

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

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

23788, 23787

ATC skupina:

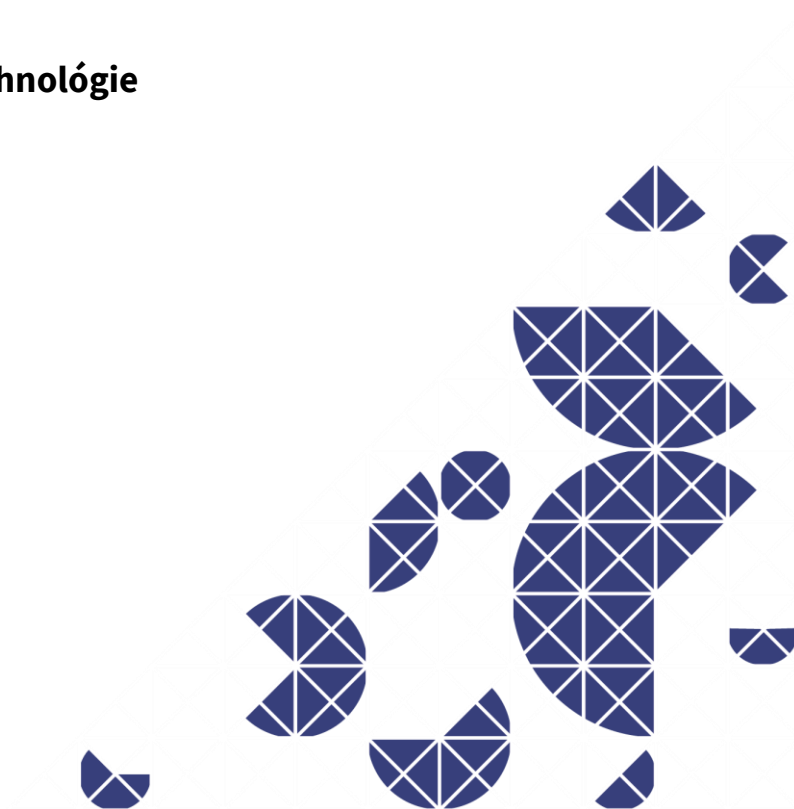
L01EH03

ŠÚKL kód:

6770D, 6769D

Publikované dňa:

09.08.2024

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

INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

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

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle
<http://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 5, 2. aktualizácia

Obsah

Obsah.....	3
Použité skratky	5
Záver odborného hodnotenia	6
Aktualizácie dokumentu	8
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia.....	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá.....	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky.....	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia.....	12
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	13
2.4. Oslovení odborníci a patientské organizácie	13
3. Úvod.....	14
3.1. Zdravotný problém a súčasné použitie technológie.....	14
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	30
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	30
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) ³⁰	
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	41
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007).....	45
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	46
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	46
6.2. Základný scenár predložený DR	46
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	47
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty.....	50
7.1. Etická analýza.....	50
7.2. Organizačné aspekty.....	51

7.3.	Sociálno-pacientske aspekty.....	51
7.4.	Právne aspekty.....	52
8.	Zdroje.....	54
9.	Apendix.....	57
9.1.	Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	57
9.2.	Vstupy patientskych organizácií/ bez konfliktu záujmov.....	63
9.3.	Komunikácia s držiteľom registrácie.....	63

Tabuľky

Tabuľka 1:	PICO – Inklúzne kritériá.....	10
Tabuľka 2:	Odhadovaná incidencia diagnózy C50 na Slovensku v roku 2022 []......	15
Tabuľka 3:	Klinické štádiá diagnózy C50 u mužov a žien na Slovensku v roku 2012 [].	15
Tabuľka 4:	Počet registrovaných úmrtí a miery úmrtnosti u žien a mužov na diagnózu C50 na Slovensku v roku 2012 [9].....	15
Tabuľka 5:	Výsledky HR OS TUC-C voči PLA-C, LAP+CAP, T-DM1.....	24
Tabuľka 6:	Výsledky HR PFS TUC-C voči PLA-C, LAP+CAP, T-DM1	25
Tabuľka 7:	Výskyt nežiaducich udalostí v štúdii HER2CLIMB (dáta z primárnej analýzy).....	26
Tabuľka 8:	AIC a BIC kritériá pre rozdelenia OS.....	34
Tabuľka 9:	AIC a BIC rozdelení pre krivku prežitia PFS	36
Tabuľka 10:	Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli.....	37
Tabuľka 11:	Použitie RDI v modeli pre intervenciu TUC-C a komparátor LAP+CAP	38
Tabuľka 12:	Zastúpenie následnej liečby (4+ línia) na Slovensku v porovnaní s následnou liečbou v Anglicku.....	38
Tabuľka 13:	Zloženie následnej liečby v nastavení NIHO	39
Tabuľka 14:	Doba započítavania nákladov pri nastavení Restricted mean treatment exposure	40
Tabuľka 15:	Výsledky základného scenára predloženého DR.....	41
Tabuľka 16:	Výsledky doplnkového scenára podľa DR.....	42
Tabuľka 17:	Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO - porovnanie TUC-C s LAP+CAP.....	43
Tabuľka 18:	Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO - porovnanie TUC-C s T-DM1	44
Tabuľka 19:	odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	45
Tabuľka 20:	Odhadované počty pacientov podľa DR.....	47
Tabuľka 21:	Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky.....	47
Tabuľka 22:	Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	47
Tabuľka 23:	Odhad počtu pacientov vhodných na liečbu liekom Tukysa v 3+ línii podľa predpokladov NICE	48
Tabuľka 24:	Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na roky	49
Tabuľka 25:	Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na obdobia.....	49

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 emtanzín
T-Dxd	trastuzumab deruxtekan
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, **pokiaľ**:
 - Nebude upravené indikačné obmedzenie (IO), tak aby liek Tukysa bol hrađený iba v 3. línii; **a zároveň**:
 - Držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne [redacted] € za 150 mg balenie a [redacted] € za 50 mg balenie, čo zodpovedá zľave [redacted] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárnii vo výške 6 384 € za 150 mg balenie a 2 218 € za 50 mg balenie a zľave [redacted] % oproti požadovanej výške úhrady [redacted] € za 150 mg balenie a [redacted] € za 50 mg balenie. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z.z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade a po zmene indikačného obmedzenia spojený s nízkou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

Legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti voči LAP+CAP [redacted]. Ak by maximálna úhrada lieku Tukysa bola [redacted], ICUR [redacted]. Podrobnosti uvádzame v časti 5. Pre splnenie podmienok nákladovej efektívnosti je nevyhnutné zmeniť IO tak, aby liek Tukysa bolo možné podávať výhradne v 3. línii.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Karcinóm prsníka je nádorové ochorenie, ktoré postihuje predovšetkým ženy. Pre mnohých pacientov je toto ochorenie nevyliciteľné, skracaie očakávané prežívanie a vytvára veľkú záťaž po fyzickej aj psychickej stránke. Často má tiež výrazný dopad na blízkych pacienta, keďže vzniká potreba pomáhať so starostlivosťou o pacienta. Na karcinóm prsníka zomiera na Slovensku najviac žien spomedzi všetkých typov onkologických ochorení.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **TUC-C** = tukatinib v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom
- Komparátormi sú režimy:
 - **T-DM1** = trastuzumab emtanzín
 - **LAP+CAP** = lapatinib + kapecitabín

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Liečebná kombinácia TUC-C (tukatinib + trastuzumab + kapecitabín) preukázala v štúdií HER2CLIMB u pacientiek s HER2+ laBC alebo mBC štatisticky významné prínosy oproti liečbe PLA-C (placebo + trastuzumab + kapecitabín) pri mediánovej dĺžke sledovania 29,6 mesiacov.**
 - Pacienti na liečbe TUC-C dosiahli lepšie výsledky OS (z angl. overall survival - celkové prežívanie) ako pacienti na PLA-C (mediány OS 24,7 mesiacov vs. 19,2 mesiacov); HR=0,73 (CI 0,59-0,90; p=0,004). Výsledky analýz citlivosti zohľadňujúcich cross-over odhadovali HR OS v rozmedzí od 0,71 do 0,72.

- Pacienti na liečbe TUC-C dosiahli lepšie výsledky PFS (z angl. progression-free survival - prežívanie bez progresie) ako pacienti na PLA-C (mediány PFS 7,6 mesiacov vs. 4,9 mesiacov); HR=0,57 (CI 0,47 – 0,70; p<0,00001).
- **V predložennom nepriamom porovnaní** typu sieťová meta-analýza (angl. network meta-analysis, NMA) u pacientov s HER2+ laBC alebo mBC **vychádzala TUC-C v porovnaní s komparátormi LAP+CAP** (lapatinib + kapecitabín) **a T-DM1** (trastuzumab emtanzín) [redacted] **v OS. Výsledky pre PFS boli [redacted] pre TUC-C, [redacted] v porovnaní s T-DM1 a [redacted] v porovnaní s LAP+CAP.**
 - výsledky RE (z angl. random efekt - náhodné efekty) modelu NMA v OS voči LAP+CAP sú HR=[redacted] (CI [redacted] – [redacted]) a voči T-DM1 HR=[redacted] (CI [redacted] – [redacted])
 - výsledky RE modelu NMA v PFS voči LAP+CAP sú HR=[redacted] (CI [redacted] – [redacted]) a voči T-DM1 HR=[redacted] (CI [redacted] – [redacted]).

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Tukatinib pri požadovanej výške úhrady [redacted] € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**

V pôvodnom nastavení DR dosiahla kombinácia TUC-C voči LAP+CAP ICUR vo výške [redacted] €/QALY a bola dominantná voči T-DM1 (viac účinná a šetriaca). V predložennom nastavení sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia sme upravili na klinicky plauzabilnejšie.

V NIHO nastavení dosiahla kombinácia TUC-C ICUR voči LAP+CAP vo výške 2 mil. €/QALY ([redacted] QALY) a rovnaký prínos ako T-DM1 pri inkrementálnych nákladoch [redacted] €. Prahová hodnota je pre obe porovnania 40,4-tisíc €/QALY.

Legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti voči LAP+CAP [redacted]. Ak by maximálna úhrada lieku Tukysa bola [redacted], ICUR [redacted]. Podrobnosti uvádzame v časti 5. **Pre splnenie podmienok nákladovej efektívnosti je nevyhnutné zmeniť IO tak, aby liek Tukysa bolo možné podávať výhradne v 3. línii.**

- Pri porovnaní výlučne s T-DM1 (ak by bol liek Tukysa kategorizovaný iba do 3. línie liečby) by úhrada za balenie 84x150 mg mohla byť maximálne vo výške [redacted] € za 150 mg balenie a [redacted] € za 50 mg balenie, čo zodpovedá zľave [redacted] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 6 384 € za 150 mg balenie a 2 218 € za 50 mg balenie a zľave [redacted] % oproti požadovanej výške úhrady [redacted] € za 150 mg balenie a [redacted] € za 50 mg balenie. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z.z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade a po zmene indikačného obmedzenia spojený s nízkou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

Dopad na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tukysa v tretí rok vo výške [redacted] eur a čistý dopad TUC-C vo výške [redacted] eur. v prípade, ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. a zároveň by bolo upravené IO tak, aby Tukysa bola kategorizovaná iba do 3. línie. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počte pacientov vhodných na liečbu liekom Tukysa.

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.).

Aktualizácie dokumentu

Dokument bol aktualizovaný 09.08.2024. Aktualizácia sa týka všetkých častí dokumentu. DR po výzve MZ SR na opravu predložil 22.04.2024 aktualizovaný FER s modelmi. Vo FER nastali zmeny v komparátoroch a boli čiastočne doplnené nové klinické dáta. Z tohto dôvodu sme vydali aktualizáciu hodnotenia. Podrobnejšie informácie k priebehu konania uvádzame nižšie:

- 05.01.2023 bola vydaná 1. aktualizácia NIHO hodnotenia č. 5. NIHO neodporúčalo zaradiť liek Tukysa do ZKL, pretože neboli predložené najnovšie klinické dáta. NIHO vydalo iba informatívny scenár hodnotenia nákladovej efektívnosti s použitím starších dát.
- 11.01.2023 vydalo MZ SR výzvu na uzatvorenie MEA zmluvy. Zmluva bola uzatvorená ale nie je platná, keďže liek Tukysa nebol zaradený do kategorizácie.
- 14.04.2023 vydala KK odporúčanie pre ministra. Odporúčala zaradiť liek Tukysa do ZKL. Medicínske stanovisko OPS a stanovisko OPS pre farmakoekonomiku odporúčali liek zaradiť. OPS pre farmakoekonomiku sa rozhodla akceptovať informatívny scenár NIHO na základe starších dát a z vlastnej úvahy pristúpilo k ďalším úpravám modelu nákladovej efektívnosti, ktoré mali za následok zníženie ICUR:
 - OPS preferovalo FE model NMA, pretože v RE modeli neboli dostatočné duplicitné porovnania a model FE podľa OPS poskytuje väčšiu istotu dát.
 - OPS neakceptovalo zahrnutie odpadu, ako ho modelovalo NIHO (pridanie nákladov za polovicu nespotrebovaného balenia). V stanovisku uviedlo, že dĺžke (mediánovej) prežívania 7,6 mesiaca zodpovedá presne 11 balení bez plytvania.
 - Ministerstvo z vlastnej úvahy pristúpilo k obmedzeniu trvania liečby v modeli na medián PFS.
 - NIHO s týmito zmenami OPS zásadne metodicky nesúhlasilo, čo komunikovalo osobne ministromi zdravotníctva pred prvostupňovým rozhodnutím z júna 2023.
- 15.06.2023 ministerstvo rozhodlo o nezaradení do ZKL.
- 23.06.2023 DR podal na ministerstvo námietky proti prvostupňovému rozhodnutiu.
- 15.07.2023 bolo vydané druhostupňové rozhodnutie, ktorým bolo vyhovené námietkam DR, zrušilo sa prvostupňové rozhodnutie a vec bola vrátená ministerstvu na nové prejednanie a rozhodnutie.
- 22.03.2024 vydalo MZ SR výzvu na opravu na základe požiadavky OPS pre farmakoekonomiku. Obsahom výzvy bolo dodanie podkladov na opätovné hodnotenie nákladovej efektívnosti.
- 22.04.2024 DR predložil aktualizáciu FER aj s modelmi.

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	24.03.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	25.03.2022
Zverejnenie projektového protokolu	27.05.2022
Vydanie NIHO hodnotenia	13.07.2022
Vydanie 1. aktualizácie NIHO hodnotenia	05.01.2023
Vydanie odporúčania pre ministra z KK	14.04.2023
Vydanie rozhodnutia o nezaradení do ZKL	15.06.2023
Podanie námietky DR proti 1. stupňovému rozhodnutiu	23.06.2023
Vydanie 2.stupňového rozhodnutia o zrušení prvostupňového rozhodnutia a vrátení na nové prejednanie	15.07.2023
Aktualizácia FER zo strany DR na základe výzvy MZ SR.	22.04.2024
Vydanie odporúčania (2. aktualizácia)	09.08.2024
Trvanie aktualizácie hodnotenia (od dodania aktualizovaného FER)	109 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Je tukatinib (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 tukatinib (liek TUKYSA) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva tukatinib (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>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s HER2+, lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka. • MKCH-10¹: C50.- • MeSH²: Breast Neoplasms <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie lieku Tukysa požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tukatinib je vysoko selektívny, reverzibilný, tyrozínkinázový HER2 inhibítor. Tukatinib 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. <p>TUKYSA je indikovaná v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom. Dávkovanie je nasledovné:</p>

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). Nádory (C00-D48).

² MeSH z angl. **M**edical **S**ubject **H**eading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab 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 hradený z verejného zdravotného poistenia. • Kapecitabín sa podáva v dávke 1000 mg/m² perorálne 2x denne počas 1. až 14. dňa každého 21-dňového cyklu. Kapecitabín je na Slovensku hradený z verejného zdravotného poistenia. <p>MeSH: tucatinib, Trastuzumab, Capecitabine</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Lapatinib v kombinácii s kapecitabínom. Dávkovanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lapatinib 1250 mg 1x denne počas každého 21 dňového cyklu • kapecitabín 1000 mg/m² 2x denne počas 1. až 14. dňa každého 21-dňového cyklu <p>T-DM1 - trastuzumab emtanzín v dávkovaní 3,6 mg/kg v prvý deň 21-dňového cyklu</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) • ORR (z angl. objective response rate; objektívna miera odpovede) • Kvalita života a morbidita meraná cez EORTC-QLQ-C30³.
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) <p>Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie (Network) Meta-analýzy</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie (Network) Meta-analýzy 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

³ 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. 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 patientské organizácie

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

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a súčasné použitie technológie

Zdravotný problém a súčasné použitie technológie (CUR)	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0004	Aký je prirodzený priebeh ochorenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Predmetná hodnotená indikácia a cieľová populácia

Predmetné ochorenie (A0002) [2,3,4]

Karcinóm prsníka (z angl. breast cancer, BC) postihuje predovšetkým ženy. Menej než 1% všetkých prípadov BC sa vyskytuje u mužov. BC je lokálne pokročilý (štádium IIB-III, ďalej len laBC, z angl. locally advanced BC), ak sa rozšíril z prsníka do okolitého tkaniva alebo do lymfatických uzlín a podľa miery rozšírenia môže byť operovateľný alebo neoperovateľný [5]. BC je metastatický (štádium IV, ďalej len mBC, z angl. metastatic BC), keď sa rozšíril do ostatných častí tela. Pojmom pokročilý BC označujeme neoperovateľný laBC, alebo mBC. BC s amplifikáciou proto-onkogénu HER2 a/alebo nadmernou expresiou proteínu HER2 nazývame HER2-positívne (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 diferenciacii (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	%	
MKCH-10: C50											
Muži	8	25,0	14	43,8	9	28,1	1	3,1	0	0,0	32
Ženy	1087	37,1	994	33,9	546	18,6	256	8,7	51	1,7	2934

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

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

Na Slovensku má nárok na bezplatné preventívne mamografické vyšetrenie každá žena vo veku 40 – 69 rokov raz za dva roky (súčasť preventívnej gynekologickej prehliadky), pričom ženám so zvýšeným rizikom rakoviny prsníka sa odporúča absolvovať mamografiu každý rok. Účasť na mamografických skríningoch na Slovensku je jedna z najnižších v Európskej únii (EÚ). V roku 2017 menej než jedna tretina žien vo vekovej skupine 50-69 rokov absolvovala v posledných dvoch rokoch mamografické vyšetrenie. Miera 5-ročného prežívania pri diagnóze rakoviny prsníka je na Slovensku 76% v porovnaní s 83% EÚ26 (roky 2010-2014). V roku 2018 mali ženy na Slovensku najvyššiu štandardizovanú mieru 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 skríningové programy onkologických ochorení, vrátane mamografického skríningu rakoviny prsníka pre ženy vo veku 50–69 rokov. V období september 2019 – jún 2020 bolo vyšetrených 34 842 účastníčok mamografického skríningu, čo je 9,6% žien z cieľovej vekovej populácie 50–69 rokov s ohľadom na počet obyvateľov Slovenska ku 31.12.2019 a pri zohľadnení dvojročného skríningového obdobia. Odporúčanie EÚ je dosiahnuť účasť 70-75 % žien na mamografickom skríningu, pri ktorom sa predpokladá zníženie úmrtnosti o 30-35%.

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

Držiteľ registrácie (ďalej len DR) požaduje úhradu pre dospelých pacientov s HER2+, laBC, alebo mBC, ktorí už absolvovali aspoň dva predchádzajúce anti-HER2 liečebné režimy. Podľa neverejnej analýzy InovaHealth s.r.o. z novembra 2020 („Analýza lokálnych dát o manažmente a nákladoch na zdravotnú starostlivosť o dospelých pacientov s HER2+ karcinómom prsníka na Slovensku.“), ktorú dodal DR, 79 slovenských pacientov s HER2+ mBC začalo v roku 2019 liečbu v 3+ línii a 64% z týchto pacientov má byť liečených lapatinibom (ďalej len LAP) v kombinácii s kapecitabínom (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 kľúčové pravidelné samo vyšetrenia prsníkov, preventívne prehliadky a skrínigové mamografické vyšetrenia. 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 operovateľný laBC je potenciálne vyliečiteľný pri dosiahnutí lokálnej kontroly nad ochorením, neoperovateľný laBC a 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 diferenciaciu. 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 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 nevyliečiteľné 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 cieľových 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 cieľové terapie sú preto odporúčaným liečebným štandardom pri HER2+ BC.

Podľa anglickej patientskej organizácie „Breast cancer now“ pacienti vedia, že ich ochorenie je nevyliečiteľné 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.
- Vŕhovanie kože alebo zhrubnutie v tkanive prsníka.
- Vtiahnutá bradavka.
- Vyrážka na bradavke.
- Výtok z bradavky.
- Opuch alebo hrčka v pazuche.

- Pretrvávajúca bolesť alebo nepríjemný pocit v prsníku.
- Začervenanie na koži prsníka.
- Zhrubnutie kože prsníka.

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

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

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

3.1.3. Cesta pacienta

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

Úvod

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

Klinické vyšetrenie

Počas klinického vyšetrenia lekár odoberie anamnézu a 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 skriningová mamografia. USG lekár vyšetří prsníky a lymfatické uzliny v pazuche. USG umožňuje zistiť či je prítomná hrčka tvorená solídnym tkanivom alebo je to cysta s tekutým obsahom. USG však nemusí byť schopné odlíšiť tuhé a tekutinou vyplnené ložisko, a to obzvlášť v prípadoch, ak je ložisko (hrčka) drobné alebo uložené hlboko. MMG vyšetrenie je menej efektívne u žien s hustým prsným tkanivom a u týchto žien by malo byť doplnené USG. MR nie je súčasťou bežného vyšetrenia a býva použitá v špecifických prípadoch, napríklad, ak výsledky MMG a USG vyšetrenia nie sú konklúzivne. Pozitívne alebo podozrivé MMG a USG nálezy sú indikované na biopsiu.

Biopsia

Analýza biptickej vzorky je jediný diagnostický test, ktorým je možné definitívne potvrdiť diagnózu rakoviny prsníka. Ak je po klinických a zobrazovacích vyšetreniach podozrenie na BC, z potenciálneho nádoru sa odoberie biopsia predtým než sa začne plánovať akákoľvek liečba. Biopsia sa odoberá ihlou, zvyčajne pod navigáciou ultrazvukom, aby bolo isté, že sa vykonala zo správneho miesta v prsníku. Pri pozitívnom náleze sa taktiež môže vykonať biopsia

sentinelovej lymfatickej uzliny, ktorá sa vyšetrí na prítomnosť rakovinových buniek, aby sa potvrdila alebo vylúčila prítomnosť metastáz v lymfatických uzlinách pred začatím liečby.

Laboratórne vyšetrenia

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 génovej amplifikácie. Určenie HER2 statusu je kľúčové pre indikáciu HER2-cielenej terapie. Napríklad, k liečbe TRA alebo LAP sú na Slovensku indikovaní iba pacienti, ktorí sú imunohistochemicky silne pozitívni (3+) a/alebo FISH pozitívni. Pri hodnotení imunohistochemie sa používa skóre založené na membránovej HER2 pozitivite (0 až 3+), pričom stupne 0 a 1+ sa považujú za negatívny výsledok, výsledok 2+ je slabo (hranične) pozitívny a musí byť doplnený FISH vyšetrením. Výsledok 3+ je silne (jednoznačne) pozitívny.

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

V druhej línii by najčastejšie využívaným liečivom mal byť trastuzumab-deruxtekan (T-DXd, liek Enhertu). Dáta, ktoré by potvrdili tento predpoklad, nie sú zatiaľ k dispozícii. Vychádzame z aktuálnych odporúčaní a momentálneho stavu kategorizácie liečiv v danej indikácii.

Enhertu bol v predmetnej indikácii zaradený do Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) 01/2024 (právoplatné rozhodnutie MZ SR 15.10.2023). Súčasne bolo lieku Kadcyly (liečivo trastuzumab emtanzín; T-DM1) rozšírené indikačné obmedzenie (IO) o tretiu a vyššie línie liečby HER2+ BC. Po zmenách predpokladáme, že liek Enhertu nahradí liek Kadcyly v druhej línii liečby pacientov s HER2+ BC z dôvodu preukázaného lepšieho účinku.

V tretej a vyšších línii pacienti môžu byť liečení T-DM1, ktorý sa po kategorizácii T-DXd posunul do tretej línie liečby. Iné možnosti v tretej a vyšších línii liečby predstavujú režimy TRA + CAP, LAP + CAP, TRA + ChT, prípadne T-DXd pre pacientov, ktorí ho nedostali v skoršej línii.

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? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Vlastnosti technológie

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

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

Relevantné komparátory pre režim TUC + TRA + CAP predstavujú režimy T-DM1 a LAP + CAP. Za komparátor je považovaná liečba v 3. a vyššej línii liečby HER2+ laBC, alebo mBC. V tejto indikácii sa podľa pôvodnej žiadosti DR na Slovensku používala najčastejšie kombinácia LAP s CAP. Anglická agentúra NICE označila za relevantných komparátorov CAP, vinorelbín a eribulín. Podľa vyjadrení odborníkov poskytnutých v pôvodnom hodnotení sa v tejto indikácii štandardne podával LAP +/- CAP, alebo LAP + TRA, TRA + chemoterapia alebo T-DM1. T-DM1 bol kategorizovaný v 2. línii a preto nebol v pôvodnom hodnotení považovaný za komparátora. Od 01/2024 bolo T-DM1 rozšírené IO o 3. a vyššie línie liečby. Po zaradení lieku Enhertu do ZKL sa v 2. línii preferuje T-DXd a T-DM1 sa posunul do 3. línie liečby. Zároveň je T-DXd je v 3. a vyššej línii ďalšou možnosťou pre pacientov, ktorí ho nedostali v predchádzajúcich líniiach.

DR 04/2024 aktualizoval predmetnú žiadosť na podnet MZ SR. Po zaradení T-DXd do ZKL DR považuje za komparátor T-DM1. S týmto predpokladom sa stotožňujeme. DR už nepovažuje režim LAP + CAP za komparátor, keďže odporúčania ho už neuvádzajú ako možnosť v 3. línii. Postavenie režimu LAP + CAP v liečbe je na základe medzinárodných odporúčaní a podmienok IO (predchádzajúca liečba antracyklínmi) neisté. Po zmene v 2. a 3. línii liečby sa jeho použitie pravdepodobne posunie do 4. línie. IO lieku Tukysa však zahŕňa aj vyššie než 3. líniu a preto v súlade s pôvodným hodnotením považujeme režim LAP+CAP za komparátor.

T-DXd je možné v 3. a vyššej línii podať pacientom, ktorí ho nedostali v predchádzajúcich líniiach. V hodnotení Enhertu (NIHO hodnotenie č. 31) sme predpokladali penetráciu v 2. línii v rokoch 2025 – 2028 nad úrovňou 90 % [22]. Podiel T-DXd v 3. línii na základe tohto predpokladu nepresiahne 10 % a preto ho za komparátor v tomto hodnotení nepovažujeme.

Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [19, 23]

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/m² povrchu tela 2x denne prvých 14 dní každého 1 dňového cyklu do 30 minút po jedle.

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

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

Predpokladaný prínos technológie (B0002)

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

Registrácia technológie (A0020) [24, 25]

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 úhrada (A0021) [26, 27]

Navrhovaná úhrada pre liek Tukysa 84x150 mg TBL je ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 6 359,58 €. Navrhovaná úhrada pre liek Tukysa 88x 50 mg je ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 217,72 eur za balenie.

TUC je hradený v Anglicku so zľavou, ktorá nie je verejná. TUC je hradený v ČR.

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

V predloženom nepriamom porovnaní typu sieťová meta-analýza (angl. network meta-analysis, NMA) u pacientiek s HER2+ laBC alebo mBC bol preukázaný prínos TUC-C voči LAP+CAP a nebol preukázaný prínos TUC-C voči T-DM1.

Liečebná kombinácia TUC-C (tukatinib + trastuzumab + kapecitabín) preukázala v štúdiu HER2CLIMB u pacientiek s HER2+ laBC alebo mBC v ukazovateli OS štatisticky významný prínos oproti liečbe PLA-C (placebo + trastuzumab + kapecitabín) pri mediánovej dĺžke sledovania 29,6 mesiacov. Pacienti na liečbe TUC-C dosiahli lepšie výsledky OS ako pacienti na PLA-C (24,7 mesiacov vs. 19,2 mesiacov); HR=0,73 (CI 0,59-0,90; p=0,004). Výsledky analýz citlivosti zohľadňujúcich cross-over odhadovali HR OS v rozmedzí od 0,71 do 0,72.

V NMA TUC-C v ukazovateli OS v porovnaní s komparátormi LAP+CAP a T-DM1 vychádzala –
 v oboch prípadoch
 . Prínos TUC-C v ukazovateli OS voči komparátorom

TUC-C preukázala v štúdiu HER2CLIMB v ukazovateli PFS štatisticky významný prínos oproti liečbe PLA-C pri mediánovej dĺžke sledovania 29,6 mesiacov. Pacienti na liečbe TUC-C dosiahli lepšie výsledky ako pacienti na PLA-C (7,6 mesiacov vs. 4,9 mesiacov); HR=0,57 (CI 0,47 – 0,70; p<0,00001).

V NMA TUC-C v ukazovateli PFS oproti liečbe LAP+CAP
 . Veľkosť prínosu je spojená s neistotou vzhľadom na potenciálne nadhodnotenie prínosu TUC-C v NMA. TUC-C v porovnaní s liečbou T-DM1 dosiahla výsledky v ukazovateli PFS,
 Prínos TUC-C v ukazovateli PFS voči

T-DM1

Predložená NMA nadhodnocuje účinnosť TUC-C voči komparátorom LAP+CAP a T-DM1. Najnovšie dáta pri 29,6-mesačnom sledovaní poukazujú na podstatné zhoršenie relatívneho prínosu TUC-C voči PLA+CAP+TRA oproti údajom s mediánom sledovania 14,0 mesiacov (HR OS 0,66 vs. 0,73 a HR PFS 0,54 vs. 0,57). Zapracovanie najnovších dát do NMA by sa prejavilo vo výsledkoch účinnosti TUC-C voči LAP+CAP a T-DM1 horšími výsledkami pre TUC-C. Vzhľadom na rôznorodosť zahrnutých štúdií NMA obsahuje heterogenitu. Pre zníženie heterogenity preferujeme výsledky z modelu náhodných efektov, ktoré reportujeme vyššie. Tieto výsledky sú konzervatívnejšie než model fixných efektov. Populácie zahrnuté v NMA sa nezhodujú s cieľovou populáciou, čo sa týka predchádzajúcich línií liečby, preto je externá validita tohto porovnania znížená.

Priame porovnanie bezpečnosti TUC-C s relevantnými komparátormi LAP+CAP a T-DM1 nie je dostupné.

Komparatívne dáta o kvalite života TUC-C voči LAP+CAP a T-DM1 nie sú dostupné.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele [28]

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

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

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

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie [29, 30, 31, 32]

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 štruktúrného 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 tukatinib 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 pripravenú spoločnosťou RTI Health Solution. Táto NMA bola neskôr publikovaná ako DeBusk et al. [31]. NMA zahŕňa 12 randomizovaných kontrolovaných štúdií na pacientoch s HER2+ neresekovateľným laBC alebo s mBC, ktorí boli liečení TRA, teda boli v 2. a vyššej línii liečby. 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. NMA reportuje výsledky modelu fixného efektu (FE). Výsledky modelu náhodného efektu (RE, z angl. random effect) sú dostupné v prílohe reportu k NMA predloženého v neverejnom režime.

Opis populácie [29]

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 ≥ 18 rokov, vo výkonnostnom stave podľa ECOG [33] 0, alebo 1 a podľa názoru skúšajúceho mali očakávanú dĺžku života minimálne 6 mesiacov.

4.2.3. Výsledky [30, 31, 32, 34]

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) bol 0,66 (CI 0,5-0,88, $p=0,005$). Mediánový pacient s TUC-C mal 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). HR bol 0,73 (CI 0,59-0,90, $p=0,004$). Mediánový pacient s TUC-C mal 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). Tento výsledok je štatisticky signifikantný. HR v OS z NMA pri použití metódy RE je [REDACTED].

Výsledky porovnania TUC-C a T-DM1 z NMA

Podľa NMA DeBusk et al. je HR FE v OS pre TUC-C v porovnaní s T-DM1 0,85 (CI 0,58 - 1,27). Tento výsledok nie je štatisticky signifikantný. HR v OS z NMA pri použití metódy RE je [REDACTED].

Výsledky HR OS uvádzame pre prehľadnosť v tabuľke (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Výsledky HR OS TUC-C voči PLA-C, LAP+CAP, T-DM1

zdroj	TUC-C vs PLA-C		TUC-C vs LAP+CAP		TUC-C vs T-DM1	
	HER2CLIMB (primárna analýza)	HER2CLIMB (finálna analýza)	NMA de Busk (fixed effect model)	NMA de Busk (random effect model)	NMA de Busk (fixed effect model)	NMA de Busk (random effect model)
HR OS	0,66	0,73	0,59	[REDACTED]	0,85	[REDACTED]
CI	0,50 – 0,88	0,59 – 0,90	0,42 – 0,84	[REDACTED]	0,58 – 1,27	[REDACTED]

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 mal 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 mal 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 [redacted]. Tento výsledok je štatisticky významný. HR v PFS z NMA pri použití metódy RE je [redacted].

Výsledky porovnania TUC-C a T-DM1 z NMA

Podľa predloženej NMA je HR FE v PFS pre TUC-C v porovnaní s T-DM1 0,85 (CI 0,59 – 1,23) a HR v ORR pre TUC-C v porovnaní s T-DM1 [redacted]. Tieto výsledky nie sú štatisticky významné. HR v PFS z NMA pri použití metódy RE je [redacted].

Výsledky HR PFS uvádzame pre prehľadnosť v tabuľke (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Výsledky HR PFS TUC-C voči PLA-C, LAP+CAP, T-DM1

zdroj	TUC-C vs PLA-C		TUC-C vs LAP+CAP		TUC-C vs T-DM1	
	HER2CLIMB (primárna analýza)	HER2CLIMB (finálna analýza)	NMA de Busk (fixed effect model)	NMA de Busk (random effect model)	NMA de Busk (fixed effect model)	NMA de Busk (random effect model)
HR PFS	0,54	0,57	0,56	[redacted]	0,85	[redacted]
CI	0,42 – 0,71	0,47 – 0,70	0,40 – 0,76	[redacted]	0,59 – 1,23	[redacted]

Kvalita života (D0012, D0013)

V NMA DeBusk et al. nebola kvalita života hodnotená.

Štúdia HER2CLIMB nebola dizajnovaná s cieľom dosiahnuť štatistickú významnosť pre výsledky kvality života. Po úprave protokolu štúdie na verziu 7 boli zbierané údaje o kvalite života pomocou dotazníka EQ-5D-5L a EQ-VAS (celkovo bolo do analýzy kvality života zahrnutých 331 pacientov). Hodnoty v ramenách TUC-C a PLA-C boli porovnateľné na začiatku liečby a stabilné počas celého trvania liečby, so zhoršením po ukončení liečby. Sledovalo sa klinicky významné zhoršenie definované ako ≥ 7 bodov na EQ-VAS. Pacienti v ramene TUC-C mali riziko takéhoto zhoršenia nižšie o 19 % oproti ramenu PLA-C (HR=0,81; CI: 0,55 – 1,18), pričom v podskupine s mozgovými metastázami bolo riziko v ramene TUC-C nižšie o 49 % (HR=0,51; CI: 0,28 – 0,93). Zníženie rizika zodpovedá lepšiemu PFS v ramene TUC-C a pozorovanej účinnosti v podskupine pacientov s mozgovými metastázami.

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)
- Nežiaduce účinky stupňa 3, 4 a 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiaduce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Opis štúdií [30, 35, 36]

Štúdia HER2CLIMB (NCT02614794) je popisovaná v stati 4.2.2.

Opis populácie [35, 36]

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie HER2CLIMB sú popísané v časti 4.2.2

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 štúdie HER2CLIMB uvádzame v tabuľke (Tabuľka 7). Nie sú k dispozícii komparatívne údaje o bezpečnosti v porovnaní s komparátormi T-DM1 a LAP+CAP.

Tabuľka 7: Výskyt nežiaducich udalostí v štúdiu HER2CLIMB (dáta z primárnej analýzy)

	TUC-C (HER2CLIMB)	PLA-C (HER2CLIMB)
Smrť	130/410 (31.71%)	85/202 (42.08%)
SAEs	104/404 (25.74%)	53/197 (26.90%)
Non-SAEs	400/404 (99.01%)	190/197 (96.45%)
Nežiaduce účinky s frekvenciou nad 20 %		
Hnačka	325/404 (80.45%)	105/197 (53.30%)
Nevoľnosť	236/404 (58.42%)	85/197 (43.15%)
Zvracanie	144/404 (35.64%)	48/197 (24.37%)
Stomatitída	103/404 (25.50%)	28/197 (14.21%)
Únava	181/404 (44.80%)	85/197 (43.15%)
Zvýšenie AST (aspartát aminotransferázy)	86/404 (21.29%)	22/197 (11.17%)
Zvýšenie ALT (alanín aminotransferázy)	81/404 (20.05%)	13/197 (6.60%)
Zníženie chuti do jedla	100/404 (24.75%)	39/197 (19.80%)
Bolesť hlavy	86/404 (21.29%)	38/197 (19.29%)
Syndróm palmárno - plantárnej erytrodyzestézie	256/404 (63.37%)	104/197 (52.79%)
Vyrážka	27/404 (6.68%)	10/197 (5.08%)

Zdroj: [30]

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

Terapeutický režim TUC-C obsahuje perorálne denne podávané liečivá TUC a CAP a intravenózne podávaný TRA 1x za 21 dní v prostredí spravidla infúzneho stacionára. T-DM1 je terapia podávaná intravenóznou infúziou 1x za 21 dní. Terapeutický režim komparátora LAP a CAP je perorálna terapia. TUC-C a T-DM1 so sebou nesú vyššie riziká spojené s intravenóznym podávaním. Režimy TUC-C a LAP+CAP 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. [31], RE model) preukázala prínos voči LAP+CAP a nepreukázala prínos voči T-DM1. [REDACTED] prínos v PFS voči LAP+CAP, prínos v OS [REDACTED]. TUC-C má [REDACTED] výsledky účinnosti než relevantný komparátor T-DM1, [REDACTED]. Prínos TUC-C v porovnaní s T-DM1 [REDACTED] za preukázaný.

Výsledky predloženej NMA nadhodnocujú prínos TUC-C voči komparátorom. Najnovšie dáta pri 29,6-mesačnom sledovaní poukazujú na podstatné zhoršenie relatívneho prínosu TUC-C voči PLA+CAP+TRA oproti údajom s mediánom sledovania 14,0 mesiacov (HR OS 0,66 vs. 0,73 a HR PFS 0,54 vs. 0,57). TUC-C by pravdepodobne dosahoval horšie výsledky NMA v RE aj FE modeli pri použití novších dát štúdie HER2CLIMB.

Preferujeme použitie modelu náhodných efektov (RE) z dôvodu vysokej heterogenity zahrnutých štúdií a neistoty spôsobenej použitím dát z primárnej analýzy štúdie HER2CLIMB.

Na základe výsledkov NMA je HR PFS TUC-C voči LAP+CAP [REDACTED] (CI [REDACTED]). Tento prínos je spojený s neistotou z dôvodu nepoužitia novších dát. Nie je jasné, aká by bola veľkosť prínosu a či by tento výsledok [REDACTED] pri použití novších dát.

[REDACTED] prínos v OS pre TUC-C voči LAP+CAP za preukázaný. Výsledky OS pre TUC-C voči LAP+CAP sú [REDACTED] (HR = [REDACTED]; CI [REDACTED]), [REDACTED].

[REDACTED] prínos v OS a PFS pre TUC-C voči T-DM1 za preukázaný. OS a PFS pre TUC-C voči T-DM1 sú [REDACTED] (HR OS = [REDACTED]; CI [REDACTED]; HR PFS = [REDACTED]; CI [REDACTED]). [REDACTED].

Externá validita výsledkov NMA je znížená z dôvodu rozdielu v predchádzajúcej liečbe pacientov v štúdiách a cieľovej populácii na Slovensku (najmä z dôvodu vstupu T-DXd do druhej línie).

Bezpečnosť TUC-C v porovnaní s komparátormi na základe predložených údajov nie je možné zhodnotiť vzhľadom na nízku výpovednosť naivného porovnania. DR nepredložil priame, ani nepriame porovnanie v bezpečnosti, ktoré zachováva randomizáciu. NIHO neidentifikoval žiadne porovnanie v oblasti bezpečnosti zachovávajúce randomizáciu. DR vo farmako-ekonomickom rozbere používa dáta o bezpečnosti komparátorov LAP+CAP a T-DM1 zo štúdie LAP+CAP vs. T-DM1 (štúdia EMILIA).

Komparatívne údaje o kvalite života nie sú k dispozícii. Údaje o kvalite života pri liečbe TUC-C v porovnaní s PLA-C na základe výsledkov exploratívnej analýzy zo štúdie HER2CLIMB sú v prospech TUC-C.

Anglický NICE [26] 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, vinorelbín a eribulín. Výsledky z predloženej NMA DeBusk et al. považuje za neisté z dôvodu veľkej heterogenity naprieč zahrnutými štúdiami.

Český SÚKL rozhodol o zaradení lieku Tukysa v 07/2023. Za komparátora považoval režim LAP+CAP, pretože konanie o zaradení lieku Enhertu prebiehalo súčasne s konaním o zaradení lieku Tukysa, a situácia s komparátormi bola podobná ako pri vydaní pôvodného NIHO hodnotenia lieku Tukysa. Dôkaz o účinnosti TUC-C voči LAP+CAP

z predloženej NMA nepovažoval SÚKL za dostatočný, po Výzve akceptoval dodatočne predložené nepriame porovnanie MAIC [37].

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita [31, 38]

Predložená NMA je spojená s neistotou. 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 TUC-C je preto spojený s neistotou, nakoľko v sieti dôkazov boli zahrnuté staršie údaje.

NMA obsahuje heterogenitu 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 heterogenity vysoký podiel pacientov s mozgovými metastázami v štúdiu 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 heterogenity 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). Výsledky RE reportujeme v časti 4.2.3.

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. 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. zahrnula 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 so sebou nesú neistotu.

Externá validita [38]

HER2CLIMB

Populácia v štúdiu zodpovedá do značnej miery populácii, ktorá je predmetom tejto žiadosti. Podľa agentúry NICE boli pacienti v štúdiu v priemere viac predliečení – mali za sebou viacero línii liečby. Pacienti podľa inklúzy kritérií štúdie boli predliečení PER, TRA a T-DM1. Pacienti zahrnutí v štúdiu mali vyšší výskyt mozgových metastáz, ako sa odhaduje v predmetnej indikácii. Existuje preto riziko, že väčšina pacientov v predmetnej indikácii bude dosahovať horšie výsledky, nakoľko pacienti bez mozgových metastáz dosahovali horšie výsledky ako pacienti s mozgovými metastázami.

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

Vzhľadom na vstup Enhertu do druhej línie v danej indikácii a posun T-DM1 do tretej línie je rozdiel medzi pacientami v štúdiu (predliečení PER, TRA a T-DM1) a pacientami v slovenskej klinickej praxi (predliečení PER, TRA, a T-DXd). Externá validita tým je znížená. Intervencia aj pozícia liečby je totožná v štúdiu aj hodnotenej indikácii.

NMA DeBusk et al.

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

V štúdiách sledované ukazovatele OS a PFS sú štandardnými ukazovateľmi v klinických skúšaniach onkologických liečob. Zníženie externej validity súvisiace so vstupom lieku Enhertu, popísané vyššie, sa týka aj štúdií zahrnutých do NMA.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Neboli identifikované štúdie s relevantnými komparátormi, ktorých výsledok by bol v súčasnosti nedostupný. Zníženie miery neistoty ohľadom efektu TUC-C v porovnaní s LAP+CAP a v porovnaní s T-DM1 by priniesli štúdie s priamym porovnaním týchto 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

Tukatinib pri požadovanej výške úhrady █████ € za balenie 84x150 mg a █████ € za balenie 88x50 mg nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení DR dosiahla kombinácia TUC-C voči LAP+CAP ICUR vo výške █████ €/QALY a bola dominantná voči T-DM1 (viac účinná a šetriaca). V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia sme upravili na klinicky plauzabilnejšie.

V NIHO nastavení dosiahla kombinácia TUC-C ICUR voči LAP+CAP vo výške 2 mil. €/QALY (+ █████ QALY) a rovnaký prínos ako T-DM1 pri inkrementálnych nákladoch █████ €. Prahová hodnota je pre obe porovnaní 40,4-tisíc €/QALY.

Legislatívne podmienky na nákladovú efektívnosť voči LAP+CAP █████. Ak by maximálna úhrada lieku Tukysa bola █████, ICUR █████. **Pre splnenie podmienok nákladovej efektívnosti je nevyhnutné zmeniť IO tak, aby liek Tukysa bolo možné podávať výhradne v 3. línii.**

Pri porovnaní výlučne s T-DM1 (napr. v prípade, že by bol liek Tukysa kategorizovaný iba do 3. línie liečby) by úhrada za balenie 84x150 mg mohla byť maximálne vo výške █████ € za 150 mg balenie a █████ € za 50 mg balenie, čo zodpovedá zľave █████ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 6 384 € za 150 mg balenie a 2 218 € za 50 mg balenie a zľave █████ % oproti požadovanej výške úhrady █████ € za 150 mg balenie a █████ € za 50 mg balenie. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z.z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade a po zmene indikačného obmedzenia spojený s nízkou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

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

V minulosti sme hodnotili liek Tukysa (liečivo tukatinib) v predmetnej indikácii v Hodnotení NIHO č. 5 [39]. Bližšie vysvetlenie k priebehu konania uvádzame v časti Aktualizácie dokumentu.

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil pre hodnotenie nákladovej efektívnosti dva samostatné modely – jeden ako základný scenár TUC-C voči T-DM1 a druhý model ako informatívny scenár TUC-C voči LAP+CAP. Oba modely obsahujú kľúčové nastavenia podľa

stanoviska odbornej pracovnej skupiny pre farmakoekonomiku (OPS), ale nie všetky NIHO nastavenia, ktoré OPS akceptovala (OPS v stanovisku akceptovalo niektoré NIHO nastavenia z pôvodného hodnotenia NIHO č. 5 (2023) [40], ale niektoré nastavenia OPS zmenilo na základe vlastnej úvahy). Stanovisko OPS je bližšie popísané v časti Aktualizácie dokumentu.

DR použil pre obe porovnania 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 začínú liečbu TUC-C alebo komparátorom (TDM1/LAP+CAP). Po progresii sú pacienti liečení následnou liečbou. Presuny medzi stavmi sú založené na analýzach prežitia v stavoch PFS a OS, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie HER2CLIMB a z výsledkov NMA DeBusk et al. [31]. Porovnanie s komparátormi je vytvorené pomocou naviazania HR FE (fixed effects) pre OS a PFS na analýzy prežívania referenčnej liečby (rameno PLA+TRA+CAP zo štúdie HER2CLIMB).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

- PSM model je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach. Model bol použitý aj v anglickom podaní pre 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 líši v použitých komparátoroch, kde relevantné komparátory boli eribulín, kapecitabín a vinorelbín. Model projektuje prínos pomocou NMA DeBusk (2021) cez krivku prežitia referenčnej liečby PLA+TRA+CAP, na ktorú sú aplikované HR NMA pre komparátory a tukatinib.
- Keďže iba model TUC-C vs. LAP+CAP obsahoval novšie dáta zo štúdie a v tomto modeli nebolo možné pracovať s komparátorom T-DM1, presunuli sme hárky s KM dátami, parametrami a extrapoláciami do modelu TUC-C vs. T-DM1. V tomto modeli sú zahrnuté oba komparátory a preto sme ďalej pracovali s takto upraveným modelom. Tento model poskytuje mierne odlišné výsledky ako model TUC-C vs. LAP+CAP predložený DR, pravdepodobne z dôvodu miernych rozdielov v nastavení následnej liečby a iných aspektov, ktoré pravdepodobne vznikli pri nedôslednej adaptácii DR. Všetky ďalšie zmeny sme zapracovali do tohto upraveného modelu TUC-C vs. T-DM1 a vplyv na ICUR reportujeme voči týmto výsledkom.

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 1,8 m² a 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 modelované 10-ročné prežívanie je menej ako 1% [38, 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 sa líši od cieľovej populácie na Slovensku predliečením. Väčšia časť cieľovej populácie dostane TUC-C v 3. línii a títo pacienti sú na Slovensku predliečení TRA, PER a T-DXd. Menšia časť budú pacienti v 4. a vyšších línii, predliečení TRA, PER, T-DXd a TDM1.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Účinnosť TUC-C voči komparátorom LAP+CAP a T-DM1 DR odvádza pomocou FE HR z pôvodne predloženej NMA. Táto NMA bola pripravená s použitím dát s 14-mesačným mediánom sledovania zo štúdie HER2CLIMB.

HR hodnoty 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.

OS a PFS vo všetkých ramenách je modelované aplikovaním HR NMA na extrapolované KM dáta z ramena PLA-C zo štúdie. Pre OS boli v modeli predložené aktualizované KM dáta z finálnej analýzy z oboch ramien štúdie spolu s novými extrapoláciami. KM dáta pre PFS sú z primárnej analýzy.

Do ekonomických modelov vstupujú nežiadúce účinky odvodené z výsledkov štúdií HER2CLIMB pre intervenciu a EMILIA (LAP+CAP v TM1-D) pre komparátory, do úvahy boli zobrazené nežiadúce účinky stupňa 3. a 4. stupňa, ktoré 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:

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

- NMA nebola po získaní novších dát aktualizovaná, je preto spojená s neistotou. Pri príprave NMA boli použité dáta pri 14-mesačnom mediáne sledovania. Najnovšie dáta pri 29,6-mesačnom sledovaní poukazujú na podstatné zhoršenie relatívneho prínosu TUC-C voči PLA+CAP+TRA oproti údajom s mediánom sledovania 14,0 mesiacov (HR OS 0,66 vs. 0,73 a HR PFS 0,54 vs. 0,57). Predložená NMA tak nadhodnocuje účinnosť TUC-C voči komparátorom LAP+CAP a T-DM1. Zapracovanie najnovších dát do NMA by sa prejavilo vo výsledkoch účinnosti TUC-C voči LAP+CAP a T-DM1 horšími výsledkami pre TUC-C. Prínos a jeho veľkosť je vzhľadom na potenciálne nadhodnotenie účinnosti v primárnej analýze HER2CLIMB spojená s neistotou.
- Neakceptujeme použitie výsledkov HR z FE modelu, v modeli sme použili RE HR. V štúdiách zahrnutých v NMA bola výrazná heterogenita, a preto za rozhodujúce pre klinický prínos považujeme výsledky NMA z modelu RE v súlade s hodnotením v časti 4. Hodnotenie klinického prínosu.
- Prínos TUC-C [redacted] za preukázaný. Modelovanie [redacted]. Ako je diskutované v odstavci vyššie, výsledky NMA by po aktualizácii dát z HER2CLIMB mohli byť horšie pre TUC-C. Výsledky TUC-C z modelu [redacted].
- Výsledky TUC-C z modelu RE [redacted], prínos preto považujeme za [redacted].
- Spôsob aplikácie nežiadúcich účinkov akceptujeme, toto nastavenie bolo akceptované aj v anglickom NICE [38, str. 82].
- Zloženie nežiadúcich účinkov odvodených z výsledkov HER2CLIMB sa nezhodovalo s údajmi zo štúdie. Nepredpokladáme však významný vplyv na ICUR a akceptujeme toto zloženie.

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
2. Extrapolácia OS a PFS priamo z údajov HER2CLIMB štúdie (ďalej extrapolácia prežívania z klinickej štúdie – **NIHO preferované nastavenie**). 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

DR modeluje OS TUC-C, LAP+CAP a T-DM1 na základe extrapolovanej krivky PLA-C (TRA + CAP) zo štúdie HER2CLIMB, na ktorú aplikuje HR FE voči PLA-C. Pre extrapoláciu krivky PLA-C DR zvolil flexibilné Weibullovo rozdelenie s 2 uzlami, avšak dôvody výberu rozdelenia neuvádza.

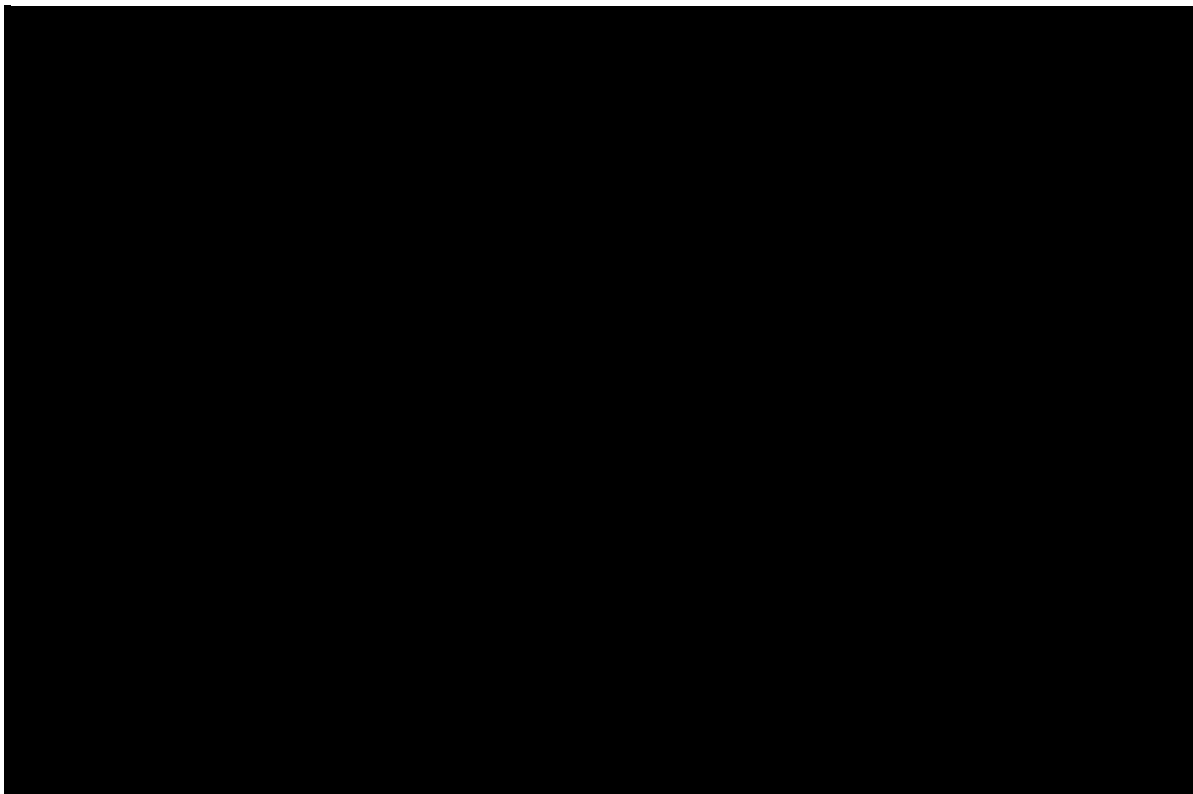
Pre výber rozdelenia krivky OS zo štúdie HER2CLIMB pre TUC-C a PLA-C DR uvádza analýzu s 23 modelmi prežitia prispôbenými KM údajom zo štúdie. Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v tabuľke (Tabuľka 8).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Neakceptujeme projekciu ramena TUC-C pomocou naviazania HR OS na rameno PLA-C vzhľadom na dostupnosť priamych dát ramena TUC-C zo štúdie HER2CLIMB. Pre rameno TUC-C preferujeme použitie priamych dát zo štúdie. NIHO štandardne v hodnoteniach preferuje projekciu dlhodobého prežívania hodnotenej intervencie na základe priamych dát zo štúdie. Údaje zo štúdie sú priamym porovnaním (head-to-head), vyžadujú tak splnenie nižšieho počtu predpokladov ako použitie HR z NMA. Priame údaje zo štúdie sú preto spoľahlivejšie. Použitie HR z NMA je preferované iba v prípade absencie priameho porovnania. Zo štatistického hľadiska priame porovnania založené na RCT majú vysokú spoľahlivosť a validitu. NICE metodika taktiež podporuje použitie dôkazov zo štúdie, ak sú dostupné z vyššie uvedených dôvodov. NICE metodika ďalej uvádza, že priame porovnanie je preferované pred použitím HR [40, str. 18]. Táto zmena zvyšuje ICUR o █████ €/QALY voči LAP+CAP. TUC-C █████ voči T-DM1.
- Účinnosť TUC-C a oboch komparátorov sme v NIHO nastavení modelovali █████. Keďže výsledky RE modelu NMA vychádzajú pre OS oboch komparátorov ako █████, modelovanie █████. RE výsledky preferujeme z dôvodu vysokej heterogenity v štúdiách v NMA. Zmena zvyšuje ICUR o █████ €/QALY voči LAP+CAP. TUC-C po zmene █████ než T-DM1.
- Výber flexibilného Weibullovo rozdelenia s dvoma uzlami **akceptujeme**. Flexibilné Weibullovo rozdelenie s dvoma uzlami má dobrý vizuálny fit, aj keď chvost môže byť mierne optimistický (Obrázok 1). Pri porovnaní mediánového OS a miery OS po 24 mesiacoch s KM dátami má flexibilné Weibullovo rozdelenie s dvoma uzlami pomerne dobrú zhodu. Podľa AIC a BIC kritérií je najlepšie log-logistické rozdelenie, ktoré má však horší fit než flexibilné Weibullovo rozdelenie s dvoma uzlami (Tabuľka 8).
- Predložený model neobmedzuje mieru úmrtnosti tak, aby bola vyššia ako u ľudí rovnakého veku v bežnej populácii. Vzhľadom na slabé prežitie modelovanej populácie a modelovanie rovnakého prínosu v OS v ramenách neočakávame, že by to malo dopad na ICUR, model sme preto neupravili o všeobecnú mortalitu.

Obrázok 1: KM dáta a extrapolácia OS v ramenách TUC-C a PLA-C zo štúdie HER2CLIMB



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu predloženého DR [41]

Tabuľka 8: AIC a BIC kritériá pre rozdelenia OS

Rozdelenia	AIC	BIC
Exponential		
Weibull		
Stratified Weibull		
Gompertz		
Stratified Gompertz		
Log-normal		
Stratified log-normal		
Log-logistic		
Stratified log-logistic		
Gamma		
Stratified gamma		
Generalized gamma		
Stratified generalized gamma		
Flexible Weibull (1 knot)		
Flexible Weibull (2 knots)		
Flexible Weibull (3 knots)		
Stratified flexible Weibull (1 knot)		
Stratified flexible Weibull (2 knots)		
Stratified flexible Weibull (3 knots)		

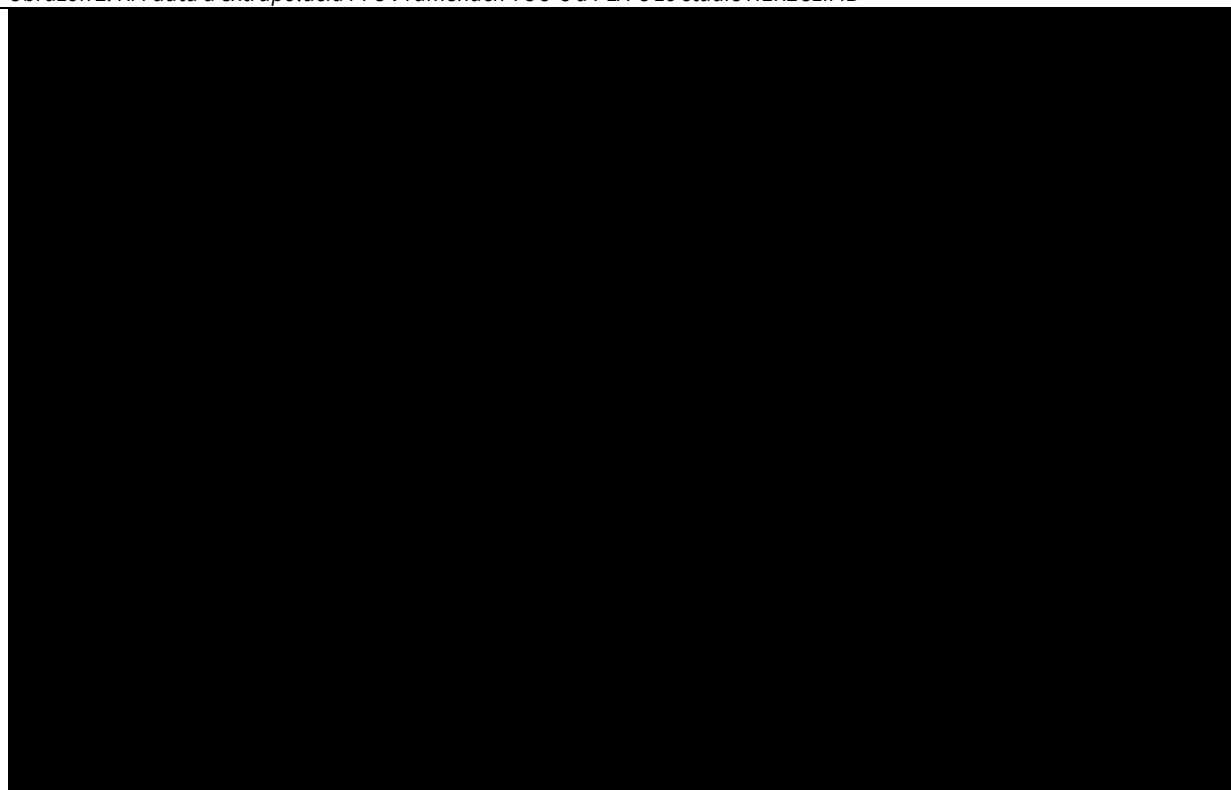
Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu predloženého DR [41]

Prežívanie bez progresie

DR modeluje PFS TUC-C, LAP+CAP a T-DM1 naviazaním FE HR komparátorov voči PLA-C na PFS krivku PLA-C, ktorá je extrapolovaná na základe štúdie údajov zo štúdie HER2CLIMB. Použité KM pochádzajú z primárnej analýzy, neboli na rozdiel od KM dát OS aktualizované. Pre extrapoláciu krivky PLA-C DR zvolil flexibilné Weibullovo rozdelenie s 2 uzlami, avšak dôvody výberu rozdelenia neuvádza.

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. Pre PFS DR použil parametrizáciu pomocou Flexible Weibull (2 knots) funkcie, modelovanej pre TUC-C a PLA-C. Zvolenú parametrizáciu zobrazuje Obrázok 2.

Obrázok 2: KM dáta a extrapolácia PFS v ramenách TUC-C a PLA-C zo štúdie HER2CLIMB



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu predloženého DR [41]

Stanovisko k predloženému nastaveniu:

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

- Neakceptujeme projekciu ramena TUC-C pomocou naviazania HR PFS na rameno PLA-C vzhľadom na dostupnosť priamych dát ramena TUC-C zo štúdie HER2CLIMB. Pre rameno TUC-C preferujeme použitie priamych dát zo štúdie. NIHO štandardne v hodnoteniach preferuje projekciu dlhodobého prežívania hodnotenej intervencie na základe priamych dát zo štúdie. Údaje zo štúdie sú priamym porovnaním (head-to-head), vyžadujú tak splnenie nižšieho počtu predpokladov ako použitie HR z NMA. Priame údaje zo štúdie sú preto spoľahlivejšie. Použitie HR z NMA je preferované iba v prípade absencie priameho porovnania. Zo štatistického hľadiska priame porovnania založené na RCT majú vysokú spoľahlivosť a validitu. NICE metodika taktiež podporuje použitie dôkazov zo štúdie, ak sú dostupné z vyššie uvedených dôvodov. NICE metodika ďalej uvádza, že priame porovnanie je preferované pred použitím HR [40, str. 18]. Táto zmena zvyšuje ICUR o ■■■ €/QALY voči LAP+CAP. TUC-C ■■■ voči T-DM1.
- 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 PFS, ktoré bolo 29%/14% pre TUC-C/PLA-C podľa dát s mediánom sledovania 29,6 mesiacov. 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.

- Použitie KM dát pre PFS z primárnej analýzy je spojené s neistotou, keďže výsledky z finálnej analýzy sú menej priaznivé pre TUC.
- 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.
- Na základe štatistickej signifikantnosti výsledkov NMA sme ■ v PFS voči LAP+CAP, ■ v PFS voči T-DM1.

Tabuľka 9: AIC a BIC rozdelení pre krivku prežitia PFS

Funkcie	AIC	BIC
Exponential		
Weibull		
Stratified Weibull		
Gompertz		
Stratified Gompertz		
Log-normal		
Stratified log-normal		
Log-logistic		
Stratified log-logistic		
Gamma		
Stratified gamma		
Generalized gamma		
Stratified generalized gamma		
Flexible Weibull (1 knot)		
Flexible Weibull (2 knots)		
Flexible Weibull (3 knots)		
Stratified flexible Weibull (1 knot)		
Stratified flexible Weibull (2 knots)		
Stratified flexible Weibull (3 knots)		

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu predloženého DR [41]

Vyrchanie prínosu (HR tapering)

Vyrchanie prínosu nebolo v základnom nastavení použité. Model obsahuje možnosť zahrnúť vyrchanie prínosu pre PFS aj OS pri použití extrapolácie cez NMA frakčný polynóm alebo NMA FE HR. Pri zapnutí vyrchania prínosu v modeli sú odhadované časy do HR=1: približne ■ roky od začiatku liečby pre PFS a ■ rokov pre OS. Pri použití NMA RE HR sa táto funkcia v modeli nedá použiť.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Pri NIHO nastavení prínosov nemá vyrchanie prínosu relevantný vplyv na výsledok.

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 rôzne hodnoty utilít 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 10: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

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

Zdroj: [41]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Hodnoty utilít pre stavy akceptujeme. 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 [38, str. 85].
- Pri niektorých nežiadúcich účinkoch DR použil predpoklad disutility. Kvôli malému dopadu na ICUR sme predpokladané disutility akceptovali bez detailného overovania.
- 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) [42] zvýšilo ICUR o ■■■ eur/QALY voči LAP+CAP a znížilo ICUR voči T-DM1 o ■■■ €/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 0,3-tisíc 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 nežiadúce účinky. Väčšina údajov o nákladoch pochádza z kvalitatívneho prieskumu od spoločnosti InovaHealth (Kováčová et al.) [43].

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 04/2024 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, nežiadúcich účinkov alebo vynechanie z iných dôvodov. 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 a T-DM1, 15,79 eur na každé podanie IV. Pre výpočet potrebnej dávky trastuzumabu a T-DM1 bolo použitá predpokladaná distribúcia váhy pacientov, od ktorej je odvodená potrebná dávka na podanie.

Úhrada za tukatinib je v modeli nastavená na ■■■ € za balenie vo veľkosti 84x150mg, čo predstavuje zľavu ■■■% oproti navrhovanej maximálnej úhrade v lekárni 6 359,58 €. V modeli nie je zahrnuté použitie balenia 88x50 mg.

Tabuľka 11: 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 nasledujúce cykly)		Predpoklad nastavený podľa kapecitabínu
Komparátor (LAP+CAP)		
Lapatinib		Verma (2012)
Kapecitabín		Verma (2012)
Trastuzumab emtanzín		Verma (2012)

Zdroj: [41]

Následná liečba je rovnaká pre intervenciu aj komparátory. Zloženie následnej liečby v modeli TUC-C vs. LAP+CAP bolo použité z prieskumu InovaHealth. V najväčšom zastúpení sa podľa prieskumu 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. V modeli TUC-C vs. T-DM1 bolo použité iné zloženie následnej liečby, ktoré sa nezhoduje s FER. Nebolo poskytnuté bližšie vysvetlenie. Detaily porovnania uvádzame v Tabuľke 10. Pri následnej liečbe sa neaplikuje RDI.

Tabuľka 12: Zastúpenie následnej liečby (4+ lúnia) na Slovensku v porovnaní s následnou liečbou v Anglicku

	Prieskum SK	Anglicko	Model TUC-C vs. LAP+CAP	Model TUC-C vs. T-DM1
TRA + CAP				
T-DM1				
TRA + VIN				
TRA + LAP				
TRA + GEM				
Režimy s TRA +ChT spolu		50%		
Vinorelbín		10%		
Kapecitabín		10%		
Eribulín		0%		
Žiadna liečba		30%		
Neratinib				
Pertuzumab				
T-DM1				

Zdroj: Spracovanie NIHO na základe modelu DR

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 voči T-DM1o ■■■ eur/QALY a ICUR voči LAP+CAP ■■■ €/QALY. RDI hodnoty pre tukatinib a kapecitabín akceptujeme vzhľadom na Report klinickej štúdie HER2CLIMB (Seagan, 2019). RDI hodnoty pre liečbu komparátormi 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. Pôvodné nastavenie DR bolo neaktuálne a klinicky málo plauzabilné, keďže uvádzalo napr. T-DM1 ako následnú liečbu po T-DM1, následnú liečbu neratinibom, ktorý je na

Tabuľka 14: Doba započítavania nákladov pri nastavení *Restricted mean treatment exposure*

Liečba	Posledný započítaný cyklus	Podiel pacientov v stave PFS
TUC	33 (7,6 mesiaca)	56 %
T-DM1	41 (9,4 mesiaca)	43 %
LAP+CAP	27 (6,2 mesiaca)	45 %

Zdroj: Spracovanie NIHO na základe modelu DR

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Neakceptujeme nastavenie DR, ktoré obmedzuje započítavanie nákladov na liečbu mediánovou dĺžkou liečby, preferujeme modelovania TTD pomocou údajov zo štúdie. Nastavenie DR znamená, že v modeli sa do úvahy berú náklady iba do mediánovej dĺžky PFS, potom sú nulové. To výrazne podhodnocuje náklady. Pre názornosť uvádzame počet cyklov, po ktorý sú započítavané náklady na liečbu v nastavení DR a podiel pacientov na liečbe v tomto bode časového horizontu (Tabuľka 14). Z metodického hľadiska nevidíme opodstatnenie pre limitáciu mediánom. Časť pacientov liečbu užívala dlhšie ako medián, oseknutie na mediáne preto bude viesť k ponechaniu prínosov, ale k umelému oseknutiu nákladov. Je štandardným prístupom pri modelovaní času na liečbe použiť extrapoláciu dát TTD, prípadne PFS ako aproximáciu. Zjednodušenie použitím strednej hodnoty nedokáže zachytiť skutočnú spotrebu lieku. Nastavenie sme zmenili na TTD survival analysis, táto zmena zvyšuje ICUR voči T-DM1 o ■■■ €/QALY a voči LAP+CAP o ■■■ €/QALY.
- 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 [38, str. 81].
- Akceptujeme použitie exponenciálneho modelu pre modelovanie trvania liečby pre LAP+CAP. Toto nastavenie akceptoval aj anglický NICE [38, str. 81].

Zahrnutie odpadu (z angl. *wastage*)

DR predpokladá, že pacienti spotrebujú lieky vo forme tabliet bez zvyškov. DR nezahrnul náklady na odpad pri trastuzumabe, TUC a T-DM1, ktoré sa podávajú intravenózne v súlade s nastavením OPS. Model obsahuje možnosť zahrnúť tieto náklady.

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. Zahrnutie odpadu pri parenterálnych liečivách sme v modeli zapli a považujeme za dostatočné. Zmena znižuje ICUR voči T-DM1 (TUC-C je stále dominantný) a zvyšuje ICUR voči LAP+CAP o ■■■ eur/QALY oproti základnému scenáru.

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. Niektoré výbery boli v predložených modeloch nefunkčné (napr. obmedzený počet rozdelení pre OS v hárku Survival v modeli TUC-C vs. LAP+CAP).

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považuje DR porovnanie TUC-C s T-DM1 v modeli s dátami so 14-mesačným mediánom sledovania zo štúdie HER2CLIMB. Výsledky sú uvedené v tabuľke (Tabuľka 15). TUC-C je v základnom scenári dominantný voči T-DM1.

Ako doplnkový scenár DR uvádza porovnanie TUC-C s LAP+CAP v modeli s dátami s 29-mesačným mediánom sledovania. TUC-C je v doplnkovom scenári nákladovo efektívny voči LAP+CAP s ICUR ■■■ €/QALY. Výsledky doplnkového scenára sú uvedené v tabuľke (Tabuľka 16)

Tabuľka 15: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	TUC-C	T-DM1
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■
QALY	■■■	■■■
Pred progresiou	■■■	■■■
Po progresii	■■■	■■■
AE	■■■	■■■
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		
<u>ICUR</u>		
Prahová hodnota – HDP / obyv. ⁴		20 207 €
Prahová hodnota - v eur ⁴		40 415 €

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

Tabuľka 16: Výsledky doplnkového scenára podľa DR

Výsledky	TUC-C	LAP+ CAP
Roky života (nediskontované)		
QALY		
Pred progresiou		
Po progresii		
AE		
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		
<u>ICUR</u>		
Prahová hodnota – HDP / obyv. ⁴		20 207 €
Prahová hodnota - v eur ⁴		60 622 €

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

⁴ Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚSR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z.z.

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Identifikovali sme viacero 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):

- Model TUC-C vs. T-DM1 sme doplnili o novšie dáta
- Zmena použitých HR z FE na RE
- Prínos voči komparátorom sme modelovali [REDACTED]
- Zmena projekcie dlhodobého prínosu liečby pre rameno TUC-C priamo zo štúdie miesta naviazania na PLA-C
- Zahrnutie dekrementu utilít s vekom
- 100% RDI hodnota aplikovaná od 2. cyklu podania trastuzumabu v TUC kombinácii
- Zmena zloženia následnej liečby
- Úhradu za liek Kadcyca sme upravili na základe platnej MEA zmluvy
- Zmena modelovania dĺžky liečby z Restricted mean exposure na TTD survival analysis
- Zahrnutie diskontovaných nákladov na nespotrebovanú polovicu balenia pri TUC-C a LAP+CAP a nákladov na odpad pri TRA a T-DM1

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Kombinácia TUC dosahuje ICUR voči LAP+CAP na úrovni **2 049 339 €/QALY**, a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s LAP+CAP je 40 415 €/QALY⁴).

Legislatívne podmienky na nákladovú efektívnosť voči LAP+CAP [REDACTED]. Ak by maximálna úhrada lieku Tukysa bola [REDACTED], ICUR [REDACTED]. Pre splnenie podmienok nákladovej efektívnosti je nevyhnutné zmeniť IO tak, aby liek Tukysa bolo možné podávať výhradne v 3. línii.

Kombinácia TUC dosahuje voči T-DM1 [REDACTED] prínos pri inkrementálnych nákladoch [REDACTED] €, a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade ani v tomto porovnaní (prahová hodnota je 40 415 €/QALY). Ak by sme porovnávali TUC-C iba voči T-DM1 (v prípade, že by bol TUC kategorizovaný výhradne do 3. línie), maximálna výška úhrady za balenie 84x150 mg by mohla byť [REDACTED] €, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni a [REDACTED] % zľavu oproti požadovanej úhrade. Úhrada za balenie 88x50 mg by mohla byť vo výške [REDACTED] €, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni a zľavu [REDACTED] % oproti požadovanej výške úhrady.

Tabuľka 17: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO - porovnanie TUC-C s LAP+CAP

Výsledky	TUC-C	LAP+CAP
Roky života (nediskontované)	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]
Pred progresiou	[REDACTED]	[REDACTED]
Po progresii	[REDACTED]	[REDACTED]
Zníženie kvôli NÚ	[REDACTED]	[REDACTED]
Spolu	[REDACTED]	[REDACTED]
Náklady	[REDACTED]	[REDACTED]
PFS lieky	[REDACTED]	[REDACTED]
PFS podanie liekov	[REDACTED]	[REDACTED]
NÚ	[REDACTED]	[REDACTED]
PFS monitoring	[REDACTED]	[REDACTED]
PD lieky	[REDACTED]	[REDACTED]
PD podanie liekov	[REDACTED]	[REDACTED]

PD monitoring		■		■
Koniec života		■		■
Spolu		■		■
TUC-C vs.		■		■
Inkrementálne QALY				■
Inkrementálne náklady				■
<u>ICUR</u>				2 049 339 €/QALY
Prahová hodnota – HDP/obyv. ⁴				20 207 €
Prahová hodnota – v eur ⁴				40 415 €

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

Tabuľka 18: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO - porovnanie TUC-C s T-DM1

Výsledky	TUC-C	T-DM1
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		■
<u>ICUR</u>		
Prahová hodnota – HDP / obyv. ⁴		20 207 €
Prahová hodnota - v eur ⁴		40 415 €

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

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30-tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 19: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za nízku. To znamená, že vnímame malé riziko, že by pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade neboli v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Nepovažujeme preto za potrebné žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- DR v ekonomickom modeli pre PFS nepoužíva najaktuálnejšie dáta z klinickej štúdie, ale staršie údaje, ktoré TUC-C neadekvátne zvýhodňujú. 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 v 0,57). Použitie týchto dát tak potenciálne skresľuje prínos tukatinibu voči komparátoru cez HR v prospech tukatinibu. V NIHO nastavení však tento aspekt nepredstavuje výraznú neistotu.
- Modelovaná populácia nezodpovedá úplne populácii, ktorá bude TUC-C liečená v slovenskej praxi, keďže pacienti v štúdií boli predliečení T-DM1 a neboli predliečení T-Dxd. Tento aspekt predstavuje miernu neistotu.
- V predloženej NMA je vysoká heterogenita medzi štúdiami, výsledné HR môžu byť preto veľmi nepresné. Podrobnosti sú uvedené v časti 5.2.4.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Tukysa v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur v prípade, ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. a zároveň by indikačné obmedzenie bolo zmenené tak, aby liek Tukysa bol hrazený výhradne v 3. línii. Čistý dopad kombinácie TUC v tomto prípade odhadujeme vo výške ■■■ mil. eur., Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počte pacientov vhodných na liečbu liekom Tukysa.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR v aktualizovanom FER považuje v základnom scenári za komparátora T-DM1 (porovnanie s LAP+CAP predložil ako doplnkový scenár). V analýze dopadu na rozpočet preto ako nahrádzanú liečbu uvádza T-DM1.

DR predpokladal rovnomerný postupný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch, so začiatkom od 01/2025. 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. [43] 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 dané na 100 % do 10. cyklu, 25 % v 11. cykle a 0% vo všetkých ďalších cykloch. Toto nastavenie je v súlade s použitím Restricted mean treatment exposure v modeli nákladovej efektívnosti.
- Predpokladaný počet pacientov začínajúcich liečbu podľa DR uvádzame v tabuľke (Tabuľka 20). V prvom roku DR predpokladá vyšší počet pacientov z dôvodu nedostupnosti modernej systematickej liečby v predchádzajúcich rokoch.
- Pre výpočet nákladov na lieky RDI aplikoval iba pre liek Tukysa. Boli použité náklady na lieky z modelu nákladovej efektívnosti v súlade s aktuálnym ZKL.

- Počty začínajúcich pacientov pre 12-mesačné obdobia od zaradenia DR predpokladá podľa tabuľky nižšie (Tabuľka 20).

Tabuľka 20: Odhadované počty 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
Penetrácia	57 %	39 %	38 %	38 %	37 %
Počet pacientov začínajúcich liečbu TUC-C	48	33	33	33	33

Zdroj: [41]

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

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

Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov	48	33	33	33	33
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	36	26	27	27
Náklady na TUC-C	■	■	■	■	■
Náklady na T-DM1	1 827 501 €	2 240 292 €	1 971 932 €	1 983 801 €	1 983 801 €
Spolu dopad	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	48	33	33
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	36	26
Náklady na TUC-C	■	■	■
Náklady na LAP+CAP	1 827 501 €	2 240 292 €	1 971 932 €
Spolu dopad	■	■	■

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

Na základe výsledku hodnotenia nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení uvádzame výsledky analýzy dopadu na rozpočet iba pre situáciu, ak by liek Tukysa bol kategorizovaný iba do 3. línie liečby (kde je komparátorom T-DM1). V analýze dopadu na rozpočet používame NIHO odporúčanú úhradu, vychádzajúcu zo scenára so zmenou IO (porovnanie voči T-DM1). Podrobnosti uvádzame v časti 5.3.3.

Akceptujeme predpoklad vstupu na trh k 1.1.2025. Akceptujeme predpoklad, že nahrádzanou liečbou je iba T-DM1.

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

- Predpoklady, ktoré použil 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. 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.
- 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 Tabulke 16. Prenositelnosť 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 2025, čo predstavuje 3 829 pacientov (3 797 žien + 32 mužov) [6]. Na tento odhad sme následne aplikovali predpoklady, ktoré použil anglický NICE pre výpočet počtu pacientov s HER2+ v 3+ líniiach. Z 3 829 pacientov asi 214 (5,6%) bude mať pri diagnóze pokročilé alebo metastatické ochorenie. Zo 3 615 ľudí s včasnou diagnózou ochorenia asi 614 (17%) prejde do pokročilého alebo metastatického ochorenia. To dáva celkový počet ľudí s pokročilým alebo metastatickým ochorením 829 ročne.
 - Z toho približne 116 (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 [41]. 116 pacientov v prvej línii preto považujeme za horný odhad.
 - Zo 116 pacientov HER2+ bude 100% mať liečbu prvej línie. Z pacientov, ktorí podstúpili liečbu prvej línie, asi 62 (53%) bude mať liečbu druhej línie a z nich asi 30 (49%) bude pokračovať v liečbe tretej línie a bude mať nárok na liečbu tukatinibom s trastuzumabom a kapecitabínom. Asi 15 pacientov (50% z 3. línie) bude pokračovať v liečbe štvrtej línie. V scenári so zmenou IO, ktorý sme použili v analýze dopadu na rozpočet, berieme do úvahy iba pacientov v 3. línii. Celkový počet vhodných pacientov v každom roku je 30.
- Zmenu zotrvania na liečbe pre LAP+CAP sme upravili s použitím TTD kriviek z modelov nákladovej efektívnosti.
- Projektované užívanie lieku Tukysa (penetráciu) neakceptujeme. [REDACTED] uvažujeme penetráciu 50% vo všetkých rokoch.
- Neakceptujeme vyššiu penetráciu lieku Tukysa v 1. roku, predpoklad považujeme za neodôvodnený. Liek Kadcyca je v predmetnej indikácii už dostupný a preto nepredpokladáme významný počet pacientov bez prístupu k modernej liečbe. Zastúpenie sme upravili na rovnaké ako v nasledujúcich rokoch.
- Výšku úhrady lieku Kadcyca sme upravili podľa MEA zmluvy. Náklady na lieky sme upravili podľa modelu nákladovej efektívnosti so zahrnutím RDI a nákladov na odpad.

Tabuľka 23: Odhad počtu pacientov vhodných na liečbu liekom Tukysa v 3+ línii podľa predpokladov NICE

	% pacientov	počet pacientov
Incidencia rakoviny prsníka 2025	100%	3 829
Podiel ľudí s metastatickým ochorením na diagnóze	5,60%	214
Podiel ľudí vo včasnom štádiu pri diagnóze	94,40%	3 615
Podiel ľudí vo včasnom štádiu, ktorí progredujú do metastatického ochorenia	17,00%	614
Celkový počet ľudí s pokročilým alebo metastatickým ochorením		829
Podiel ľudí s ochorením HER2+	14,00%	116
Pacienti v prvej línii	100,00%	116
Pacienti v druhej línii	53,00%	62
Pacienti v tretej línii s nárokom na tukatinib	49,00%	30

Pacienti v štvrtjej línii s nárokom na tukatinib	50,00%	15
Celkový počet pacientov v tretej a ďalších líniiach s nárokom na tukatinib		45

Zdroj: [38]

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

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

Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov	15	16	16	16	16
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	9	12	14	15
Náklady na nahrádzanú liečbu (100% T-DM1)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na TRA+CAP	69 631 €	123 647 €	149 509 €	164 195 €	172 731 €
Náklady na TUC pri požadovanej úhrade	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na TUC pri NIHO odporúčanej úhrade	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Spolu hrubý dopad pri NIHO odporúčanej úhrade	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad pri NIHO odporúčanej úhrade	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

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

Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	15	16	16
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	9	12
Náklady na nahrádzanú liečbu (100% T-DM1)	■■■	■■■	■■■
Náklady na TRA+CAP	69 631 €	123 647 €	149 509 €
Náklady na TUC pri požadovanej úhrade	■■■	■■■	■■■
Náklady na TUC pri NIHO odporúčanej úhrade	■■■	■■■	■■■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■■■	■■■	■■■
Spolu hrubý dopad pri NIHO odporúčanej úhrade	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad pri NIHO odporúčanej úhrade	■■■	■■■	■■■

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a 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?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
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?
Právne aspekty	
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 [REDACTED] TUC v porovnaní s komparátormi. Neboli identifikované výrazné straty 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 komparátore nemajú registrovanú indikáciu, ktorá je predmetom tohto hodnotenia. Neexistuje indikácia od klinických odborníkov, že by táto skutočnosť obmedzovala prístup k hodnotenej liečbe a ku komparátoru.

7.2.2. 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 patientskej 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 pacientske skupiny (C0005, F0005)

Neboli identifikované pacientske 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

Mgr. Katarína Colotková

BSc. Viktória Doanová

Daniel Kozák, M.Sc.

MUDr. Matej Palenčár

Rola autorov: KC je prvou autorkou hodnotenia; VD je druhou autorkou hodnotenia; MP supervízoval medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); DK supervízoval ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

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

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Colotkova K., Doanova V., Kozak D., Palencar M; Liečivo tukatinib (Tukysa) v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom na liečbu HER2+ karcinómu prsníka, Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 05, 2024, Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, 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. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú 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). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

8. Zdroje

- [1] 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.
- [2] 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
- [3] 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>
- [4] Dabbs d: Breast Pathology 2nd Edition - November 4, 2016, eBook ISBN: 9780323462365
- [5] 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>
- [6] 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]})
- [7] 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
- [8] 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]})
- [9] 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
- [10] 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
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Cancer research UK: Survival, prístupné dňa 15.6. z odkazu: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/survival>
- [16] 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.
- [17] 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
- [18] 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

- [19] 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
- [20] 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
- [21] 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
- [22] Doanova, V.; Kozak, D.; Palencar, M.: Liečivo trastuzumab deruxtekan (Enhertu) na liečbu pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým HER2-pozitívnym karcinómom prsníka, ktorí podstúpili jeden alebo viac anti-HER2 režimov. Hodnotenie číslo 31; 2023; Bratislava: NIHO.
- [23] 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
- [24] European medicine agency (EMA): Tukysa; prístupné dňa 25.5.2022 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tukysa>
- [25] 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
- [26] 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>
- [27] 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>
- [28] 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>
- [29] Protokol štúdie HER2CLIMB, prístupné dňa 1.6.2022: https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/94/NCT02614794/Prot_001.pdf
- [30] 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, Shchar 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.
- [31] 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>
- [32] DeBusk K, Abeyinghe 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/fo-2021-0742. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34463120.
- [33] ECOG Performance Status Scale: prístupné dňa 6.6.2022 z odkazu: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
- [34] Mueller V, Wardley A, Paplomata E, Hamilton E, Zelnak A, Fehrenbacher L, Jakobsen E, Curtit E, Boyle F, Harder Brix E, Brenner A, Crouzet L, Ferrario C, Muñoz-Mateu M, Arkenau HT, Iqbal N, Aithal S, Block M, Cold S, Cancel M, Hahn O, Poosarla T, Stringer-Reasor E, Colleoni M, Cameron D, Curigliano G, Siadak M, DeBusk K, Ramos J, Feng W, Gelmon K. Preservation of quality of life in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer treated with tucatinib or placebo when added to trastuzumab and capecitabine (HER2CLIMB trial). Eur J Cancer. 2021 Aug;153:223-233. doi: 10.1016/j.ejca.2021.05.025. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34214937.
- [35] 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.

[36] Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1783-91. doi: 10.1056/NEJMoa1209124. Epub 2012 Oct 1. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2442. PMID: 23020162; PMCID: PMC5125250.

[37] 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, přístupné dňa 30.11.2022: https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=598876773

[38] 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, přístupné dňa 1.6.2022: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta786/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11065412557>

[39] Doanova V., Kozák D., Palencar M; Technológia tucitinib na liečbu HER2+ BC, Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 05, 2023, Bratislava: NIHO.

[40] Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data. 2011. Použité v 11/2023; <http://www.nicedsu.org.uk>

[41] Farmako-ekonomický rozbor lieku Tukysa a jeho prílohy; ID konaní 23787 a 23788; použité v 05/2024 <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23788>

[42] 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]

[43] 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 www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O vás	
Vaše meno	[REDACTED]
Názov organizácie	FN Trenčín
Pracovná pozícia	[REDACTED]
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uved'te):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	
1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	1. PFS a OS, prípadne zlepšenie RR

<p>2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</p> <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinicky prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?</p>	<p>2. HR< 0.8, ESMO MCBS viac ako 3</p> <p>3. áno</p>
<p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<p>1. 100 ?</p> <p>2. Preukázaná účinnosť aj pri CNS mts postihu</p>
<p>A0001</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>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné ŠDTP?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba?</p>	<p>1. Pacienti na 3.línii chemoterapiu sú už v dispenzári onkológa</p> <p>2. Štandardne sa podáva lapatinib+/-kapecitabín alebo lapatinib+trastuzumab, alebo trastuzumab+chemoterapia (navelbin+trastuzumab, kapecitabín + trastuzumab)</p> <p>3. Nie, používame ESMO a NCCN, kt sú pravidelne inovované</p> <p>4. 4.línia – to čo nebolo použité v predchádzajúcich líniách – trastuzumab+chemoterapia</p>
<p>B0004</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>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201</p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Lapatinib aj trastuzumab podliehajú schváleniu RL zdravotnej poisťovne</p>

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

Klinický odborník B:

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový je proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:

- 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.
- Neuádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

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

<p>B0002</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>A0023</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>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>sine</p>
<p>A0025, A0024, B0001</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 Trastuzumab deruxtecan (nedostupný v SR), pri mozgových mts odporucanz tucatinib Lapatinib+capecitabine – toxiciky, malo ucinný</p> <p>7. Nie</p> <p>8. Trastuzumab deruxtecan (nedostupný v SR)</p>
<p>B0004</p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori</p>	<p>Klinický onkológ</p>

a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	
Etické a organizačné aspekty	
H0201 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
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Klinicky onkológ
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • 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 	
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
Dátum zverejnenia výzvy: 13.9.2022	Dátum zverejnenia odpovede: 13.10.2022	
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: - Žiadosť s aktualizáciou úradne určených cien v krajinách EÚ, európskej referenčnej ceny a súm úhrad - Návrh znenia riadku lieku (súbor MiniDali) - 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
Dátum zverejnenia výzvy: 23.11.2022	Dátum zverejnenia odpovede: 19.12.2022	
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 placeba 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 štúdiu 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 [redacted] %.</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>