011 Jul 22. PMID: 21782509; PMCID: PMC3148429.
- <sup>15</sup> Cancer research UK: Survival, prístupné dňa 15.6. z odkazu: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/survival>
- <sup>16</sup> Simos D, Clemons M, Ginsburg OM, Jacobs C. Definition and consequences of locally advanced breast cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014 Mar;8(1):33-8. doi: 10.1097/SPC.000000000000020. PMID: 24270749.
- <sup>17</sup> SchottA.F.: Systemic treatment for HER2-positive metastatic breast cancer, v databáze *UpToDate*, prístupné dňa 20.6.2022 z odkazu: [https://www.uptodate.com/contents/systemic-treatment-for-her2-positive-metastatic-breast-cancer?search=advanced%20breast%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=7~150&usage\\_type=default&display\\_rank=7](https://www.uptodate.com/contents/systemic-treatment-for-her2-positive-metastatic-breast-cancer?search=advanced%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7)
- <sup>18</sup> Mardiak et al.: Karcinóm prsníka, Univerzita Komenského v Bratislave 2012, ISBN 978-80-223-3233-0, prístupné dňa 15.6.2022 na odkaze : [https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka\\_kniznica/PDF/Elektronicke\\_knihy\\_LF\\_UK/Karcinom\\_prsnika.pdf](https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_kniznica/PDF/Elektronicke_knihy_LF_UK/Karcinom_prsnika.pdf)

- <sup>19</sup>SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ lieku Tukysa, prístupné dňa 25.5. 2022 z odkazu: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tukysa-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tukysa-epar-product-information_sk.pdf)
- <sup>20</sup>SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ lieku Herceptín, prístupné dňa 25.5. 2022 z odkazu: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_sk.pdf)
- <sup>21</sup>SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ lieku Capecitabine medac, prístupné dňa 25.5. 2022 z odkazu: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-medac-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-medac-epar-product-information_sk.pdf)
- <sup>22</sup>SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ lieku Tyverb, prístupné dňa 25.5. 2022 z odkazu: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tyverb-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tyverb-epar-product-information_sk.pdf)
- <sup>23</sup>European medicin agency (EMA): Tukysa; prístupné dňa 25.5.2022 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tukysa>
- <sup>24</sup>U.S. Food and drug administration (FDA): Tukysa prístupné dňa 25.5.2022 z odkazu: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/213411s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213411s000lbl.pdf)
- <sup>25</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Tucatinib with trastuzumab and capecitabine for treating HER2-positive advanced breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies, zverejnené 27.4.2022, prístupné dňa 1.6.2022 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta786>
- <sup>26</sup>Státní ústav pro kontrolu léčiv – SÚKL: Tukysa; prístupné dňa 25.5.2022 z odkazu: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS67472%2F2022>
- <sup>27</sup> Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774. Prístupné dňa 6.6.2022 z odkazu: <https://project.eortc.org/recist/wp-content/uploads/sites/4/2015/03/RECISTGuidelines.pdf>
- <sup>28</sup> Protokol štúdie HER2CLIMB, prístupné dňa 1.6.2022: [https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/94/NCT02614794/Prot\\_001.pdf](https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/94/NCT02614794/Prot_001.pdf)
- <sup>29</sup> Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, Lin NU, Borges V, Abramson V, Anders C, Bedard PL, Oliveira M, Jakobsen E, Bachelot T, Shachar SS, Müller V, Braga S, Duhoux FP, Greil R, Cameron D, Carey LA, Curigliano G, Gelmon K, Hortobagyi G, Krop I, Loibl S, Pegram M, Slamon D, Palanca-Wessels MC, Walker L, Feng W, Winer EP. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 2020 Feb 13;382(7):597-609. doi: 10.1056/NEJMoa1914609. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: N Engl J Med. 2020 Feb 6;382(6):586. PMID: 31825569.
- <sup>30</sup> DeBusk K, Abeysinghe S, Vickers A, Nangia A, Bell J, Ike C, Forero-Torres A, Blahna MT. Efficacy of tucatinib for HER2-positive metastatic breast cancer after HER2-targeted therapy: a network meta-analysis. Future Oncol. 2021 Nov;17(33):4635-4647. doi: 10.2217/fon-2021-0742. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34463120.
- <sup>31</sup>ECOG Performance Status Scale: prístupné dňa 6.6.2022 z odkazu: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
- <sup>32</sup> Pivot X, Manikhas A, Żurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, Chan S, Fabi A, Bidoli P, Gori S, Ciruelos E, Dank M, Hornyak L, Margolin S, Nusch A, Parikh R, Nagi F, DeSilvio M, Santillana S, Swaby RF, Semiglazov V. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2015 May 10;33(14):1564-73. doi: 10.1200/JCO.2014.57.1794. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25605838.
- <sup>33</sup> ECOG Performance Status Scale: prístupné dňa 6.6.2022 z odkazu: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
- <sup>34</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Tucatinib with trastuzumab and capecitabine for treating HER2-positive advanced breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies, Appraisal consultation committee papers, prístupné dňa 1.6.2022: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta786/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11065412557>
- <sup>35</sup> Kováčová M., et al InovaHealth s.r.o.: Analýza lokálnych dát o manažmente a nákladoch na zdravotnú starostlivosť o dospelých pacientov s HER2+ karcinómom prsníka na Slovensku, november 2020
- <sup>36</sup> Farmakoeconomický rozbor lieku Tukysa, stiahnutelný dňa 1.6. 2022 z odkazu: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23788>

## 8. Apendix

### 8.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Klinický odborník A:

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový je proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 a neprikladajte do dokumentu.</li> <li>• Neužívajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.</li> <li>• Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> <li>• Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>O vás</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Vaše meno                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | [REDACTED]                                                                                                                                                                                                                                          |
| Názov organizácie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | [REDACTED]                                                                                                                                                                                                                                          |
| Pracovná pozícia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Primár a prednosta Onkologickej kliniky                                                                                                                                                                                                             |
| Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov<br><input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením<br><input type="checkbox"/> iné (uved'te): |
| <b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>B0002</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1. PFS a OS, prípadne zlepšenie RR                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</li> <li>2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</li> <li>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?</li> </ol>                                                       | <ol style="list-style-type: none"> <li>2. HR&lt; 0.8, ESMO MCBS viac ako 3</li> <li>3. áno</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>A0023</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</li> <li>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</li> </ol>                                                                          | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 100 ?</li> <li>2. Preukázaná účinnosť aj pri CNS mts postihu</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>A0001</b></p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>t.č. u nás nedostupné, iné indikácie sa skúšajú</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>A0025, A0024, B0001</b></p> <p>Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</li> <li>2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</li> <li>3. Existujú národné ŠDTP?</li> <li>4. Čo je zaužívaná následná liečba?</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacienti na 3.línii chemoterapiu sú už v dispenzári onkológa</li> <li>2. Štandardne sa podáva lapatinib+/-kapecitabín alebo lapatinib+trastuzumab, alebo trastuzumab+chemoterapia (navelbin+trastuzumab, kapecitabín + trastuzumab)</li> <li>3. Nie, používame ESMO a NCCN, kt sú pravidelne inovované</li> <li>4. 4.línia – to čo nebolo použité v predchádzajúcich líniiach – trastuzumab+chemoterapia</li> </ol> |
| <p><b>B0004</b></p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>Liečivo sa podáva ambulantne na onkologických pracoviskách v SR</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>H0201</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>Lapatinib aj trastuzumab podliehajú schváleniu RL zdravotnej poisťovne</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                |
| <b>F0007</b><br>Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?                                                                                                                               | Áno – tucatinib predstavuje t.č. štandardnú, doporučenú liečbu podľa medzinárodných guidelines |
| <b>G0009</b><br>Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?                                                                                                                                                                                                                                               | Onkológ<br>Liečba HER2 + karcinómu prsníka po zlyhaní predchádzajúcej anti-HER2 liečby         |
| <b>Ďalšie problémy</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                |
| Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>                      |
| <b>Hlavná správa</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                |
| Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Štandardná liečba podľa NCCN a ESMO guidelines</li> <li>• Vysoké ESMO-MCBS skóre</li> <li>• Molekulárne definovaná populácia pacientok (HER2 +), navyše vo vyššej línii liečby – relatívne malý súbor pacientok v SR</li> </ul> |                                                                                                |
| Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                |

Klinický odborník B:

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 je proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. 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](http://www.niho.sk).

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu.
- Neužívajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

#### O vás

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vaše meno                               |                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Názov organizácie                       | Slovenská onkologická spoločnosť                                                                                                                                                                                                                              |
| Pracovná pozícia                        |                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:    | <input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov<br><input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením<br><input type="checkbox"/> iné (uvedte): |
| <b>Zdravotný problém a opis liečiva</b> |                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>B0002</b></p> <p>4. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</p> <p>5. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</p> <p>6. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?</p>                                 | <p>4. Objektívna odpoveď, odpoveď v CNS, PFS a OS</p> <p>5. Zlepšenie prežívania nad 3 mesiace, zlepšenie prežívania bez progresie u pacientov v mozgovými metastázami (umet clinical need) o 50%</p> <p>6. Ano</p>                                                      |
| <p><b>A0023</b></p> <p>3. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>4. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>                                                                      | <p>3. Neviem</p> <p>4. HER2+ pacientky s mozgovými metastázami</p>                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>A0001</b></p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>                                                                                                                                                                                                                          | <p>sine</p>                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>A0025, A0024, B0001</b></p> <p>Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>5. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>6. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>7. Existujú národné ŠDTP?</p> <p>8. Čo je zaužívaná následná liečba?</p> | <p>5. Standardne – dg.Ca prsníka, HER2 test</p> <p>6. TDM-1<br/>Trastuzumab deruxtecan (nedostupný v SR), pri mozgových mts odporúčajú tucatinib<br/>Lapatinib+capecitabine – toxicita, málo účinný</p> <p>7. Nie</p> <p>8. Trastuzumab deruxtecan (nedostupný v SR)</p> |
| <p><b>B0004</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Klinický onkológ</p>                                                                                                                                                                                                                                                  |



|                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                               |
| <b>Etické a organizačné aspekty</b>                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                               |
| <b>H0201</b><br>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?                                                                                                                         | Všetci HER2+ metastasticky, standard je 2.línia trastuzumab deruxtecan, V SR je standardne dostupný v 1.línií trastuzumab+pertuzumab+docetaxel v 2.línií TDM1 |
| <b>F0007</b><br>Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?                             |                                                                                                                                                               |
| <b>G0009</b><br>Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?                                                                                                                                             | Klinický onkológ                                                                                                                                              |
| <b>Ďalšie problémy</b>                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                               |
| Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>                                                                                     |
| <b>Hlavná správa</b>                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                               |
| Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tucatinib v kombinácii s capecitabinom s trastuzumabom je preferovanou liečbou u pacientov s HER2+ metastatickým Ca prsníkom pri mozgových metastázach v 2.línií a u ostatných v 3 a vyšších líniách</li> </ul> |                                                                                                                                                               |
| Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                               |

## **8.2. Vstupy patientskych organizáciís/ bez konfliktu záujmov**

Žiadna pacientka skupina neposkytla odpovede na zaslaný dotazník.