

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

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

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

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 13.7.2022\*

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

**Tím projektu:** MUDr. Matej Palenčár, Dominika Harmanová, B.Sc. (Hons)

\*Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 110 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 110 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnení výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 7, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania žiadosti (24.03.2022), t.j. termín 13.07.2022.

### Upozornenie pre pacienta!

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

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

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

### Problematika:

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

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

### Ciel:

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

### Výskumné otázky:

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

---

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

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

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

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

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

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

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

## Metodický postup

### Úvod

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

### Hodnotenie klinického prínosu

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

### Ekonomické hodnotenie

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

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

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

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?*

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

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

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

### **Aktualizácie:**

- Protokol bol aktualizovaný 8.7.2022. Do dokumentu bola pridaná poznámka o termínoch hodnotenia a bol aktualizovaný tím projektu.