



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

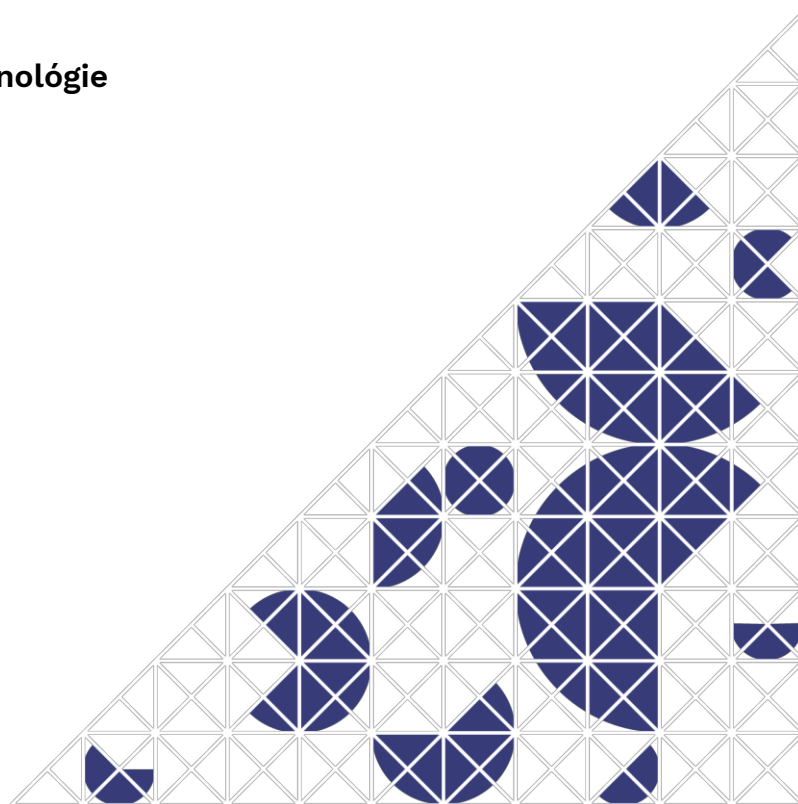
ŠÚKL kód:  
6770D, 6769D

Publikované dňa:

5.1.2023

Link:

<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



## **INFORMÁCIE O OBSAHU**

### **Vydavateľ:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

### **Zodpovedný za obsah:**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

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> .....  | 6  |
| Časový prehľad priebehu hodnotenia .....   | 8  |
| 1. Predmet hodnotenia .....  | 9  |
| 1.1. Výskumné otázky .....   | 9  |
| 1.2. Inklúzne kritériá .....   | 9  |
| 2. Metóda .....  | 11 |
| 2.1. Výskumné podotázky .....  | 11 |
| 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....  | 11 |
| 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....   | 12 |
| 2.4. Oslovení odborníci a patientské organizácie .....   | 12 |
| 3. Úvod .....  | 13 |
| 3.1. Zdravotný problém a súčasné použitie technológie .....  | 13 |
| 3.2. Opis a technické vlastnosti technológie .....   | 20 |
| 4. Hodnotenie klinického prínosu .....   | 22 |
| 4.1. Sumár hodnotenia klinického prínosu .....   | 22 |
| 4.2. Klinická účinnosť .....   | 23 |
| 4.3. Bezpečnosť .....  | 25 |
| 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu .....  | 27 |
| 5. Ekonomické hodnotenie .....   | 29 |
| 5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti .....   | 29 |
| 5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) ..... | 29 |
| 5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....                                | 44 |
| 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....   | 48 |
| 6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet .....  | 48 |
| 6.2. Základný scenár predložený DR .....   | 48 |
| 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO .....  | 50 |
| 7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....                                 | 53 |
| 7.1. Etická analýza .....  | 54 |
| 7.2. Organizačné aspekty .....   | 54 |
| 7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....   | 54 |
| 7.4. Právne aspekty .....  | 55 |
| 8. Zdroje .....  | 57 |
| 9. Apendix .....   | 60 |

|      |  |    |
|------|--|----|
| 9.1. | Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov .....     | 60 |
| 9.2. | Vstupy patientskych organizácií/ bez konfliktu záujmov ..... | 66 |
| 9.3. | Komunikácia s držiteľom registrácie .....                    | 66 |

## Tabuľky

|   |           |
|---|-----------|
| Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....   | 9         |
| Tabuľka 2: Odhadovaná incidencia diagnózy C50 na Slovensku v roku 2022 [] .....   | 14        |
| Tabuľka 3: Klinické štádiá diagnózy C50 u mužov a žien na Slovensku v roku 2012 [] .....                                  | 14        |
| Tabuľka 4: Počet registrovaných úmrtí a miery úmrtnosti u žien a mužov na diagnózu C50 na Slovensku v roku 2012 [9] ..... | 15        |
| <i>Tabuľka 5: Naivné porovnanie bezpečnosti TUC-C a LAP+CAP cez komparátor PLA-C. ....</i>                                | <i>25</i> |
| Tabuľka 6: AIC a BIC vybraných parametrizácií s dobrým fitom podľa DR pre krivku prežitia OS .....                        | 35        |
| Tabuľka 7: AIC a BIC vybraných parametrizácií s dobrým fitom podľa DR pre krivku prežitia PFS .....                       | 35        |
| Tabuľka 8: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli .....  | 40        |
| Tabuľka 9: Použité RDI v modeli pre intervenciu TUC-C a komparátor LAP+CAP .....  | 41        |
| Tabuľka 10: Zastúpenie následnej liečby (4+ línia) na Slovensku v porovnaní s následnou liečbou v Anglicku .....          | 41        |
| Tabuľka 11: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO .....   | 45        |
| Tabuľka 12: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....                                      | 46        |
| Tabuľka 13: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR .....   | 49        |
| Tabuľka 14: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky .....   | 49        |
| Tabuľka 15: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia .....  | 49        |
| Tabuľka 16: Odhad počtu pacientov vhodných na liečbu liekom Tukysa v 3+ línii podľa predpokladov NICE .....               | 51        |
| Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na roky .....  | 51        |
| Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na obdobia .....   | 52        |

## 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 ang. 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 (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Tukysa v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom (ďalej ako TUC-C alebo TUC kombinácia) na liečbu dospelých pacientov s HER2-pozitívnym (HER2+), lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka, ktorí dostali aspoň 2 predchádzajúce anti-HER2 liečebné režimy.

### Odôvodnenie

- **Nie je možné stanoviť nákladovú efektívnosť lieku Tukysa v predmetnej indikácii z dôvodu nezpracovania najnovších dát držiteľom registrácie (DR) do modelu.** DR predložil farmakoekonomický model s výsledkami zo štúdie HER2CLIMB pri 14 mesačnom mediáne sledovania. Zrelšie dáta (publikované) pri 29,6 mesačnom mediáne pre celkové prežívanie (overall survival, OS) poukazujú na podstatné zhoršenie relatívneho prínosu TUC-C voči placebo ako naznačovali skoršie dáta (HR OS 0,66 vs. 0,73 a HR PFS 0,54 vs. 0,57), ktoré DR použil v modeli. Aktualizácia dát by sa prejavila aj pri nepriamom porovnaní s komparátorom.

V rámci výzvy MZ SR z 11/2022 bol DR požiadaný o doplnenie dát pri 29,6 mesačnom mediáne sledovania do ekonomického modelu, ktoré nezpracoval a nedodal v plnom rozsahu. Nedodanie dát DR v odpovedi na výzvu z 12/2022 odôvodnil tým, že novšie dáta vychádzajú v OS lepšie pre placebo oproti 14-mesačným dátam, pretože pacienti po ukončení primárnej analýzy mohli prekročiť z placebo skupiny do skupiny s tukatinibom. Odôvodnenie nepovažujeme za adekvátne nakoľko analýza senzitivity zohľadňujúca cross-over potvrdila HR OS v rozmedzí 0,71-0,72. DR ponechal v modeli staršie dáta, ktoré predpokladajú väčší klinický prínos v celkovom prežívaní a v prežívaní bez progresie TUC-C voči placebo v porovnaní s novšími, teda zrelšími dátami.

**Predpokladáme, že novšie dáta môžu podstatne znížiť maximálnu možnú výšku úhrady za balenie Tukysa pre splnenie nákladovej efektívnosti.** Predpokladáme tiež, že toto potrebné zníženie úhrady nie je možné plne zachytiť ani v dodatočnej zľave z dôvodu neistoty, ktorú NIHO v hodnotení štandardne navrhuje. Vzhľadom na uvedené, bez najnovších dát nie je možné odporučiť maximálnu možnú úhradu, a preto odporúčame žiadosť zamietnuť. NIHO v rámci hodnotenia pripravilo informatívny scenár nákladovej efektívnosti a dopadu na rozpočet pre staršie dáta.

### Poznámka

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

## INFORMATÍVNY SCENÁR PRI POUŽITÍ STARŠÍCH DÁT – SUMÁR

- **NIHO vypracovalo informatívne ekonomické hodnotenie lieku Tukysa na základe starších dát pri 14-mesačnom mediáne sledovania. Stanovisko NIHO ostáva negatívne aj v prípade, ak by DR poskytol výšku zľavy v súlade s informatívnym scenárom z dôvodov uvedených v závere odborného hodnotenia.**
- **TUC-C pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** TUC-C dosahuje ICUR voči LAP+CAP vo výške **275,8-tisíc eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je 54,1-tisíc eur. Aby Tukysa bola nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno 150mg (84ks) balenie môže byť maximálne vo výške **■ eur**, čo predstavuje **■%** zľavu oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 6 359,58 eur a za 50mg (88ks) balenie maximálne vo výške **■ eur**, čo znamená tiež zľavu **■%** oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2217,72 eur  

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu nedodania dát pri 29,6-mesačnom mediáne sledovania, extrapolácie prínosu na základe HR spojeného s vysokou heterogeneitou a tiež z dôvodu nepredpokladania postupného vyprchania prínosu užívania tukatinibu. Odporúčame preto požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške **■%** z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za 150mg (84ks) balenie na úrovni **■ eur** a za 50mg (88ks) balenie na úrovni **■ eur**.
- Ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tukysa v tretí rok vo výške **■ mil. eur** a čistý dopad kombinácie TUC vo výške **■ mil. eur**. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počte pacientov vhodných na liečbu liekom Tukysa.
- Pri splnení nami odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy vo výške **■%** z nákladovo efektívnej úhrady bude sumárna úhrada VZP za Tukysa v tretí rok od kategorizácie vo výške **■ mil. eur**, pričom čistý dopad kombinácie TUC-C na VZP po zarátaní nahrádzanej liečby bude **■ mil. eur**.

### Poznámka

- Zverejňujeme informatívny scenár pri použití starších dát z dôvodu vysokého štádia rozpracovania hodnotenia Tukysa v čase, keď DR odpovedal na výzvu, že najnovšie dáta nedoplní. Žiadosť o zaradenie Tukysa je špecifický prípad hodnotenia NIHO, keďže pred novelou zákona 363/2011 Z.z. z 08/2022 Tukysa nemusela spĺňať kritéria nákladovej efektívnosti a NIHO ekonomické aspekty pôvodne nehodnotil. NIHO malo k dispozícii skrátenú (60-dňovú) lehotu na aktualizáciu pôvodného hodnotenia (+prerušenia) po legislatívnych zmenách. Z tohto dôvodu bolo hodnotenie NIHO už vo veľkej miere pripravené v čase odpovede DR na výzvu č.2.

## Časový prehľad priebehu hodnotenia

|   |   |
|---|---|
| <b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>                                     | 24.3.2022   |
| <b>Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b> | 24.3.2022   |
| <b>Zverejnenie projektového protokolu</b>                                   | 27.5.2022   |
| <b>Vydanie odporúčania pred zmenou zákona</b>                               | 13.7.2022   |
| <b>Prerušenie konania č. 1</b>  | 14.9.2022 – 13.10.2022 (13.9.2022 bola zverejnená výzva č. 1; 13.10.2022 DR odpovedal na výzvu)   |
| <b>Prerušenie konania č. 2</b>  | 24.11.2022 – 23.12.2022 (23.11.2022 bola zverejnená výzva č. 2; 19.12.2022 DR odpovedal na výzvu) |
| <b>Vydanie odporúčania po zmene zákona</b>                                  | 5.1.2023  |
| <b>Celkové trvanie hodnotenia (Zohľadňuje prerušenia)</b>                   | 110 dní + 58 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

|   |  |
|---|--|
| <p>Populácia (z angl. Population)</p>     | <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> |
| <p>Intervencia (z angl. Intervention)</p> | <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. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

|   |  |
|---|--|
|   | <p>TUKYSA je indikovaná <b>v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom</b>.<br/>Dávkovanie 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><b>lapatinib</b> v kombinácii s <b>kapecitabínom</b>. 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>  |
| Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b> )                    |  |
| Klinická účinnosť   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS (z angl. <b>overall survival</b>; celkové prežívanie)</li> <li>• PFS (z angl. <b>progression-free survival</b>; prežívanie do progresie)</li> <li>• Kvalita života a morbidita meraná cez EORTC-QLQ-C30<sup>3</sup>.</li> </ul>  |
| 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)<br/>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie (Network) Meta-analýzy</p>  |
| Bezpečnosť  | <p>RCTs<br/>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie (Network) Meta-analýzy<br/>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  |

<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).

## 2. Metóda

### 2.1. Výskumné podotázky

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

### 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

#### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA-ESMO a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

#### Hodnotenie klinického prínosu

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

#### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.
- 

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

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

#### 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 klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

### 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](https://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].

### 2.4. Oslovení odborníci a pacientské 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.
  - Pacientske 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 pacientskych organizácií, v hodnotení sme použili zverejnené stanoviská pacientskej 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. Pojmom 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]. 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]. Na diagnózu C50 v roku 2012 zomrelo 836 pacientov [Tabuľka 4]

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 |
|  | počet     | %    | počet      | %    | počet       | %    | počet      | %   | počet   | %   |       |
| <b>MKCH-10: C50</b>  |           |      |            |      |             |      |            |     |         |     |       |
| <b>Muži</b>  | 8         | 25,0 | 14         | 43,8 | 9           | 28,1 | 1          | 3,1 | 0       | 0,0 | 32    |
| <b>Ženy</b>  | 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. Účast' na mamografických skrínincoch 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% EU26 (roky 2010-2014). V roku 2018 mali ženy na Slovensku najvyššiu štandardizovanú mieru úmrtia na rakovinu prsníka (39,4 na 100 000 obyvateľov) spomedzi žien krajín EÚ.

V septembri 2019 spustilo Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) nové skrínincové 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 skrínincového. Odporúčanie EÚ je dosiahnuť účast' 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 cieľných 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 cieľné 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.
- Žltáčka (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 vyšetří 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 skrínigová mamografia. USG lekár vyšetří prsníky a lymfatické uzliny v pazuche. USG umožňuje zistiť či je prítomná hrčka tvorená solídny 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 bioptické 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 vyšetří na prítomnosť rakovinových buniek, aby sa potvrdila alebo vylúčila prítomnosť metastáz v lymfatických uzlinách pred začatím liečby.

##### Laboratórne vyšetrenia

Bioptické 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 gémovej 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 najúčinnejšia. 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 prekurzor 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 komparátorov 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 odďaľovať 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 6 359,58 € za balenie a 2 217,72 eur za 88x 50 mg balenie.

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

**Liečebná kombinácia TUC v klinickej štúdií HER2CLIMB u pacientiek s HER2+ lokálne pokročilým alebo metastatickým BC preukázala štatisticky významný prínos v OS aj PFS oproti liečbe PLA+CAP+TRA pri mediánovej dĺžke sledovania 14 a 29,6 mesiacov.**

**Najnovšie výsledky z klinickej štúdie HER2CLIMB pri 29,6 mesačnom mediáne sledovania** preukázali dlhšie OS všetkých pacientov na liečbe TUC-C ako na liečbe PLA-C (**24,7 mesiacov vs. 19,2 mesiacov**); **HR pre OS 0,73** (CI 0,59-0,90, p=0,004). Výsledky analýz citlivosti zohľadňujúcich cross-over boli podobné ako pri ITT analýze, s odhadovanými HR v rozmedzí od 0,71 do 0,72. Výsledky preukázali lepšie PFS pri TUC-C ako pri PLA-C (**7,6 mesiacov vs. 4,9 mesiacov**); HR bolo 0,57 (CI 0,47 – 0,70, p<0,00001).

**Najnovšie dáta pri 29,6-mesačnom sledovaní poukazujú na podstatné zhoršenie relatívneho prínosu TUC-C voči PLA+CAP+TRA oproti 14,0-mesačným (HR OS 0,66 vs. 0,73 a HR PFS 0,54 vs. 0,57), čo by sa prejavilo aj pri nepriamom porovnaní s LAP+CAP.**

**TUC-C v porovnaní s LAP+CAP dosiahol v nepriamom porovnaní lepšie výsledky v HR OS 0,59 (CI 0,42 – 0,84), HR PFS 0,56 (CI 0,40 – 0,76) aj HR ORR [redacted], predložená NMA je však spojená s vysokou mierou neistoty.** NMA zahŕňa údaje zo štúdie HER2CLIMB pri 14 mesačnom mediáne sledovania v ktorom TUC-C mala relatívne lepší prínos voči placebo oproti novším 29,6 mesačným dátam. Vzhľadom na rôznorodosť zahrnutých štúdií NMA obsahuje heterogeneitu, ktorá by mala byť zachytená modelom náhodných efektov (random effects, RE). NMA však vykazuje výsledky iba pre model fixných efektov (fixed effects, FE), ktorý heterogeneitu nezachytuje. V ukazovateľoch bezpečnosti existujú jedine naivné porovnania, z ktorých nevyplýva jednoznačný významný rozdiel v bezpečnosti. Neexistuje priame porovnanie TUC-C s relevantným komparátorom, ktorým je LAP+CAP.

## 4.2. Klinická účinnosť

### 4.2.1. Hodnotený ukazovateľ [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 veľkostí 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. Zahnuté klinické štúdie [28, 29, 30, 31]

#### 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. V súčasnosti existujú 2 analýzy štúdie HER2CLIMB: (i) primárna analýza s mediánom sledovania 14 mesiacov a (ii) finálna OS analýza s mediánom sledovania 29,6 mesiacov (Curigliano et al., 2021).

Po (i) primárnej analýze (medián sledovania 14 mesiacov) sa protokol upravil tak, aby umožňoval odslepenie a cross-over (prechod) z kombinácie placebo na kombináciu TUC. Cross-over bol umožnený nakoľko kombinácia TUC bola dobre tolerovaná. Analýza OS bola založená na princípe ITT (intention-to-treat, ITT), t. j. pacienti boli analyzovaní podľa randomizácie bez ohľadu na prechod. Prvý pacient prešiel vo februári 2020 a (ii) analýza zahŕňa údaje až do uzávierky údajov 8. februára 2021.

Pre zohľadnenie cross-overu sa v Curigliano et al. vykonali tri analýzy citlivosti: (i) pacienti, ktorí prešli, boli cenzurovaní v deň prechodu, (ii) inverzná pravdepodobnosť cenzúry a (iii) poradie so zachovaním štruktúrneho zlyhania času. DR dodal, že analýza citlivosti pre prechod potvrdila OS HR v rozmedzí 0,71-0,72, čo je blízko ITT výsledkov OS HR 29,6-mesačných dát.

Spomedzi pacientov, ktorí boli randomizovaní v skupine s placebom prešlo 26 do skupiny s kombináciou TUC, z ktorých 9 zostalo na tucatinibe ku dňu uzávierky údajov. V čase uzávierky údajov (8. február 2021) zostalo na liečbe 36 pacientov, z ktorých 35 bolo v skupine s kombináciou TUC.

Na preukázanie účinnosti v porovnaní so štandardom liečby na slovensku DR predložil NMA z 5. marca 2021 pripravená spoločnosťou RTI Health Solution. Táto NMA bola neskôr publikovaná, ako DeBusk et al. [30]. NMA zahŕňa 12 randomizovaných kontrolovaných štúdií na pacientoch s HER 2+ neresekovateľným laBC alebo s mBC, ktorí boli liečení TRA, teda boli v 2. a vyššej línii liečby. Je použitý model fixného efektu. Porovnávali sa ukazovatele PFS, OS a najlepšia miera odpovede. V NMA je zahrnutá štúdia HER2CLIMB s výsledkami z (i) primárnej analýzy s mediánom sledovania 14 mesiacov.

#### 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 [32] 0, alebo 1 a podľa názoru investigátora mali očakávanú dĺžku života minimálne 6 mesiacov.

### 4.2.3. Výsledky [29, 30]

#### Mortalita (D0001)

Výsledky z primárnej analýzy HER2CLIMB (Murthy et al.).

Medián OS všetkých pacientov v štúdiu 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.

Výsledky z finálnej OS analýzy HER2CLIMB (Curigliano et al.).

Medián OS všetkých pacientov v štúdiu HER2CLIMB bol pri TUC-C 24,7 mesiacov (CI 21,6 – 28,9) a pri PLA-C 19,2 mesiacov (CI 16,4 – 21,4). Pomer rizík (z angl. hazard ratio, HR) bol 0,73 (CI 0,59-0,90, p=0,004). Mediánový pacient s TUC-C má predĺžený život oproti PLA-C o 5,5 mesiaca. Výsledky analýz citlivosti zohľadňujúcich prechod boli podobné ako pri ITT analýze, s odhadovanými HR v rozmedzí od 0,71 do 0,72.

Výsledky porovnania TUC-C a LAP+CAP z NMA

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

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

Výsledky z (i) primárnej analýzy HER2CLIMB.

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.

Výsledky z (ii) finálnej OS analýzy HER2CLIMB.

Medián PFS pri TUC-C pri 612 pacientoch zaradených do štúdie HER2CLIMB bol pri TUC-C 7,6 mesiacov (CI 6,9 – 8,3) a pri PLA-C 4,9 mesiacov (CI 4,1 – 5,6). HR bolo 0,57 (CI 0,47 – 0,70, p<0,00001). Mediánový pacient s TUC-C bude mať život bez progresie ochorenia predĺžený oproti PLA-C o 2,7 mesiaca.

Výsledky porovnania TUC-C a LAP+CAP z NMA

Podľa predloženej NMA je HR FE 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 ■.

#### Kvalita života (D0012, D0013)

V štúdiu 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, 33]

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 [33]

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 [34] 0, 1, alebo 2 a boli vylúčení, ak bol dôkaz o prítomnosti mozgových metastáz. Pacienti boli vylúčení, ak mali predchádzajúcu HER2 cieleňú 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%)  |
| Boleť 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], FE model) 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 rozdielneho 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, v prvom hodnotení SÚKL odporučil nestanoviť maximálnu úhradu lieku TUKYSA [35].

### 4.4.2. Validita klinických dát

#### Interná validita [30, 36]

Predložená NMA je spojená s vysokou mierou neistoty. NMA zahŕňa údaje zo štúdie HER2CLIMB pri 14 mesačnom mediáne sledovania v ktorom TUC-C mala relatívne lepší prínos voči placebo oproti novším 29,6 mesačným dátam (HR OS 0,66 vs. 0,73 a HR PFS 0,54 vs. 0,57). Prínos tukatinibu je preto spojený s neistotou nakoľko v sieti dôkazov boli zahrnuté staršie údaje.

NMA obsahuje heterogeneitu vzhľadom na rôznorodosť zahrnutých štúdií. V sieti dôkazov sú zahrnuté štúdie s rôznymi líniami liečby, pacientmi rôznych charakteristík ako napr. aktívne vs. stabilné vs. žiadne mozgové metastázy alebo pacienti rôznych rás. NICE identifikoval ako potenciálny zdroj heterogeneity vysoký podiel pacientov s mozgovými metastázami v štúdii HER2CLIMB (takmer polovica pacientov), vzhľadom na to, že iné štúdie zahŕňali málo alebo takmer žiadnych pacientov s metastázami mozgu. Značná neistota vo výsledkoch z dôvodu heterogeneity by mala byť zachytená RE modelom nakoľko heterogénna sieť dôkazov je nezlučiteľná s predpokladom FE modelu (t. j. že všetky odhady účinku liečby odhadujú rovnaký základný účinok). NMA však vykazuje výsledky iba pre model FE, ktorý heterogeneitu nezachycuje.

V NMA odôvodňujú použitie FE nakoľko v RE sieťach neboli dostatočné duplicitné porovnania na presné odhadnutie HR pre PFS ale najmä OS. Konkrétne išlo o 2 porovnania liečiv (neratinib+CAP/LAP+CAP a T-DM1/TRA+CAP), pre ktoré RE model nevyprodukoval signifikantné výsledky. Autori to zdôvodnili tým, že RE model nadhodnotil neistotu, dodali však, že FE model pravdepodobne podhodnocuje neistotu a konkrétne výsledky HR by mali byť niekde medzi týmito 2 modelmi. NMA však nezahŕňala výsledné HR z RE modelu. NICE preferoval v tomto prípade model RE. Nebola vykonaná analýza podskupín napriek známej heterogenite štúdií.

Autori NMA identifikovali 4 z 12 štúdií, ktoré boli hodnotené ako štúdie s vysokým rizikom zaujatosti (bias). Tieto vysokorizikové štúdie boli charakterizované viacerými problémami. Dve ďalšie štúdie boli zaradené do kategórie so stredným rizikom, pretože sa použili údaje z podskupiny, ktoré ako také môžu byť potenciálne zdrojom skreslenia.

NICE hodnotí, že NMA DeBusk et al. zahrmla 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. 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. NMA DeBusk et al. má metodologické nedokonalosti a jej výsledky zo sebou nesú vysokú mieru neistoty.

## **Externá validita [36]**

### HER2CLIMB

Populácia v štúdiu zodpovedá do značnej miery populácii, ktorá je predmetom tejto žiadosti. Podľa agentúry NICE boli pacienti v štúdiu v priemere viac pred liečením – mali za sebou viacero líní liečby. Pacienti zahrnutí v štúdiu 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 štúdiu 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 cieľovou liečbou. Hodnotená populácia je užšia, nakoľko zahŕňa pacientov po minimálne 2 cieľových HER2 liečbach, NMA však zahŕňala štúdie s rôznymi líniami liečby.

V štúdiách sledované ukazovatele OS a PFS sú štandardnými ukazovateľmi v klinických skúškach 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?   |

### 5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

**NIHO odporúča nevyhovieť žiadosti o kategorizáciu.** DR nezpracoval do ekonomického modelu najnovšie dáta z klinickej štúdie HER2CLIMB, hoci bol na to vyzvaný. Najnovšie dáta pri 29,6-mesačnom sledovaní poukazujú na podstatné zhoršenie relatívneho prínosu TUC-C voči PLA+CAP+TRA oproti 14,0-mesačným (HR OS 0,66 vs. 0,73), čo by sa prejavilo aj pri nepriamom porovnaní s LAP+CAP. Veľká neistota, ktorú nepoužitie nových dát vytvára, nedokáže byť dostatočne adresovaná dodatočnou ■% zľavou z nákladovo efektívnej úhrady, ktorú NIHO štandardne odporúča pri hodnotení neistoty. Považujeme za pravdepodobné, že by dodatočná zľava po zapracovaní najnovších dát musela byť vyššia pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti. Vzhľadom na uvedené, bez najnovších dát nie je možné odporučiť maximálnu možnú úhradu a preto odporúčame žiadosť zamietnuť.

Nižšie uvádzame informatívny scenár pri použití starších dát zo štúdie.

#### INFORMATÍVNY SCENÁR PRI POUŽITÍ 14-MESAČNÝCH DÁT ZO ŠTÚDIE HER2CLIMB

TUC-C kombinácia preukázala klinický prínos voči štandardu liečby LAP+CAP (+■ QALY), kategorizovanie lieku Tukysa by predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s HER2+ na Slovensku.

TUC-C pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. TUC-C dosahuje ICUR voči LAP+CAP vo výške **275,8-tisíc eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je 54,1-tisíc eur. Aby Tukysa bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■ eur za balenie, čo predstavuje ■% zľavu oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 6 359,58 eur.

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu nedodania dát pri 29,6-mesačnom mediáne sledovania, extrapolácie prínosu na základe HR spojeného s vysokou heterogeneitou a tiež z dôvodu nepredpokladania postupného vyprchania prínosu užívania tukatinibu. Odporúčame preto požadovať od DR zľavu aspoň vo výške ■% čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■ eur.

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

DR použil pre projektovanie prínosu TUC-C oproti LAP+CAP v ekonomickom modeli výsledky štúdie HER2CLIMB pri 14-mesačnom sledovaní (blinded phase). Finálne výsledky štúdie HER2CLIMB sú po ukončení unblinded phase pri 29,6-mesačnom sledovaní. DR bol požiadaný o dodanie dát pri 29,6-mesačnom sledovaní vo výzve MZ SR z 11/2022, ktoré však nedodal.

### 5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť. Dĺžka jedného cyklu je týždeň. V stave pred progresiou pacienti začínajú liečbu TUC-C alebo komparátorom LAP+CAP. Keď pacienti sprogredujú sú liečení následnou liečbou. Presuny medzi stavmi sú založené na analýzach prežitia v stavoch PFS a OS, ktoré sú odvodené z výsledkov NMA DeBusk et al. (2021) [30] cez referenčnú liečbu LAP+CAP. Porovnanie s komparátorom LAP+CAP, ktorý nebol súčasťou štúdie je vytvorené pomocou naviazania HR FE (fixed effects) OS a PFS hodnôt odvodené nepriamym porovnaním z výsledkov NMA. Hodnoty HR boli získané z NMA.

- PSM model je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach. Model bol použitý aj v anglickom podaní NICE. Model sa javí takmer rovnaký nakoľko obsahuje rovnaké možnosti projekcie dlhodobého prínosu, údaje o kvalite života, použitý výpočet nákladov na lieky a údaje o pacientoch. V Anglicku sa model líšil v použitých komparátoroch, kde relevantné komparátory boli eribulín, kapecitabín a vinorelbín. Model projektuje prínos rovnako ako v anglickom NICE pomocou NMA DeBusk (2021) cez krivku prežitia referenčnej liečby LAP+CAP na ktorú sú aplikované HR NMA pre komparátory a tukatinib.
- V prípade predloženého modelu najväčšia miera neistoty vyplýva z nedodania 29,6-mesačných dát zo štúdie HER2CLIMB (Curigliano et al., 2022 [30]). DR dodal v klinickej a ekonomickej časti iba dáta pri 14-mesačnom mediáne sledovania. Pri dátach pri dlhšom sledovaní pritom HR tukatinibu oproti placebo vychádza pri OS aj PFS horšie ako pri 14 mesačnom sledovaní (OS HR=0,73 vs. HR=0,66; viac v sekcii 4.2.3.). DR bol požiadaný o dodanie dát pri 29,6-mesačnom sledovaní vo výzve MZ SR z 11/2022, ktoré však nedodal v plnom rozsahu. DR dodal iba štúdiu Curigliano et al., ktorá obsahuje základné výsledky analýzy. Nedodanie dát DR v odpovedi na výzvu z 12/2022 odôvodnil tým, že novšie dáta vychádzajú v OS lepšie pre placebo oproti 14-mesačným dátam, pretože pacienti po ukončení primárnej analýzy mohli prekročiť z placebo skupiny do skupiny s tukatinibom. Odôvodnenie nepovažujeme za adekvátne. Pre zohľadnenie cross-overu sa v Curigliano et al. vykonali tri analýzy citlivosti: (i) pacienti, ktorí prešli, boli cenzurovaní v deň prechodu, (ii) inverzná pravdepodobnosť cenzúry a (iii) poradie so zachovaním štruktúrneho zlyhania času. DR dodal, že analýza citlivosti pre prechod potvrdila OS HR v rozmedzí 0,71-0,72, čo je blízko ITT výsledkov OS HR 29,6-mesačných dát.

### 5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Údaje o pacientoch pochádzajú zo štúdie HER2CLIMB. Populácia pacientov predstavuje dospelých s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým HER2+ karcinóm prsníka predtým liečený trastuzumabom, pertuzumabom a T-DM1. Štúdia HER2CLIMB zahŕňala takmer 50 % pacientov s potvrdenými mozgovými metastázami. Za priemerný počiatkový vek kohorty pacientov model predpokladá na základe štúdie 54 rokov, priemernú plochu povrchu tela 1,8m<sup>2</sup>; priemernú telesnú hmotnosť 69,5 kg. Zvolený bol časový horizont 20 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Model nepracuje s podielom mužov a žien. Cyklus bol nastavený na 1 týždeň pre zachytenie zmien, kvôli krátkemu cyklu tak nebola uplatnená korekcia na polovicu cyklu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- V anglickom NICE hodnotení bol akceptovaný celoživotný (20 ročný) časový horizont, nakoľko modelovaný 10-ročné prežívanie je menej ako 1% [36, str. 60], predložený 20-ročný horizont považujeme za akceptovateľný.
- Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- Nakoľko ochorenie postihuje najmä ženy model nepracuje s podielom mužov, nastavenie akceptujeme.
- Modelovaná populácia je v súlade s navrhovaným indikačným obmedzením.

### 5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR predložil výsledky štúdie HER2CLIMB pri 14 mesačnom sledovaní, z nich odvodzuje prínos TUC-C v porovnaní s PLA-C, štúdia HER2CLIMB bola použitá v NMA DeBusk et al. (2021, ďalej len NMA) [30]. Prínos TUC-C voči komparátoru LAP+CAP DR predpokladá z výsledku NMA. DR nezpracoval do modelu aktuálnejšie dáta pri 29,6-mesačnom sledovaní napriek výzve MZ SR z 11/2022.

Do ekonomického modelu vstupujú nežiadúce účinky odvodené z výsledkov štúdií HER2CLIMB pre intervenciu a EMILIA (LAP+CAP v TM1-D) pre komparátora, do úvahy boli zobrazené nežiadúce účinky stupňa 3. a 4. stupňa ak sa vyskytli v jednom ramene u aspoň 2 % pacientov. DR zachytil nežiadúce účinky súvisiace s liečbou v prvom cykle vzhľadom na krátke trvanie týchto udalostí v štúdiu HER2CLIMB.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nedodanie najnovších dát neakceptujeme. Keďže celé hodnotenie nákladovej efektívnosti je len informatívne, ďalej tento aspekt už nekomentujeme. Ostatné aspekty **akceptujeme čiastočne**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Postup dlhodobej projekcie prínosu neakceptujeme, podrobnú diskusiu uvádzame v časti 5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu.
- Spôsob aplikácie nežiadúcich účinkov akceptujeme, toto nastavenie bolo akceptované aj v anglickom NICE [36, str. 82].
- Zloženie nežiadúcich účinkov odvodených z výsledkov HER2CLIMB sme upravili, nakoľko sa hodnoty v modeli nezhodovali s údajmi zo štúdie. Konkrétne sme upravili údaj počtu udalostí pri neutropénii (z 0 na 9) a hypokalémii (z 0 na 13). Zmena má však zanedbateľný vplyv na ICER.

### 5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

DR projektuje účinnosť liečby pomocou údajov zo štúdie HER2CLIMB ako aj NMA. Model obsahuje 3 hlavné možnosti spôsobu modelovania dlhodobého prínosu pomocou rôznych analýz prežitia, vysvetľujeme ich nižšie.

Krivky OS a PFS je možné modelovať pomocou:

- Extrapolácie prispôbením K-M dát zo štúdie HER2CLIMB
- Extrapolácie z frakčného polynómu NMA

Účinnosť liečby TUC-C oproti LAP+CAP je možné zachytiť pomocou:

- Aplikácie HR z analýzy štúdií v NMA na OS a PFS krivky s predpokladom dodržania proporcionálnych rizík. S predpokladom proporcionálnych rizík možno odhadnuté HR použiť na parametrizované krivky prežitia založené na štúdiu HER2CLIMB alebo krivku prežitia frakčného polynómu LAP+CAP. HR boli určené na základe priemeru 6000 odhadov Bayesovho HR NMA (modely s fixným a náhodným účinkom), priemery sú podobné ale nie identické s tými z NMA. DR neposkytol bližšie vysvetlenie určenia HR ani spôsob získania 6000 odhadov pre replikáciu výsledkov.
- Časovo premenlivých (time-varying) rizík frakčného polynómu ak je nedodržaný predpoklad proporcionálnych rizík. Na základe priemeru 6000 odhadov boli určené parametre polynómu (scale, shape). DR neposkytol bližšie vysvetlenie určenia parametrov ani spôsob získania 6000 odhadov pre replikáciu výsledkov. DR vybral LAP+CAP ako referenčnú liečbu, keďže ide o najpoužívanejšiu liečbu v NMA (8 štúdií). Z týchto parametrov DR modeluje riziko úmrtia v každom cykle pre komparátor LAP+CAP.

Kombináciou kriviek prežitia s rôznymi spôsobmi zachytenia účinnosti liečby TUC-C voči komparátoru LAP+CAP model obsahuje 3 spôsoby projektovania dlhodobého prínosu:

1. Aplikácia HR na krivku prežitia LAP+CAP frakčného polynómu NMA (ďalej **DR základný scenár**)
2. Extrapolácia celkového prežívania a bez progresie priamo z údajov HER2CLIMB štúdie (ďalej extrapolácia prežívania z klinickej štúdie – **NIHO preferovaný scenár**). Pre zachytenie účinku LAP+CAP je aplikované HR LAP+CAP voči TRA+CAP na parametrizovanú krivku prežitia TRA+CAP zo štúdie.
3. Frakčný polynóm NMA

Nakoľko DR predpokladá dodržanie proporcionálnych rizík, ktoré aj NICE považuje za dodržané (rovnaký model), ďalej nehodnotí možnosť projekcie prínosu cez frakčný polynóm NMA, ktorý predpokladá nedodržanie proporcionálnych rizík. Navyše tento spôsob nebol bližšie vysvetlený vo FER.



## Celkové prežívanie

Celkové prežívanie (OS) je možné projektovať vyššie uvedenými spôsobmi. Na Obrázku 1 uvádzame porovnanie projekcií prvých dvoch spôsobov na liečbe s TUC-C s KM dátami zo štúdie HER2CLIMB. Pre internú kontrolu projekcií prežívania uvádzame na Obrázku 2 aj porovnanie projekcie TRA+CAP s KM dátami zo štúdie HER2CLIMB.

### Extrapolácia OS cez aplikáciu HR FE na krivku frakčného polynómu LAP+CAP – DR základný scenár

DR v základnom scenári pre zachytenie účinnosti liečby aplikuje priemerné HR z fixed effects modelu TUC-C voči LAP+CAP (HR=■) na OS krivku LAP+CAP odhadnutú z FE frakčného polynómu. Pre porovnanie uvádzame, že HR z NMA TUC-C voči LAP+CAP je HR= 0,59 (CI 0,42 – 0,84). Obrázok 1 nižšie zobrazuje modelovanú krivku OS pre základný scenár DR spolu s KM údajmi z HER2CLIMB. DR neodôvodnil použitie OS krivky na základe frakčného polynómu komparátora a nepoužitie údajov zo štúdie HER2CLIMB. DR rovnako neodôvodnil aplikáciu HR na krivku frakčného polynómu komparátora.

### Extrapolácia OS z klinickej štúdie – NIHO preferovaný scenár

Pre výber parametrizácie krivky OS zo štúdie HER2CLIMB pre TUC-C a PLA-C DR uvádza analýzu s 23 modelmi prežitia prispôbenými KM údajom zo štúdie. DR tiež uvádza, že krivky prežitia boli obmedzené tak, aby poskytovali dlhodobé projekcie, ktoré sú v súlade s externým zdrojom údajov zo štúdie Kaufman et al. (2015), ktorá porovnávala účinok eribulínu s kapecitabínom (■ pacientov boli HER2+). Pre OS DR použil parametrizáciu pomocou Weibullovej funkcie, modelovanej pre TUC-C a PLA-C. DR odôvodňuje výber najlepšou klinickou plauzabilitou v porovnaní so všeobecnou mortalitou, na základe štatistík AIC/BIC, vizuálnej kontroly, externej validácie oproti Kaufman et al. štúdia (2015) a názorov externého poradcu pre Seagan. Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v Tabuľke 6, na Obrázku 5 a 6 je grafické znázornenie parametrizácií Weibull (vybraný pre základný scenár), Stratified Weibull (optimistický scenár) a Gompertz (pesimistický scenár) pre TUC-C a PLA-C.

Pre zachytenie účinnosti liečby TUC-C oproti LAP+CAP sa aplikuje priemerné HR (z fixed/random effects modelu) LAP+CAP voči PLA-C (HR=■) na OS krivku PLA-C z HER2CLIMB štúdie parametrizovanú Weibullovou funkciou. Pre porovnanie porovnanie uvádzame, že HR LAP+CAP voči PLA-C z NMA je HR=1,12 (CI 95% 0,91-1,38; p=0,2860).

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

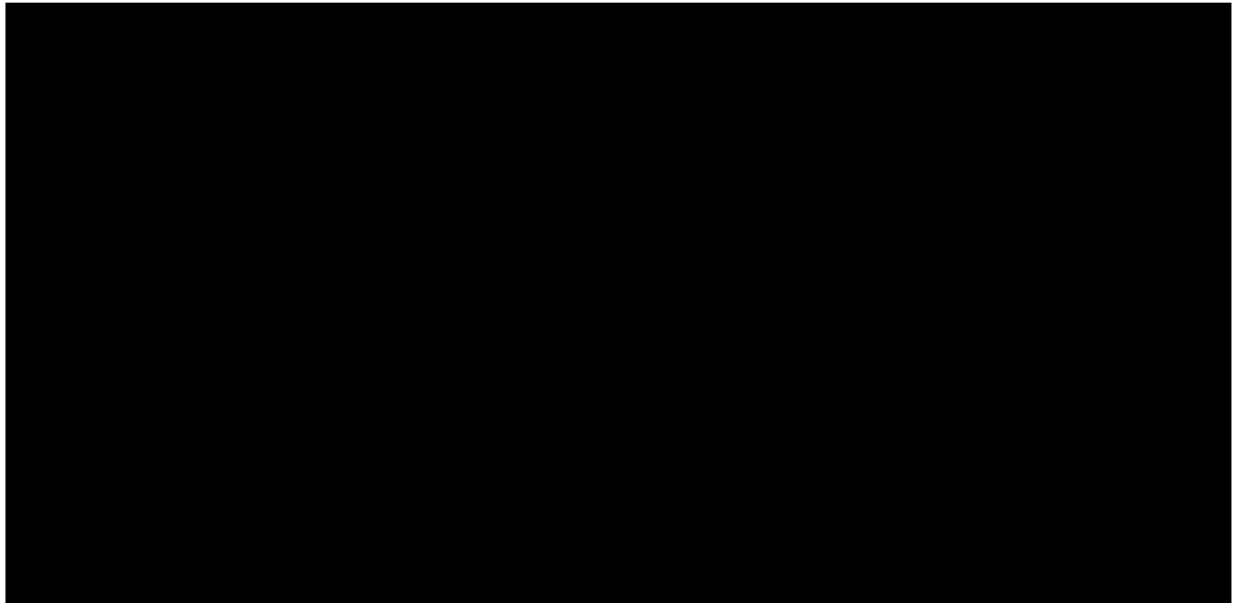
Nastavenie DR **neakceptujeme**, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Modelovanie dlhodobého prínosu v základnom scenári cez krivku frakčného polynómu LAP+CAP nadhodnocuje prežívanie na komparátore a tým aj na intervencii. Pri vizuálnej kontrole (Obrázok 1-3) extrapolácia zvolená DR sa odchyľuje od dát už od začiatku projekcie. Napríklad v 15-tom mesiaci sledovania je pravdepodobnosť prežitia u TUC-C o ■% vyššia pri extrapolácii DR ako pri dátach zo štúdie HER2CLIMB. Okrem toho DR nevysvetlil a neodôvodnil extrapoláciu v základnom scenári ani vo FER ani v odpovedi na výzvu MZ SR z 11/2022.
- NICE-ERG vyzdvihlo ako potenciálny problém heterogenitu medzi štúdiou HER2CLIMB a ostatnými štúdiami použitými v NMA. V iných štúdiách boli pacienti s mozgovými metastázami buď úplne vylúčení, alebo boli zahrnutí, ak boli mozgové metastázy stabilné, alebo predstavovali menšiu časť skúšobnej populácie [36, str. 47], keďže nie je jasné, ktorá skupina je prevalentnejšia v klinickej praxi. Táto heterogenita má dôsledky na modelovanie prežitia, pretože extrapolácie OS a PFS pomocou kriviek prispôbených údajom HER2CLIMB sa líšia od tých, ktoré sú založené na krivkách frakčných polynómov odhadnutých z NMA [36, str. 63]. Tento rozdiel je zachytený na Obrázkoch 1-3, keď sa porovná spôsob projekcie. NICE predpokladá, že tieto pacientky mohli mať horšie prežívanie, analýza tejto podskupiny pacientov však nebola pre anglický NICE dodaná. Podľa NICE podiel pacientov s mozgovými metastázami v HER2CLIMB môže byť vyšší ako by sa očakávalo v bežnej populácii, ale nulový alebo veľmi nízky podiel v ostatných štúdiách určite nie je reprezentatívny. NICE preto navrhol, aby krivky prežitia boli prispôbené údajom HER2CLIMB, nakoľko poskytujú reálnejší obraz o realite ako krivky frakčných polynómov z NMA. NICE k tomu podotýka, že extrapolácia podľa štúdie HER2CLIMB môže podhodnotiť prežitie ak sú v tejto štúdii nadmerne zastúpení pacienti so zlou prognózou [36, str. 67].



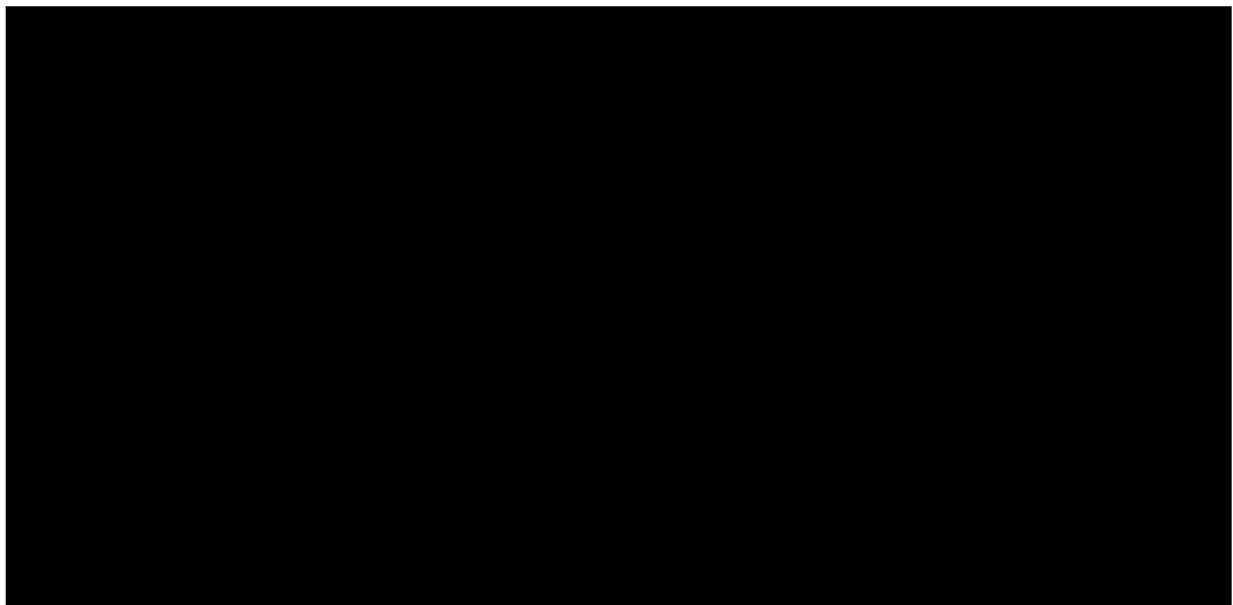
- Projekciu prínosu sme upravili a zvolili extrapoláciu na základe dát zo štúdie HER2CLIMB ako to urobil anglický NICE a anglický DR túto zmenu akceptoval [25, str. 3, 16 a Final Appraisal Determination].
- Výber Weibullovej parametrizácie akceptujeme v súlade s NICE, predstavuje však zdroj neistoty, diskusiu uvádzame ďalej v texte. Zvolenie Weibullovej funkcie nebolo zo strany DR dostatočne odôvodnené. Weibullova funkcia spĺňala nízke AIC a BIC, máme však zato, že projekcia viacerých funkcií mala na začiatku dobrý fit oproti predloženým K-M dátam a líšili sa najmä vo chvostoch pre ktoré nemala štúdia HER2CLIMB dáta. DR nevyšvetlil dôvod pre vyradenie ostatných parametrizácií na základe chvostu. Pri porovnaní mediánového rozdielu v prežívaní medzi TUC-C a PLA-C parametrizácií so štúdiou HER2CLIMB, kde bol tento medián 4,5 pri 14-mesačnom mediáne sledovania a 5,5 pri 29,6-mesačnom mediáne sledovania sa ako najpravdepodobnejšie parametrizácie javia Gompertz a Stratified Gompertz (Tabuľka 6). Kanadský CADTH uviedol, že projekcia celkového prežívania je podľa klinických odborníkov nadhodnotená a preto zmenil parametrizáciu Weibullovou funkciou na Gompertza. Výber Weibullovej parametrizácie považujeme preto za oblasť neistoty.
- Predložený model neobmedzuje mieru úmrtnosti tak, aby bola nižšia ako u ľudí rovnakého veku v bežnej populácii. Vzhľadom na slabé prežitie modelovanej populácie sa však neočakáva, že by to malo dopad na ICUR, model sme preto neupravili o všeobecnú mortalitu
- Pre zachytenie prínosu sme zvolili HR random effects namiesto fixed effects, ktoré DR použil v základnom nastavení. DR odôvodnil použitie FE nakoľko v HR RE NMA v sieťach neboli dostatočné duplicitné porovnanie na presné odhadnutie parametrov pre PFS ale najmä OS, z čoho podľa DR vyplývala neistota. DR preto zvolil model FE HR NMA, pretože ten priniesol párové porovnanie, ktoré boli konzistentnejšie s údajmi z konkrétnych štúdií PFS aj OS. Kvôli vysokej miere heterogeneity v štúdiách zahrnutých v NMA považujeme za dôležité použiť RE HR NMA nakoľko heterogénna sieť dôkazov je nezlučiteľná s predpokladom FE modelu (t. j. že všetky odhady účinku liečby odhadujú rovnaký základný účinok). RE HR NMA model zachytáva heterogeneitu medzi štúdiami a značnú neistotu vo výsledkoch (odzrkadlené širšími CI). Heterogeneita v sieti dôkazov je značná nakoľko v sieti dôkazov sú zahrnuté štúdie s rôznymi líniami liečby, pacientmi rôznych charakteristík ako napr. aktívne vs. stabilné vs. žiadne mozgové metastázy alebo rôznych rás.
- V predloženej NMA boli pre TUC-C použité dáta pri 14-mesačnom mediáne sledovania, ktoré vykazovali lepší relatívny prínos tukatinibu voči placebo ako dáta pri 29,6-mesačnom sledovaní (OS HR=0,66 vs. 0,73). Použitie týchto dát tak potenciálne skresľuje prínos tukatinibu voči komparátoru cez HR v prospech tukatinibu.
- Zmena projekcie prínosu cez parametrizáciu dát štúdie HER2CLIMB a aplikáciu HR RE zvýšila ICUR o 85-tisíc eur/QALY. Podotýkame, že zmena bola aplikovaná naraz pre OS aj PFS projekciu. Toto nastavenie bolo použité aj v anglickom NICE [25, str. 16] a akceptované anglickým DR [25, Final Appraisal Determination].

*Obrázok 1: Porovnanie scenárov projekcie krivky OS TUC-C s KM dátami HER2CLIMB*



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu predloženého DR [37]

*Obrázok 2: Porovnanie scenárov projekcie krivky OS PLA-C (TRA+CAP) s KM dátami HER2CLIMB*



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu predloženého DR [37]

Tabuľka 6: AIC a BIC vybraných parametrizácií s dobrým fitom podľa DR pre krivku prežitia OS

| Funkcie                               | AIC | BIC | mean difference in OS TUC-C v PLA-C |
|---------------------------------------|-----|-----|-------------------------------------|
| Weibull                               |     |     | 6.22                                |
| Stratified Weibull                    |     |     | 7.97                                |
| Gompertz                              |     |     | 4.76                                |
| Stratified Gompertz                   |     |     | 5.86                                |
| Gamma                                 |     |     | 6.40                                |
| Stratified gamma                      |     |     | 8.80                                |
| Generalized gamma                     |     |     | 6.19                                |
| Stratified generalized gamma          |     |     | 6.55                                |
| Flexible Weibull (1 knot)             |     |     | 6.17                                |
| Flexible Weibull (2 knots)            |     |     | 7.17                                |
| Stratified flexible Weibull (1 knot)  |     |     | 7.05                                |
| Stratified flexible Weibull (2 knots) |     |     | 6.80                                |

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu predloženého DR [37]

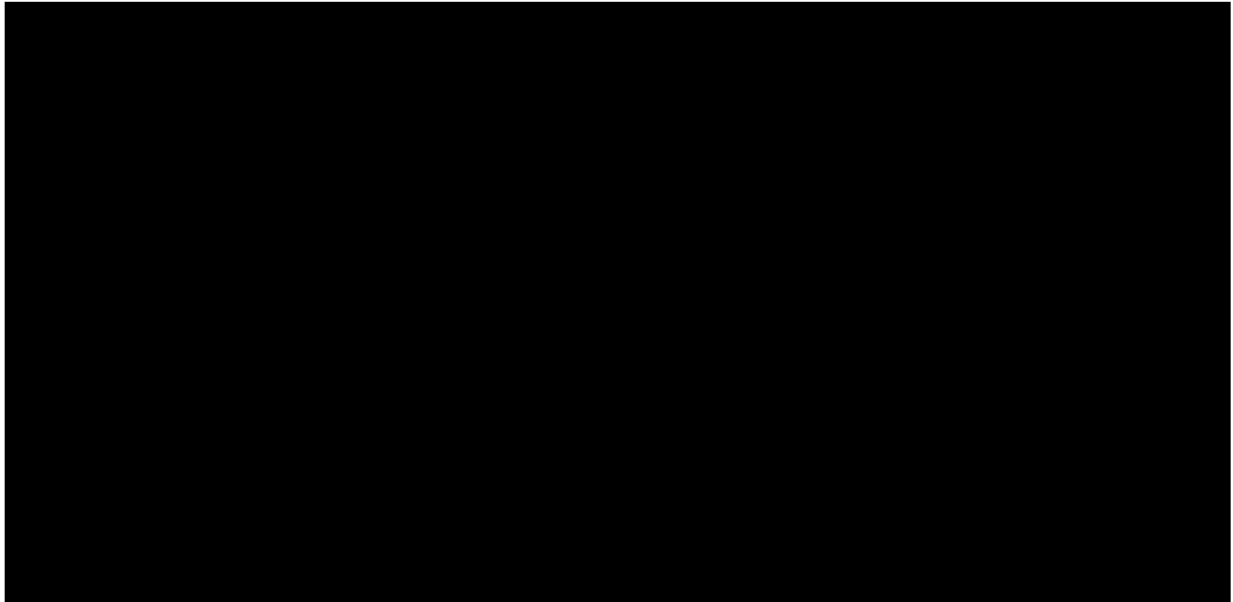
Tabuľka 7: AIC a BIC vybraných parametrizácií s dobrým fitom podľa DR pre krivku prežitia PFS

| Funkcie                    | AIC | BIC |
|----------------------------|-----|-----|
| Exponential                |     |     |
| Weibull                    |     |     |
| Gompertz                   |     |     |
| Gamma                      |     |     |
| Generalized gamma          |     |     |
| Flexible Weibull (1 knot)  |     |     |
| Flexible Weibull (2 knots) |     |     |
| Flexible Weibull (3 knots) |     |     |

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu predloženého DR [37]

Obrázok 3: Parametrizácie celkového prežívania porovnané s KM OS zo štúdie HER2CLIMB pre rameno TUC-C

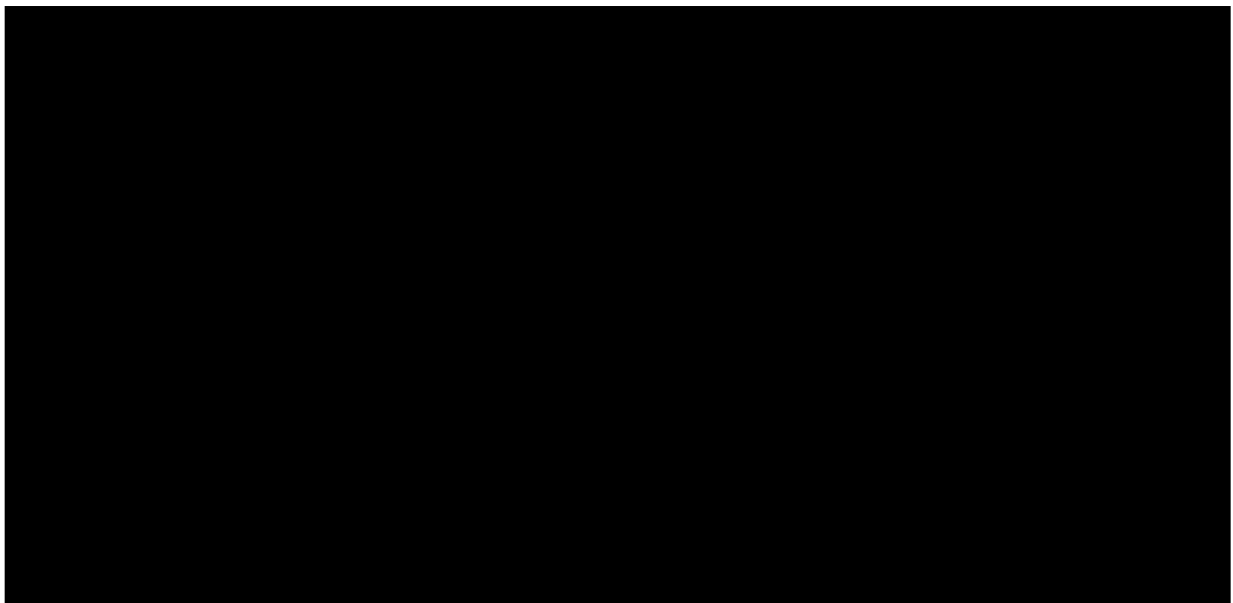
---



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu predloženého DR [37]

Obrázok 4: Parametrizácie celkového prežívania porovnané s KM OS zo štúdie HER2CLIMB pre rameno PLA-C

---



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu predloženého DR [37]

## Prežívanie bez progresie

Na Obrázku 5 uvádzame porovnanie projekcií prežívania na liečbe s TUC-C s KM dátami zo štúdie HER2CLIMB. Pre internú kontrolu projekcií prežívania uvádzame na Obrázku 6 aj porovnanie projekcie TRA+CAP s KM dátami zo štúdie HER2CLIMB.

### Extrapolácia PFS cez aplikáciu HR FE NMA na krivku frakčného polynómu LAP+CAP – DR základný scenár

DR v základnom scenári pre zachytenie účinnosti liečby aplikuje priemerné HR z fixed effects modelu TUC-C voči LAP+CAP (HR=■) na PFS krivku LAP+CAP odhadnutú z FE frakčného polynómu. Pre porovnanie uvádzame, že HR z NMA TUC-C voči LAP+CAP je HR=0,56 (CI 0,40 – 0,76). Obrázok 5 nižšie zobrazuje modelovanú krivku PFS pre základný scenár spoločnosti spolu s KM údajmi z HER2CLIMB. DR neodôvodnil použitie PFS krivky na základe frakčného polynómu komparátora a nepoužitie údajov zo štúdie HER2CLIMB. DR rovnako neodôvodnil aplikáciu HR na krivku frakčného polynómu komparátora.

### Extrapolácia PFS z klinickej štúdie – NIHO preferovaný scenár

Pre výber parametrizácie krivky PFS zo štúdie HER2CLIMB pre TUC-C a PLA-C DR uvádza analýzu s 10 modelmi prežitia prispôbenými KM zo štúdie. DR tiež uvádza, že krivky prežitia boli obmedzené tak, aby poskytovali dlhodobé projekcie, ktoré sú v súlade s externým zdrojom údajov zo štúdie Kaufman et al. (2015), ktorá porovnávala účinok eribulínu s kapecitabínom (■ pacientov boli HER2+). Pre PFS DR použil parametrizáciu pomocou Flexible Weibull (2 knots) funkcie, modelovanej pre TUC-C a PLA-C. DR odôvodňuje výber najlepšou klinickou plauzabilitou v porovnaní so všeobecnou mortalitou, na základe štatistík AIC/BIC, vizuálnej kontroly, externej validácie oproti Kaufman et al. Štúdia (2015) a názorov externého poradcu pre Seagan. Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v Tabuľke 7, na Obrázkoch 7 a 8 je grafické znázornenie parametrizácií Flexible Weibull (vybraný pre základný scenár), Stratified log-normal (optimistický scenár) a Stratified generalized gamma (pesimistický scenár).

Pre zachytenie účinnosti liečby TUC-C oproti LAP+CAP sa aplikuje priemerné HR (z fixed/random effects modelu) LAP+CAP voči PLA-C (HR=■) na PFS krivku PLA-C z HER2CLIMB štúdie parametrizovanú Flexible Weibull funkciou. Pre porovnanie uvádzame, že HR LAP+CAP voči PLA-C z NMA je HR=0,97 (CI 95% 0,78-1,19; p=0,0003).

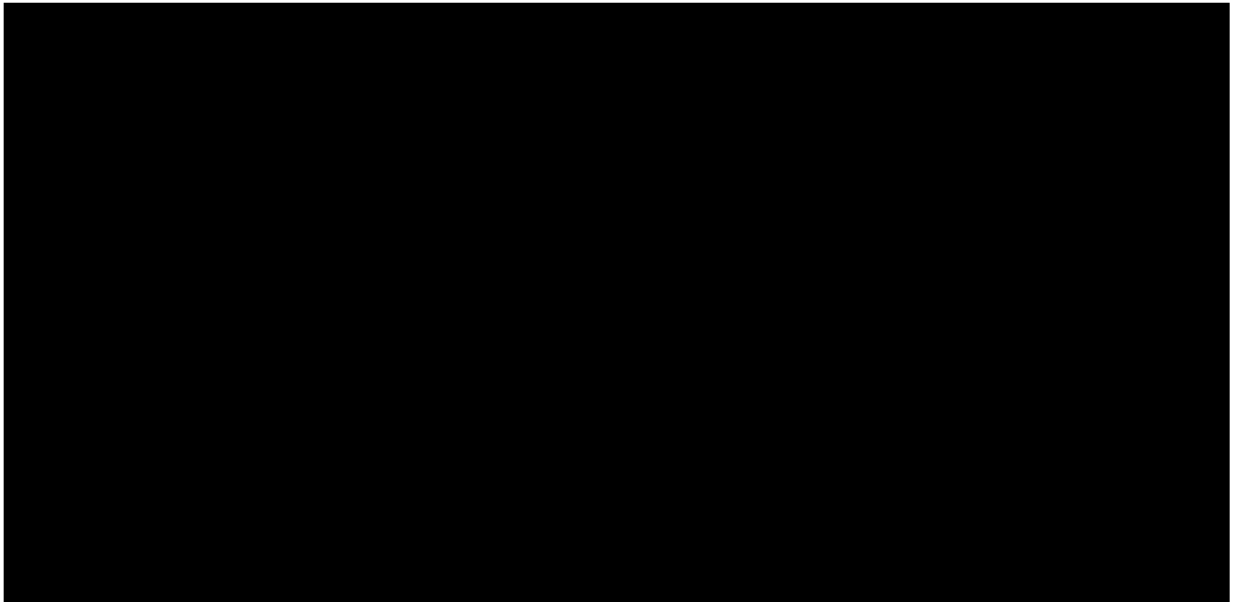
### Stanovisko k predloženému nastaveniu:

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

- Podobne ako uvádzame v časti Celkové prežívanie, projektovanie PFS cez aplikáciu HR FE NMA na krivku frakčného polynómu LAP+CAP nadhodnocuje čas do progresie ochorenia. Nakoľko sme sa rozhodli ísť spôsobom projekcie prínosu pomocou extrapolácie prežívania z klinickej štúdie pri OS, rovnaký spôsob projekcie bolo nevyhnutné aplikovať aj pre projekciu PFS. Dopad na ICUR je spomenutý v stanovisku časti Celkové prežívanie ako je aj celá diskusia k voľbe projekcie dlhodobého prínosu, ktorá sa rovnako aplikuje aj pre prežívanie bez progresie.
- Zvolenie Flexible Weibull (2 knots) akceptujeme, je však spojené s neistotou. Výber parametrizácie nebol dostatočne odôvodnený, zároveň nadhodnocuje skutočné PFS pacientov pri porovnaní so štúdiou. Flexible Weibull funkcia spĺňala nízke AIC a BIC, projekcia je však vzdialená od údajov z HER2CLIMB. Pre kontrolu plauzability zvolenej projekcie sme na pozreli na 1-ročné prežívanie bez progresie, ktoré bolo 29%/14% pre TUC-C/PLA-C na 29,6-mesačných dátach HER2CLIMB. Projekcia Flexible Weibullom po 1 roku vykazuje prežívanie bez progresie ■%/■%, čo nadhodnocuje PFS o ■% pre TUC-C a ■% pre PLA-C. Medián PFS v štúdiu bol 7,6 a 4,9 mesiacov, medián PFS je použitím Flexible Weibulla ■ a ■ mesiacov, čo tiež značí nadhodnotenú projekciu PFS. Výber parametrizácie považujeme preto za oblasť neistoty.
- V predloženej NMA boli pre TUC-C použité dáta pri 14-mesačnom mediáne sledovania, ktoré vykazovali lepší relatívny prínos tukatinibu voči placebo ako dáta pri 29,6-mesačnom sledovaní (PFS HR=0,54 vs. 0,57). Použitie týchto dát tak potenciálne skresľuje prínos tukatinibu voči komparátoru cez HR v prospech tukatinibu.

*Obrázok 5: Porovnanie scenárov projekcie krivky PFS TUC-C s KM dátami HER2CLIMB*

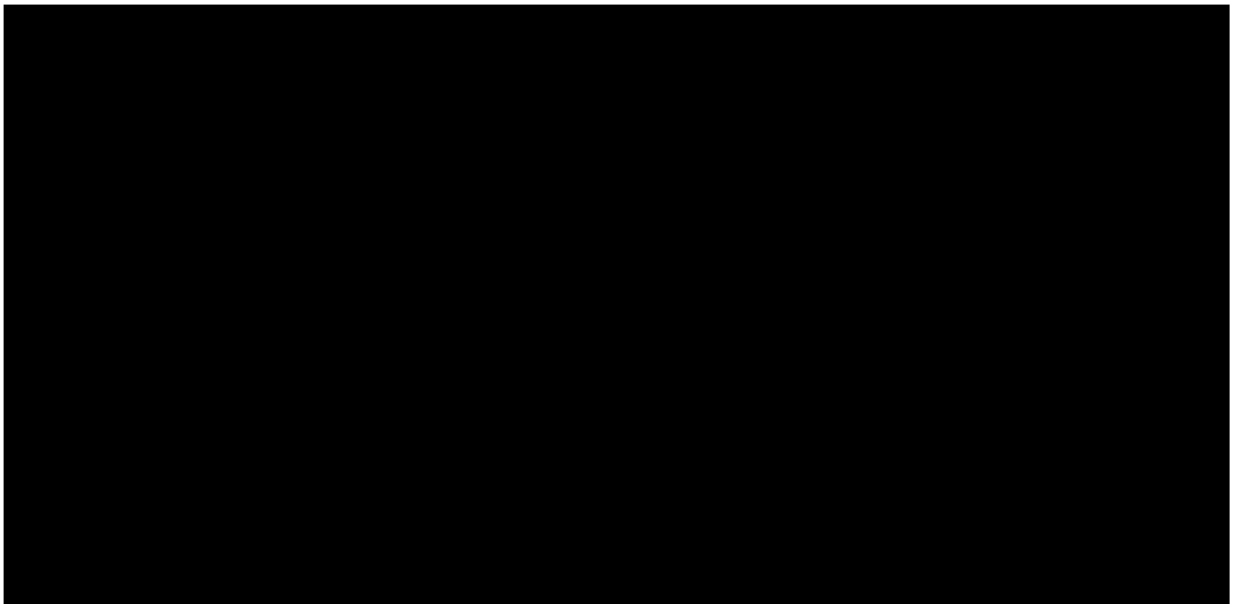
---



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu predloženého DR [37]

*Obrázok 6: Porovnanie scenárov projekcie krivky PLA-C (TRA+CAP) s KM dátami HER2CLIMB*

---



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu predloženého DR [37]

*Obrázok 7: Parametrizácie PFS porovnané s KM PFS zo štúdie HER2CLIMB pre rameno TUC-C*

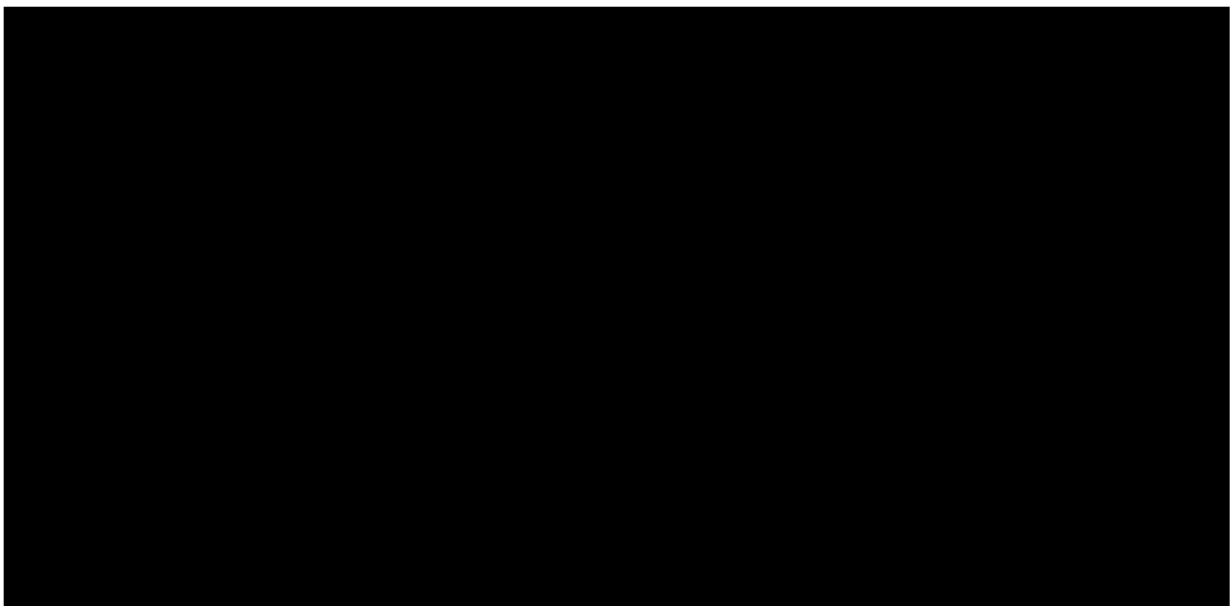
---



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu predloženého DR [37]

*Obrázok 8: Parametrizácie PFS porovnané s KM PFS zo štúdie HER2CLIMB pre rameno PLA-C*

---



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu predloženého DR [37]

## Vyprchanie prínosu (HR tapering)

Vyprchanie prínosu nebolo v základnom nastavení použité. Model obsahuje možnosť zahrnúť vyprchanie prínosu pre PFS aj OS pri použití extrapolácie cez NMA frakčný polynóm alebo NMA HR. Projekcia prínosu cez NMA v modeli zahŕňa odhadované časy do HR=1: približne ■■■ roky od začiatku liečby pre PFS a ■■■ rokov pre OS. Model obsahuje funkciu postupného znižovania HR na 1 ohraničené týmito časovými bodmi.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme** je však spojené s neistotou. V anglickom NICE bolo nastavenie akceptované, možnosť vyprchania prínosu NICE zahrnul do analýzy scenárov [36, str. 80]. Pre preferované nastavenie NIHO, ktoré pre projektovanie prínosu využíva referenčnú liečbu TRA+CAP s aplikovaním FE/RE HR, nie je v predloženom modeli možnosť použiť vyprchanie prínosu.

## 5.2.5. Údaje o kvalite života

Údaje pochádzajú zo štúdie HER2CLIMB. Keďže zber bol vykonaný dotazníkom EQ-5D-5L, hodnoty boli pretransformované na EQ-5D-3L (pozn.: v NICE 3L verzia dočasne ostáva preferovaným prístupom z metodických dôvodov). Model obsahuje možnosť použiť QALY podľa cyklu, v ktorom sa pacient nachádza. Model nezahŕňa úpravu o očakávaný pokles kvality života so stúpajúcim vekom. Disutility spojené s nežiadúcimi účinkami boli prebrané z analýzy Diaby et al. (2016) a Lloyd et al. (2006).

DR použil hodnoty uvedené v tabuľke nižšie, v závislosti od stavu pacienta.

Tabuľka 8: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

| Stav            | Hodnota kvality života |
|-----------------|------------------------|
| Pred progresiou | 0,762                  |
| Po progresii    | 0,698                  |

Zdroj: [37]

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme, model sme upravili**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Použité hodnoty utilít pre jednotlivé stavy sa zhodujú s klinickou radou odborníkov pre NICE, ktorí uviedli, že v PFS bude kvalita života v liečebných postupoch podobná [36, str. 85]. Hodnoty pre stavy akceptujeme.
- Pri niektorých nežiadúcich účinkoch DR použil predpoklad disutility. Kvôli malému dopadu na ICUR sme predpokladané disutility akceptovali.
- Neakceptujeme nezohľadnenie zvyšujúceho sa veku v hodnotách utilít. Predložený model nemal zakomponovanú možnosť použitia disutilít pre zvyšujúci sa vek. Zohľadnenie vplyvu nárastu veku v utilitách považujeme za nastavenie, ktoré bližšie zodpovedá klinickej praxi. Model sme upravili. Pridanie dekrementu kvality života zvyšujúcim sa vekom na základe Ara a Brazier (2010) [38] zvýšilo ICUR o 2,8-tisíc eur/QALY.
- V hárku Calc\_Comp2 sme upravili vzorec v bunke AK12, nakoľko bral nesprávnu hodnotu.
  - Selection\_UtilityHSType=1 sme upravili na Selection\_UtilityAE=1 nakoľko pôvodný vzorec nevypočítal disutility pre rameno LAP+CAP. Zmena znížila ICUR o 286 eur/QALY.

## 5.2.6. Náklady

Náklady sa skladajú z nákladov na lieky a ich podanie, následnú liečbu, nákladov na zdravotné stavy a nákladov na nežiaduce účinky. Väčšina údajov o nákladoch pochádza z kvalitatívneho prieskumu od spoločnosti InovaHealth (Kováčová et al.) [39].



## Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli neaplikuje korekciu na polovicu cyklu.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Súhlasíme, že je odôvodnené neaplikovať korekciu na polovicu cyklu vzhľadom na dĺžku 1 cyklu.

## Náklady na lieky

DR použil náklady na lieky podľa 10/2022 kategorizačného zoznamu. Úhrada je v modeli upravená o relatívnu intenzitu dávky (relative dose intensity, RDI), čo reflektuje potrebu zníženia dávky podľa SPC v prípade toxicity alebo nežiadúcich účinkov. Použité RDI uvádzame v Tabuľke 9. Pre TUC-C údaje o RDI pochádzajú zo štúdie HER2CLIMB, pre komparátor DR pochádzajú zo štúdie Verma (2012), kde mediánová dávka kapecitabínu bola ■% odporúčanej dávky bez redukcie v HER2CLIMB. Dávkovanie liekov je v súlade s SPC. Náklady na podanie sú počítané pre intravenózne podanie trastuzumabu, 15,79 eur na každé podanie IV. Pre výpočet potrebnej dávky trastuzumabu bolo použitá predpokladaná distribúcia váhy pacientov, od ktorej je odvodená potrebná dávka na podanie.

Náklady na liečbu tucatinibom sa zhodujú s návrhom úhrady vo verejnej lekárni vo výške 6 359,58 eur (21 dávok) za 84ks balenie v sile 150mg a 2 217,72 eur (7,33 dávok) za 88ks balenie v sile 50mg.

Tabuľka 9: Použité RDI v modeli pre intervenciu TUC-C a komparátor LAP+CAP

| Intervencia (TUC-C)                     | RDI (%) | zdroj                                   |
|---|---------|---|
| Tucatinib                               | 88.5 %  | Seagan (2019)                           |
| Kapecitabín                             | ■       | Seagan (2019)                           |
| Trastuzumab IV (1. cyklus)              | ■       | Seagan (2019)                           |
| Trastuzumab IV (2. a následujúce cykly) | ■       | Predpoklad nastavený podľa kapecitabínu |
| Komparátor (LAP+CAP)                    |         |   |
| Lapatinib                               | ■       | Verma (2012)                            |
| Kapecitabín                             | ■       | Verma (2012)                            |

Zdroj: [37]

Následná liečba je rovnaká v intervencii ako u komparátora. Zloženie následnej liečby bolo použité na základe následnej liečby v Anglicku. Nakoľko podľa prieskumu InovaHealth sa v najväčšom zastúpení užíva TRA+CAP zo všetkých režimov založených na TRA, DR v modeli reprezentuje všetky režimy založené na TRA nákladmi na TRA+CAP. V odpovedi na výzvu MZ SR z 11/22 DR odôvodnil toto zastúpenie liečby na základe podobného zastúpenia následnej liečby na Slovensku na základe kvalitatívneho prieskumu od spoločnosti InovaHealth (Kováčová et al.), s predpokladom 0% užívaním LAP+CAP. Detaily porovnania uvádzame v Tabuľke 10. Pri následnej liečbe sa neaplikuje RDI.

Tabuľka 10: Zastúpenie následnej liečby (4+ lúnia) na Slovensku v porovnaní s následnou liečbou v Anglicku

|                              | Prieskum SK               | Prieskum SK spolu | Anglicko |
|------------------------------|---------------------------|-------------------|----------|
| Režimy s TRA s chemoterapiou | trastuzumab + kapecitabín | ■                 |          |
|                              | trastuzumab emtanzin      | ■                 |          |
|                              | trastuzumab + vinorelbin  | ■                 |          |
|                              | trastuzumab + lapatinib   | ■                 |          |
|                              | trastuzumab + gemcitabín  | ■                 | ■        |
| Vinorelbin                   | ■                         | ■                 | 10%      |
| Kapecitabín                  | ■                         | ■                 | 10%      |
| Eribulín                     | ■                         | ■                 | 0%       |
| Žiadna liečba                | ■                         | ■                 | 30%      |

Zdroj: Odpoveď DR na výzvu MZ SR z 11/22

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- RDI hodnota pre trastuzumab použitá od 2. cyklu, ktorá bola určená na základe predpokladu považujeme za nedostatočne odôvodnenú, nastavili sme ju preto na 100%, zmena zvýšila ICUR o 5,9-tisíc eur/QALY. RDI hodnoty pre tukatinib a kapecitabín akceptujeme vzhľadom na Report klinickej štúdie HER2CLIMB (Seagan, 2019) aj s ohľadom na výšky požadovaných úhrad za jednotlivé balenia. RDI hodnoty pre liečbu komparátorom akceptujeme na základe údajov zo štúdie Verma (2012).
- Kapecitabín je dostupný na Slovensku iba v 500 mg tabletkách, zatiaľ čo DR počíta so silou 1 800mg jednej dávky kapecitabínu na základe BSA, čo by v realite predstavovalo 4 tablety v sile 2 000mg. Vzhľadom na nízku cenu kapecitabínu ako aj použitie tohto liečiva u intervencie a komparátora zmena by mala malý dopad na ICUR. Nastavenie sme preto ponechali.
- Zloženie následnej liečby sme upravili podľa zloženia vychádzajúceho z prieskumu InovaHealth, ktoré sa vyjadruje k následnej liečbe na Slovensku. Použitím zloženia z Anglicka by mohol byť nadhodnotený počet pacientov, ktorí neužívajú žiadnu protinádorovú liečbu. Zastúpenie následnej liečby sme v modeli upravili podľa 4 stĺpca v Tabuľke 10 s 0% eribulínom, ktorý model nezahrňal, zmena zmenila ICUR v prospech TUC-C o ■■■ eur/QALY.
- Úhrady liekov zdravotnými poisťovňami nebolo potrebné aktualizovať, nakoľko sa všetky úhrady z 10/2022 zhodovali so ZKL k 01/23.

#### **Zotrvanie na liečbe**

Model zahŕňa celkovo 3 možnosti modelovania zotrvania na liečbe, nižšie opisujeme nastavenie v základnom scenári. 3 možnosti sú:

- Analýza času do ukončenia liečby, ktorá bola použitá v základnom scenári.
- Restricted mean treatment exposure (obmedzená priemerná doba liečby), ktorá pre rameno TUC-C používa extrapoláciu času do ukončenia liečby zo štúdie HER2CLIMB a pre LAP+CAP prežitie bez progresie.
- PFS - čas do ukončenia liečby sa rovná PFS pri intervencii aj pri komparátore

Pre modelovanie zotrvania na liečbe DR predpokladá v základnom scenári, že pacienti ukončia liečbu najneskôr progresiou ochorenia. Zotrvanie na liečbe je preto namodelované tak aby neprekročilo PFS. Zotrvanie na liečbe pre každé rameno vypočítalo z extrapolácií pomocou analýzy času do ukončenia liečby. Pre rameno TUC-C boli použité údaje zo štúdie HER2CLIMB a pre ich extrapoláciu bol vybraný flexibilný Weibull s 2 uzlami, čo sa zhoduje s extrapoláciou PFS. Zotrvanie na liečbe pre rameno LAP+CAP predpokladá konštantnú mieru prerušenia (exponenciálny model), pre výpočet bol použitý vážený medián trvania liečby podľa počtu pacientov z klinických štúdií v NMA, ktoré hodnotili LAP+CAP – konkrétne ■■■, ■■■, ■■■, ■■■, ■■■ a ■■■.

Modelované mediánové zotrvanie na liečbe bolo ■■■ mesiacov pre TUC-C a ■■■ mesiacov pre LAP+CAP.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Akceptujeme použitie flexibilného Weibulla s 2 uzlami pre extrapoláciu zotrvania na liečbe zo štúdie HER2CLIMB nakoľko je dôvodné predpokladať že TTD má podobný tvar ako PFS, pretože progresia ochorenia je hlavný dôvod pre prerušenie liečby. Toto nastavenie akceptoval aj anglický NICE [36, str. 81].
- Akceptujeme použitie exponenciálneho modelu pre modelovanie trvania liečby pre LAP+CAP. Toto nastavenie akceptoval aj anglický NICE [36, str. 81].

#### **Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)**

DR predpokladá, že pacienti spotrebujú lieky vo forme tabliet bez zvyškov. DR zahrnul náklady na odpad pri trastuzumabe, ktorý sa podáva intravenózne.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Týmto výpočtom DR nepočíta s nákladmi na nespotrebované balenia nakoľko predpokladá kontinuálne využitie celého balenia tukatinibu lapatinibu a kapecitabínu (pre porovnanie tukatinib balenie obsahuje počet štandardných dávok na 21 dní, zatiaľ čo lapatinib má v balení dávku na 14 dní a kapecitabín 15 dávok). Predpokladáme, že v priemere pacienti pri ukončení liečby z ľubovoľného dôvodu ostane polovica nespotrebovaného balenia, pričom VZP uhradilo celé balenie. Pre započítanie aj nákladov na odpad sme ku konečným nákladom pripočítali aj náklady za polovicu nespotrebovaného balenia tukatinibu pre TUC-C aj lapatinibu pre LAP+CAP so zohľadnením diskontácie. Náklady na odpad kapecitabínu sme nepripočítali nakoľko by zmena mala zanedbateľný vplyv na výsledok keďže sa používa pri oboch liečbach. Zmena navyšuje ICUR o ■ tisíc eur/QALY oproti základnému scenáru. Zahrnutie odpadu pri trastuzumabe považujeme za dostatočné.

### Náklady na zdravotné stavy

Mesačné náklady na monitoring a náklady na koniec života (posledných 30 dní) boli vypočítané na základe údajov z kvalitatívneho prieskumu od spoločnosti InovaHealth (Kováčová et al.) a použitím databázy jednotkových zdravotných nákladov a základnej referenčnej sadzby za rok 2022. Pôvodné náklady nebolo možné overiť nakoľko DR dodal word s tabuľkami, ktoré neboli dostatočne označené. V rámci odpovede na výzvu MZ z 11/22 DR dodal Excel s prepočtami nákladov. Náklady na monitoring zahŕňajú náklady na ambulantnú starostlivosť a hospitalizácie pre pacientov s HER2+ mBC v 2. a ďalších líniiach, z ktorých vyplýva, že náklady na monitoring na jeden mesiac v stave bez progresie aj v stave po progresii sú 220,01€. Priemerné jednorazové náklady na zdravotnú starostlivosť na konci života sú 692,12€. Z prieskumu DR predpokladá 45% pacientov hospitalizovaných a 55% v domácej starostlivosti na konci života.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**.

### Náklady na nežiadúce účinky

Výpočet nákladov na nežiadúce účinky DR dodal v prílohe. Údaje o nákladoch na výkony a hospitalizácie vychádzajú z Databázy jednotkových zdravotných nákladov pre účely kategorizácie na Slovensku z 01/2022. Náklady na lieky pri liečbe nežiaducich udalostí pochádzajú z kategorizovaného zoznamu z 03/2022.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **akceptujeme**. Nakoľko náklady na nežiadúce účinky majú zanedbateľný dopad na ICUR, úhrady sme neupravili podľa aktuálneho ZKL.

## 5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

### Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý reaguje na zmenu parametrov pomaly, aj malé zmeny trvajú niekedy dlhšie ako 10 sekúnd. Výsledky sa prepočítavajú priamo, bez makra, model však často padal a bolo ho potrebné opakovane otvoriť. Fungovanie modelu považujeme za neoptimálne, ale akceptovateľné. Možnosti projekcie dlhodobého prínosu sú v modeli nadštandardne komplexné a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj ďalšie podstatné nedostatky, ktoré sa kvôli časovým možnostiam NIHO nepodarilo identifikovať. Postupy, na ktorých je postavený model neboli dostatočne objasnené vo farmako-ekonomickom rozbere a preto vyžadovali dlhší čas na kontrolu.

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

#### 5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme ekonomický model pri dátach s 14 mesačným mediánom sledovania zo štúdie HER2CLIMB. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. TUC-C je v základnom scenári nákladovo efektívny voči LAP+CAP s ICUR ■-tisíc eur / 1 QALY.

Tabuľka 13: Výsledky základného scenára predloženého DR

| Výsledky                        | TUC-C | LAP+CAP     |
|---------------------------------|-------|-------------|
| Roky života (nediskontované)    | ■     | ■           |
| QALY                            |       |             |
| pred progresiou                 | ■     | ■           |
| po progresii                    | ■     | ■           |
| zníženie kvôli NÚ               | ■     | ■           |
| spolu                           | ■     | ■           |
| Náklady                         |       |             |
| PFS lieky                       | ■     | ■           |
| PFS podanie liekov              | ■     | ■           |
| NÚ                              | ■     | ■           |
| PFS monitoring                  | ■     | ■           |
| PD lieky                        | ■     | ■           |
| PD podanie liekov               | ■     | ■           |
| PD monitoring                   | ■     | ■           |
| Koniec života                   | ■     | ■           |
| spolu                           | ■     | ■           |
| TUC-C vs.                       |       |             |
| Inkrementálne QALY              |       | ■           |
| Inkrementálne náklady           |       | ■ €         |
| ICUR                            |       | ■ €         |
| Prahová hodnota – HDP / obyv. * |       | 18 042,53 € |
| Prahová hodnota - v eur         |       | 54 127,60 € |

\*doplnené NIHO, je to predpokladaná prahová hodnota pre rok 2023 vychádzajúca z HDP za rok 2021 a počtu obyvateľov v roku 2020. V čase publikovania hodnotenia nebola presná hodnota pre počet obyvateľov v roku 2021 ešte k dispozícii.

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

#### 5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára predloženého ukazuje, že TUC kombinácia nie je nákladovo efektívna voči komparátoru LAP+CAP pri požadovanej úhrade. DR už na základe ním predloženého ekonomického modelu potrebuje poskytnúť zľavu na balenie Tukysa, aby boli dodržané legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti.

Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Zmena projekcie dlhodobého prínosu liečby

- Kvalita života zohľadňuje vek pacienta;
- 100% RDI hodnota aplikovaná od 2. cyklu podania trastuzumabu v TUC kombinácii
- Zahrnutie diskontovaných nákladov na nespotrebovanú polovicu balenia pri TUC-C a LAP+CAP
- Zloženie nežiadúcich účinkov sa zhoduje s údajmi zo štúdie HER2CLIMB.
- Zloženie následnej liečby sa zhoduje s klinickou realitou na Slovensku podľa kvalitatívneho prieskumu InovaHealth.

### 5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Kombinácia TUC dosahuje ICUR voči LAP+CAP na úrovni **275 766 eur / 1 QALY**, a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s LAP+CAP je 54 127,6 / 1 QALY).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Tukysa 150mg (84ks) balenie v indikácii na liečbu dospelých pacientov s HER2-pozitívnym, lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka, ktorí dostali aspoň 2 predchádzajúce anti-HER2 liečebné režimy maximálne vo ■■■ eur, čo znamená zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 6 359,58 eur a za jedno 50mg (88ks) balenie maximálne vo výške ■■■ eur, čo znamená zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2217,72 eur.

Výsledok NIHO je spojený s neistotou a môže byť konzervatívny v kontexte neistot diskutovaných v ďalšej časti.

Tabuľka 11: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

| Výsledky                     | TUC-C | LAP+CAP     |
|------------------------------|-------|-------------|
| Roky života (nediskontované) | ■■■   | ■■■         |
| QALY                         |       |             |
| pred progresiou              | ■■■   | ■■■         |
| po progresii                 | ■■■   | ■■■         |
| zníženie kvôli NÚ            | ■■■   | ■■■         |
| spolu                        | ■■■   | ■■■         |
| Náklady                      |       |             |
| PFS lieky                    | ■■■   | ■■■         |
| PFS podanie liekov           | ■■■   | ■■■         |
| NÚ                           | ■■■   | ■■■         |
| PFS monitoring               | ■■■   | ■■■         |
| PD lieky                     | ■■■   | ■■■         |
| PD podanie liekov            | ■■■   | ■■■         |
| PD monitoring                | ■■■   | ■■■         |
| Koniec života                | ■■■   | ■■■         |
| spolu                        | ■■■   | ■■■         |
| Inkrementálne QALY           |       | ■■■         |
| Inkrementálne náklady        |       | ■■■ €       |
| ICUR                         |       | 275 766 €   |
| Prahová hodnota - 3 násobok  |       | 18 042,53 € |
| Prahová hodnota - v eur      |       | 54 127,60 € |

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

## Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 12: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

| Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení) | Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady |
|--|--|
| Nízka až mierna                            | ■  |
| Stredná                                    | ■  |
| Vysoká                                     | ■  |

Odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■% z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti 5.3.3). V predložennom ekonomickom modeli aj po úpravách NIHO evidujeme viacero neistôt, ktoré môžu zásadne ovplyvniť výsledok nákladovej efektívnosti a ohroziť splnenie kritérií nákladovej efektívnosti. Celkovú mieru neistoty považujeme za vysokú. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- DR v ekonomickom modeli nepoužíva najaktuálnejšie dáta z klinickej štúdie, ale staršie údaje, ktoré TUC-C neadekvátne zvýhodňujú. DR ani po výzve do modelu nedoplnil novšie údaje. V predloženej NMA boli pre TUC-C použité dáta pri 14-mesačnom mediáne sledovania, ktoré vykazovali lepší relatívny prínos tukatinibu voči placebo ako dáta pri 29,6-mesačnom sledovaní (OS HR=0,66 vs. 0,73 a PFS HR=0,54 v 0,57). Použitie týchto dát tak potenciálne skresľuje prínos tukatinibu voči komparátoru cez HR v prospech tukatinibu.
- V predloženej NMA je vysoká heterogeneita medzi štúdiami, výsledné HR môžu byť preto veľmi nepresné. Podrobnosti sú uvedené v časti 5.2.4.
- DR predpokladá, že v 20-ročnom horizonte nedôjde k postupnému vyrchaniu prínosu TUC, čo považujeme za možné, ale neisté.
- Výbery parametrizácií sú tiež spojené s neistotou, podrobnosti sú uvedené v časti 5.2.4.
- Možnosti projekcie dlhodobého prínosu sú v modeli nadštandardne komplexné a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj ďalšie podstatné nedostatky, ktoré sa kvôli časovým možnostiam NIHO nepodarilo identifikovať.

### 5.3.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil aktualizovaný ekonomický model pri 14 mesačnom mediáne sledovania pacientov v štúdii HER2CLIMB. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok TUC-C voči komparátoru. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie, vo viacerých prípadoch na základe expertízy anglického inštitútu NICE.

TUC kombinácia preukázala klinický prínos voči štandardu liečby LAP+CAP (■ QALY), kategorizovanie lieku Tukysa by preto predstavovalo pokrok v liečbe pacientov s HER2+ mBC na Slovensku.

TUC pri požadovanej výške úhrady nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. TUC dosahuje ICUR voči LAP+CAP vo výške **275,8-tisíc eur / 1 QALY**, pričom prahová hodnota je 54,1-tisíc eur. Aby Tukysa bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno 150 mg (84ks) balenie môže byť maximálne vo výške ■ eur za balenie, čo predstavuje zľavu ■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 6 359,58 eur a za jedno 50mg (88ks) balenie maximálne vo výške ■ eur, čo znamená zľavu ■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2217,72 eur.

Výsledok je spojený s veľkou mierou neistoty, najmä z dôvodu odhadu prínosu na základe starších dát zo štúdie HER2CLIMB, ktoré potenciálne zvýhodňujú Tukysa. Vzhľadom na túto neistotu, odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■% z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za 150mg (84ks) balenie na úrovni ■■■ eur a za 50mg (88ks) balenie na úrovni ■■■ eur.

## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

| Hodnotenie dopadu na rozpočet |   |
|-------------------------------|---|
| Element ID                    | Výskumná otázka   |
| A0023                         | Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?                               |
| G0007                         | Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie? |

### INFORMATÍVNY SCENÁR PRI POUŽITÍ 14-MESAČNÝCH DÁT ZO ŠTÚDIE HER2CLIMB

#### 6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Predpokladáme, že ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, sumárnu úhradu VZP za Tukysa v tretí rok odhadujeme vo výške ■-mil. eur a čistý dopad kombinácie TUC vo výške ■-mil. eur. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počte pacientov vhodných na liečbu liekom Tukysa.

Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy bude sumárna úhrada VZP za Tukysa v indikácii pacientov s HER2-positívnym, lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka, ktorí dostali aspoň 2 predchádzajúce anti-HER2 liečebné režimy v tretí rok od kategorizácie vo výške ■-mil. eur, pričom čistý dopad kombinácie TUC-C na VZP po zarataní nahrádzanej liečby bude ■-mil. eur.

#### 6.2. Základný scenár predložený DR

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

DR predpokladal rovnomerný postupný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch, so začiatkom od 04/2023. DR používa prepočet na 28-dňové cykly, do výpočtu vstupuje dávkovanie podľa SPC; miera udržania sa na liečbe podľa krivky zotrvania na liečbe pozorovanej v štúdiu HER2CLIMB; a jednotkové náklady podľa navrhovanej plnej úhrady v ZKL s aplikovaním relatívnej intenzity dávky 88,5% (7 504,30 eur na 28 dní).

DR pre výpočet dopadu na rozpočet použil tieto predpoklady:

- DR stanovil očakávaný počet pacientov vhodných na liečbu na základe dvoch rozdielnych setov dát. Komerčný prieskum Kováčová et al. [39] 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. a ďalších líniiach liečby mBC. Kombinácia LAP+CAP na základe prieskumu bola použitá u 64% pacientov, ktorí zahájili liečbu v 3+ línii v roku 2019 (n=■).
- Celkový počet pacientov (začínajúci, pokračujúci, vysadení) 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 LAP+CAP v liečbe mBC stanovil DR očakávaný počet pacientov vhodných na liečbu TUC-C na 80 (51/0,64) v roku 2021.
- Každoročne dôjde k nárastu počtu pacientov s HER2+ mBC v tretej a ďalších líniiach o 1,84% na základe analýzy Ondrušová et al. (2018).



- Zotrvanie na liečbe je pre obe ramená projektované pomocou zotrvania na liečbe na TUC-C z ekonomického modelu.
- DR si prv stanovil nábeh nových pacientov na liečbu liekom Tukysa pre každý rok, z ktorého vypočítal % penetráciu.
- Pre výpočet nákladov na lieky RDI aplikoval iba pre liek Tukysa. Výpočet nákladov pre kapecitabín nezahŕňa aplikáciu RDI a výpočet nákladov pre trastuzumab nezahŕňa zohľadnenie distribúcie váhy pacientov.
- Počty začínajúcich pacientov pre 12-mesačné obdobia od zaradenia DR predpokladá podľa Tabuľky 15 nižšie.

Tabuľka 13: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR

| Počet začínajúcich pacientov na TUC-C               | 1. rok    | 2. rok    | 3. rok     | 4. rok     | 5. rok     |
|---|-----------|-----------|------------|------------|------------|
| Maximálny počet pacientov s HER2+ mBC v 3/3+ línii* | 83        | 84        | 86         | 88         | 89         |
| Počet nových pacientov užívajúcich Tukysu           | 42        | 64        | 68         | 65         | 68         |
| % nahrádzania LAP+CAP režimom TUC-C                 | 51%       | 76%       | 79%        | 74%        | 76%        |
| <b>Celkový počet pacientov liečených TUC-C</b>      | <b>42</b> | <b>91</b> | <b>114</b> | <b>121</b> | <b>127</b> |

Zdroj: [37]

## 6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 14: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

|  | 2023               | 2024               | 2025               | 2026               | 2027               |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| počet začínajúcich pacientov               | 42                 | 64                 | 68                 | 65                 | 68                 |
| počet pacientov z predchádzajúceho obdobia | 0                  | 27                 | 46                 | 56                 | 59                 |
| náklady na TUC-C                           | 1 601 941 €        | 4 716 613 €        | 6 319 776 €        | 7 005 527 €        | 7 422 804 €        |
| náklady na LAP+CAP                         | 357 785 €          | 1 058 253 €        | 1 419 386 €        | 1 574 241 €        | 1 668 079 €        |
| <b>Spolu dopad</b>                         | <b>1 244 156 €</b> | <b>3 658 359 €</b> | <b>4 900 390 €</b> | <b>5 431 286 €</b> | <b>5 754 724 €</b> |

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

Tabuľka 15: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

|  | 1 - 12 mesiacov    | 13 - 24 mesiacov   | 25 - 36 mesiacov   |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| počet začínajúcich pacientov               | 62                 | 65                 | 67                 |
| počet pacientov z predchádzajúceho obdobia | 0                  | 35                 | 50                 |
| náklady na TUC-C                           | 2 812 078 €        | 5 320 013 €        | 6 622 842 €        |
| náklady na LAP+CAP                         | 629 035 €          | 1 194 199 €        | 1 487 791 €        |
| <b>Spolu dopad</b>                         | <b>2 183 043 €</b> | <b>4 125 814 €</b> | <b>5 135 051 €</b> |

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

## 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

### 6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

**Neakceptujeme** odhad počtu pacientov s HER2+ laBC a mBC v 3+ líniiach, ktorí sú vhodní na liečbu liekom Tukysa. . Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Predpoklady, ktoré prináša DR v počte pacientov prinášajú vysokú mieru neistoty. Uvedený odhad 80 vhodných pacientov je založený na predpoklade, že všetci pacienti liečení LAP boli liečení v 3. línii HER2+ BC, čo nie je nepravdepodobné. 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. 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. Miera užívania LAP+CAP v 3+ líniiach odhadnutá na 64% môže byť od skutočnosti vzdialená aj o desiatky percent oboma smermi, nakoľko je odvodená na základe komerčného prieskumu na vzorke onkológov.
- Pre odhad počtu pacientov s HER2+ laBC a mBC v 3+ líniiach, ktorí sú vhodní na liečbu liekom Tukysa sme použili predpoklady použité v dopade na rozpočet anglického NICE pre výpočet počtu vhodných pacientov v Anglicku, výpočet je uvedený v Tabuľke 16. Prenesiteľnosť predpokladov tohto typu predstavuje neistotu, ktorá môže prameniť z iného systému zdravotnej starostlivosti, dostupnosti zdravotnej starostlivosti, skríningu.
- Vychádzame z odhadu incidencie zhubných nádorov prsníka podľa NCZI na rok 2022, čo predstavuje 3 705 pacientov [6]. Na tento odhad sme následne aplikovali predpoklady, ktoré použil anglický NICE pre výpočet počtu pacientov s HER2+ v 3+ líniiach. Z 3 705 pacientov asi 207 (5,6%) bude mať pri diagnóze pokročilé alebo metastatické ochorenie. Zo 3 498 ľudí s včasnou diagnózou ochorenia asi 595 (17%) prejde do pokročilého alebo metastatického ochorenia. To dáva celkový počet ľudí s pokročilým alebo metastatickým ochorením 802 ročne.
- Z toho približne 112 (14%) bude mať HER2+ ochorenie. Toto číslo odzrkadľuje aj klinickú prax na Slovensku, kde je štandardom liečby HER2+ mBC v 1. línii pertuzumab s trastuzumabom a v 2. línii trastuzumab emtanzín. Liečivá pertuzumab a trastuzumab emtanzín boli na Slovensku kategorizované na základe splnenia podmienky počtu pacientov vhodných na liečbu podľa SPC pod 1:50 000, t.j. menej ako 108 pacientov [37]. 112 pacientov v prvej línii preto považujeme za horný odhad.
- Zo 112 pacientov HER2+ bude 100% mať liečbu prvej línie. Z pacientov, ktorí podstúpili liečbu prvej línie, asi 60 (53%) bude mať liečbu druhej línie a z nich asi 29 (49%) bude pokračovať v liečbe tretej línie a bude mať nárok na liečbu tucatinibom s trastuzumabom a capecitabínom. Asi 15 pacientov (50% z 3. línie) bude pokračovať v liečbe štvrtej línie. To dáva celkový počet vhodných pacientov na Slovensku približne 44 pacientov každoročne.
- Zmenu zotrvania na liečbe pre LAP+CAP sme upravili podľa ekonomického modelu nakoľko DR použil zotrvanie na liečbe pre LAP+CAP rovnaké ako pre TUC-C.
- Zmenili sme začiatok liečby liekom Tukysa na 1.5.2022, nakoľko začiatok jeho používania 1.4.2022 je nesplniteľný vzhľadom na proces zaradenia.
- Projektované užívanie lieku Tukysa (penetráciu) považujeme za adekvátnu, nastavenie sme však upravili od roku 2024 na konštantnú hodnotu 75%, nakoľko nie je odôvodnené predpokladať rôznu penetráciu v rokoch 2024-2027.
- Náklady na trastuzumab sme upravili aby zahŕňali distribúciu váhy ako ju DR použil v ekonomickom modeli.

Tabuľka 16: Odhad počtu pacientov vhodných na liečbu liekom Tukysa v 3+ línii podľa predpokladov NICE

|   | % pacientov | počet pacientov |
|---|-------------|-----------------|
| Incidencia rakoviny prsníka 2022  | 100%        | 3 705           |
| Podiel ľudí s metastatickým ochorením na diagnóze                                 | 5,60%       | 207             |
| Podiel ľudí vo včasnom štádiu pri diagnóze  | 94,40%      | 3 498           |
| Podiel ľudí vo včasnom štádiu, ktorí progredujú do metastatického ochorenia       | 17,00%      | 595             |
| Celkový počet ľudí s pokročilým alebo metastatickým ochorením                     |             | 802             |
| Podiel ľudí s ochorením HER2+   | 14,00%      | 112             |
| Pacienti v prvej línii  | 100,00%     | 112             |
| Pacienti v druhej línii   | 53,00%      | 60              |
| Pacienti v tretej línii s nárokom na tukatinib                                    | 49,00%      | 29              |
| Pacienti v štvrtej línii s nárokom na tukatinib                                   | 50,00%      | 15              |
| <b>Celkový počet pacientov v tretej a ďalších líniiach s nárokom na tukatinib</b> |             | <b>44</b>       |

### 6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tukysa v tretí rok vo výške ■ mil. eur a čistý dopad TUC-C vo výške ■ mil. eur. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v počte pacientov vhodných na liečbu. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Pri splnení nami odporúčanej minimálnej zľavy bude sumárna úhrada VZP za Tukysa v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. eur, pričom čistý dopad Tukysa po zarátaní nahrádzanej liečby bude ■ mil. eur.

Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na roky

|   | 2023      | 2024        | 2025        | 2026        | 2027        | 2028        |
|---|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| počet začínajúcich pacientov  | 23        | 35          | 35          | 36          | 37          | 38          |
| počet pacientov z predchádzajúceho obdobia                              | 0         | 16          | 25          | 30          | 32          | 34          |
| náklady na TRA+CAP  | 127 323 € | 387 511 €   | 496 334 €   | 555 270 €   | 591 885 €   | 632 708 €   |
| náklady na nahrádzanú liečbu (LAP+CAP)                                  | 172 237 € | 498 574 €   | 585 849 €   | 614 754 €   | 631 198 €   | 667 208 €   |
| <b>náklady na Tukysa pri požadovanej úhrade</b>                         | 718 003 € | 2 258 640 € | 2 910 702 € | 3 263 156 € | 3 481 563 € | 3 725 240 € |
| <b>náklady na Tukysa pri nákladovo efektívnej úhrade</b>                | ■         | ■           | ■           | ■           | ■           | ■           |
| <b>náklady na Tukysa pri NIHO odporúčanej zľave</b>                     | ■         | ■           | ■           | ■           | ■           | ■           |
| <b>Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (hrubý = náklady TUC-C)</b> | 845 326 € | 2 646 151 € | 3 407 036 € | 3 818 425 € | 4 073 447 € | 4 357 948 € |
| <b>Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade</b>                | ■         | ■           | ■           | ■           | ■           | ■           |
| <b>Spolu hrubý dopad pri NIHO odporúčanej zľave</b>                     | ■         | ■           | ■           | ■           | ■           | ■           |

|   |           |             |             |             |             |             |
|---|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade</b><br>(čistý = TUC-C – nahrádzan.) | 673 089 € | 2 147 577 € | 2 821 187 € | 3 203 672 € | 3 442 249 € | 3 690 740 € |
| <b>Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade</b>                        | ■         | ■           | ■           | ■           | ■           | ■           |
| <b>Spolu čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave</b>                             | ■         | ■           | ■           | ■           | ■           | ■           |

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

Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na obdobia

|  | <b>1 – 12 mesiacov</b> | <b>13 – 24 mesiacov</b> | <b>25 – 36 mesiacov</b> |
|--|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| počet začínajúcich pacientov                             | 37                     | 35                      | 36                      |
| počet pacientov z predchádzajúceho obdobia               | 0                      | 21                      | 27                      |
| náklady na TRA+CAP                                       | 257 796 €              | 438 854 €               | 522 699 €               |
| náklady na nahrádzanú liečbu (LAP+CAP)                   | 345 088 €              | 545 855 €               | 599 893 €               |
| <b>náklady na Tukysa pri požadovanej úhrade</b>          | 1 475 187 €            | 2 566 417 €             | 3 068 466 €             |
| <b>náklady na Tukysa pri nákladovo efektívnej úhrade</b> | ■                      | ■                       | ■                       |
| <b>náklady na Tukysa pri NIHO odporúčanej zľave</b>      | ■                      | ■                       | ■                       |
| <b>Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade</b>          | 1 732 984 €            | 3 005 271 €             | 3 591 165 €             |
| <b>Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade</b> | ■                      | ■                       | ■                       |
| <b>Spolu hrubý dopad pri NIHO odporúčanej zľave</b>      | ■                      | ■                       | ■                       |
| <b>Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade</b>          | 1 387 895 €            | 2 459 417 €             | 2 991 272 €             |
| <b>Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade</b> | ■                      | ■                       | ■                       |
| <b>Spolu čistý dopad pri NIHO odporúčanej zľave</b>      | ■                      | ■                       | ■                       |

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

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

| <b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b> |   |
|--|---|
| <b>Element ID</b>  | <b>Výskumná otázka</b>  |
| <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?  |

## 7.1. Etická analýza

### 7.1.1. 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.

### 7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

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

### 7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

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

## 7.2. Organizačné aspekty

### 7.2.1. 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 komparátorevi 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.

## 7.3. 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.

### 7.3.1. Rovnosť v prístupe (H0201)

N/A

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

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

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

N/A

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

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

## **7.4. Právne aspekty**

### **7.4.1. Informácie pacientom (I0002)**

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov 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.



### **7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)**

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. 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 pre klinickú časť (kapitoly 1-4 a 7): | MUDr. Matej Palenčár  |
| Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5-6):   | Daniel Kozák, M.Sc.   |
| Autor (celý dokument):                                | BSc. Viktória Doanová |
| Autor 2 (časti 3 a 4)                                 | MUDr. Matej Palenčár  |

### Podpora

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Interná kontrola:       | Daniel Kozák, M.Sc.   |
| Odborníci:              | Odborník A:  |
|                         | Odborník B:  |
| 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

Doanova V., Kozák D., Palencar M; Technológia tucitinib na liečbu HER2+ BC, Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 05, 2023, 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.

### 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.



## 8. 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={%22ukazovatel%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={%22ukazovatel%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={%22ukazovatel%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={%22ukazovatel%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> Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, Murthy R, Okines A, Paplomata E, Cameron D, Carey LA, Gelmon K, Hortobagyi GN, Krop I, Loibl S, Pegram M, Slamon D, Ramos J, Feng W, & Winer E. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2022. 33(3), 321–329. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.005>
- <sup>31</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>32</sup> ECOG Performance Status Scale: prístupné dňa 6.6.2022 z odkazu: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
- <sup>33</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>34</sup> ECOG Performance Status Scale: prístupné dňa 6.6.2022 z odkazu: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
- <sup>35</sup> Státní ústav pro kontrolu léčiv: Hodnotící zpráva o stanovení maximální ceny a výše a podmínek první dočasné úhrady léčivých přípravků TUKYSA, Správní řízení sp. zn. SUKLS67472/2022, prístupné dňa 30.11.2022: [https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp\\_spis&\\_idspis=598876773](https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=598876773)
- <sup>36</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>37</sup> Farmako-ekonomický rozbor lieku Tukysa a jeho prílohy; ID konaní 23787 a 23788; použité v 12/22 <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23788>
- <sup>38</sup> Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 2010;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x [published Online First: 2010/03/17]

---

<sup>39</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

## 9. Apendix

### 9.1. 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 nevkładajte 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>• Neuvádzajte 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   | ■   |
| Názov organizácie   | FN Trenčín  |
| Pracovná pozícia  | ■   |
| 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 líniách – 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:

|   |   |
|---|---|
| <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>• Neuádzajte 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   | ■   |
| Názov organizácie   | ■   |
| 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 odporucaný tucatinib<br/>Lapatinib+capecitabine – toxiciky, malo účinný</p> <p>7. Nie</p> <p>8. Trastuzumab deruxtecan (nedostupný v SR)</p> |
| <p><b>B0004</b></p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori</p>   | <p>Klinický onkológ</p>  |



|  |   |
|--|---|
| 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?   | Klinicky onkológ  |
| <b>Ďalšie problémy</b>   |   |
| Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?   | <ul style="list-style-type: none"> <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!  |   |

## 9.2. Vstupy patientskych organizáciis/ bez konfliktu záujmov

Žiadna pacientka skupina neposkytla odpovede na zaslaný dotazník.

## 9.3. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva tukatinib v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 výziev zverejnených na portáli MZ SR. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva č. 1

| Požadované doplnenia   | Odpoveď DR   | Vyhodnotenie odpovede DR |
|--|--|--------------------------|
| <b>Dátum zverejnenia výzvy:</b><br><b>13.9.2022</b>  | <b>Dátum zverejnenia odpovede:</b><br><b>13.10.2022</b>  |                          |
| Upraviť dokumenty v podaní tak, aby liek Tukysa spĺňal kritériá nákladovej efektívnosti podľa zákona 363/2011 Z.z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení účinnom od 1.8.2022 a vyhlášky 298/2022 Z.z. ktorou sa ustanovujú podrobnosti výpočtu príslušného násobku hrubého domáceho produktu pre stanovenie prahovej hodnoty posudzovaného lieku. | DR uvádza, že v odpovedi a oprave Žiadosti a jej príloh aktualizoval nasledovné súbory:<br><br>- Žiadosť s aktualizáciou úradne určených cien v krajinách EÚ, európskej referenčnej ceny a súm úhrad<br><br>- Návrh znenia riadku lieku (súbor MiniDali)<br><br>- Aktualizáciu Farmako-ekonomického rozboru v častiach 3, 5, 6, 7 a 8 a aktualizácia modelu užitočnosti nákladov a dopadu na rozpočet. poskytnutá cez iné podania Elektronického portálu (neverejná zóna). | Odpoveď akceptujeme.     |

Výzva č. 2

| Požadované doplnenia   | Odpoveď DR  | Vyhodnotenie odpovede DR  |
|--|---|---|
| <b>Dátum zverejnenia výzvy:</b><br><b>23.11.2022</b>   | <b>Dátum zverejnenia odpovede:</b><br><b>19.12.2022</b>   |   |
| Doplniť najaktuálnejšie finálne dáta zo štúdie HER2CLIMB pri 29,6 mesačnom sledovaní. Údaje je potrebné aplikovať v ekonomickom modeli pre stanovenie nákladovej efektívnosti. DR vo FER použil dáta | DR nepredložil a nedoplnil najnovšie dáta do ekonomického modelu. Nezpracovanie najnovších dát odôvodnil tým, že v Murthy et al. bolo PFS hodnotené pomocou „zaslepeného nezávislého centrálného review“ zatiaľ čo v Curigliano et al. PFS hodnotil | Odpoveď neakceptujeme. Je úlohou DR dodať najaktuálnejšie dostupné dáta, ktoré by mali byť zapracované do modelu a do nepriameho porovnania intervencií, pretože klinické dáta by čo najbližšie mali zodpovedať realite. Na základe nich sa porovnáva účinnosť liečby v porovnaní s komparátorom. Analýza |

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p>pri 14 mesačnom sledovaní z Murthy et al. (2020).</p>  | <p>vyšetrovateľ v súlade s kritériami RECIST verzie 1.1.</p> <p>Ďalej DR uviedol, že po primárnej analýze boli pacienti odslepení a bolo im umožnené prejsť zo skupiny s placebom, a teda že pri dlhších dátach boli pacienti analyzovaní spôsobom ITT t.j. bez ohľadu na cross-over. Podľa DR prechod na študovaný liek (tucatinib) určite ovplyvnil účinnosť placebo tak, že bolo účinnejšie, ako by bolo bez cross-overu. DR spomenul tri analýzy citlivosti na zohľadnenie cross-overu a že na základe nich sa potvrdila HR OS rovným 0,71/0,72. Dodal, že skutočná účinnosť zostáva stále neznáma a môže byť negatívne ovplyvnená povoleným cross-overom.</p>  | <p>citlivosti v štúdií Curigliano et al. potvrdila HR OS=0.73, ktoré po zohľadnení cross-overu bolo v rozmedzí 0,71-0,72. Domnievame sa, že nezahrnutie najnovších dát do modelu a do nepriameho porovnania tak zvyhodňuje kombináciu TUC oproti komparátoru LAP+CAP. Viac diskutujeme v časti 5.1.</p>  |
| <p>Detailne vysvetliť, akým spôsobom bolo extrapolované prežívanie pacientov pri liečbe tucatinibom a komparátorom. Konkrétne žiadame vysvetliť extrapoláciu pomocou nepriameho porovnania cez Bayesian NMA HR fixed effects/random effects pre OS a PFS a vysvetliť výber zvoleného výpočtu (NMA HR fixed effects namiesto random effects). Zároveň žiadame o vysvetlenie ďalších možností extrapolácie prežívania v modeli, konkrétne cez Bayesian FP NMA a Survival analysis cez within-trial comparison a zdôvodniť, prečo tieto možnosti neboli použité v základnom scenári. Tieto vysvetlenia chýbajú vo FER.</p> | <p>DR uviedol, že hoci v rámci RE modelu je zahrnutý odhad heterogenity medzi pokusmi, v sieťach neboli dostatočné uzavreté slučky a duplicitné porovnania na presné odhadnutie parametrov medzi pokusmi alebo v rámci pokusov pre koncové body typu prežitia. Podľa DR to malo za následok vysoký stupeň neistoty pre model OS RE HR.</p> <p>DR ďalej uvádza, že nebolo možné urobiť fit Bayesian RE FP modelu, bolo možné urobiť fit iba modelu Bayesian FE FP.</p> <p>DR uviedol, že model FE HR priniesol párové porovnania, ktoré boli konzistentnejšie s údajmi zo štúdie HER2CLIMB pri 14 mesačnom mediáne sledovania pre PFS aj OS ako RE HR model.</p> <p>DR na záver uviedol, že model FE HR priniesol vierohodnejšie párové porovnania pre koncové body PFS a OS a model FP RE nekonvergoval, preto bol vybraný model FE HR pre PFS aj OS.</p> | <p>Odpoveď neakceptujeme. Vo výzve sme žiadali DR o vysvetlenie extrapolácie prežívania cez krivku frakčného polynómu v základnom scenári DR. DR nevysvetlil, prečo použil v základnom scenári krivku frakčného polynómu (FP) LAP+CAP na ktoré aplikoval HR namiesto použitia dát priamo zo štúdie HER2CLIMB. Okrem toho, DR nevysvetlil akým spôsobom získal scale a shape parametre pre zhotovenie krivky FP. DR nevysvetlil ako vytvoril HR nepriamym porovnaním. DR taktiež nezahrnul všetky KM údaje použitých štúdií NMA v modeli, na ktorých by bolo možné skontrolovať fit krivky FP LAP+CAP. DR nevysvetlil zvolenie mocnín P1 a P2 pre FP. DR vysvetlil, prečo sa rozhodol použiť HR fixed namiesto random effects model. Odpoveď neakceptujeme vzhľadom na to, že DR v anglicku akceptoval pre svoj základný scenár zmenu anglického NICE z HR fixed effects na HR random effects (bližšie popisujeme v časti 5.2.4). Považujeme za štandard použitie random effects najmä pri veľmi odlišných štúdiách ako tomu bolo v NMA DeBusk et al. (2021).</p> |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>Odôvodniť predpokladané zloženie následnej liečby (4.línia), nakoľko sa v predloženom kvalitatívnom prieskume Analýza lokálnych dát o manažmente a nákladoch na zdravotnú starostlivosť o dospelých pacientov s HER2+ karcinómom prsníka na Slovensku sa liečba pre 3. líniu a následné línie nezhoduje s následnou liečbou indikovanou vo FER. Žiadame preto o vysvetlenie toho ako DR pristúpil k zvoleniu zloženia následnej liečby – ako DR overil, že sa uvedené zloženie následnej liečby v Anglicku zhoduje s praxou na Slovensku.</p> | <p>DR uviedol výpočet pre porovnanie následnej liečby na Slovensku s následnou liečbou v Anglicku.</p>      | <p>Odpoveď akceptujeme, nastavenie sme však upravili podľa proporcií v kvalitatívnom prieskume Analýza lokálnych dát o manažmente a nákladoch na zdravotnú starostlivosť o dospelých pacientov s HER2+ karcinómom prsníka na Slovensku s tým, že sme akceptovali nastavenie následnej liečby bez LAP+CAP ako si zvolil DR.</p> |
| <p>Doplniť zdroj v ekonomickom modeli pre relative dose intensity pre lapatinib ■%.</p>  | <p>DR uviedol výpočet pre RDI LAP+CAP na základe údajov o denných dávkach liečiv v štúdií Verma (2012).</p> | <p>Odpoveď akceptujeme, nakoľko DR vysvetlil ako vypočítal RDI hodnoty použité v modeli.</p>   |
| <p>Doplniť podrobné výpočty použité v Prílohe ku FER TUKYSA 2022-03 Náklady na zdravotnú starostlivosť vo forme Excelu s doplnením zdrojov.</p>  | <p>DR doplnil microcosting vo forme Excelu, kde bolo možné skontrolovať správnosť výpočtu.</p>              | <p>Odpoveď akceptujeme.</p>  |