

# Liečivo sacituzumab govitekan (Trodelvy) na liečbu dospelých pacientov s pokročilým trojito negatívnym karcinómom prsníka, ktorí podstúpili dve alebo viac systémových terapií

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

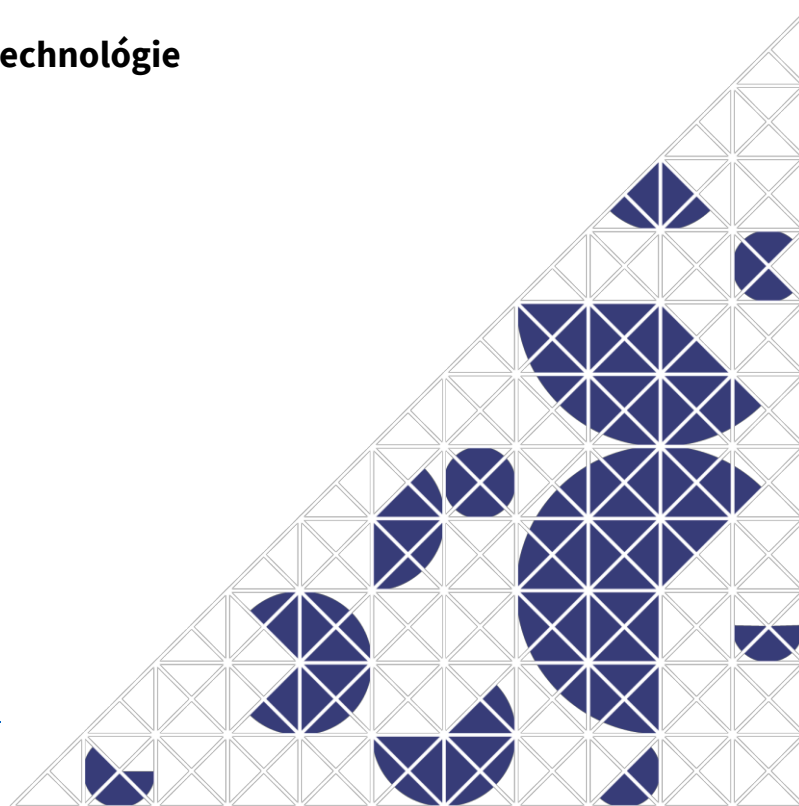
**Číslo žiadosti:**  
29320

**ATC skupina:**  
L01FX17

**ŠÚKL kód:**  
9036D

**Publikované dňa:**  
22.12.2023

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



## **INFORMÁCIE O OBSAHU**

### **Vydavateľ:**

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

### **Zodpovedný za obsah:**

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

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

Hodnotenie číslo: 52 /2023

## Obsah

Záver odborného hodnotenia .....	8
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	11
1. Predmet hodnotenia .....	12
1.1. Výskumné otázky .....	12
1.2. Inklúzne kritériá .....	12
2. Metóda .....	15
2.1. Výskumné podotázky.....	15
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia.....	15
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....	16
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie .....	16
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi.....	18
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....	18
3.2. Odporúčané národné a medzinárodné postupy (A0024, A0025) .....	19
3.3. Manažment liečby na Slovensku (A0024, A0025) .....	20
3.4. Opis intervencie (B0001) [].....	23
3.5. Indikácia podľa SPC (A0020) [26, ].....	24
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020).....	24
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021).....	24
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [18, ].....	25
3.9. Relevantné komparátory (B0001) .....	25
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	28
3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [18] .....	28
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti.....	29
4.1. Záver o účinnosti a bezpečnosti .....	29
4.2. Klinická účinnosť.....	30
4.3. Bezpečnosť.....	39
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu .....	42
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	44
5.1. Záver o nákladovej efektívnosti .....	44
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	44
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	62
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	65
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	66
6.1. Záver o dopade na rozpočet.....	66
6.2. Základný scenár predložený DR .....	66
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	68
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	72

7.1. Etická analýza .....	72
7.2. Organizačné aspekty .....	73
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	73
7.4. Právne aspekty.....	74
8. Zdroje .....	77
9. Apendix .....	80
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov .....	80
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov .....	83
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	84
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov .....	92
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	92

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia.....	12
Tabuľka 2: TNM klasifikácia TNBC.....	21
Tabuľka 3: Výkonnostný stav podľa ECOG .....	22
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	30
Tabuľka 5: Prehľad vybraných charakteristík populácie štúdie ASCENT .....	32
Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie ASCENT v ukazovateli mortalita v populácii ITT.....	33
Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie ASCENT v ukazovateli mortalita v populácii BM-ve.....	34
Tabuľka 8: Výsledky klinickej štúdie ASCENT v ukazovateľoch morbidita v populácii ITT .....	36
Tabuľka 9: Výsledky klinickej štúdie ASCENT v ukazovateľoch morbidita v populácii BM-ve.....	37
Tabuľka 10: Výsledky klinickej štúdie ASCENT, zmena v kvalite života od východiskovej hodnoty počas prvých 6 cyklov liečby vyjadrená ako priemer získaný metódou najmenších štvorcov .....	39
Tabuľka 11: TEAE s frekvenciou $\geq 30\%$ v klinickej štúdií ACSENT (DCO 11.3.2020) .....	40
Tabuľka 12: Porovnanie miery PFS zo štúdie ASCENT a FEM v rôznych časových bodoch.....	46
Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre spojené modelovanie SG a TPC .....	48
Tabuľka 14: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre oddelené modelovanie SG a TPC.....	48
Tabuľka 15: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS pre oddelené modelovanie SG a TPC .....	52
Tabuľka 16: Hodnoty pre kvalitu života použité vo FEM .....	54
Tabuľka 17: Prehľad AIC a BIC kritérií pre TTD pre oddelené modelovanie SG a TPC .....	56
Tabuľka 18: Zloženie následnej liečby podľa DR .....	59
Tabuľka 19: Výsledky základného scenára predloženého DR .....	62
Tabuľka 20: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa nastavení NIHO .....	64
Tabuľka 21: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	65
Tabuľka 22: Odhad počtu vhodných pacientov na liečbu liekom Trodelvy podľa DR .....	67
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky .....	67
Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia .....	67
Tabuľka 25: Zloženie komparátora z modelu BIA.....	68
Tabuľka 26: Výpočet vhodných pacientov z prevalentných podľa NIHO .....	69
Tabuľka 27: Počet pacientov začínajúcich liečbu z incidentných vhodných na liečbu, nastavenie podľa NIHO .....	70
Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – rozpočítané na roky .....	71
Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – rozpočítané na obdobia.....	71

## Obrázky

Obrázok 1: Algoritmus liečby metastatického TNBC podľa ESMO z roku 2021 .....	20
Obrázok 2: Algoritmus liečby pokročilého TNBC podľa ESMO z roku 2020 .....	23

Obrázok 3: ASCENT K-M krivka pre OS v populácii ITT (DCO 11.3.2020) .....	33
Obrázok 4: ASCENT K-M krivka pre OS v populácii ITT (DCO 25.2.2021) .....	34
Obrázok 5: ASCENT K-M krivka pre OS v populácii BM-ve (DCO 11.3.2020) .....	35
Obrázok 6: ASCENT K-M krivka pre PFS hodnotené IRC v populácii ITT (DCO 11.3.2020) .....	36
Obrázok 7: ASCENT K-M krivka pre PFS hodnotené IRC v populácii ITT (DCO 25.2.2021) .....	37
Obrázok 8: ASCENT K-M krivka pre PFS hodnotené IRC v populácii BM-ve (DCO 11.3.2020) .....	38
Obrázok 9: Prehľad TRAEs v klinickej štúdii ASCENT .....	41
Obrázok 10: Porovnanie KM OS z FEM pred a po výzve na opravu č. 1 .....	47
Obrázok 11: Parametrizácie OS podľa spojeného modelovania a KM dáta pre SG .....	49
Obrázok 12: Parametrizácie OS podľa spojeného modelovania a KM dáta pre TPC .....	49
Obrázok 13: Parametrizácie OS podľa oddeleného modelovania a KM dáta pre SG .....	50
Obrázok 14: Parametrizácie OS podľa oddeleného modelovania a KM dáta pre TPC .....	50
Obrázok 15: Krivky OS podľa NIHO preferovaného nastavenia a KM dáta pre SG a TPC .....	51
Obrázok 16: Parametrizácie PFS podľa oddeleného modelovania a KM dáta pre SG .....	52
Obrázok 17: Parametrizácie PFS podľa oddeleného modelovania a KM dáta pre TPC .....	53
Obrázok 18: Krivky PFS podľa NIHO preferovaného nastavenia a KM dáta pre SG a TPC .....	53
Obrázok 19: ASCENT KM krivky pre TTD (DCO 25.2.2021) .....	56
Obrázok 20: Parametrizácie TTD podľa oddeleného modelovania a KM dáta pre SG .....	57
Obrázok 21: Parametrizácie TTD podľa oddeleného modelovania a KM dáta pre TPC .....	57
Obrázok 22: Krivky TTD podľa NIHO preferovaného nastavenia a KM dáta pre SG a TPC .....	58

## Použitie skratky

5-FU	5-fluóruracil
AEs	Adverse events - nežiaduce udalosti
AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
AKT	Protein kinase B - proteínkináza B
BC	breast cancer - karcinóm prsníka
BIA	budget impact analysis - analýza dopadu na rozpočet
BIC	Bayesian information criterion - Bayesiánske informačné kritérium
BM-ve	Brain Metastasis Negative - populácia pacientov bez mozgových metastáz
BRCA	BReast CAncer gene - gén rakoviny prsníka
BSA	Body surface area - povrch tela
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CFA	cyklofosamid
CI	Confidence Interval - interval spoľahlivosti
con inf	infúzny koncentrát
cps mol	mäkké kapsuly
CPT	cisplatina
CTCAE	The Common Terminology Criteria for Adverse Events - spoločné kritériá pre terminológiu nežiaducich udalostí
ČR	Česká republika
DCO	data cut-off - zber údajov ku konkrétnemu dňu
DNA	Deoxyribonucleic acid - deoxyribonukleová kyselina
DOC	docetaxel
DPD	Dihydropyrimidindehydrogenáza
DR	držiteľ registrácie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
EORTC QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire - dotazník pre kvalitu života C30 Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny
C30	pre kvalitu života C30 Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny
EQ5D	European Quality of Life Five Dimension - dotazník vypracovaný EuroQolGroup
ER	estrogénový receptor
ERG	Evidence review group - skupina na preskúvanie dôkazov

ERI	eribulín
ESCAT	ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets - ESMO škála pre klinickú použiteľnosť molekulárnych cieľov
ESMO	European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre klinickú onkológiu
ESMO-MCBS	ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale - ESMO stupnica veľkosti klinického prínosu
FEM	farmako-ekonomický model
FER	farmako-ekonomický rozbor
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor - faktor stimulujúci kolónie granulocytov
GEM	gemcitabín
HCC	half-cycle correction - korekcia na polovicu cyklu
HER-2	human epidermal growth factor receptor 2 - receptor 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor
HIV	Human Immunodeficiency virus
HR	Hazard ratio - pomer rizík
HRQoL	Health related quality of life - kvalita života súvisiaca so zdravím
ChT	chemoterapia
i.v.	intravenózne podanie
ICUR	Incremental cost-utility ratio - pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IO	indikačné obmedzenie
IRC	Independent Review Committee - nezávislá hodnotiaca komisia
ITT	intent to treat - populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
KAP	kapecitabín
K-M	Kaplan-Meier
KPT	karboplatina
mTNBC	metastatic triple-negative breast cancer - metastatický trojito negatívny karcinóm prsníka
MTX	metotrexát
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCI	National Cancer Institute - Národný onkologický inštitút Spojených štátov amerických
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	National Institute for Health and Care Excellence - Národný inštitút pre excelenciu v zdravotníctve
ORR	objective response rate - miera objektívnej odpovede
OS	Overall survival - celkové prežítie
p.b.	percentuálne body
p.o.	perorálne podanie
PAK	paklitaxel
PARP	poly-ADP-ribóza polymeráza
PD - L1	Programmed cell death-ligand 1 - ligand receptora programovanej bunkovej smrti 1
PFS	Progression free survival - prežívanie bez progresie
PI3K	phosphoinositide 3-kinase - fosfatidylinozitol-3-kináza
PR	progesterónový receptor
PSM	Partition survival model - model rozdeleného prežívania
QALY	Quality-adjusted life year - rok života štandardizovanej kvality
RCTs	Randomized Controlled Trials - randomizované kontrolované štúdie
RDI	Relative dose intensity - relatívna intenzita dávky
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch
RNA	Ribonucleic acid - ribonukleová kyselina
SAEs	Serious adverse events - závažné nežiaduce udalosti
SG	sacituzumab govitekan
SPC	Summary of product characteristics - súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TEAEs	Treatment emergent adverse events - nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou
TNBC	triple-negative breast cancer - trojito negatívny karcinóm prsníka
TNM	Primary tumour, nodal, distant metastasis – Primárny tumor, uzliny, vzdialené metastázy (klasifikácia malígnych nádorov)
TPC	treatment of physician`s choice - liečba na základe voľby lekára
TRAEs	Treatment related adverse events - nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou
TTD	time to treatment discontinuation - čas do ukončenia liečby
ÚZP	úhrada zdravotnej poisťovne

VILP	vysoko inovatívny liečivý prípravok
VIN	vinorelbín
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	zoznam kategorizovaných liekov

## 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 Trodelvy v indikácii liečba dospelých pacientov s pokročilým trojito negatívnym karcinómom prsníka, ktorí podstúpili dve alebo viac systémových terapií, **pokiaľ**:

- Držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ eur za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 107,94 eur. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z..

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátne dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu. Informatívne uvádzame, že DR v žiadosti predpokladá úhradu vo výške ■■■ eur, čo zodpovedá zľave ■■■ %.

**Odporúčame pre liek Trodelvy spôsob úhrady A** (liek, ktorému je určený osobitný spôsob úhrady lieku; plne uhrádzaný na základe verejného zdravotného poistenia (VZP)).

**Odporúčame zvážiť úpravu indikačného obmedzenia (IO)** podľa návrhu NIHO (zmena vyznačená):

- „Hradená liečba je indikovaná dospelým pacientom s ~~neresekovateľným alebo~~ metastatickým trojito negatívnym karcinómom prsníka, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich systémových terapií, z ktorých aspoň jedna bola indikovaná na ~~pokročilé alebo~~ metastatické ochorenie, za splnenia všetkých nasledujúcich podmienok:
  - neo/adjuvantná liečba lokalizovaného ochorenia je kvalifikovaná ako jeden z požadovaných predchádzajúcich režimov iba v prípade, že sa do 12 mesiacov po dokončení tejto neo/adjuvantnej liečby rozvinulo ~~neresekovateľné, lokálne pokročilé alebo~~ metastatické ochorenie,
  - pacient má výkonnostný stav 0-1 podľa ECOG,
  - predchádzajúca liečba obsahovala taxán, ak táto liečba nebola kontraindikovaná alebo nevhodná.

Liečba je hradená do progresie ochorenia alebo netolerovateľnej toxicity, podľa toho čo nastane skôr, a podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Trojito negatívny karcinóm prsníka (z angl. triple-negative breast cancer, TNBC) je agresívny podtyp karcinómu prsníka, pričom v metastatickom štádiu máva veľmi zlú prognózu, rýchlo progreduje a pacientky majú krátku prežívania. Úmrtnosť pacientov s TNBC do 3 mesiacov po recidíve je až 75 %. Liečba sacituzumab govitekanom (SG) je v predmetnej indikácii na základe odporúčaní a bežnej klinickej praxe v zahraničí považovaná za štandardnú. Ochorenie vytvára veľkú záťaž na pacientov po fyzickej aj psychickej stránke, skracuje ich očakávané prežívania a má tiež často výrazný dopad na blízkych pacienta, keďže vzniká potreba pomáhať so starostlivosťou o pacienta a jeho domácnosť. Pacientky očakávajú účinnejšiu liečbu v porovnaní so štandardnou chemoterapiou. Hradenie SG by mohlo zlepšiť liečebné možnosti pacientok, pre ktoré je momentálne jedinou liečebnou možnosťou chemoterapia.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **SG** = sacituzumab govitekan
- Komparátorom je režim:
  - **TPC** = liečba na základe voľby lekára (z angl. Treatment of Physician's Choice, TPC) reprezentovaná rôznymi chemoterapeutikami v monoterapii alebo ako kombinované režimy



### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **SG preukázal klinický prínos voči TPC.** V štúdiu ASCENT bolo pozorované zlepšenie v ukazovateľoch celkové prežívanie (z angl. Overall Survival, OS), prežívanie bez progresie (z angl. Progression Free Survival, PFS) aj miera objektívnej odpovede (z angl. Objective Response Rate, ORR) pacientov s SG v porovnaní s TPC.
  - **Medián OS v ramene SG bol 11,8 mesiaca a v ramene TPC bol 6,9 mesiaca, HR = 0,51 (CI 95% 0,42 – 0,63; p < 0,0001).**
  - **Medián PFS v ramene SG bol 4,8 mesiaca a v ramene TPC 1,8 mesiaca, HR = 0,43 (CI 95 % 0,35 – 0,54; p < 0,0001)**
  - **ORR bola vyššia u pacientov s SG (31,1 %) ako u pacientov s TPC (4,2 %), OR = 10,994 (CI 95 % 5,659-21,358; p < 0,0001).**
  - Pacienti v ramene SG dosiahli podobnú alebo lepšiu kvalitu života v porovnaní s TPC okrem nevoľnosti, vracania a hnačky.
  - Bezpečnostný profil SG v porovnaní s TPC bol mierne horší, nežiaduce udalosti boli považované za manažovateľné.
  - V podskupine pacientov so stabilizovanými mozgovými metastázami je prínos SG neistý. Ukazovatele účinnosti v tejto skupine pacientov neboli vopred stanovené a deklarovaný počet pacientov s mozgovými metastázami bol iba 61 z celkového počtu 529 účastníkov štúdie. Na základe analýzy podskupín dát z 11.3.2020 bol v ramene SG medián OS 6,8 mesiaca (4,7-14,1) a v ramene TPC 7,5 mesiaca (4,7-11,1), HR 0,95 (CI 95 % 0,52-1,72; p = 0,8576). Medián PFS bol v ramene SG 2,8 mesiaca (1,5-3,9) a v ramene TPC 1,6 mesiaca (1,3-2,9), HR 0,68 (CI 95 % 0,38-1,23; p 0,2023).
  - Vo všeobecnosti považujeme klinickú štúdiu ASCENT za vhodnú pre preukázanie prínosu SG v porovnaní s TPC, avšak boli identifikované viaceré zdroje neistoty. Ako problémy vnímame najmä zloženie komparačného ramena, ktoré nekorešponduje presne so zložením liečby na Slovensku a otvorený dizajn štúdie. **Prínos nebol preukázaný u pacientov s nestabilnými mozgovými metastázami, u pacientov s ECOG 2 a vyšším a u pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným TNBC.**

### Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **SG pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie (DR) SG dosiahol ICUR vo výške ■■■ eur / QALY, pričom predpokladaná prahová hodnota pre rok 2024, kedy sa bude o SG rozhodovať, je 60 566 eur / QALY. V predložení základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.
- **Podľa NIHO nastavenia dosahuje SG voči TPC ICUR vo výške 73 376 eur / QALY, pričom predpokladaná prahová hodnota je 60 566 eur / QALY.** SG dosahuje klinický prínos voči komparátoru TPC + ■■■ QALY a inkrementálne náklady vo výške ■■■ eur. Aby bol SG nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ eur, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 1 107,94 eur. Uvedená výška maximálnej úhrady pre splnenie nákladovej efektívnosti zodpovedá situácii, že zmluva o podmienkach úhrady lieku (MEA) bude obsahovať povinnosť DR znášať náklady na liečbu SG od ■■■ liečby, keďže DR tento predpoklad aplikoval v modeli.
- Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu. Neistota vyplýva najmä z použitia zmiešaného komparátora TPC a z jeho rozdielného zloženia v klinickej štúdiu a v klinickej praxi. S neistotou je spojené aj aplikovanie údajov o kvalite života zaťažených rizikom skreslenia.

### Dopad na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Trodelvy v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ mil. eur, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■■■ mil. eur. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z nedostatočne podloženého odhadu počtu pacientov.

#### **Spôsob úhrady:**

- **Držiteľ registrácie v žiadosti navrhuje pre liek Trodelvy spôsob úhrady I** (liek, ktorému nie je určený osobitný spôsob úhrady lieku; plne uhrádzaný na základe VZP). Uvedený spôsob úhrady nepovažujeme za vhodný, nakoľko by to znamenalo potrebu vystavenia lekárskeho predpisu a výber lieku vo verejnej lekárni pacientom. **Za vhodnejší spôsob úhrady považujeme kategóriu A** (liek, ktorému je určený osobitný spôsob úhrady lieku; plne uhrádzaný na základe VZP). Spôsob úhrady A je bežne používaný pre intravenózne podávané cytostatiká a lepšie reflektuje podmienky skladovania, prípravy a podania SG.

#### **Úprava indikačného obmedzenia:**

- NIHO navrhuje zväžiť úpravu indikačného obmedzenia len pre pacientov s metastatickým TNBC a ako podmienku liečby považovať aspoň jeden režim pre metastatické ochorenie. Klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Trodelvy sú dostupné iba pre pacientov s metastatickým ochorením, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich systémových terapií, z ktorých aspoň jedna bola indikovaná na metastatické ochorenie. Počet pacientov liečených v predchádzajúcej liečbe pre lokálne pokročilé ochorenie bol nízky. Prínos nebol preukázaný u pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným TNBC. Napriek možnosti zahrnutia pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným TNBC na základe dodatočnej zmeny protokolu, do štúdie bol zahrnutý len jeden takýto pacient.

#### **Poznámka**

- Kritériá 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.).

### Časový prehľad priebehu hodnotenia

<b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>	31.07.2023
<b>Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	01.08.2023
<b>Zverejnenie projektového protokolu</b>	17.10.2023
<b>Prerušenie konania č. 1</b>	07.11.2023 - 06.12.2023 (06.11.2023 bola zverejnená výzva č. 1, 06.12.2023 DR odpovedal na výzvu)
<b>Vydanie odporúčania</b>	22.12.2023
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	114 dní

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť sacituzumab govitekanu v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s trojito negatívnym karcinómom prsníka, ktorí podstúpili dve alebo viac systémových terapií v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa sacituzumab govitekan zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva sacituzumab govitekan?

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie (Tabuľka 1).

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zhubný nádor prsníka</li> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: C50.-</li> <li>• MeSH<sup>2</sup>: Triple Negative Breast Neoplasms</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>3</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti s neresekovateľným alebo metastatickým TNBC, ktorí dostali dve alebo viac predchádzajúcich systémových terapií, z ktorých bola minimálne jedna na pokročilé ochorenie.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hradená liečba je indikovaná dospelým pacientom s neresekovateľným alebo metastatickým trojito negatívnym karcinómom prsníka, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich systémových terapií, z ktorých aspoň jedna bola indikovaná na pokročilé alebo metastatické ochorenie, za splnenia všetkých nasledujúcich podmienok:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) neo/adjuvantná liečba lokalizovaného ochorenia je kvalifikovaná ako jeden z požadovaných predchádzajúcich režimov iba v prípade, že sa do 12 mesiacov po dokončení tejto neo/adjuvantnej liečby rozvinulo neresekovateľné, lokálne pokročilé alebo metastatické</li> <li>b) pacient má výkonnostný stav 0-1 podľa ECOG,</li> <li>c) predchádzajúca liečba obsahovala taxán, ak táto liečba nebola kontraindikovaná alebo nevhodná.</li> </ol> <p>Liečba je hradená do progresie ochorenia alebo netolerovateľnej toxicity, podľa toho čo nastane skôr, a podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p> <p>Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).</p> </li> </ul>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p><b>Sacituzumab govitekan (SG)</b> je konjugát protilátky a liečiva cielený na bielkovinu Trop-2. SG sa viaže na rakovinové bunky exprimujúce Trop-2 a zabudováva sa do nich s následným uvoľnením malej molekuly SN-38 z hydrolyzovateľnej väzby. SN-38 interaguje s topoizomerázou I a bráni</p>

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

<sup>2</sup> [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

<sup>3</sup> [EMA](#) z angl. European Medicines Agency

	<p>opätovnému spojeniu jednotlivých vlákien oddelených vplyvom topoizomerázy I. Výsledné poškodenie DNA má viesť k apoptóze a smrti buniek.</p> <p>Odporúčaná dávka SG je 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná formou intravenózne infúzie raz týždenne v 1. a 8. deň 21-dňových liečebných cyklov. Liečba má pokračovať až do progresie ochorenia alebo výskytu neprijateľných toxických účinkov.</p> <p>Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 200 mg SG. Jeden ml roztoku obsahuje po rekonštitúcii 10 mg SG.</p> <p>MeSH<sup>2</sup>: sacituzumab govitecan</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p><b>TPC</b> - treatment of physician's choice - liečba na základe voľby lekára reprezentovaná uvedenými liečivami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Eribulín (ERI)</b> vykazuje svoje účinky prostredníctvom antimitotického mechanizmu čo má nakoniec viesť k apoptickému odumretiu bunky.</li> </ul> <p>Odporúčaná dávka ERI vo forme roztoku pripraveného na použitie je 1,23 mg/m<sup>2</sup>, ktorá sa má podávať intravenózne počas 2 – 5 minút na 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vinorelbín (VIN)</b> je antineoplastický liek zo skupiny alkaloidov z rodu Vinca, ktorý blokuje mitózu vo fáze G2-M, čo má spôsobovať bunkovú smrť. VIN je dostupný vo forme mäkkých kapsúl (cps mol) a vo forme infúzneho koncentrátu (con inf).</li> </ul> <p>Odporúčaná dávka VIN cps mol v monoterapii pre prvé tri podania je 60 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela, podávané raz týždenne perorálne vo forme kapsúl. Po treťom podaní sa odporúča dávku VIN zvýšiť na 80 mg/m<sup>2</sup> raz týždenne.</p> <p>Odporúčaná dávka VIN con inf v monoterapii je obvykle 25–30 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela raz týždenne ako pomalá bolusová injekcia (6 - 10 minút) alebo ako krátka infúzia (20 - 30 minút).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kapecitabín (KAP)</b> je analóg pyrimidínu, ktorý spôsobuje poruchu syntézy kyseliny deoxyribonukleovej a kyseliny ribonukleovej, čo má viesť k nevyváženému rastu buniek a k ich následnému odumretiu.</li> </ul> <p>Odporúčaná dávka KAP v monoterapii je 1 250 mg/m<sup>2</sup>, podávaná dvakrát denne (ráno a večer; t.j. celková denná dávka je 2 500 mg/m<sup>2</sup>) počas 14 dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gemcitabín (GEM)</b> je analóg pyrimidínu s cytotoxickým účinkom podávaný i.v. v kombinácii s paklitaxelom.</li> <li>• <b>Cisplatina (CPT)</b> inhibuje syntézu DNA a má aj imunopresívne, radiosenzibilizujúce a antibakteriálne vlastnosti.</li> <li>• <b>Karboplatina (KPT)</b> má porovnateľný účinok ako CPT.</li> <li>• <b>Paklitaxel (PAK)</b> je antimikrotubulárna látka, používa sa v monoterapii alebo v kombinácii s GEM.</li> <li>• <b>Docetaxel (DOC)</b> je podobne ako PAK antimikrotubulárna látka, používa sa v monoterapii alebo v kombinácii s KAP.</li> <li>• <b>Cyklofosamid (CFA)</b> sa zapája pravdepodobne do S- alebo G2-fázy bunkového cyklu. CFA má aj imunopresívny účinok.</li> <li>• <b>Metotrexát (MTX)</b> je derivát kyseliny listovej, patrí do skupiny cytotoxických látok, známych ako antimetabolity.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>5-fluóruracil (5-FU)</b> je analógom uracilu, pravdepodobne pôsobí ako antimetabolit. Zasahuje do syntézy DNA a môže tiež zasahovať do syntézy RNA.</li> </ul> <p>MeSH<sup>2</sup>: eribulin, Vinorelbine, Capecitabine, Gemcitabine, Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, Docetaxel, Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil</p>
Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b> (progression-free survival; prežívanie bez progresie)</li> <li>• <b>Odpoveď na liečbu</b></li> </ul> <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> merané cez EQ-5D-5L<sup>4</sup> a iné relevantné dotazníky.</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

<sup>4</sup> EQ-5D-5L = dotazník zdravia vypracovaný skupinou EuroQol; dotazník má 5 domén (5D), z ktorých každá má 5 úrovní (5L)

## 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 ESMO<sup>5</sup>.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>6</sup>, SÚKL<sup>7</sup>, CADTH<sup>8</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

#### Ekonomické hodnotenie

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

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

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

#### 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

<sup>5</sup> ESMO z angl. European Society for Medical oncology

<sup>6</sup> NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

<sup>7</sup> SÚKL z češ. Státní ústav pro kontrolu léčiv

<sup>8</sup> CADTH z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

hodnotenia a ďalej sa viac zamerat' na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

*Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?*

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

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

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

### 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 11.9.2023 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 dňa 24.10.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Pre vyhľadávanie boli použité výrazy MeSH pre diagnózu a intervenciu definované v PICO (Tabuľka 1). Vyradené boli štúdie fázy 1. Zahrnuté boli štúdie u dospelých pacientov. Spomedzi 23 štúdií spĺňajúcich selekčné kritériá bola identifikovaná jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia bolo použité hodnotenie NIHO č. 39/2023 a štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (FT) a kontrolované ďalšími (LS, MP).

Hodnotenie kvality a rizika skreslenia klinickej štúdie bolo vypracované najmä na základe hodnotenia NICE.

### 2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk a na portáli kategorizácie dňa 17.10.2023.

V rámci zapojenia odborníkov bola najprv (18.10.2023) oslovená relevantná lekárska odborná spoločnosť. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti. Na základe uvedenej komunikácie nás kontaktovala klinická odborníčka so skúsenosťou v liečbe TNBC, ktorá súhlasila so zapojením do hodnotenia.

Patientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 18.10.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 4 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, OZ Amazonky a OZ Viktory. Do hodnotenia sa zapojili patientske organizácie OZ Amazonky a OZ Viktory.



## Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

### *Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE, zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

### *Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?*

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

### 3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie 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?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
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?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

#### 3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

##### Ochorenie [1, 2, 3]

Karcinóm prsníka (z angl. breast cancer, BC) je zhubné nádorové ochorenie vznikajúce v 90% prípadov z buniek epitelu vývodu mliečnej žľazy a v 10% prípadov z buniek epitelu lalôčika. Nádory prsníka žien sú bežné a klinicky relevantné, u mužov sú zriedkavé. Celosvetovo boli v roku 2020 nádory prsníka žien najčastejšie diagnostikovaným typom rakoviny a piatou najčastejšou príčinou smrti spomedzi onkologických diagnóz [4].

Karcinóm prsníka možno rozdeliť na neinvazívny (nádorové bunky zostávajú obmedzené vnútri vývodu alebo lalôčika) a invazívny (nádorové bunky vniknú do stromy prsníka). Najmä pri invazívnom karcinóme sa vyskytuje veľká rozmanitosť pri histologickej stavbe, ktorá má klinický význam a prognostické dôsledky. Rôzne mikroskopické typy môžu byť ďalej rozdelené na nemetastázujúce, zriedkavo metastázujúce a zvyčajne metastázujúce.

Z pohľadu prognózy pacientov je dôležité určiť prítomnosť estrogénových receptorov (ER), progesterónových receptorov (PR) a expresie receptorov 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (z angl. human epidermal growth factor receptor 2, HER-2). Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka (z angl. triple-negative breast cancer, TNBC) je charakterizovaný neprítomnosťou ER, PR a HER-2. Jedná sa o histologicky, geneticky a klinicky rôznorodú skupinu spojenú s agresívnym klinickým priebehom. Podiel TNBC medzi všetkými BC je približne 15% [5]. Populáciu tohto hodnotenia tvoria dospelí pacienti s TNBC v pokročilom štádiu ochorenia.

##### Rizikové faktory ochorenia [1, 2, 6]

Vznik ochorenia je multifaktoriálny a jednoznačné príčiny nie sú stále objasnené. Hlavný rizikový faktor je ženské pohlavie (výskyt je 100 násobne vyšší ako u mužov). Incidencia BC výrazne stúpa s vekom, najmä vo veku 45-50 rokov, avšak TNBC je hlavne diagnostikovaný vo veku < 40 rokov. Z genetických rizikových faktorov je najčastejšia

prítomnosť mutácie génov BRCA1 (z angl. BReast CAncer gene) a BRCA2. Vyšší výskyt BC je asociovaný s bielou rasou, avšak TNBC sa vyskytuje častejšie u černošiek v porovnaní s beloškami. Riziko ochorenia sa zvyšuje u bezdetných žien, nástupom menarché pred 11. rokom života a menopauzy po 55. roku života. Rizikovými faktormi sú aj obezita, vyššia telesná výška, nadmerná konzumácia alkoholu a história rádioterapie v mladšom veku. Riziko znižuje dojčenie a pôrody.

### **Závažnosť a symptómy [1, 7, 8]**

V porovnaní s inými podtypmi karcinómu prsníka je doba prežitia pacientov s TNBC kratšia. Úmrtnosť počas prvých 5 rokov od stanovenia diagnózy výrazne závisí od štádia a typu liečby. Kým staršie dáta uvádzajú v priemere 40 % mieru prežitia po dobu 5 rokov od diagnózy, novšie dáta z nemeckej a americkej populácie uvádzajú hodnoty 75,8% a 77% [9]. TNBC je vysoko invazívny a u približne 46 % pacientov sa vytvoria vzdialené metastázy. Medián doby prežitia po vzniku metastáz je 13,3 mesiaca a miera recidívy po operácii je 25 %. Metastázy sa vyskytujú hlavne v mozgu a vo viscerálnych orgánoch. Vzdialené metastázy sa väčšinou vyskytujú v 3. roku po stanovení diagnózy. Priemerný čas do recidívy u pacientov s BC, bez TNBC je 35-67 mesiacov, zatiaľ čo u pacientov s TNBC je to len 19-40 mesiacov. Úmrtnosť pacientov s TNBC do 3 mesiacov po recidíve je až 75 %.

Medzi najčastejšie symptómy ochorenia patria: hrčka v prsníku, zmena vo veľkosti a tvare prsníka, vtáhovanie 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 a zhrubnutie kože [10]. Okrem toho sú prítomné aj nešpecifické príznaky ako pri iných onkologických ochoreniach: anémia, vysoká sedimentácia krvi, hyperkalcémia, subfebrílie, chudnutie, slabosť, malátnosť, únava, flebotrombózy, ťažkosti s dýchaním, bolesti kostí, fraktúry kostí, rýchle zväčšovanie objemu pása, dermatomyozitída, neuromuskulárny syndróm, acanthosis nigricans.

Pacientske organizácie uviedli ako najväčšie ťažkosti únavu a bolesti.

Podľa vyjadrenia odborníčky je TNBC agresívny podtyp BC, pričom v metastatickom štádiu máva veľmi zlú prognózu, rýchlo progreduje a pacientky majú krátke prežívanie, typicky sa vyskytuje postihnutie parenchymatóznych orgánov, akými sú pečeň a pľúca, ako aj postihnutie centrálnej nervovej sústavy.

### **3.2. Odporúčané národné a medzinárodné postupy (A0024, A0025)**

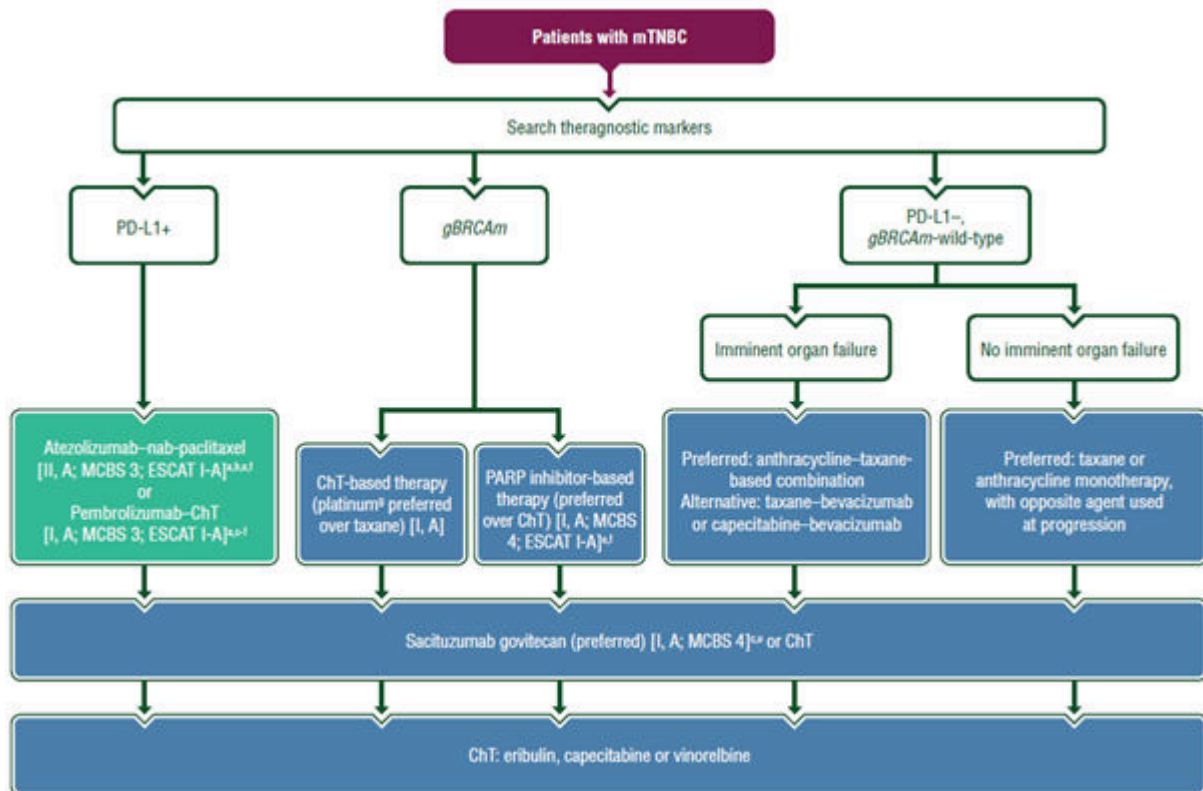
Vzhľadom na cieľovú populáciu tohto hodnotenia nižšie popisujeme odporúčania Európskej spoločnosti pre klinickú onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) pre liečbu pacientov s metastatickým TNBC (mTNBC) po progresii po predchádzajúcej liečbe antracyklínmi a taxánmi. Algoritmus liečby mTNBC znázorňuje obrázok nižšie (Obrázok 1).

#### **Európske odporúčania ESMO z r. 2021 pre metastatický TNBC po progresii po predchádzajúcej liečbe antracyklínmi a taxánmi [11]:**

- Ak je sacituzumab govitekan (SG) dostupný, je preferovanou liečebnou možnosťou po taxánoch [I, A; skóre 4 podľa ESMO stupnice veľkosti klinického prínosu (z angl. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS)]
- Nie sú známe údaje, ktoré by podporovali použitie antiandrogénnej liečby alebo inhibítorov fosfatidylinozitol-3-kinázy (z angl. phosphoinositide 3-kinase, PI3K), HER2 a proteínkinázy B (z angl. Protein kinase B, AKT) pre pokročilý TNBC, preto nemôžu byť odporúčané pre bežné použitie mimo klinických štúdií.
- Po progresii ochorenia (tretia línia a vyššie) je odporúčaná chemoterapia (ChT), aplikujú sa odporúčania pre HER2-negatívny BC:
  - Sekvenčné podávanie jednozložkovej ChT je preferované pred kombinovanými režimami [II, A]
  - Vhodné liečivá pre jednozložkovú ChT sú eribulín, kapecitabín a vinorelbín.
  - Pri použití kapecitabínu majú pacienti pred začiatkom liečby absolvovať testovanie na nedostatok enzýmu Dihydropyrimidín-dehydrogenázy (DPD).

- Liečba ChT má vo všeobecnosti pokračovať do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity [II, B].
- Optimálna sekvenčná ChT pre metastatický BC nebola stanovená. Dostupné možnosti majú byť diskutované s pacientom [I, A]. Pri výbere liečiva je potrebné zohľadniť predchádzajúcu liečbu, histológiu nádoru a prípadné rezistencie.

Obrázok 1: Algoritmus liečby metastatického TNBC podľa ESMO z roku 2021



Vysvetlivky: ChT – chemoterapia; ESCAT - ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESMO škála pre klinickú použiteľnosť molekulárnych cieľov); PARP – poly-ADP-ribóza polymeráza; PD-L1 – programmed cell death-ligand 1 (ligand receptora programovanej bunkovej smrti 1)

Zdroj [11]

### 3.3. Manažment liečby na Slovensku (A0024, A0025)

#### 3.3.1. Diagnostika ochorenia [8, 10, 12, 13]

Prvým krokom pri diagnostike TNBC je klinické bimanuálne palpačné vyšetrenie prsníkov a regionálnych lymfatických uzlín. Po ňom spravidla nasleduje vyšetrenie využitím zobrazovacích techník, najčastejšie sa používa mamografické bilaterálne vyšetrenie v kombinácii s ultrazvukovým vyšetrením prsníkov a regionálnych lymfatických uzlín. V niektorých prípadoch sa vykoná vyšetrenie prsníkov pomocou magnetickej rezonancie. V prípade pozitívneho nálezu sa vykoná histologické vyšetrenie primárneho nádoru a cytológia/histológia axilárnych uzlín. Histologické vyšetrenie biopsiou hrubou ihlou je preferované pred tenkoihlovou aspiračnou biopsiou. V prípade negatívneho nálezu ER, PR a HER-2 vo vzorke sa odporúča ich opätovné vyšetrenie v chirurgickej vzorke pre zohľadnenie heterogenity nádoru. V prípade nezhodujúcich sa výsledkov sa za definitívne považujú výsledky obdržané z chirurgickej vzorky. V závislosti od veľkosti a charakteru primárneho tumoru, postihnutia regionálnych lymfatických uzlín a prítomnosti metastáz – tzv. TNM klasifikácia (z angl. primary Tumour, Nodal, distant Metastasis, TNM), sa určuje štádium ochorenia v rozsahu IA-IV [15]. Jednotlivé štádiá TNBC sú zjednodušene popísané v tabuľke nižšie (Tabuľka 2). TNBC je možné označiť ako neresekovateľný, v prípade ak nie

je vhodný pre chirurgickú resekciu [14]. Ako metastatický možno TNBC označiť v prípade, ak sa rozšíril do ostatných častí tela (štádium IV).

Tabuľka 2: TNM klasifikácia TNBC

Štádium	Skratka TNM stavu	Popis
IA	T1N0M0	Nádor menší ako 2 cm v priemere a ohraničený na prsník (T1), lymfatické uzliny bez postihnutia (N0), bez vzdialených metastáz (M0)
IB	T0-1N1miM0	Bez primárneho nádoru (T0), alebo nádor nie je väčší ako 2 cm v priemere (T1), mikrometastázy menšie ako 2 mm prítomné v ipsilaterálnej lymfatickej uzline/uzlinách oblasti I/II, lymfatické uzliny sú pohyblivé (N1mi), bez vzdialených metastáz (M0)
IIA	T0-1N1M0 alebo	Bez primárneho nádoru (T0), alebo nádor nie je väčší ako 2 cm v priemere (T1), metastázy prítomné v ipsilaterálnej lymfatickej uzline/uzlinách oblasti I/II, lymfatické uzliny sú pohyblivé (N1), bez metastáz (M0)
	T2N0M0	Nádor o veľkosti 2-5 cm v priemere (T2), ohraničený na prsník (N0), bez vzdialených metastáz (M0)
IIB	T2N1M0 alebo	Nádor o veľkosti 2-5 cm v priemere (T2), metastázy prítomné v ipsilaterálnej lymfatickej uzline/uzlinách oblasti I/II, lymfatické uzliny sú pohyblivé (N1), bez vzdialených metastáz (M0)
	T3N0M0	Nádor väčší ako 5 cm v priemere (T3), ohraničený na prsník (N0), bez metastáz (M0)
IIIA	T0-2N2M0 alebo	Bez primárneho nádoru (T0), alebo nádor nie je väčší ako 2 cm v priemere (T1), metastázy sú prítomné v ipsilaterálnej lymfatickej uzline/uzlinách oblasti I/II; lymfatické uzliny sú fixované, zlepené (N2), bez vzdialených metastáz
	T3N1-2M0	Nádor väčší ako 5 cm v priemere (T3), metastázy prítomné v ipsilaterálnej lymfatickej uzline/uzlinách oblasti I/II, lymfatické uzliny sú pohyblivé (N1), bez vzdialených metastáz (M0)
IIIB	T4N0-2M0	Nádor (akejkol'vek veľkosti) sa rozšíril do hrudnej steny a/alebo do kože (T4), ohraničený na prsník (N0), alebo metastázy prítomné v ipsilaterálnej lymfatickej uzline/uzlinách oblasti I/II, lymfatické uzliny sú pohyblivé (N1), alebo metastázy sú prítomné v ipsilaterálnej lymfatickej uzline/uzlinách oblasti I/II; lymfatické uzliny sú fixované, zlepené (N2), bez vzdialených metastáz (M0)
IIIC	TnN3M0	Nádor ktoréhokoľvek štádia (akékoľvek T); metastázy sú prítomné v ipsilaterálnej oblasti III axilárnej lymfatickej uzline/uzlinách, v ipsilaterálnej vnútornej mamárnej lymfatickej uzline/uzlinách s klinicky evidentnými oblasťami I/II metastázami v axilárnych lymfatických uzlinách, alebo v ipsilaterálnej supraklavikulárnej lymfatickej uzline/uzlinách (N2 alebo N3); nie sú prítomné vzdialené metastázy (M0)
IV	TnNmM1	Nádor sa rozšíril do vzdialených častí tela (akékoľvek T, akékoľvek N, M1)

Zdroj: [10,15,16, prevzaté z 8]

Pre účely výberu vhodnej liečby sa u pacientov určuje výkonnosť stav podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). Skóre popisuje úroveň fungovania pacienta z hľadiska jeho schopnosti postarať sa o seba, dennej aktivity a fyzických schopností (chôdza, práca atď.). Vysvetlenie jednotlivých stupňov skóre je zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 3) [17].

Tabuľka 3: Výkonnostný stav podľa ECOG

Skóre	Opis výkonnostného stavu
0	Plne aktívny, schopný vykonávať všetky aktivity bez obmedzenia rovnako ako pred ochorením.
1	Obmedzený vo fyzicky namáhavej činnosti, ale chodiaci a schopný vykonávať prácu ľahkej alebo sedavej povahy, napr. práca v domácnosti, kancelárska práca.
2	Chodiaci a schopný všetkej sebaobsluhy, ale neschopný vykonávať akékoľvek pracovné činnosti. Viac ako 50 % denného času mimo lôžko.
3	Schopný len obmedzenej starostlivosti o seba; pripútaný na lôžko alebo kreslo viac ako 50 % denného času.
4	Úplne invalidný, neschopný akejkoľvek starostlivosti o seba; pripútaný na lôžko alebo kreslo celý čas.
5	Smrť

Zdroj: [17]

Odborníčka uviedla, že časť pacientok je zachytených na základe symptómov spôsobených v metastatickom štádiu ochorenia. Ostatné pacientky sú zachytené z preventívnych/skríningových vyšetrení, kde sa v diagnostickom procese zistí už metastatické ochorenie. Podstatnú časť pacientok predstavujú aj relapsy po primárnej liečbe karcinómu prsníka (neo/adjuvantná systémová liečba, operácia, rádioterapia). Tieto relapsy bývajú zachytené počas sledovania pacientok.

### 3.3.2. Liečba pacienta [10, 18]

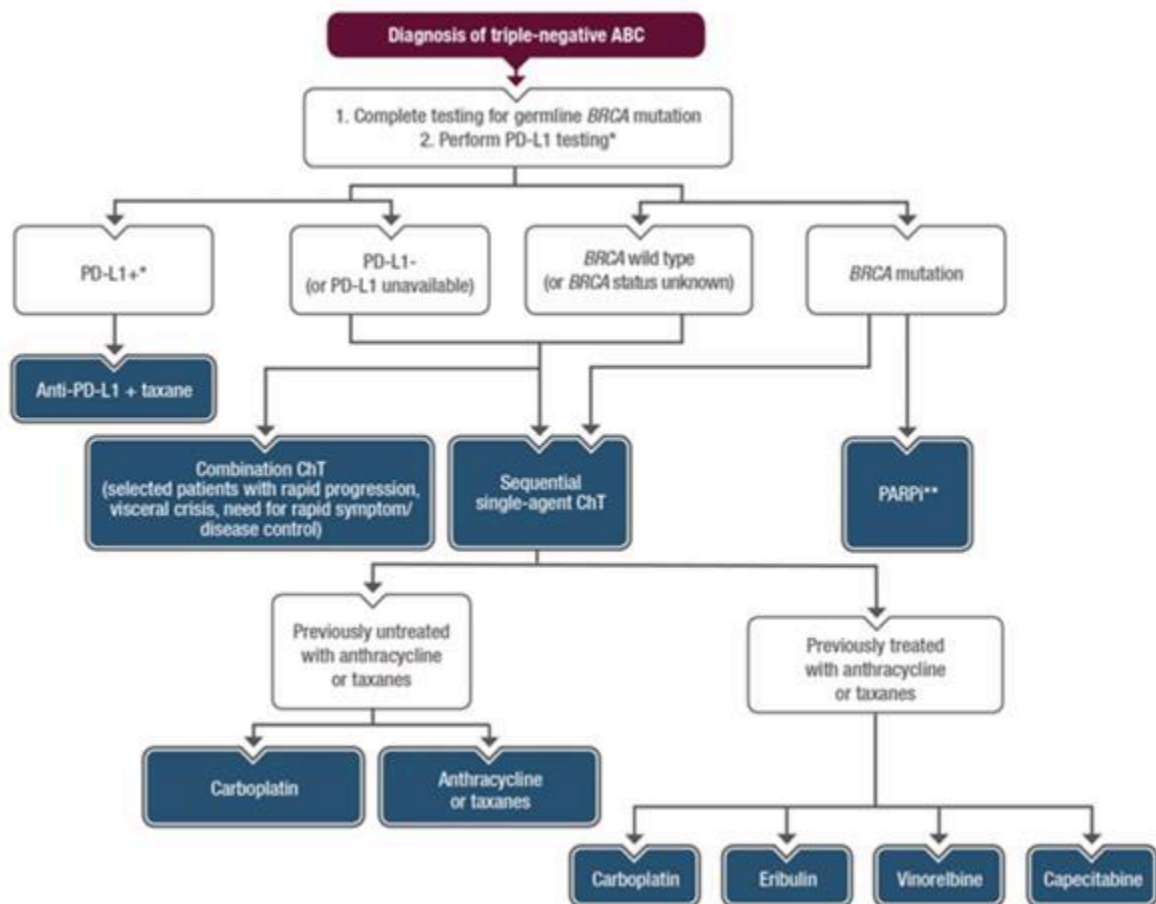
Podľa odborníčky sa klinickí onkológovia riadia medzinárodnými odporúčaniami, ktoré dynamicky odzrkadľujú vývoj v oblasti a hodnotia klinický prínos liečby.

Liečba pokročilého TNBC je systémová. Jej cieľom je predĺžiť život a maximalizovať kvalitu života. Pacientky môžu popri systémovej liečbe dostať aj rádioterapiu (napr. na redukovanie bolesti kostí spojenjej s kostnými metastázami, pri mozgových metastázach a na redukciiu krvácania spôsobeného nádormi v mäkkých tkanivách) alebo chirurgický výkon (napr. uvoľnenie tlaku nádoru utláčajúceho miechu, alebo odstránenie mozgových metastáz). Pacientkam s pečňovými alebo pľúcnyimi metastázami môžu byť ponúknuté inovatívne ablačné terapie ako stereotaktická rádioterapia, rádioembolizácia a radiofrekvenčná ablácia, avšak tieto výkony nemusia byť vhodné pre všetky pacientky a prínosy takejto liečby neboli doposiaľ potvrdené. Lieky modifikujúce kosti ako bisfosfonáty a denosumab môžu pomôcť znížiť výskyt zlomenín a bolestí často sa vyskytujúcich pri kostných metastázach.

Podľa údajov z účtu poistenca Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) nebol SG v roku 2022 hrađený z verejného zdravotného poistenia (VZP) žiadnemu pacientovi [19]. Vzhľadom na nedostupnosť liečiva SG v aktuálnej klinickej praxi sú pacienti s mTNBC po predchádzajúcej liečbe na Slovensku aktuálne liečení v súlade s odporúčaniami ESMO pred zavedením SG z roku 2020. Algoritmus liečby pokročilého TNBC znázorňuje obrázok nižšie (Obrázok 2:). V zmysle aktuálnych súhrnov charakteristických vlastností liekov (z angl. Summary of product characteristics, SPC) a uvedených odporúčaní ESMO môžu byť pacienti liečení liečivami eribulín [20], kapecitabín [21] a vinorelbín [22, 23]. Odporúčania ESMO pripúšťajú aj liečbu karboplatinou, čo však nie je v súlade s SPC [24].

Klinická odborníčka uviedla, že v súčasnej klinickej praxi sú používané liečivá ako napríklad eribulín, vinorelbín alebo kapecitabín. V klinickej praxi nie je presne definované poradie liečby a riadi sa medzinárodnými odporúčaniami, pričom sa podáva monoterapia chemoterapeutikami, ale aj kombinované režimy, v prípade potreby dosiahnutia výraznejšej odpovede. Indikácia liečby sa riadi celkovým stavom pacientky, komorbiditami a orgánovými funkciami, ako aj predošlou liečbou. Medzi možnosti liečby okrem spomínaných patria aj gemcitabín, karboplatina, cisplatina, cyklofosamid, metotrexát, 5-fluóruracil, antracyklíny, taxány (pacientka býva v 3.línii štandardne predliečená taxánom možné však použiť iný typ). Kombinované režimy zahŕňajú uvedené látky v rôznych kombináciách a dávkovaniach (napríklad Gemcitabín + karboplatina, gemcitabín + cisplatina, vinorelbín + 5-fluóruracil, vinorelbín + kapecitabín, cyklofosamid + metotrexát + 5-fluóruracil atď.).

Obrázok 2: Algoritmus liečby pokročilého TNBC podľa ESMO z roku 2020



Zdroj: [25]

### 3.3.3. Cesta pacienta

Z vyjadrení patientskych organizácií vyplýva, že pacientky absolvujú rôzne vyšetrenia u gynekológa, klinického onkológa a klinického genetika, zahŕňajúce palpačné vyšetrenie, zobrazovacie vyšetrenia (mamografiu, sonografiu, magnetickú rezonanciu, CT, PET CT), biopsiu, odbery krvi pre biochemické vyšetrenie a stanovenie onkomarkerov. Stanovenie diagnózy trvá 4 až 6 týždňov, ale niekedy aj dlhšie v závislosti od dostupných kapacít, bydliska a povedomia pacientok. V priebehu liečby sú prebiehajú kontroly u onkológa, spravidla každé tri týždne pred podaním liečby sú realizované odbery krvi a niekedy aj iné vyšetrenia (napr. EKG). Zobrazovacie vyšetrenia sú vykonávané v rôznej frekvencii od 3 mesačnej po 1 ročnú. Liečba spočíva v podaní chemoterapie, prípadne SG alebo imunoterapie, ktorých úhrada je podmienená schválením poisťovne na výnimku. Na lokálne zásahy slúži rádioterapia, prípadne chirurgická liečba, ale to je obmedzené na oligometastatické pacientky, prípadne na paliatívne výkony pri veľkých bolestiach.

### 3.4. Opis intervencie (B0001) [26]

#### Sacituzumab govitekan (SG)

SG je konjugát protilátky a liečiva cieleň na bielkovinu Trop-2. SG sa viaže na rakovinové bunky exprimujúce Trop-2 a zabudováva sa do nich s následným uvoľnením malej molekuly SN-38 z hydrolyzovateľnej väzby. SN-38 interaguje s topoizomerázou I a bráni opätovnému spojeniu jednotlivých vlákien oddelených vplyvom topoizomerázy I. Výsledné poškodenie DNA má viesť k apoptóze a smrti buniek.

Odporúčaná dávka SG je 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná formou intravenózneho infúzie v 1. a 8. deň 21-dňových liečebných cyklov. Liečba má pokračovať až do progresie ochorenia alebo výskytu neprijateľných toxických účinkov.

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 200 mg SG. Jeden ml roztoku obsahuje po rekonštitúcii 10 mg SG.

### 3.5. Indikácia podľa SPC (A0020) [26, 27]

Liek Trodelvy bol schválený na použitie v krajinách Európskej únie 22.11.2021 pre **dospelých pacientov s pokročilým TNBC, ktorí dostali dve a viac predchádzajúcich systémových terapií.**

Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency, EMA) následne 23.6.2023 odporučila rozšírenie indikácie<sup>9</sup> pre dospelých pacientov s pokročilým BC, pozitívnym na hormonálne receptory, HER2-negatívnym, ktorí dostali endokrinnú liečbu a minimálne dve ďalšie systémové liečby na pokročilé ochorenie.

Liek Trodelvy nemá udelenú orphan dezignáciu.

Aktuálne znenie terapeutickéj indikácie podľa SPC:

- Trodelvy je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým TNBC, ktorí dostali dve alebo viac predchádzajúcich systémových terapií, z ktorých bola minimálne jedna na pokročilé ochorenie.
- Trodelvy je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým karcinómom prsníka, pozitívnym na hormonálne receptory, HER2-negatívnym, ktorí dostali endokrinnú liečbu a minimálne dve ďalšie systémové liečby na pokročilé ochorenie.

### 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Trodelvy nie je kategorizovaný [28]. Držiteľ registrácie (DR) žiadal o kategorizáciu 31.10.2022, následne však 3.11.2022 vzal svoju žiadosť späť a 15.12.2022 Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) rozhodlo o zastavení konania [29].

Podľa údajov z účtu poistenca NCZI nebol liek Trodelvy v roku 2022 hrađený z VZP žiadnemu pacientovi [19].

### 3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Úhrada v Anglicku a v Českej republike (ČR):

- Národný inštitút pre excelenciu v zdravotníctve (z angl. National Institute for Health and Care Excellence, NICE) v 08/2022 vydal pozitívne odporúčanie na štandardné hradenie SG v predmetnej indikácii, t.j. u dospelých pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým TNBC, ktorí dostali dve alebo viac predchádzajúcich systémových terapií, z ktorých bola minimálne jedna na pokročilé ochorenie za podmienky poskytnutia dodatočnej zľavy [30].
- V ČR je liek Trodelvy na základe rozhodnutia Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (z češ. Státní ústav pro kontrolu léčiv, SÚKL) z 25.5.2023 hrađený dočasne, do 1.7.2026, nakoľko je považovaný podľa SÚKL za vysoko inovatívny liečivý prípravok (VILP). Označenie VILP a dočasná úhrada znamená, že preukázanie nákladovej efektívnosti nebolo vyžadované. Preukázanie nákladovej efektívnosti bude vyžadované pri prípadnom stanovovaní trvalej úhrady [31].

Liek je hrađený na základe indikačného obmedzenia: „SG je hrađený u dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým TNBC, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich systémových terapií, z nich bola aspoň jedna na pokročilé ochorenie. Liečba je hrađená do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Pacient musí súčasne splňať nasledujúce podmienky:

a) má výkonnosť stav 0-1 podľa ECOG;

<sup>9</sup> Uvedené sú dátumy vydania pozitívneho odporúčania od Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Toto odporúčanie následne potvrdzuje Európska komisia zvyčajne po cca 60 dňoch.



- b) predchádzajúce terapie zahŕňala antracyklín a taxán, okrem pacientov, ktorí neboli pre túto liečbu vhodní;
- c) nevykazuje prítomnosť klinicky aktívnych mozgových metastáz alebo sú mozgové metastázy adekvátne liečené.“ [31]

### 3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [18, 32]

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje spôsob úhrady lieku I (liek, ktorému nie je určený osobitný spôsob úhrady lieku; plne uhrádzaný na základe VZP). DR uvádza v žiadosti návrh maximálnej výšky úhrady za jedno balenie 1x200 mg vo výške 1107,94 eur, čo je v súlade s maximálnou cenou vo verejnej lekární vychádzajúcej z európskej referenčnej ceny. Vo farmako-ekonomickom rozbere DR navrhuje dôvernú úhradu vo výške ■■■ eur, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ %, z maximálnej úhrady vo verejnej lekární.

DR požaduje IO, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba je indikovaná dospelým pacientom s neresekovateľným alebo metastatickým trojito negatívnym karcinómom prsníka, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich systémových terapií, z ktorých aspoň jedna bola indikovaná na pokročilé alebo metastatické ochorenie, za splnenia všetkých nasledujúcich podmienok:

- a) neo/adjuvantná liečba lokalizovaného ochorenia je kvalifikovaná ako jeden z požadovaných predchádzajúcich režimov iba v prípade, že sa do 12 mesiacov po dokončení tejto neo/adjuvantnej liečby rozvinulo neresekovateľné, lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie,
- b) pacient má výkonnostný stav 0-1 podľa ECOG,
- c) predchádzajúca liečba obsahovala taxán, ak táto liečba nebola kontraindikovaná alebo nevhodná.

Liečba je hradená do progresie ochorenia alebo netolerovateľnej toxicity, podľa toho čo nastane skôr, a podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).

Žiadaná indikácia je v porovnaní s indikáciou podľa SPC doplnená o ďalšie podmienky. Definuje ako vhodných len pacientov s výkonnostným stavom 0-1 podľa ECOG a definuje presnejšie čo je považované za prechádzajúcu liečbu.

### 3.9. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantný komparátor považujeme **liečbu na základe voľby lekára (z angl. treatment of physician's choice, TPC)** reprezentovanú liečivami eribulín (ERI), vinorelbín (VIN), kapecitabín (KAP), gemcitabín (GEM), cisplatina (CPT), karboplatina (KPT), paklitaxel (PAK), docetaxel (DOC), cyklofosfamid (CFA), metotrexát (MTX), 5-fluórouracil (5-FU). Uvedené liečivá sú podávané buď v monoterapii alebo v rôznych kombináciách. DR vo farmako-ekonomickom rozbere (FER) považuje za relevantné komparátory len liečivá eribulín, vinorelbín a kapecitabín [18].

#### Eribulín (ERI) [20]

ERI je inhibítor dynamiky mikrotubulov syntetickým analógom halichondrínu B, prírodného produktu izolovaného z morskej huby Halichondria okadaí. ERI vykazuje svoje účinky prostredníctvom antimitotického mechanizmu zasahujúceho tubulín, ktorý vedie k blokáde G2/M-cyklu bunky a narušeniu mitotických deliacich vretienok, čo má nakoniec viesť k apoptickému odumretiu bunky.

ERI je zaradený do zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL). Na základe platného IO sa hradená liečba môže indikovať:

- a) dospelým pacientom s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka s progresiou po predchádzajúcej liečbe v najmenej v dvoch chemoterapeutických režimoch, indikovaných na pokročilé alebo metastatické ochorenie. Predchádzajúca liečba musí zahŕňať antracyklín alebo taxán a kapecitabín, s výnimkou pacientov, u ktorých boli tieto terapie kontraindikované [28].

Odporúčaná dávka ERI vo forme roztoku pripraveného na použitie je 1,23 mg/m<sup>2</sup>, ktorá sa má podávať intravenózne počas 2 – 5 minút na 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu. U pacientov sa môžu vyskytnúť nauzea alebo vracanie. Má sa zvážiť antiemetická profylaxia vrátane kortikoidov

### **Vinorelbín (VIN) [22, 23]**

VIN je antineoplastický liek zo skupiny alkaloidov z rodu Vinca. Na molekulárnej úrovni pôsobí na dynamickú rovnováhu tubulínu v mikrotubulárnom aparáte bunky. Vinorelbín blokuje mitózu vo fáze G2-M, čo má spôsobovať bunkovú smrť v interfáze alebo pri nasledujúcej mitóze.

VIN je zaradený do ZKL bez IO [28]. Podľa SPC je VIN

- vo forme mäkkých kapsúl (cps mol) určený na liečbu pacientov s pokročilým BC a
- vo forme infúzneho koncentrátu (con inf) ako monoterapia u pacientov s metastázujúcim karcinómom prsníka, u ktorých chemoterapia s antracyklínom a taxánom zlyhala alebo je nevhodná.

Odporúčaná dávka VIN cps mol v monoterapii pre prvé tri podania je 60 mg/m<sup>2</sup>, podávané raz týždenne perorálne vo forme kapsúl. Po treťom podaní sa odporúča dávku VIN zvýšiť na 80 mg/m<sup>2</sup> raz týždenne. Dávka sa u pacientov v zmysle SPC upravuje podľa počtu neutrofilov na mm<sup>3</sup>.

Odporúčaná dávka VIN con inf v monoterapii je obvykle 25–30 mg/m<sup>2</sup> raz týždenne ako pomalá bolusová injekcia (6 - 10 minút) alebo ako krátka infúzia (20 - 30 minút). Po podaní musí vždy nasledovať infúzia najmenej 250 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na prepláchnutie žily. Maximálna tolerovaná dávka pri jednotlivom podaní je 35,4 mg/m<sup>2</sup> a maximálna celková dávka 60 mg.

### **Kapecitabín (KAP) [21]**

KAP je analóg pyrimidínu, podávaný perorálne ako prekurzor cytotoxickej funkčnej skupiny 5-fluóruracilu (5-FU). KAP je aktivovaný enzymaticky v nádorovom tkanive, kde spôsobuje poruchu syntézy kyseliny deoxyribonukleovej (z angl. deoxyribonucleic acid, DNA) a kyseliny ribonukleovej (z angl. ribonucleic acid, RNA), čo má viesť k nevyváženému rastu buniek a k ich následnému odumretiu. Nedostatok DNA a RNA najvýraznejšie postihuje bunky s rýchlou proliferáciou a rýchlym metabolizmom 5-FU.

KAP je zaradený do ZKL bez IO [28]. Podľa SPC je určený v monoterapii na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým BC po zlyhaní taxánov a antracyklínov alebo u pacientov, u ktorých nie je indikovaná ďalšia liečba antracyklínom.

Odporúčaná dávka KAP v monoterapii je 1 250 mg/m<sup>2</sup>, podávaná dvakrát denne (ráno a večer; t.j. celková denná dávka je 2 500 mg/m<sup>2</sup>) počas 14 dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby.

### **Gemcitabín (GEM) [25, 33]**

GEM je analóg pyrimidínu s cytotoxickým účinkom. Primárne pôsobí na bunky, v ktorých prebieha syntéza DNA a za určitých podmienok blokuje prechod buniek z G1 fázy do S fázy.

GEM je zaradený do ZKL bez IO [28]. Gemcitabín je v zmysle SPC možné podávať v kombinácii s PAK na liečbu pacientok s neresekovateľným, lokálne recidivujúcim alebo metastázujúcim BC, u ktorých došlo k recidíve po adjuvantnej/neoadjuvantnej chemoterapii. Pacienti v zmysle navrhovaného IO už majú mať liečbu taxánom absolvovanú. Odborníčka však uviedla, že je možné uvažovať o liečbe pacientok paklitaxelom, ak v predchádzajúcej línii absolvovali liečbu iným taxánom. Použitie monoterapie GEM v predmetnej indikácii je „off-label“. Kombinácia ani monoterapia nie je súčasťou ESMO odporúčaní z roku 2020 v predmetnej indikácii.

Odporúčaná dávka paklitaxelu je 175 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň formou i.v. infúzie počas 3 hodín s následným podaním gemcitabínu v dávke 1 250 mg/m<sup>2</sup> formou i.v. infúzie v priebehu 30 minút v 1. a 8. deň každého 21-dňového cyklu.

### **Cisplatina (CPT) [25, 34]**

CPT je anorganická látka obsahujúca ťažký kov [cis-diaminodichlorplatina (II)]. Inhibuje syntézu DNA tvorbou priečných väzieb v rámci reťazcov a medzi reťazcami DNA. Primárnym účinkom cisplatiny sa zdá byť inhibícia syntézy DNA. Antineoplastický proces zahŕňa aj zvýšenie imunogenity nádoru. CPT má zároveň imunosupresívne, radiosenzibilizujúce a antibakteriálne vlastnosti.

CPT nie je na Slovensku registrovaná, je používaná na základe skupinového povolenia MZ SR [35] a hrazená nad rámec kategorizácie [36]. Odporúčania ESMO z roku 2020 liečbu CPT neuvádzajú, na základe vyjadrenia odborníčky je CPT v predmetnej indikácii používaná v monoterapii aj kombináciách s inými liečivami.

CPT je podávaná formou i.v. infúzie, odporúčaná dávka v monoterapii je 50 - 120 mg/m<sup>2</sup> každé 3 až 4 týždne alebo 15-20 mg/m<sup>2</sup>/deň po dobu 5 dní každé 3 až 4 týždne a v kombinovanej liečbe 20 mg/m<sup>2</sup> každé 3 až 4 týždne.

### **Karboplatina (KPT) [24, 25]**

KPT má biochemické vlastnosti podobné CPT, s ktorou má porovnateľný účinok. Vytvára priečne väzby DNA, čo zodpovedá „účinku skrátenia DNA“ a má mať protinádorový účinok.

KPT je zaradená do ZKL bez IO [28]. Odporúčania ESMO z roku 2020 pripúšťajú aj liečbu KPT, avšak použitie v uvedenej indikácii nie je v súlade s SPC. Na základe vyjadrenia odborníčky je KPT v predmetnej indikácii používaná v monoterapii aj kombináciách s inými liečivami, použitie je „off label“.

### **Paklitaxel (PAK) [37]**

PAK je antimikrotubulárna látka.

PAK je zaradený do ZKL bez IO [28]. V monoterapii je PAK indikovaný na liečbu metastázujúceho BC u pacientok, u ktorých zlyhala štandardná terapia antracyklínmi alebo u ktorých táto štandardná liečba antracyklínmi nie je vhodná. Pacienti v zmysle navrhovaného IO už majú mať liečbu taxánom absolvovanú. Odborníčka však uviedla, že je možné uvažovať o liečbe pacientok PAK, ak v predchádzajúcej línii absolvovali liečbu iným taxánom.

Odporúčaná dávka PAK je 175 mg/m<sup>2</sup> podávaná i.v. počas 3 hodín s trojtýždňovým intervalom medzi jednotlivými liečebnými cyklami.

### **Docetaxel (DOC) [38]**

DOC je podobne ako PAK antimikrotubulárna látka.

DOC je zaradený do ZKL bez IO [28]. DOC v monoterapii alebo v kombinácii s KAP je indikovaný na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým BC po zlyhaní cytotoxikkej terapie. Pacienti v zmysle navrhovaného IO už majú mať liečbu taxánom absolvovanú. Odborníčka však uviedla, že je možné uvažovať o liečbe pacientok DOC, ak v predchádzajúcej línii absolvovali liečbu iným taxánom.

Odporúčaná dávka je 100 mg/m<sup>2</sup> DOC i.v. v monoterapii. V kombinácii s KAP sa odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> DOC i.v. každé tri týždne kombinovaná s 1 250 mg/m<sup>2</sup> KAP p.o. dvakrát denne počas 2 týždňov s následnou 1-týždňovou prestávkou.

### **Cyklofosamid (CFA) [39]**

CFA sa zapája pravdepodobne do S- alebo G2-fázy bunkového cyklu. Zostáva potvrdiť, či je cytostatický účinok úplne závislý od alkylácie DNA alebo od iných mechanizmov. CFA má aj imunosupresívny účinok.

CFA je zaradený do ZKL bez IO [28]. CFA sa na liečbu metastázujúceho BC používa i.v. v kombinácii s chemoterapeutickými režimami alebo samostatne v rôznych liečebných režimoch. Na dennú liečbu: 3 - 6 mg/kg i.v. (= 120 - 240 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela); na prerušovanú liečbu: 10 - 15 mg/kg (= 400 - 600 mg/m<sup>2</sup>), s intervalmi bez liečby 2 až 5 dní; vysokodávková prerušovaná liečba: 20 - 40 mg/kg (= 800 - 1600 mg/m<sup>2</sup>), s intervalmi bez liečby 21 až 28 dní.

### **Metotrexát (MTX) [40]**

Metotrexát, derivát kyseliny listovej, patrí do skupiny cytotoxických látok, známych ako antimetabolity. Pôsobí hlavne v S-fáze bunkového delenia kompetitívnou inhibíciou enzýmu dihydrofolátreduktázy, čím bráni replikácii DNA.

MTX je zaradený do ZKL bez IO [28]. V liečbe BC je odporúčaná dávka 40 mg/m<sup>2</sup> i.v. v kombinácii s ďalšími cytostatikami 1. deň alebo 1. a 3. deň; prípadne 1. a 8. deň alebo 3-krát ročne.

### **5-fluóruracil (5-FU) [41]**

5-FU je analógom uracilu, pravdepodobne pôsobí ako antimetabolit. Zasahuje do syntézy DNA a môže tiež zasahovať do syntézy RNA.

5-FU je zaradený do ZKL bez IO [28]. 5-FU je indikovaný u dospelých, pri liečbe pokročilej alebo metastatickej rakoviny prsníka. 5-FU sa bežne používa pri chemoterapeutických režimov v kombinácii s CFA a MTX (CMF) alebo epirubicínom a CFA (FEC) alebo MTX a leukovorínom (MFL). Bežná dávka sa pohybuje medzi 500 – 600 mg/m<sup>2</sup> formou i.v. bolusovej dávky s opakovaním každé 3 – 4 týždne podľa potreby.

### **Odôvodnenie výberu relevantného komparátora:**

DR vo FER považuje za relevantné komparátory len liečivá eribulín, vinorelbín a kapecitabín [18], pričom vychádza z klinickej štúdie ASCENT, SPC a IO jednotlivých liečiv. Súhlasíme s porovnaním SG so zmiešaným komparátorom (TPC). Použitie zmiešaného komparátora TPC akceptujeme vzhľadom na nedostupnosť porovnania SG voči jednotlivým liečivám samostatne a vzhľadom na predpokladanú terapeutickú zameniteľnosť liečiv. Súhlasíme s tým, že tri liečivá vo forme monoterapie uvedené DR patria k preferovaným liečebným režimom [42], avšak na základe vstupu klinickej odborníčky považujeme zloženie komparátora navrhované DR za nedostatočne opisujúce klinickú prax na Slovensku. DR v rámci žiadosti o súčinnosť č. 1 dodal výsledky neverejného prieskumu, ktorý obsahoval aj údaje o zložení liečby v jednotlivých líniiach na Slovensku. Prieskum potvrdzuje, že v reálnej klinickej praxi sú používané aj iné liečivá ako ERI, VIN a KAP. Vzhľadom na nedostupnosť údajov o metodike zberu a spracovania týchto údajov považujeme výsledky za neisté a jednotlivé percentuálne podiely neuvádzame.

## **3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory**

### **Doxorubicín [11, 25, 43]**

Doxorubicín je v zmysle SPC možné podávať pacientom s BC. Hradená liečba lipozomálnym doxorubicínom sa môže indikovať u metastázujúceho BC u pacientov s vysokým rizikom kardiotoxicity [28]. Použitie doxorubicínu je podľa ESMO odporúčaní z roku 2020 v predmetnej indikácii len v prípade ak nebol použitý v predchádzajúcej liečbe. Jeho použitie je pri pokročilom TNBC vhodné najmä v skoršej línii.

## **3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [18]**

DR predpokladá prínos SG na základe výsledkov klinickej štúdie ASCENT (NCT02574455), v ktorej bol SG porovnaný s jednozložkovými ChT. DR očakáva prínos v dĺžke celkového prežívania (z angl. Overall survival, OS) a prežívania bez progresie (z angl. Progression free survival, PFS) a v zlepšení odpovede na liečbu.

Odborníčka by za klinicky významný výsledok považovala predĺženie PFS u pacientov s metastatickým TNBC, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich systémových terapií o 3 a viac mesiacov, ideálne s priaznivým dopadom na OS pacientok.

OZ Amazonky uviedlo, že pacienti očakávajú, že bude liečivo účinnejšie a taktiež z dôvodu cieleného účinku na nádorové bunky bude mať menej nežiaducich účinkov v porovnaní so štandardnou chemoterapiou.

OZ Viktorky uviedlo, že pacientka očakáva zlepšenie kvality života, menej náročný priebeh liečby a priaznivejšiu prognózu.

## 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
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	
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 frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojená so škodami na zdraví závislými od používateľa?

### 4.1. Záver o účinnosti a bezpečnosti

**SG preukázal klinický prínos voči TPC.** V štúdií ASCENT bolo pozorované zlepšenie v ukazovateľoch celkové prežívanie (z angl. Overall Survival, OS), prežívanie bez progresie (z angl. Progression Free Survival, PFS) aj miera objektívnej odpovede (z angl. Objective Response Rate, ORR) pacientov s SG v porovnaní TPC v celkovej populácii s úmyslom liečby (z angl. intent to treat, ITT) aj v populácii pacientov bez mozgových metastáz (z angl. Brain Metastasis Negative, BM-ve) podľa hodnotenia nezávislej komisie. Zrelosť dát je vysoká.

**Medián OS v populácii ITT v ramene SG bol 11,8 mesiaca a v ramene TPC bol 6,9 mesiaca, HR = 0,51 (CI 95% 0,42 – 0,63; p < 0,0001)** a v populácii BM-ve bol medián OS v ramene SG o 5,4 mesiaca dlhší, HR = 0,48 (CI 0,38 – 0,59; p < 0,0001).

**Medián PFS v populácii ITT v ramene SG bol 4,8 mesiaca a v ramene TPC 1,8 mesiaca, HR = 0,43 (CI 95% 0,35 – 0,54; p < 0,0001)** a v populácii BM-ve bol medián PFS v ramene SG o 3,9 mesiaca dlhší, HR = 0,41 (CI 95% 0,32 – 0,52; p < 0,0001). **ORR v populácii ITT bola vyššia u pacientov s SG (31,1 %) ako u pacientov s TPC (4,2 %)**, OR = 10,994 (CI 95% 5,659-21,358; p < 0,0001) a v populácii BM-ve bola ORR vyššia u pacientov s SG o približne 30 percentuálnych bodov, OR = 10,859 (CI 95% 5,590-21,095; p < 0,0001).

Pacienti v ramene SG dosiahli podobnú alebo lepšiu kvalitu života v porovnaní s TPC okrem nevoľnosti, vracania a hnačky.

Bezpečnostný profil SG v porovnaní s TPC bol mierne horší, nežiaduce udalosti (z angl. adverse events, AEs) boli považované za manažovateľné.

V podskupine pacientov so stabilizovanými mozgovými metastázami je prínos SG neistý. Ukazovatele účinnosti v tejto skupine pacientov neboli vopred stanovené a deklarovaný počet pacientov s mozgovými metastázami bol iba 61 z celkového počtu 529 účastníkov štúdie. Na základe analýzy podskupín dát z 11.3.2020 bol v ramene SG medián OS 6,8 mesiaca (4,7-14,1) a v ramene TPC 7,5 mesiaca (4,7-11,1), HR 0,95 (CI 95% 0,52-1,72; p = 0,8576). Medián PFS bol v ramene SG 2,8 mesiaca (1,5-3,9) a v ramene TPC 1,6 mesiaca (1,3-2,9), HR 0,68 (CI 95% 0,38-1,23; p 0,2023).

**Prínos nebol preukázaný u pacientov s nestabilnými mozgovými metastázami a u pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným TNBC.** Do štúdie boli zaradení len pacienti so stabilizovanými mozgovými metastázami. Dôkaz o účinnosti u pacientov s nestabilnými mozgovými metastázami teda nie je dostupný. Počet pacientov liečených v predchádzajúcej liečbe pre lokálne pokročilé ochorenie bol nízky. Prínos nebol

preukázaný u pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným TNBC. Napriek možnosti zahrnutia pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným TNBC na základe dodatočnej zmeny protokolu štúdie bol zahrnutý len jeden takýto pacient.

Vo všeobecnosti považujeme klinickú štúdiu ASCENT za vhodnú pre preukázanie prínosu SG v porovnaní s relevantnými komparátormi, avšak boli identifikované viaceré zdroje neistoty.

## 4.2. Klinická účinnosť

### 4.2.1. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli randomizované kontrolované štúdie (z angl. Randomized Controlled Trials, RCTs), ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s pokročilým TNBC, ktorí podstúpili 2 alebo viac systémových terapií a u ktorých bol podávaný SG a niektorý z komparátorov. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedala 1 štúdia (Tabuľka 4).

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov	ukončenie
NCT02574455	ASCENT	SG	ERI, KAP, VIN, GEM	267:262	12/2020

Zdroj: [44]

DR v žiadosti dokazuje účinnosť SG v porovnaní s relevantnými komparátormi na základe klinickej štúdie ASCENT.

### Základná charakteristika štúdie [44]

Štúdia ASCENT bola medzinárodná, multicentrická, nezaslepená, randomizovaná štúdia fázy 3 s jedným intervenčným a jedným kontrolným ramenom.

- V intervenčnom ramene bol podávaný SG 10 mg/kg formou pomalej intravenózne (i.v.) infúzie v 1. a 8. deň 21-dňového cyklu až do progresie ochorenia alebo do výskytu neakceptovateľných nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AEs).
- V kontrolnom ramene bola podávaná liečba monoterapiou na základe voľby lekára (z angl. treatment of physician's choice, TPC) ako jedna z nasledujúcich možností:
  - ERI podávaný i.v. v priebehu 2-5 minút v 1. a v 8. deň 21-dňového cyklu v dávke 1,23 mg/m<sup>2</sup> v Európe alebo 1,4 mg/m<sup>2</sup> v Amerike po dobu do 15,3 mesiaca. U pacientov s poruchou funkcie pečene bolo dávkovanie znížené.
  - KAP podávaný perorálne (p.o.) v dávke 1000 mg až 1250 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne v 1. až 14. deň 21 dňového cyklu po dobu do 10,6 mesiaca.
  - GEM podávaný i.v. v priebehu 30 minút v dávke 800 mg až 1200 mg/m<sup>2</sup> v 1. 8. a 15. deň 28-dňového cyklu po dobu do 8,1 mesiaca.
  - VIN podávaný ako i.v. injekcia v priebehu 6-10 minút 1 krát za týždeň po dobu do 11,5 mesiaca. U pacientov s neuropatiou stupňa 2 nebol VIN povolenou voľbou.

529 účastníkov štúdie bolo randomizovaných v pomere 1:1. Pacienti boli stratifikovaní na základe počtu predchádzajúcich liečob (2-3 vs. >3), prítomnosti mozgových metastáz (áno vs. nie) a geografického regiónu (Severná Amerika vs. zvyšok sveta). V skupine TPC dostávalo 139 pacientov (53,1 %) ERI; 52 (19,8%) VIN; 38 (14,5 %) GEM a 33 (12,6 %) KAP [45].

Po progresii na TPC nebolo podávanie SG povolené [46]. Po ukončení podávania liečby v štúdii mohli pacienti dostávať následnú liečbu bez obmedzení (okrem SG). Konkrétna následná liečba nebola v protokole klinickej štúdie definovaná [47].

Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou Gilead Sciences.

### Hodnotené ukazovatele [44]

#### Mortalita

**OS ITT** - celkové prežívanie (z angl. overall survival, OS) v populácii pacientov s úmyslom liečby (z angl. intention to treat, ITT) definované ako čas od randomizácie do smrti z akejkoľvek príčiny.

**OS BM-ve** – OS v populácii v populácii pacientov bez mozgových metastáz v čase randomizácie (z angl. Brain Metastasis Negative, BM-ve) definované ako čas od randomizácie do smrti z akejkoľvek príčiny.

Pravidlá pre udalosti OS a ich cenzúru [48]:

Pacienti bez zdokumentovaného úmrtia sú cenzurovaní v deň, keď bolo naposledy známe, že boli nažive.

### **Morbidita**

**PFS ITT** – prežívanie bez progresie (z angl. Progression-Free Survival, PFS) hodnotené nezávislou hodnotiacou komisiou (z angl. Independent Review Committee, IRC) v populácii ITT definované ako čas od randomizácie do objektívnej progresie nádoru podľa kritérií hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch (z angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) v 1.1. alebo do smrti, podľa toho čo nastane skôr.

**PFS BM-ve** – PFS v populácii BM-ve hodnotené IRC definované ako čas od randomizácie do objektívnej progresie nádoru podľa RECIST v 1.1. alebo do smrti, podľa toho čo nastane skôr. PFS BM-ve bolo primárnym ukazovateľom štúdie ASCENT.

Pravidlá pre udalosti PFS a ich cenzúru [48]:

- a) Pacienti, ktorí zomreli počas obdobia sledovania PFS, boli považovaní za pacientov s udalosťou.
- b) Pacienti, ktorí nemali zaznamenanú progresiu ochorenia a boli nažive, boli cenzurovaní v posledný deň rádiografického vyšetrenia bez zdokumentovanej progresie ochorenia.
- c) Pacienti v období sledovania PFS, u ktorých došlo k progresii ochorenia alebo k smrti po viac ako jednej zmeškanej plánovanej návšteve plánovaného intervalu hodnotenia, ako je definovaný v protokole, boli cenzurovaní v posledný deň rádiografického hodnotenia bez zdokumentovanej progresie ochorenia.
- d) Pacienti v období sledovania PFS, ktorí dostávali alternatívnu protirakovinovú liečbu pred zdokumentovaním progresie ochorenia, boli cenzurovaní v posledný deň rádiografického hodnotenia bez zdokumentovanej progresie ochorenia pred podaním alternatívnej protirakovinovej liečby.
- e) Pacienti bez východiskového hodnotenia nádoru alebo bez dodatočných údajov z následného sledovania boli k dátumu randomizácie cenzurovaní. Ak však takýto pacient zomrel najneskôr v čase druhého plánovaného hodnotenia, ako bolo definované v protokole, tento pacient sa považoval za pacienta s udalosťou v deň smrti.

**ORR BM-ve** – miera objektívnej odpovede (z angl. Objective Response Rate, ORR) v populácii BM-ve hodnotená IRC a skúšajúcim definovaná ako percentuálny podiel pacientov, ktorí dosiahli kompletnú (vymiznutie všetkých lézií, normalizácia nádorových markerov a žiadne nové lézie) alebo čiastočnú odpoveď ( $\geq 30\%$  zníženie súčtu najdlhšieho priemeru cieľových lézií a žiadne nové lézie).

### **Kvalita života**

**EORTC QLQ C30** - Zmena od základnej hodnoty v dotazníku pre kvalitu života C30 Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire, EORTC QLQ C30). EORTC QLQ-C30 sa skladá z 30 otázok. Vyššie skóre pre funkčné škály a celkový zdravotný stav indikuje lepšiu kvalitu života. Nižšie skóre na symptómových a jednopoložkových škálach naznačuje lepšiu kvalitu života. Pacienti vyplňali dotazník za začiatku a konci štúdie a vždy v prvý deň liečebného cyklu [47].

**EQ5D** – Údaje o kvalite života získavané pomocou dotazníka vypracovaného EuroQolGroup (z angl. European Quality of Life Five Dimension, EQ5D) neboli v štúdiu zbierané [47]. Pre účely modelovania nákladovej efektívnosti boli hodnoty z dotazníka EORTC QLQ-C30 mapované na EQ-5D-3L pomocou Longworthovho mapovacieho algoritmu [18].

### **Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií [44]**

Do štúdie boli zaradení pacienti vo veku 18 rokov a starší s pokročilým TNBC, ktorí podstúpili aspoň 2 predchádzajúce liečebné režimy. Pacienti mali byť v minulosti liečení taxánom v lokálne pokročilom alebo pokročilom štádiu a vhodní na liečbu jedným z režimov TPC (ERI, KAP, GEM, VIN). Pacienti museli byť aspoň 2 týždne po predchádzajúcej liečbe. Museli byť bez toxických prejavov stupňa 2 a viac (okrem neuropatie stupňa 2). Pacienti museli mať primeraný krvný obraz, primeranú funkciu pečene a obličiek a výkonnostný stav 0-1 podľa ECOG.

Pacienti s mozgovými metastázami mohli byť zaradení len v prípade ak boli liečení bez progresie a bez vysokých dávok kortikoidov aspoň 4 týždne.

Do štúdie neboli zaradené tehotné a dojčiacie ženy a plodní pacienti, ktorí odmietli používanie účinnej antikoncepcie. Neboli zaradení ani pacienti s pozitívou ľudského vírusu imunitnej nedostatočnosti (z angl. human immunodeficiency virus, HIV), hepatitídou B a C, Gilbertovým syndrómom a malignitou (inou ako predmetné ochorenie) v predchádzajúcich 3 rokoch (okrem nemelanómovej rakoviny kože a karcinómu krčka maternice in situ). Tiež neboli zaradení pacienti s ochorením, ktoré by mohlo podľa názoru skúšajúceho spôsobiť chybnú interpretáciu štúdie, zabrániť vykonaniu procesov štúdie alebo sledovania.

### Opis populácie zo štúdií. [44, 45, 46]

529 účastníkov štúdie tvorilo populáciu ITT a 468 účastníkov štúdie tvorilo populáciu BM-ve. Podrobnejší opis vybraných charakteristík populácie ITT a BM-ve poskytuje tabuľka nižšie (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Prehľad vybraných charakteristík populácie štúdie ASCENT

charakteristika	populácia ITT		populácia BM-ve	
	SG (n=267)	TPC (n=262)	SG (n=235)	TPC (n=233)
ženy; počet (%)	265 (99)	262 (100)	233 (99)	233 (100)
muži; počet (%)	2 (1)	0	2 (1)	0
medián veku; roky (rozsah)	54 (27-82)	53 (27-81)	54 (29-82)	53 (27-81)
biela rasa; počet (%)	215 (81)	203 (77)	188 (80)	181 (78)
ECOG 0; počet (%)	121 (45)	108 (41)	108 (46)	98 (42)
ECOG 1; počet (%)	146 (55)	154 (59)	127 (54)	135 (58)
2-3 predchádzajúce liečby; počet (%)	184 (69)	181 (69)	166 (71)	164 (70)
>3 predchádzajúce liečby; počet (%)	83 (31)	81 (31)	69 (29)	69 (30)
Severná Amerika; počet (%)	175 (66)	172 (66)	-	-
Zvyšok sveta; počet (%)	92 (34)	90 (34)	-	-
<b>Použitie predchádzajúcej liečby</b>				
adjuvantná liečba; počet (%)	161 (60)	148 (57)	-	-
neoadjuvantná liečba; počet (%)	124 (46)	125 (48)	-	-
metastatické ochorenie; počet (%)	258 (97)	260 (99)	-	-
lokálne pokročilé ochorenie; počet (%)	10 (4)	5 (2)	-	-

Zdroj: [46, 45]

### Čas analýzy dát [45]

Zber údajov (z angl. data cut-off, DCO) bol vykonaný ku dňu 11.3.2020 pri mediáne sledovania pacientov v populácii ITT 10,6 mesiaca v ramene SG a 6,3 mesiaca v ramene TPC a ku dňu 25.2.2021, kedy došlo k uzatvoreniu databázy a sledovanie pacientov v štúdií bolo ukončené.

#### 4.2.2. Výsledky mortality (D0001) [18, 45, 46, 49]

V populácii ITT bolo pozorované zlepšenie OS pacientov s SG v porovnaní s TPC. Kaplan-Meierovu (K-M) krivku pre populáciu ITT z DCO 11.3.2020 a 25.2.2021 pre obe ramená zobrazujú grafy na obrázkoch nižšie (Obrázok 3; Obrázok 4). Medián OS bol pri DCO 25.2.2021 o 4,9 mesiaca dlhší v ramene SG (11,8 mesiaca) v porovnaní s ramenom TPC (6,9 mesiaca), pomer rizík (z angl. hazard ratio, HR) = 0,51 (interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval, CI) 95% 0,42 – 0,63; p < 0,0001). Výsledky pre populáciu ITT z jednotlivých analýz uvádzame sumárne v tabuľke nižšie (Tabuľka 6).

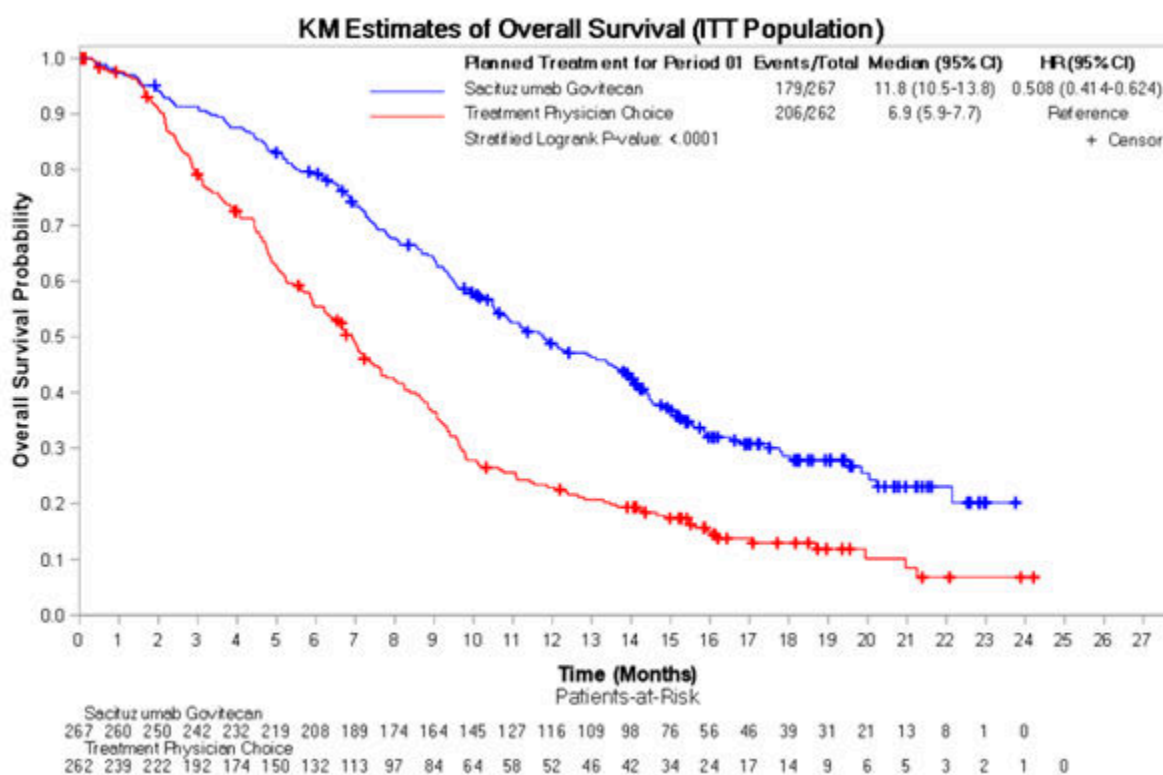


Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie ASCENT v ukazovateli mortalita v populácii ITT

	SG (n=267)	TPC (n=262)	SG (n=267)	TPC (n=262)
čas analýzy	11.3.2020		25.2.2021	
medián OS v mesiacoch (CI 95%)	11,8 (10,5-13,8)	6,9 (5,9-7,7)	11,8 (10,5-13,8)	6,9 (5,9-7,7)
OS HR (CI 95%; p)	0,508 (0,414-0,624; p < 0,0001)		0,514 (0,422-0,625; p < 0,0001)	
počet udalostí	179 (67 %)	206 (78,6 %)	201 (75,3 %)	222 (84,7 %)
pacienti bez udalosti	88 (33 %)	56 (21,4 %)	66 (24,7 %)	40 (15,3 %)
3 - mesačná miera prežívania v % (CI 95%)	79,3 (73,9-83,7)	55,4 (48,9-61,4)	-	-
6 - mesačná miera prežívania v % (CI 95%)	48,8 (42,5-54,8)	23,0 (17,8-28,5)	-	-
9 - mesačná miera prežívania v % (CI 95%)	28,6 (22,6-34,8)	12,9 (8,7-18,0)	-	-
12 - mesačná miera prežívania v % (CI 95%)	-	6,8 (2,8-13,1)	-	-
24 - mesačná miera prežívania v % (CI 95%)	-	-	20,5 (15,4-26,1)	5,5 (2,8-9,4)

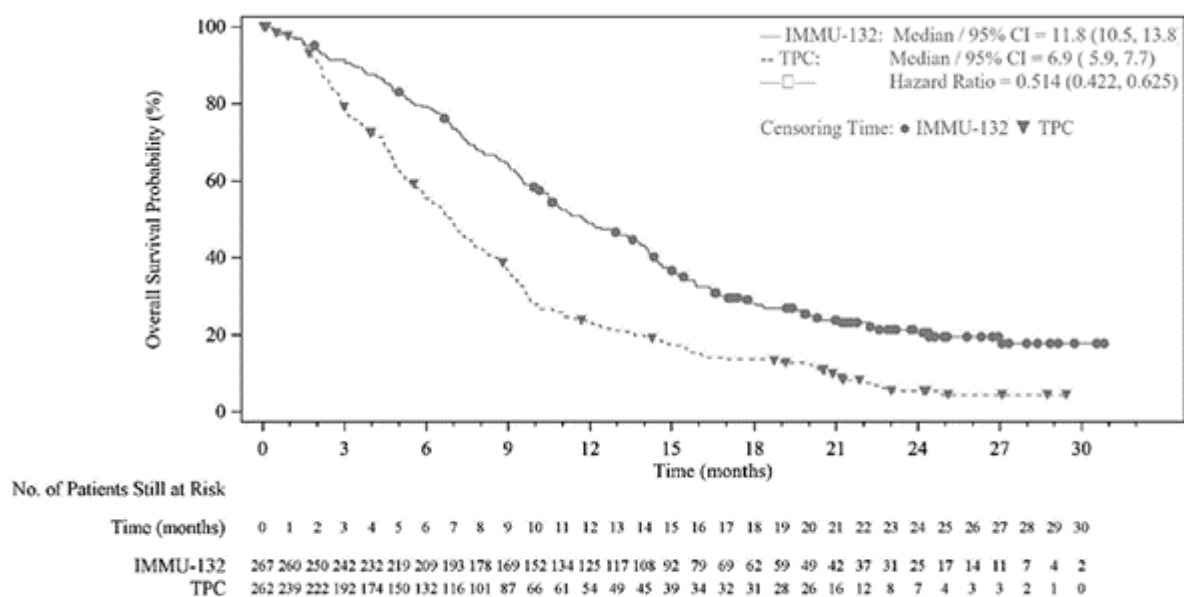
Zdroj: [45, 49]

Obrazok 3: ASCENT K-M krivka pre OS v populácii ITT (DCO 11.3.2020)



Zdroj: [18]

Obrázok 4: ASCENT K-M krivka pre OS v populácii ITT (DCO 25.2.2021)



IMMU-132 = sacituzumab govitecan; KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival; TPC = treatment of physician's choice

Zdroj: [49, s.406]

V populácii BM-ve bolo pozorované zlepšenie OS pacientov s SG v porovnaní s TPC. K-M krivku pre populáciu BM-ve z DCO 11.3.2020 pre obe ramená zobrazuje graf na obrázku nižšie (Obrázok 5:). Medián OS bol pri DCO 11.3.2020 o 5,4 mesiaca dlhší v ramene SG (12,1 mesiaca) v porovnaní ramenom TPC (6,7 mesiaca), HR = 0,48 (CI 0,38 – 0,59; p < 0,0001). Podrobnejšie výsledky pre populáciu BM-ve uvádzame sumárne v tabuľke nižšie (Tabuľka 7).

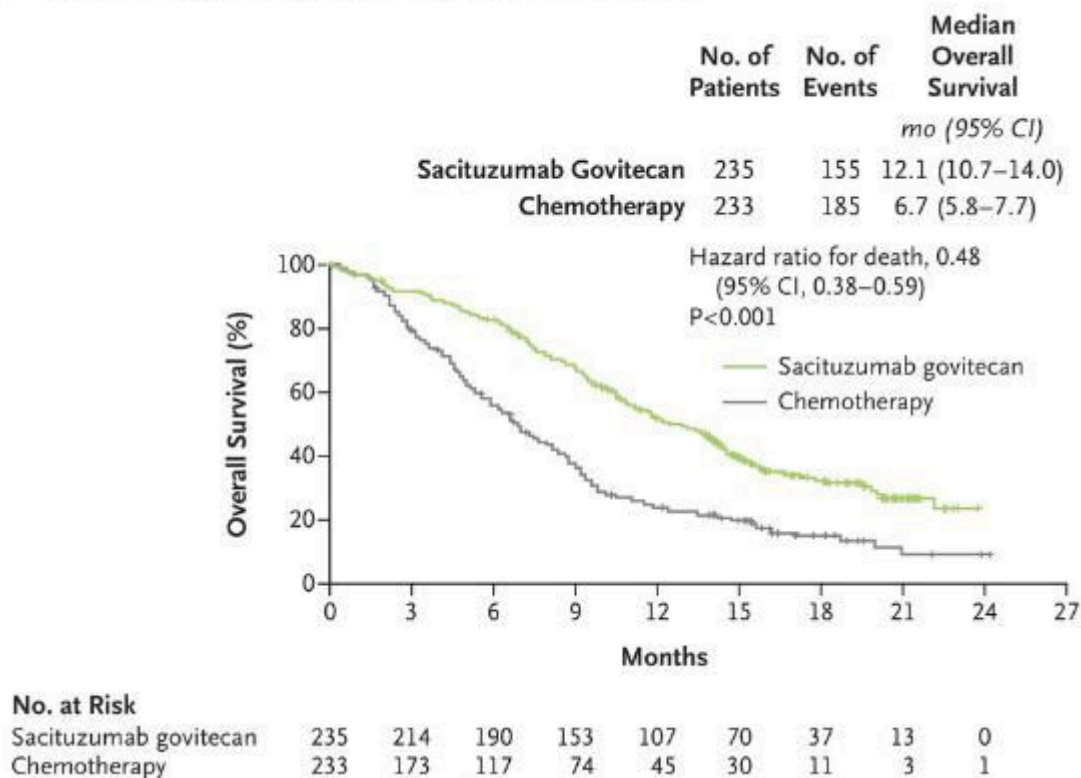
Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie ASCENT v ukazovateli mortalita v populácii BM-ve

	SG (n=235)	TPC (n=233)
čas analýzy	11.3.2020	
medián OS v mesiacoch (CI 95%)	12,1 (10,7-14)	6,7 (5,8-7,7)
OS HR (CI 95%; p)	0,476 (0,383-0,592; p < 0,0001)	
počet udalostí	155 (66 %)	185 (79,4 %)
pacienti bez udalosti	80 (34 %)	48 (20,6 %)
3 - mesačná miera prežívania v % (CI 95%)	82,4 (76,9-86,7)	54,9 (48,0-61,2)
6 - mesačná miera prežívania v % (CI 95%)	50,7 (43,9-57,0)	22,2 (16,8-28,0)
9 - mesačná miera prežívania v % (CI 95%)	30,5 (24,1-37,1)	12,3 (7,9-17,7)
12 - mesačná miera prežívania v % (CI 95%)	-	6,6 (2,4-13,6)

Zdroj: [45]

Obrázok 5: ASCENT K-M krivka pre OS v populácii BM-ve (DCO 11.3.2020)

**B Overall Survival among Patients without Brain Metastases**



Zdroj: [46]

**4.2.3. Výsledky morbidity (D0005, D0006, D0011) [18, 26, 45, 46]**

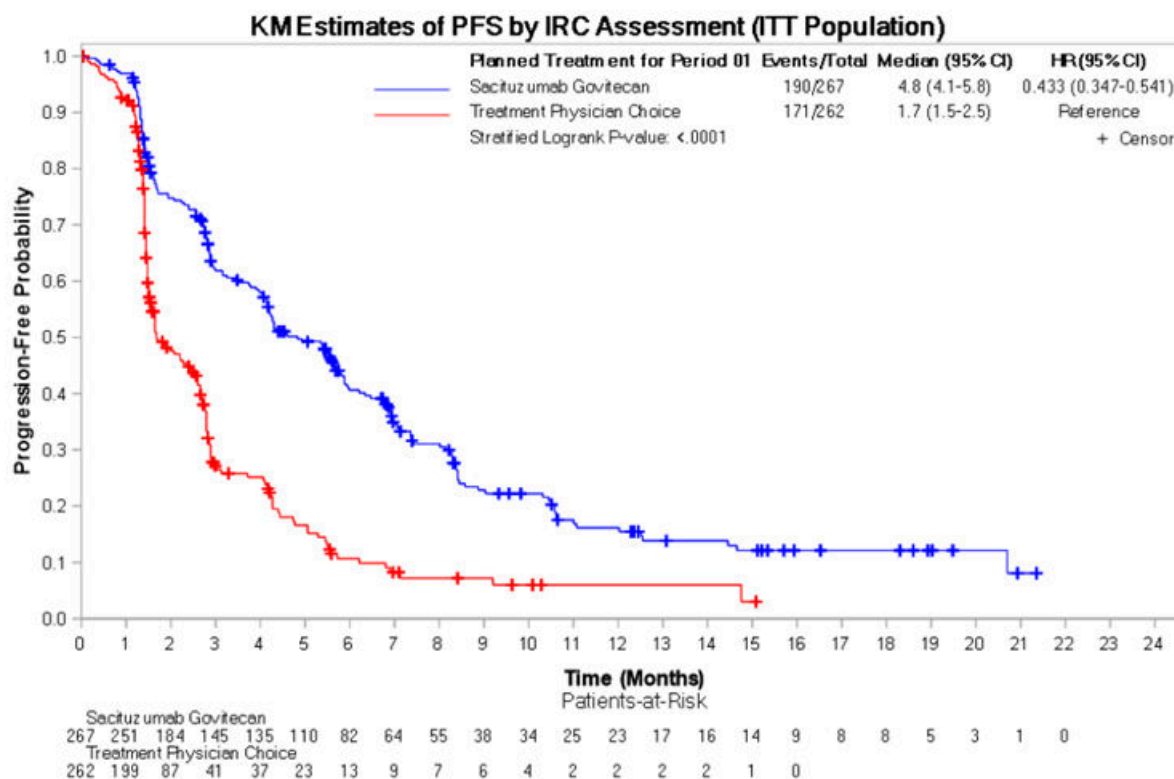
V populácii ITT bolo pozorované zlepšenie PFS pacientov s SG v porovnaní s TPC. K-M krivku pre populáciu ITT z DCO 11.3.2020 a 25.2.2021 pre obe ramená zobrazujú grafy na obrázkoch nižšie (Obrázok 6; Obrázok 7). Medián PFS bol pri DCO 10.3.2020 o 3,1 mesiaca dlhší v ramene SG (4,8 mesiaca) v porovnaní ramenom TPC (1,7 mesiaca), HR = 0,43 (CI 95% 0,35 – 0,54; p < 0,0001). Podľa hodnotenia IRC dosiahli pacienti pri DCO 25.2.2021 v ramene SG (ORR 31,1 %) o približne 27 percentuálnych bodov (p.b.) vyššiu ORR ako v ramene TPC (ORR 4,2 %). Počet pacientov s ORR v ramene SG bol 83 a v ramene TPC 11, pomer šancí (z angl. odds ratio, OR) = 10,994 (CI 95% 5,659-21,358; p < 0,0001). Výsledky pre populáciu ITT z jednotlivých analýz uvádzame sumárne v tabuľke nižšie (Tabuľka 8).

Tabuľka 8: Výsledky klinickej štúdie ASCENT v ukazovateľoch morbidít v populácii ITT

	SG (n=267)	TPC (n=262)	SG (n=267)	TPC (n=262)
čas analýzy	11.3.2020		25.2.2021	
<b>PFS hodnotené IRC</b>				
medián PFS v mesiacoch (CI 95%)	4,8 (4,1-5,8)	1,7 (1,5-2,5)	-	-
PFS HR (CI 95%; p)	0,433 (0,347-0,541; p < 0,0001)		0,413 (0,330-0,517; p < 0,0001)	
počet udalostí	190 (71,2 %)	171 (65,3 %)	191 (71,5 %)	171 (65,3 %)
pacienti bez udalosti	77 (28,8 %)	91 (34,7 %)	76 (28,5 %)	91 (34,7 %)
3 - mesačná miera PFS v % (CI 95%)	61,9 (55,5-67,6)	27,1 (20,9-33,8)	-	-
6 - mesačná miera PFS v % (CI 95%)	40,6 (34,2-46,9)	10,7 (6,4-16,3)	-	-
9 - mesačná miera PFS v % (CI 95%)	22,8 (17,2-28,9)	7,2 (3,6-12,4)	-	-
12 - mesačná miera PFS v % (CI 95%)	16,2 (11,2-22,0)	6,0 (2,7-11,2)	-	-
<b>ORR hodnotené IRC</b>				
miera odpovede v % (CI 95%)	31,1 (25,6-37,0)	4,2 (2,1-7,4)	31,1 (25,6-37,0)	4,2 (2,1-7,4)
ORR OR (CI 95%; p)	10,994 (5,659-21,358; p < 0,0001)		10,994 (5,659-21,358; p < 0,0001)	
počet udalostí	83	11	83	11
<b>ORR hodnotené skúšajúcim</b>				
miera odpovede v % (CI 95%)	31,1 (25,6-37,0)	6,1 (3,5-9,7)	30,7 (25,2-36,6)	6,1 (3,5-9,7)
ORR OR (CI 95%; p)	7,156 (4,037-12,685; p < 0,0001)		6,986 (3,941-12,385; p < 0,0001)	
počet udalostí	83	16	82	16

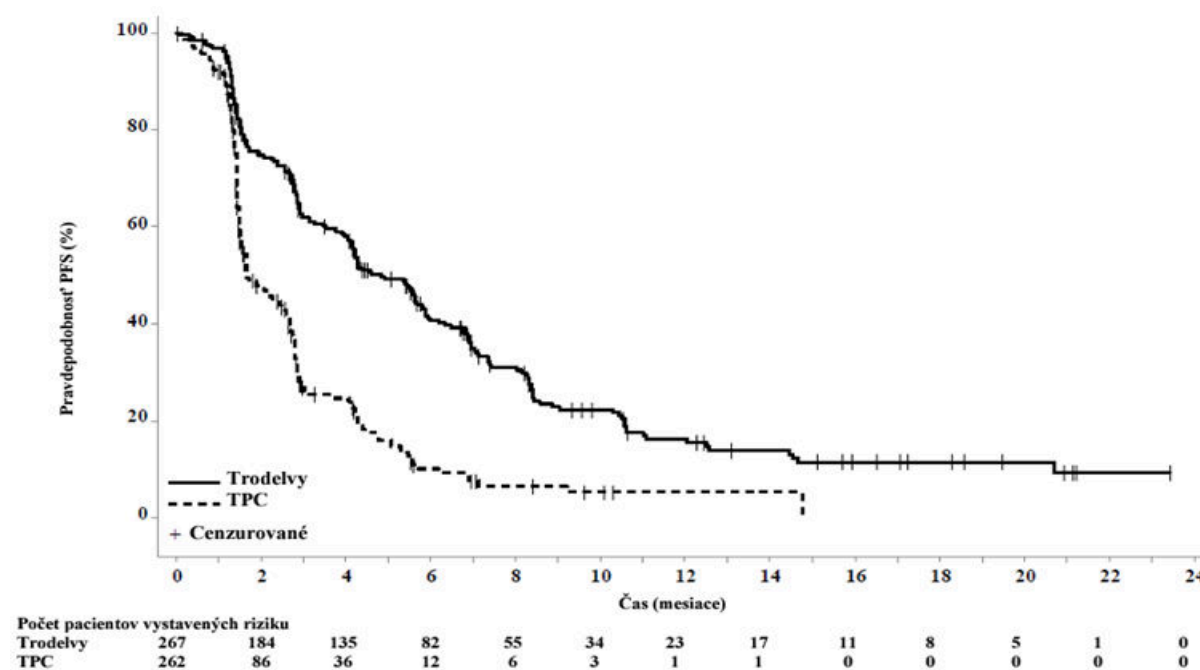
Zdroj: [45]

Obrazok 6: ASCENT K-M krivka pre PFS hodnotené IRC v populácii ITT (DCO 11.3.2020)



Zdroj: [18]

Obrázok 7: ASCENT K-M krivka pre PFS hodnotené IRC v populácii ITT (DCO 25.2.2021)



Zdroj: [26]

V populácii BM-ve bolo pozorované zlepšenie PFS aj ORR pacientov s SG v porovnaní s TPC. K-M krivku PFS pre populáciu BM-ve z DCO 11.3.2020 pre obe ramená zobrazuje graf na obrázku nižšie (Obrázok 8):. Medián PFS bol pri DCO 11.3.2020 o 3,9 mesiaca dlhší v ramene SG (5,6 mesiaca) v porovnaní ramenom TPC (1,7 mesiaca), HR = 0,41 (CI 95% 0,32 – 0,52; p < 0,0001). Podľa hodnotenia IRC dosiahli pacienti v ramene SG (ORR 34,9 %) o približne 30 p.b. vyššiu ORR ako v ramene TPC (ORR 4,7 %). Počet pacientov s ORR v ramene SG bol 82 a v ramene TPC 11, OR = 10,859 (CI 95% 5,590-21,095; p < 0,0001). Podrobnejšie výsledky pre populáciu BM-ve uvádzame sumárne v tabuľke nižšie (Tabuľka 9).

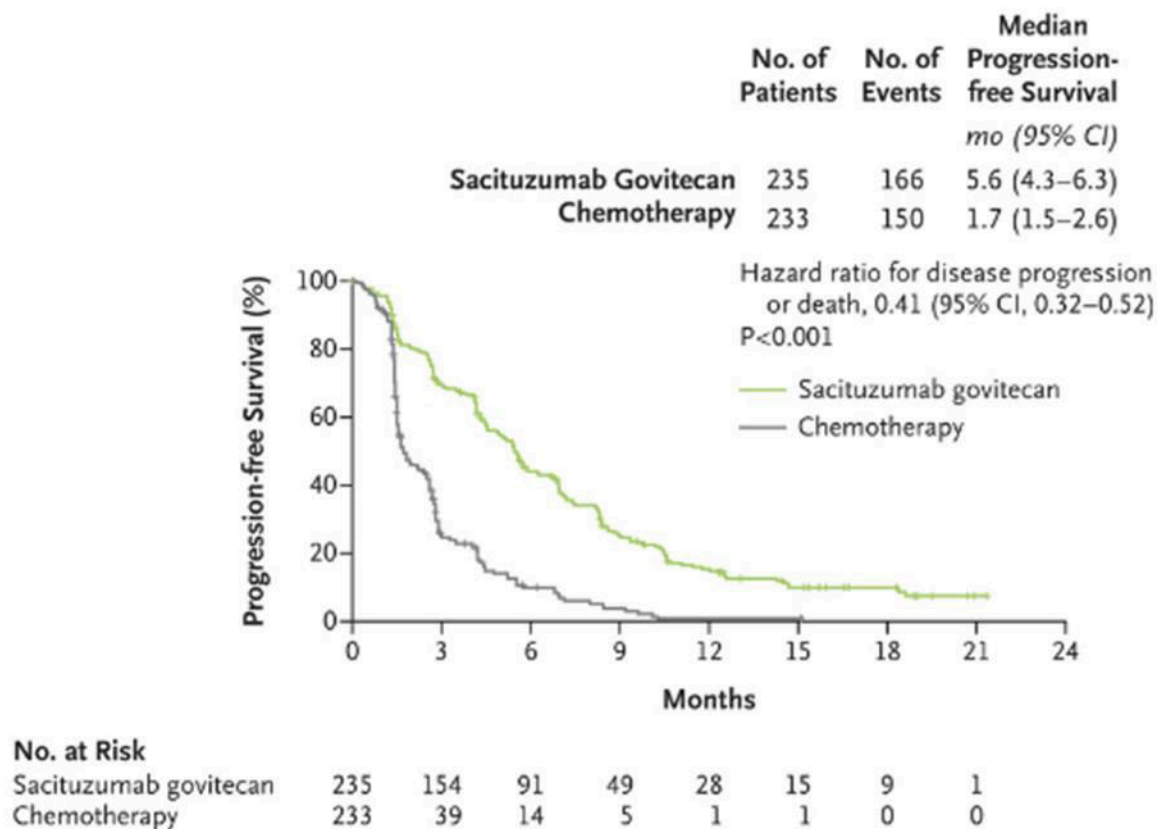
Tabuľka 9: Výsledky klinickej štúdie ASCENT v ukazovateľoch morbidít v populácii BM-ve

	SG (n=235)	TPC (n=233)
čas analýzy	11.3.2020	
<b>PFS hodnotené IRC</b>		
medián PFS v mesiacoch (CI 95%)	5,6 (4,3-6,3)	1,7 (1,5-2,6)
PFS HR (CI 95%; p)	0,409 (0,323–0,519; p < 0,0001)	
počet udalostí	166 (70,6 %)	150 (64,4 %)
pacienti bez udalostí	69 (29,4 %)	83 (35,6 %)
3 – mesačná miera PFS v % (CI 95%)	64,6 (55,5-67,6)	27,0 (20,3-34,1)
6 – mesačná miera PFS v % (CI 95%)	44,2 (37,3-50,9)	11,0 (6,4-17,1)
9 – mesačná miera PFS v % (CI 95%)	24,6 (18,5-31,2)	8,0 (4,0-13,8)
12 – mesačná miera PFS v % (CI 95%)	17,2 (11,8-23,5)	6,7 (3,0-12,5)
<b>ORR hodnotené IRC</b>		
miera odpovede v % (CI 95%)	34,9 (28,8-41,4)	4,7 (2,4-8,3)
ORR OR (CI 95%; p)	10,859 (5,590-21,095; p < 0,0001)	
počet udalostí	82	11
<b>ORR hodnotené skúšajúcim</b>		
miera odpovede v % (CI 95%)	34,0 (28,0-40,5)	6,4 (3,6-10,4)
ORR OR (CI 95%; p)	10,859 (5,590-21,095; p < 0,0001)	
počet udalostí	80	15

Zdroj: [45]

Obrázok 8: ASCENT K-M krivka pre PFS hodnotené IRC v populácii BM-ve (DCO 11.3.2020)

**A Progression-free Survival among Patients without Brain Metastases**



Zdroj: [46]

**4.2.4. Výsledky kvality života (D0012, D0013) [50]**

Zmeny v skóre od začiatočného stavu podľa dotazníka EORTC QLQ C30 boli analyzované použitím lineárnych modelov so zmiešaným efektom pre opakované merania. Stratifikovanými Coxovými regresiami bol vyhodnotený čas do prvej klinicky významnej zmeny kvality života súvisiacej so zdravím (z angl. Health related quality of life, HRQoL). Analyzovaná populácia zahŕňala 236 pacientov z ramena SG and 183 z ramena TPC.

SG dosiahol lepší výsledok v porovnaní s TPC v hodnotení celkového zdravotného stavu, fyzického fungovania, únavy a bolesti. SG dosiahol horší výsledok v porovnaní s TPC v hodnotení nevoľnosti, vracania a hnačky. V ostatných hodnotených symptómoch a oblastiach nebol SG horší v porovnaní s TPC. Podrobnosti o priemernej zmene v kvalite života pre jednotlivé oblasti získané metódou najmenších štvorcov uvádza tabuľka nižšie (Tabuľka 10). Medián času do klinicky relevantného zhoršenia bol dlhší v prípade SG v porovnaní s TPC v hodnotení fyzického fungovania (22.1 vs. 12.1 týždňov,  $P < 0.001$ ), fungovania rolí (11.4 vs. 7.1 týždňov,  $P < 0.001$ ), únavy (7.7 vs. 6.0 týždňov,  $P < 0.05$ ) a bolesti (21.6 vs. 9.9 týždňov,  $P < 0.001$ ).

Tabuľka 10: Výsledky klinickej štúdie ASCENT, zmena v kvalite života od východiskovej hodnoty počas prvých 6 cyklov liečby vyjadrená ako priemer získaný metódou najmenších štvorcov

hodnotená oblasť	SG (n=236)	TPC (n=183)	SG - TPC
celkový zdravotná stav (95% CI)*	0,66 (-2,21; 3,53)	-3,42 (-6,77; -0,08)	4,08 (0,82; 7,35)
fyzické fungovanie (95% CI)*	1,31 (-1,38; 3,99)	-4,39 (-7,52; -1,26)	5,69 (2,63; 8,76)
fungovanie rolí (95% CI)*	-2,24 (-6,13; 1,65)	-7,83 (-12,41; -3,25)	5,59 (2,63; 8,76)
únava (95% CI)**	1,97 (-1,20; 5,13)	7,13 (3,40; 10,87)	-5,17 (-8,81; -1,52)
bolesť (95% CI)**	-8,93 (-12,57; -5,30)	-1,89 (-6,18; 2,40)	-7,04 (-11,24; -2,85)
emočné fungovanie (95% CI)*	3,34 (0,46; 6,22)	-0,55 (-3,94; 2,84)	3,89 (0,56; 7,22)
kognitívne fungovanie (95% CI)*	-1,22 (-4,00; 1,56)	-1,98 (-5,21; 1,24)	3,90 (-0,61; 8,40)
sociálne fungovanie (95% CI)*	-1,51 (-5,47; 2,45)	-5,41 (-10,04; -0,78)	3,90 (-0,61; 8,40)
nevoľnosť/vracanie (95% CI)**	4,30 (1,92; 6,68)	2,50 (-0,23; 5,22)	1,81 (-0,83; 4,44)
dyspnoe (95% CI)**	-3,79 (-7,52; -0,06)	3,95 (-0,51; 8,40)	-7,74 (-12,13; -3,35)
nespavosť (95% CI)**	-4,69 (-8,92; -0,46)	0,34 (-4,64; 5,32)	-5,03 (-9,89; -0,16)
strata chuti do jed**la (95% CI)	3,52 (-0,47; 7,51)	7,00 (2,31; 11,68)	-3,47 (-8,05; 1,11)
zápcha (95% CI)**	2,16 (-1,76; 6,08)	2,69 (-1,89; 7,27)	-0,53 (-4,97; 3,91)
hnačka (95% CI)**	14,07 (9,94; 18,20)	-1,27 (-6,08; 3,54)	15,34 (10,65; 20,03)
finančné ťažkosti (95% CI)**	-2,87 (-6,39; 0,65)	0,68 (-3,50; 4,86)	-3,55 (-7,69; 0,59)
<b>celkové skóre *</b>	-0,67 (-2,73; 1,39)	-3,15 (-5,54; -0,75)	2,48 (0,14-4,81)

\* vyššie skóre predstavu lepšiu kvalitu života

\*\* vyššie skóre predstavuje horšiu kvalitu života

Zdroj: [50]

### 4.3. Bezpečnosť

#### 4.3.1. Zahnuté klinické štúdie

Bezpečnosť SG v porovnaní s relevantnými komparátormi bola hodnotená na základe klinickej štúdie ASCENT, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2.1. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (482 pacientov – 258 v ramene SG a 224 v ramene TPC).

#### Hodnotený ukazovateľ [44, 47]

Percentuálny podiel pacientov s nežiaducimi udalosťami vyskytujúcimi sa počas liečby (z angl. Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs), s TEAEs stupňa  $\geq 3$ , so závažnými nežiaducimi udalosťami (z angl. Serious Adverse Events, SAEs), a nežiaducimi udalosťami vyhodnotenými skúšajúcim ako súvisiace s liečbou (z angl. Treatment related adverse events, TRAEs) a s TEAEs vedúcimi k prerušeniu liečby.

**TEAEs** boli definované ako akékoľvek AEs, ktoré začali alebo sa zhoršili na začiatku alebo po začatí podávania liečiva počas obdobia do 30 dní po poslednej dávke liečiva. Závažnosť bola odstupňovaná na základe Spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (z angl. The Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) Národného onkologického inštitútu (z angl. National Cancer Institute, NCI), verzia 4.03.

**SAEs** boli definované ako AEs spĺňajúce jednu alebo viacero z nasledujúcich charakteristík:

- smrť
- ohrozenie života
- spôsobenie postihnutia
- potreba hospitalizácie alebo jej predĺženia
- vrodená abnormalita
- iné AE, ak vyžadovali lekársky alebo chirurgický zákrok, aby sa zabránilo jednému z vyššie uvedených dôsledkov

**TRAEs** boli definované ako AEs vyhodnotených skúšajúcim ako súvisiace s liečbou. Sledovanie pacientov z dôvodu TRAEs prebiehalo aj po ukončení liečby až do ich vyriešenia – návrat do pôvodného stavu alebo dosiahnutie stupňa  $\leq 1$ .

### 4.3.2. Výsledky bezpečnosti

#### Komparatívna bezpečnosť (C0008) [45, 46]

Percentuálny podiel pacientov s akoukoľvek TEAE bol 99,6% v ramene SG a 97,8% v ramene TPC. Najčastejšie TEAEs s frekvenciou  $\geq 30\%$  v niektorom z ramien sú opísané v tabuľke nižšie (Tabuľka 11). TEAEs stupňa  $\geq 3$  boli zaznamenané u 72,1% pacientov v ramene SG a u 64,7% pacientov v ramene TPC. TRAEs sa vyskytli u 98% pacientov v ramene SG a u 86 % pacientov v ramene TPC. Prehľad TRAEs s frekvenciou  $\geq 10\%$  a TRAEs stupňa  $\geq 3$  s frekvenciou  $\geq 5\%$  v niektorom z ramien je dostupný na obrázku nižšie (Obrázok 9:).

SAEs sa vyskytli u 69 pacientov (26,7%) v ramene SG a u 63 pacientov (28,1 %) v ramene TPC. Najčastejšími SAE v ramene SG boli febrilná neutropénia (5 %), hnačka (3,5 %), neutropénia (2,7 %) a pneumónia (2,7%). 3 pacienti v oboch ramenách zomreli v dôsledku AE. Jedno úmrtie v dôsledku neutropénickej sepsy v ramene TPC bolo považované za súvisiace s liečbou, ostatné úmrtia neboli považované za súvisiace s liečbou. AEs vedúce k ukončeniu liečby sa objavili u 12 pacientov (5%) v ramene SG aj v ramene TPC.

Tabuľka 11: TEAE s frekvenciou  $\geq 30\%$  v klinickej štúdii ACSENT (DCO 11.3.2020)

	SG (n=258)		TPC (n=224)	
	všetky	stupeň $\geq 3$	všetky	stupeň $\geq 3$
akékoľvek	257 (99,6 %)	186 (72,1 %)	219 (97,8 %)	145 (64,7 %)
hnačka	168 (65,1 %)	29 (11,2 %)	38 (17,0 %)	2 (0,9 %)
neutropénia	165 (64,0 %)	134 (51,9 %)	98 (43,8 %)	76 (33,9%)
nevoľnosť	161 (62,4 %)	8 (3,1 %)	68 (30,4 %)	1 (0,4 %)
únavu	133 (51,6 %)	11 (4,3 %)	89 (39,7 %)	19 (8,5 %)
alopécia	121 (46,9 %)	0 (0,0 %)	36 (16,1 %)	0 (0,0 %)
anémia	102 (39,5 %)	24 (9,3 %)	62 (27,7 %)	13 (5,8 %)
zápcha	96 (37,2 %)	1 (0,4 %)	52 (23,2 %)	0 (0,0 %)
vracanie	86 (33,3 %)	4 (1,6 %)	36 (16,1 %)	3 (1,3 %)

Zdroj: [45]



Obrázok 9: Prehľad TRAEs v klinickej štúdií ASCENT

**Table 3. Summary of Treatment-Related Adverse Events in the Safety Population.<sup>a</sup>**

Adverse Event	Sacituzumab Govitecan (N=258)			Chemotherapy (N=224)		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
	<i>number of patients (percent)</i>					
Any adverse event	252 (98)	117 (45)	48 (19)	192 (86)	71 (32)	33 (15)
<b>Hematologic event</b>						
Neutropenia†	163 (63)	88 (34)	44 (17)	96 (43)	45 (20)	29 (13)
Anemia‡	89 (34)	20 (8)	0	54 (24)	11 (5)	0
Leukopenia§	41 (16)	23 (9)	3 (1)	25 (11)	10 (4)	2 (1)
Thrombocytopenia¶	14 (5)	2 (1)	2 (1)	25 (11)	3 (1)	0
Febrile neutropenia	15 (6)	12 (5)	3 (1)	5 (2)	4 (2)	1 (<1)
<b>Gastrointestinal event</b>						
Diarrhea	153 (59)	27 (10)	0	27 (12)	1 (<1)	0
Nausea	147 (57)	6 (2)	1 (<1)	59 (26)	1 (<1)	0
Vomiting	75 (29)	2 (1)	1 (<1)	23 (10)	1 (<1)	0
Constipation	44 (17)	0	0	32 (14)	0	0
Abdominal pain	29 (11)	3 (1)	0	9 (4)	1 (<1)	0
<b>General disorders and administration-site conditions</b>						
Fatigue	115 (45)	8 (3)	0	68 (30)	12 (5)	0
Asthenia	31 (12)	2 (1)	0	23 (10)	3 (1)	0
Skin and subcutaneous disorders: alopecia]	119 (46)	0	0	35 (16)	0	0
Metabolism and nutrition disorders: decreased appetite	51 (20)	4 (2)	0	32 (14)	1 (<1)	0
Nervous system disorders**††	64 (25)	1 (<1)	0	53 (24)	5 (2)	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders††	41 (16)	5 (2)‡‡	0	17 (8)	1 (<1)	0
Musculoskeletal and connective-tissue disorders††	32 (12)	0	0	28 (12)	3 (1)	0
Infections and infestations††	30 (12)	6 (2)	1 (<1)	22 (10)	4 (2)	3 (1)

Zdroj: [46]

### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [26]

Sacituzumab govitecan je určený len na intravenózne použitie. Rekonštituovať a zriediť ho musí zdravotnícky pracovník, ktorý má skúsenosti s protirakovinovou liečbou. Musí sa podávať formou intravenózneho infúzie, nie ako rýchla intravenózna injekcia, či bolusová injekcia. Prvá infúzia sa má podávať počas 3 hodín, a následne ak boli predchádzajúce infúzie tolerované, infúzia sa má podávať počas 1 až 2 hodín. Pacienti musia byť počas každej infúzie a najmenej 30 minút po každej infúzii pozorovaní kvôli prejavom alebo príznakom reakcií súvisiacich s infúziou. Pred podaním infúzie je potrebné podať antiemetiká, antipyretiká, antihistaminiká alebo kortikosteroidy. V dôsledku výskytu neutropénie môže byť potrebná liečba faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov (z angl. granulocyte colony stimulating factor, G-CSF). U pacientov s nadmernou cholínergnou reakciou (krčie v bruchu, hnačka, slinenie, ...) možno podať atropín.

## 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

### 4.4.1. Validita klinických dát

#### Interná validita

Pri hodnotení internej validity klinickej štúdie ASCENT sme vychádzali najmä z hodnotenia EMA [45] a NICE [49]. NICE považoval dizajn štúdie za primeraný a relevantný pre potreby hodnotenia, inklúzne a exklúzne kritéria považoval za vhodné. Vo všeobecnosti považoval štatistické analýzy za adekvátne pre zhodnotenie výsledkov. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v internej validite štúdie:

- Otvorený dizajn štúdie neumožňoval zaslepenie personálu a pacientov, čo mohlo mať vplyv najmä na hodnotenie kvality života. Treba však pripomenúť, že vzhľadom na rozdielnu aplikáciu SG a komparátorov by bolo vykonanie zaslepenia veľmi ťažko realizovateľné a znamenalo by aj nadmernú záťaž pre pacienta.
- V ramene TPC bola umožnená liečba 4 rôznymi liečivami (ERI, KAP, GEM, VIN) bez sledovania účinnosti SG voči jednotlivým liečivám, pričom klinické údaje naznačujú možnú rozdielnu účinnosť týchto liečiv [51, 52, 53].
- V ekonomickom modelovaní je použitý čas do ukončenia liečby (z angl. Time to treatment discontinuation, TTD), avšak tieto výsledky neboli publikované. DR však výsledky pre TTD uviedol vo FER. Podrobnejšie o TTD diskutujeme v časti 5.2.6. KM krivku pre TTD zobrazuje obrázok v predmetnej časti hodnotenia (Obrázok 19).
- Pre úpravu dávky z dôvodu neutropénie a podanie G-CSF boli aplikované rôzne pravidlá, ktoré mohli favorizovať SG pred TPC.
- Skoré ukončenie štúdie mohlo nadhodnotiť prínosy experimentálnej liečby [49, s. 290].
- Riziko skreslenia pramení aj z toho, že sponzorom štúdie bol DR.

#### Externá validita

Pri hodnotení externej validity klinickej štúdie ASCENT sme vychádzali najmä z hodnotenia EMA [45] a NICE [49]. EMA vyhodnotila základné charakteristiky populácie ako balansované a primerané. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v externej validite štúdie:

- Podľa pôvodného protokolu štúdie mohli byť zaradení len pacienti s mTNBC. Zaradenie pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým TNBC bolo umožnené až dodatočne a iba jeden takýto pacient sa štúdie zúčastnil [45, s. 79].
- Iba 15 pacientov (2,8%) bolo liečených v predchádzajúcej liečbe pre lokálne pokročilé ochorenie [49, s. 218].
- V ramene TPC v porovnaní s SG nepomerne viac pacientov nezačalo liečbu (14,5% vs. 3,4%), čo mohlo viesť k skresleným výsledkom.
- V ramene TPC bolo viac pacientov s lokalizáciou nádoru v lymfatických uzlinách (26 % – 30 %) v porovnaní s ramenom SG (23 %). Klinický odborník však pre NICE uviedol, že lokalizácia nádoru v lymfatických uzlinách nie je považovaná za prognostický faktor, ktorý by mohol zvýhodniť SG [49, s. 358].
- V klinickej štúdii boli zaradení len pacienti s ECOG 0-1, čo je primerane adresované aj v návrhu indikačného obmedzenia.
- Do štúdie boli zaradení len pacienti so stabilizovanými mozgovými metastázami. Dôkaz o účinnosti u pacientov s nestabilnými mozgovými metastázami teda nie je dostupný.
- V ramene TPC bola ako jedna z liečebných možností aj monoterapia GEM, avšak indikácia GEM uvedená v SPC takúto možnosť nepripúšťa.
- Percentuálne zastúpenie medzi jednotlivými liečivami v ramene TPC v štúdii nemusí zodpovedať reálnej klinickej praxi na Slovensku. Odborníčka uviedla, že v praxi sú používané aj viaceré iné liečivá a možno až polovica pacientov môže byť v súčasnosti liečená kombinovanými režimami. Percentuálne zastúpenie jednotlivých liečiv odborníčka neuviedla, avšak je vysoko pravdepodobné, že pomerné zastúpenie je výrazne rozdielne v klinickej praxi ako v štúdii.
- V dôsledku exklúzných kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdii.

### 4.4.2. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

#### 4.4.3. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO. Komparátor bol zmenený z pôvodných troch na jeden zmiešaný, ktorý zahŕňa aj ďalšie doplnené liečivá. Pre liečivo VIN bola doplnená aj injekčná forma. Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

#### 4.4.4. Sumár výsledkov a ich interpretácia

SG preukázal klinický prínos voči TPC. V štúdiu ASCENT bolo na základ údajov z DCO 25.2.2021 pozorované zlepšenie v ukazovateľoch OS, PFS aj ORR pacientov s SG v porovnaní s TPC v populácii ITT aj BM-ve podľa hodnotenia IRC. Dáta boli pomerne zrelé už pri staršom DCO z 11.3.2020 a proporcionalita KM kriviek nebola porušená [49, s. 258].

Medián OS v populácii ITT bol v ramene SG 11,8 mesiaca a v ramene TPC 6,9 mesiaca, HR = 0,51 (CI 95% 0,42 – 0,63;  $p < 0,0001$ ) a v populácii BM-ve bol medián OS v ramene SG 12,1 mesiaca a v ramene TPC 6,7 mesiaca, HR = 0,48 (CI 0,38 – 0,59;  $p < 0,0001$ ).

Medián PFS v populácii ITT bol v ramene SG 4,8 mesiaca a v ramene TPC 1,7 mesiaca, HR = 0,43 (CI 95% 0,35 – 0,54;  $p < 0,0001$ ) a v populácii BM-ve bol medián PFS v ramene SG 5,6 mesiaca a v ramene TPC 1,7 mesiaca, HR = 0,41 (CI 95% 0,32 – 0,52;  $p < 0,0001$ ). ORR v populácii ITT bola u pacientov s SG 31,1 % a u pacientov s TPC 4,2 %, OR = 10,994 (CI 95% 5,659-21,358;  $p < 0,0001$ ) a v populácii BM-ve bola ORR vyššia u pacientov s SG o približne 30 p.b., OR = 10,859 (CI 95% 5,590-21,095;  $p < 0,0001$ ).

Pacienti v ramene SG dosiahli podobnú alebo lepšiu kvalitu života v porovnaní s TPC okrem nevoľnosti, vracania a hnačky. Výsledky pre kvalitu života však mohli byť skreslené z dôvodu chýbajúcich informácií od pacientov zo sledovania vo väčšej miere v ramene TPC ako v ramene SG (30,2% vs 11,7%) [49, s. 261] a otvoreného dizajnu štúdie.

Bezpečnostný profil SG v porovnaní s TPC bol mierne horší, AEs boli považované za manažovateľné [45, s. 157]. Najčastejšie AEs v ramene SG boli hnačka, nevoľnosť, únava, alopecia, anémia, zápcha a vracanie. Celkový výskyt TEAEs a SAEs bol medzi ramenami porovnateľný, TEAEs stupňa  $\geq 3$  boli zaznamenané u 72,1% pacientov v ramene SG a u 64,7% pacientov v ramene TPC. TRAEs sa vyskytli u 98% pacientov v ramene SG a u 86 % pacientov v ramene TPC. Najčastejšími SAEs v ramene SG boli febrilná neutropénia (5 %), hnačka (3,5 %), neutropénia (2,7 %) a pneumónia (2,7%). AEs vedúce k ukončeniu liečby sa objavili u 12 pacientov (5%) v ramene SG aj v ramene TPC. Podľa EMA signifikantné zlepšenie v OS prevažuje nad zvýšenou toxicitou v porovnaní so štandardnou chemoterapiou a celkový pomer prínosov a rizík lieku Trodelvy je pozitívny [45, s. 157-158].

V podskupine pacientov so stabilizovanými mozgovými metastázami je prínos SG neistý. Ukazovatele účinnosti v tejto skupine pacientov neboli vopred stanovené a deklarovaný počet pacientov s mozgovými metastázami bol iba 61 z celkového počtu 529 účastníkov štúdie. Na základe analýzy podskupín dát z DCO 11.3.2020 bol v ramene SG medián OS 6,8 mesiaca (4,7-14,1) a v ramene TPC 7,5 mesiaca (4,7-11,1), HR 0,95 (CI 95% 0,52-1,72;  $p = 0,8576$ ). Medián PFS bol v ramene SG 2,8 mesiaca (1,5-3,9) a v ramene TPC 1,6 mesiaca (1,3-2,9), HR 0,68 (CI 95% 0,38-1,23;  $p < 0,2023$ ).

Prínos nebol preukázaný u pacientov s nestabilnými mozgovými metastázami a s lokálne pokročilým neresekovateľným TNBC. Do štúdie boli zaradení len pacienti so stabilizovanými mozgovými metastázami. Dôkaz o účinnosti u pacientov s nestabilnými mozgovými metastázami teda nie je dostupný. Počet pacientov liečených v predchádzajúcej liečbe pre lokálne pokročilé ochorenie bol nízky. Prínos nebol preukázaný u pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným TNBC. Napriek možnosti zahrnutia pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným TNBC na základe dodatočnej zmeny protokolu štúdie bol zahrnutý len jeden takýto pacient.

Vo všeobecnosti považujeme klinickú štúdiu ASCENT za vhodnú pre preukázanie prínosu SG v porovnaní s relevantnými komparátormi, avšak boli identifikované viaceré zdroje neistoty popísané vyššie (pozri aj 4.4.1).

## 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
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. Záver o nákladovej efektívnosti

**Sacituzumab govitekan (SG) pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie SG dosiahol ICUR vo výške ■■■ eur / QALY, pričom predpokladaná prahová hodnota pre rok 2024, kedy sa bude o SG rozhodovať, je 60 566 eur / QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok SG voči komparátoru TPC. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

**Podľa NIHO nastavenia dosahuje SG voči TPC ICUR vo výške 73 376 eur / QALY, pričom predpokladaná prahová hodnota je 60 566 eur / QALY.** SG dosahuje klinický prínos voči komparátoru TPC (+ ■■■ QALY) a inkrementálne náklady vo výške ■■■ eur. Aby bol SG nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ eur, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 107,94 eur. Uvedená výška maximálnej úhrady pre splnenie nákladovej efektívnosti zodpovedá situácii, že zmluva o podmienkach úhrady lieku (MEA) bude obsahovať povinnosť DR znášať náklady na liečbu SG od ■■■ liečby, keďže DR tento predpoklad aplikoval v modeli.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z, odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu. Neistota vyplýva najmä z použitia zmiešaného komparátora TPC a z jeho rozdielneho zloženia v klinickej štúdii a v klinickej praxi. S neistotou je spojené aj aplikovanie údajov o kvalite života zaťažených rizikom skreslenia.

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

DR predložil v žiadosti farmako-ekonomický model (FEM) s výsledkami štúdie ASCENT z DCO 11.3.2020. V rámci výzvy na opravu č. 1 DR doplnil novšie dáta pre ukazovateľ OS z DCO 25.2.2021, čo považujeme za základný scenár, ktorý hodnotíme nižšie. Okrem FEM dodal DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 1 aj aktualizované znenie FER, časť 6.

#### 5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil FEM rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť. Dĺžka jedného cyklu je 1 týždeň. V rámci stavu pred progresiou pacienti absolvujú liečbu SG aj TPC. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie ASCENT. Krivka pre ukazovateľ OS je odvodená z výsledkov štúdie z DCO 25.2.2021 a krivka pre PFS je odvodená z výsledkov štúdie z DCO 11.3.2020. Komparátor TPC je zložený zo zastúpenia liečiv ERI (62,9 %), VIN (23,2 %) a KAP (14,7 %) v štúdii ASCENT.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ FEM **akceptujeme**. Model je spojený s neistotou vzhľadom na skutočnosť, že zloženie komparátora TPC v klinickej štúdií ASCENT je výrazne odlišné ako klinická prax na Slovensku. Vzhľadom na tieto neistoty, náš záver o nákladovo efektívnej výške úhrady za liek Trodelvy nemusí plne zodpovedať skutočnosti. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- K aktuálnosti použitých PFS dát sa vyjadrujeme v kapitole 5.2.3.
- **Akceptujeme** použitie PSM modelu, ktorý je v onkológii štandardne používaným prístupom v ekonomických hodnoteniach. V hodnotení agentúry NICE bol použitý rovnaký FEM, avšak boli použité najnovšie údaje pre PFS z DCO 25.2.2021 [54].
- **Akceptujeme s neistotou** zložený komparátor pre modelovanie prínosov. Zloženie komparátora TPC vo FEM vychádza z klinickej štúdie ASCENT, ktoré je rozdielne ako klinická prax na Slovensku, čo považujeme za zdroj neistoty. DR považuje za relevantné len liečivá ERI, VIN a KAP. Súhlasíme s porovnaním SG so zmiešaným komparátorom (TPC). Súhlasíme s tým, že tri liečivá vo forme monoterapie uvedené DR patria k preferovaným liečebným režimom [55], avšak na základe vstupu klinickej odborníčky považujeme zloženie komparátora navrhované DR za nedostatočne opisujúce klinickú prax na Slovensku. Klinická odborníčka uviedla, že v liečbe v predmetnej indikácii sú používané aj liečivá GEM, CPT, KPT, PAK, DOC, CFA, MTX, 5-FU, a to buď ako monoterapie, alebo ako kombinované liečebné režimy. Súčasne odborníčka uviedla, že nevie odhadnúť percentuálne zastúpenie jednotlivých liečiv. V odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 DR dodal prieskum, ktorým zisťoval percentuálne zastúpenie jednotlivých liečiv v liečbe mTNBC v klinickej praxi na Slovensku v roku 2021. Prieskum potvrdzuje výraznú odlišnosť percentuálneho zastúpenia liečiv v klinickej praxi na Slovensku v porovnaní s klinickou štúdiou ASCENT. Vzhľadom na nedostupnosť údajov o metodike zberu a spracovania týchto údajov považujeme výsledky za neisté a jednotlivé percentuálne podiely neuvádzame.
- **Neakceptujeme** zložený komparátor pre modelovanie nákladov. Na rozdiel od prínosov je možné oddeliť náklady za jednotlivé liečebné režimy mixu komparátorov. Štandardne by sme zhodnotili nákladovú efektívnosť SG voči každému liečivu zvlášť s tým, že všetky tieto komparátory by predpokladali rovnakú účinnosť a rôzne náklady. Rovnaké závery v nákladovej efektívnosti je možné dosiahnuť aj zjednodušením – nastavením nákladov mixu podľa najlacnejšieho liečiva KAP, viac v časti 5.2.6.

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

Za priemerný počiatkový vek model predpokladá 52 rokov, telesnú hmotnosť 71,1 kg, povrch tela (z angl. Body surface area, BSA) 1,78 m<sup>2</sup> a podiel žien 99,6%. Zvolený bol časový horizont 15 rokov a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Počiatkový vek **neakceptujeme**, ostatné predložené údaje **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** priemerný vek populácie, nastavujeme na 54 rokov. Priemerný vek populácie ITT v štúdií ASCENT bol 54 rokov [45], DR vo FER uviedol tiež vek 54 rokov, avšak nastavenie v modeli bolo 52 rokov. Nastavenie sme upravili na 54 rokov, zmena ICUR voči základnému scenáru je zanedbateľne malá.
- **Akceptujeme** vyššie uvedené údaje pre hmotnosť a BSA použité vo FEM. DR vo FER uviedol telesnú hmotnosť 70,1 kg a BSA 1,85 m<sup>2</sup>, údaje však do FEM neaplikoval. Na BSA využíval priemernú výšku 164,5 cm a využil výpočet podľa Mostellera. Pri využití uvedeného výpočtu nám vychádza BSA 1,79 m<sup>2</sup> a nie 1,85 m<sup>2</sup>. Keďže hodnoty použité v modeli sedia lepšie na spôsob použitého výpočtu a zároveň ide o hodnoty, s ktorými DR vypočítal nákladovú efektívnosť, akceptujeme hodnoty použité vo FEM a nie vo FER.
- Použitá diskontácia vo výške 5 % je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- **Akceptujeme** dĺžku časového horizontu. Časový horizont 15 rokov je kratší ako štandardný celoživotný horizont, ktorý je preferovaný v hodnoteniach NIHO. Vzhľadom na charakter ochorenia, líniu liečby a počet pacientov nažive v 15. roku časový horizont akceptujeme. V hodnotení agentúry NICE bol akceptovaný časový horizont 10 rokov [49, s. 295].
- **Akceptujeme** aplikovanie limitácie všeobecnou mortalitou do modelu na základe údajov o celej populácii na Slovensku z roku 2022.
- **Akceptujeme** pomer žien vychádzajúci zo štúdie ASCENT.

### 5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Údaje o účinnosti a bezpečnosti SG v porovnaní s TPC pochádzajú z klinickej štúdie ASCENT pre populáciu ITT. DR v rámci výzvy na opravu č. 1 aplikoval do FEM výsledky z DCO 25.2.2021 pre OS a výsledky z DCO 11.3.2020 pre PFS. Údaje o bezpečnosti vstupujúce do FEM sú reprezentované TRAEs s frekvenciou  $\geq 3\%$  aspoň v jednom z ramien.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Použité údaje pre PFS **akceptujeme**, nakoľko sú k dispozícii novšie údaje, ktoré nie sú zohľadnené v modeli. Vo výzve na opravu č. 1 bol DR požiadaný o aplikovanie najnovších výsledkov zo štúdie ASCENT, čo DR vykonal len pre OS. Model je spojený s neistotou plynúcou z použitia starších dát klinickej štúdie ASCENT pre PFS (DCO 11.3.2020), pričom sú dostupné novšie dáta (DCO 25.2.2021). Použité údaje pre OS **akceptujeme**. Použité údaje o bezpečnosti **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** použité dáta pre ukazovateľ PFS. DR bol vo výzve na opravu č. 1 požiadaný o doplnenie najaktuálnejších dostupných údajov zo štúdie ASCENT a aplikovať ich vo FEM. Pre ukazovateľ PFS DR uvedené údaje nedoplnil napriek tomu, že uvedené údaje boli použité v hodnotení NICE [54]. Použitie najnovších dostupných údajov považujeme za štandard pre čo najpresnejšie zhodnotenie prínosu hodnotenej intervencie, pretože aktuálnejšie (zrelšie) klinické dáta sú zaťažené nižšou mierou neistoty pri modelovaní. Použitie starších dát pre ukazovateľ PFS akceptujeme s neistotou, nakoľko aj staršie dáta (DCO 11.3.2020) boli už pomerne zrelé, nedošlo k zásadným klinickým rozdielom medzi staršími a novšími dátami (pozri kapitolu 4.2.3) a vzhľadom na výsledné HR možno hovoriť o použití starších dát ako o konzervatívnom nastavení. Súčasne porovnanie jednotlivých kriviek v jednotlivých bodoch, ktoré prezentuje tabuľka nižšie (Tabuľka 12), nevykazuje zásadnejšie rozdiely. Údaje o PFS použité vo FEM akceptujeme, ich použitie však predstavuje zdroj neistoty.
- **Akceptujeme** použité dáta pre ukazovateľ OS. DR vo výzve na opravu č. 1 aplikoval novšie dostupné dáta pre ukazovateľ OS (DCO 25.2.2021). Rovnaké dáta boli použité aj v hodnotení NICE [54]. Použitie najnovších dostupných údajov považujeme za štandard pre čo najpresnejšie zhodnotenie prínosu hodnotenej intervencie, pretože aktuálnejšie (zrelšie) klinické dáta sú zaťažené nižšou mierou neistoty pri modelovaní. DR v odpovedi na výzvu na opravu č. 1 uviedol, „že aktualizované odčítanie celkového prežívania prinieslo zlepšenie ukazovateľa účinnosti lieku Trodelvy a to zlepšením mediánu OS (12,1 vs 6,7 mesiaca; HR: 0,48;  $P < 0,0001$ ).“ Uvedené sa nezhoduje s publikovanými údajmi pre ITT populáciu (11,8 vs 6,9 mesiaca; HR: 0,514;  $P < 0,0001$ ) [45, 49, 54] ani s údajmi vo FEM. Ako ukazuje aj porovnanie KM dát z FEM pred výzvou na opravu č. 1 a po nej na obrázku nižšie (Obrázok 10), ku zmene mediánu OS nedošlo. Preto vyššie uvedené tvrdenie DR o zlepšení mediánu OS považujeme za nesprávne. Údaje o OS použité vo FEM akceptujeme.
- Evidujeme menšie rozdiely medzi frekvenciou TRAEs uvedenou vo FEM a dostupnou z publikovaných údajov [45]. Nahradenie údajov v modeli verejnými údajmi má minimálny dopad na ICUR, nastavenie preto akceptujeme.

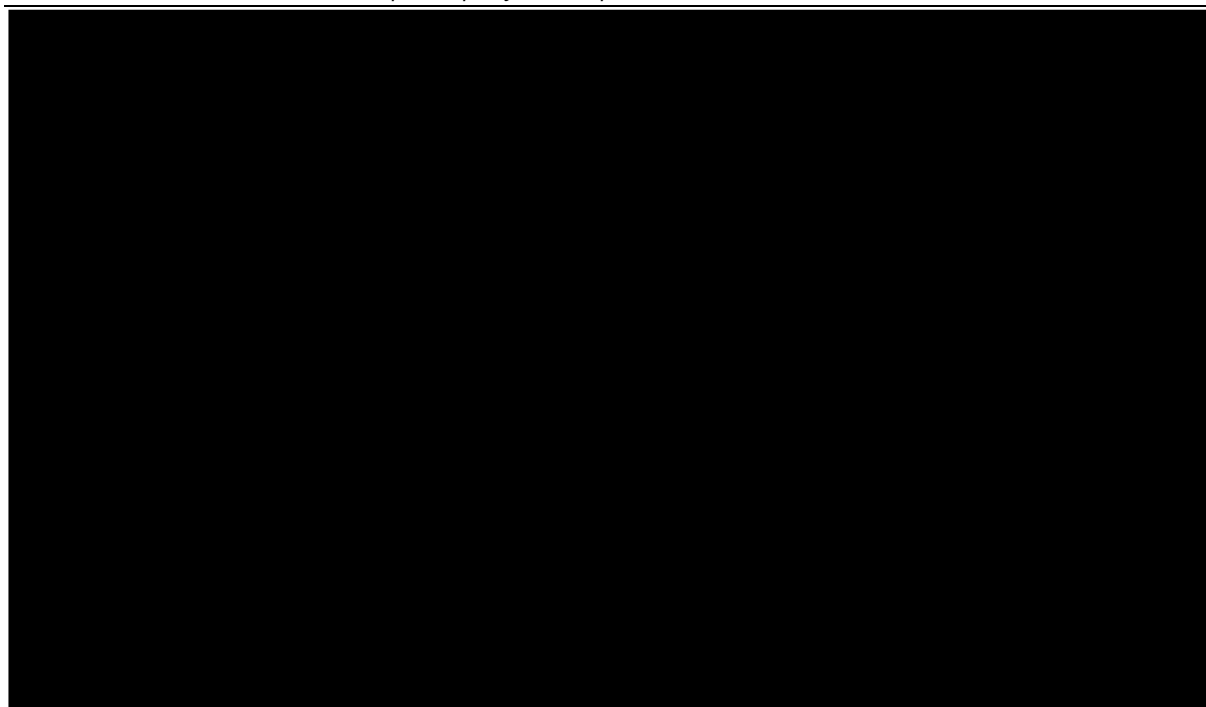
Tabuľka 12: Porovnanie miery PFS zo štúdie ASCENT a FEM v rôznych časových bodoch

čas rameno	6 mesiacov		12 mesiacov		18 mesiacov	
	SG	TPC	SG	TPC	SG	TPC
DCO 11.3.2020	40,6 %*	10,4 %*	15,8 %*	5,7 %*	11,7 %*	-
DCO 25.2.2021	40,7 %*	10,1 %*	16,3 %*	5,3 %*	11,5 %*	-
FEM základný scenár	%	%	%	%	%	-

\*KM dáta sú manuálne prevzaté z grafického zobrazenia kriviek, čo môže ovplyvniť presnosť uvedených hodnôt

Zdroj: [18, 26, 56]

Obrázok 10: Porovnanie KM OS z FEM pred a po výzve na opravu č. 1



Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM dodaných DR

#### 5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

##### Celkové prežívanie

Výsledná krivka OS pre SG aj TPC v základnom scenári bola zostavená kombináciou KM údajov a údajov extrapolovaných pomocou log-logistickej parametrickej funkcie (parametrický chvost). K prechodu z KM údajov na extrapolované údaje dochádza v bode, keď končia KM údaje získané zo štúdie. DR vybral ako najvhodnejšiu parametrickú funkciu log-logistickú na základe Akaikeho informačného kritéria (z angl. Akaike information criterion, AIC) a Bayesiánskeho informačného kritéria (z angl. Bayesian information criterion, BIC), vizuálneho posúdenia a klinickej vierohodnosti. Parametrizácie vychádzajú zo spojeného modelovania pre SG a TPC. Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 13). Grafické znázornenie kriviek pre jednotlivé parametrické funkcie v porovnaní s KM krivkou je zobrazené na obrázkoch nižšie (Obrázok 11, Obrázok 12). Pre výslednú krivku OS pre SG aj TPC je použitá limitácia všeobecnou mortalitou porovnaním miery rizika úmrtia v každom cykle.

##### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Kombináciu použitia KM dát a parametrickeho chvostu **neakceptujeme**. Použitie spojeného modelovania **neakceptujeme**. Výber log-logistickej funkcie **akceptujeme**. Aplikovanie limitácie všeobecnou mortalitou **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** modelovanie OS kombináciou KM dát a parametrickej funkcie. Preferujeme použitie parametrickej funkcie po celú dobu modelovania krivky OS. Použitie kombinácie KM dát a extrapolovaných dát uvedeným spôsobom považujeme za nevhodné v tomto prípade. DR vo FER neuvádza, že k modelovaniu krivky OS pristúpil uvedeným spôsobom. FEM neumožňuje nastavenie iného bodu prechodu z KM dát na parametrickú funkciu ako koniec KM dát. Na konci KM dáta už nie sú dostatočne robustné a naviazanie parametrickej krivky od ich konca spôsobuje klinicky nepravdepodobné modelovanie krivky. Uvedené je zjavné na základe vizuálneho posúdenia krivky, kde dochádza k vytvoreniu skokov a plató a krivka nie je dostatočne plynulá. Modelovanie krivky OS po celý čas parametrickou funkciou bolo použité aj v podaní pre NICE [49, s. 120]. Predložené nastavenie preto **neakceptujeme**, model sme upravili. Zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje navýšenie o 8,3-tisíc eur / QALY.
- **Neakceptujeme** použitie spojeného modelovania kriviek OS. Preferujeme použitie oddeleného modelovania kriviek OS pre SG a TPC. Ak sú k dispozícii K-M dáta z priameho porovnania, NIHO štandardne preferuje

použitie oddeleného modelovania, čo je v súlade s anglickými metodickými odporúčaniami. Oddelené modelovanie v tomto prípade pri hodnotení preferovala aj skupina na preskúvanie dôkazov (z angl. Evidence review group, ERG) v hodnotení agentúry NICE [49, s. 311]. NICE komisia vo finálnom rozhodnutí síce akceptovala použitie spojeného modelovania [57], avšak pre konzistentnosť preferujeme prístup ERG. Predložené nastavenie preto neakceptujeme, model sme upravili, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zníženie o 1,1-tisíc eur / QALY.

- **Akceptujeme** výber log-logistickej funkcie. Podľa hodnôt AIC/BIC pre oddelené modelovanie, ktoré sumarizuje tabuľka nižšie (Tabuľka 14) pripadá do úvahy použitie Weibullovej, log-logistickej, zovšeobecnenej gama a gama funkcie. Grafické znázornenie kriviek pre jednotlivé parametrické funkcie v porovnaní s KM krivkou je zobrazené na obrázkoch nižšie (Obrázok 13, Obrázok 14, Obrázok 15). Výber log-logistickej funkcie je síce štvrtý/tretí najlepší v AIC/BIC v ramene SG, ale prvý najlepší v ramene TPC. Zároveň poskytuje najlepší vizuálny fit v oboch ramenách. Nastavenie akceptujeme.
- **Akceptujeme** spôsob zapracovania limitácie všeobecnou mortalitou celej populácie na Slovensku.

Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre spojené modelovanie SG a TPC

	SG+TPC	
	AIC	BIC
Weibull		
Lognormal		
Loglogistic		
Exponential		
Generalised Gamma		
Gompertz		
Gamma		

Zdroj: [56]

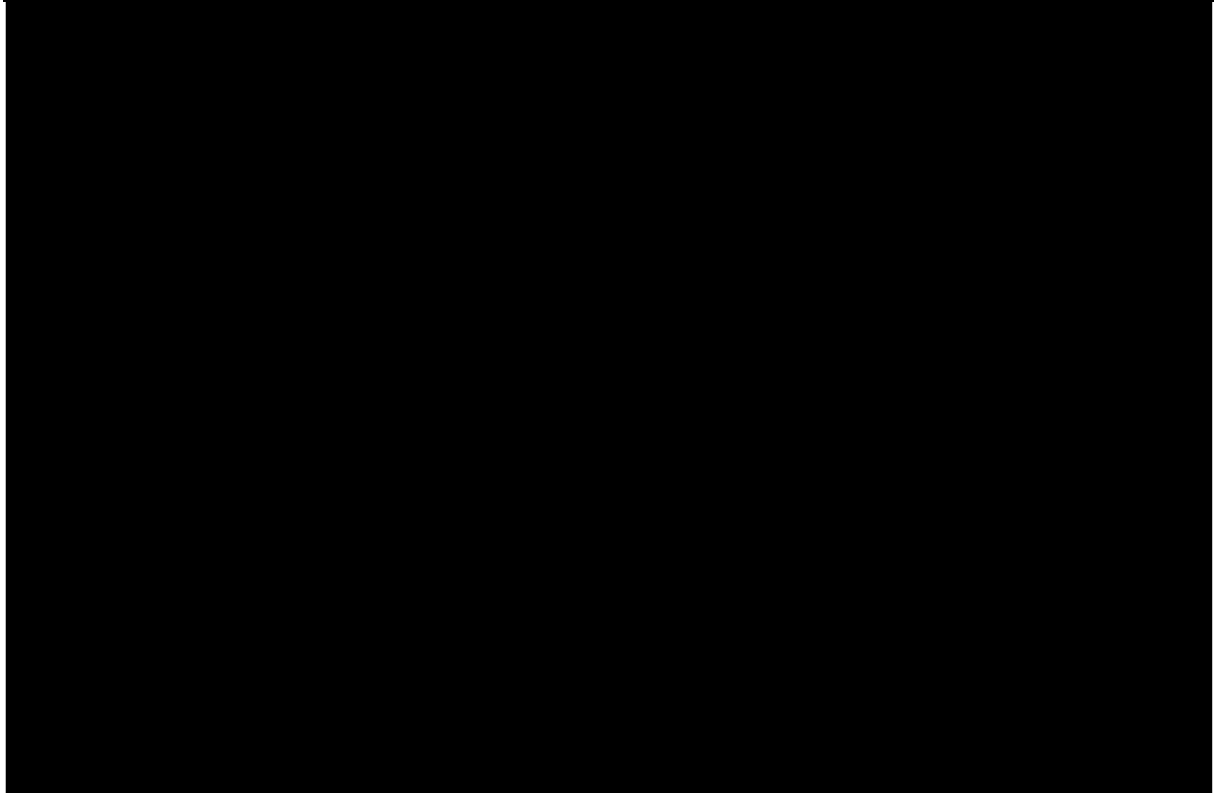
Tabuľka 14: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre oddelené modelovanie SG a TPC

	SG		TPC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull				
Lognormal				
Loglogistic				
Exponential				
Generalised Gamma				
Gompertz				
Gamma				

Zdroj: [56]

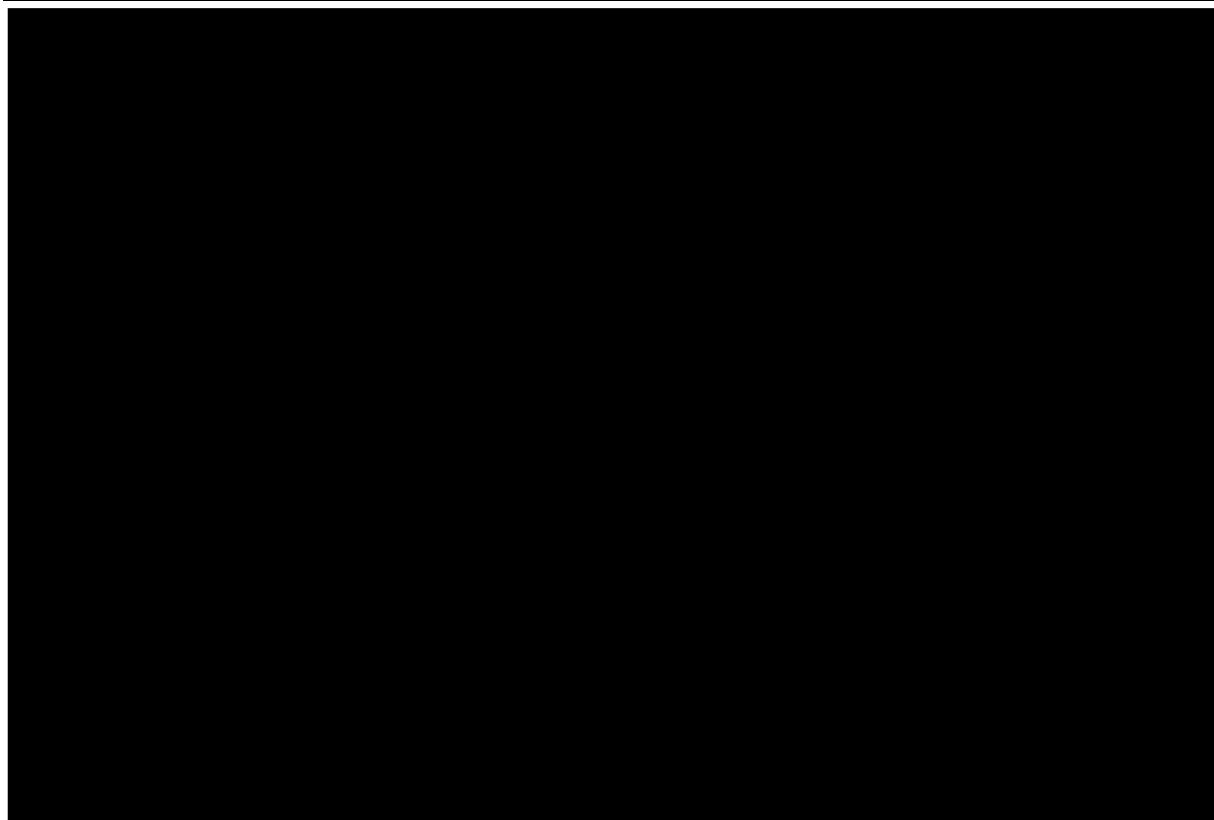


Obrázok 11: Parametrizácie OS podľa spojeného modelovania a KM dáta pre SG



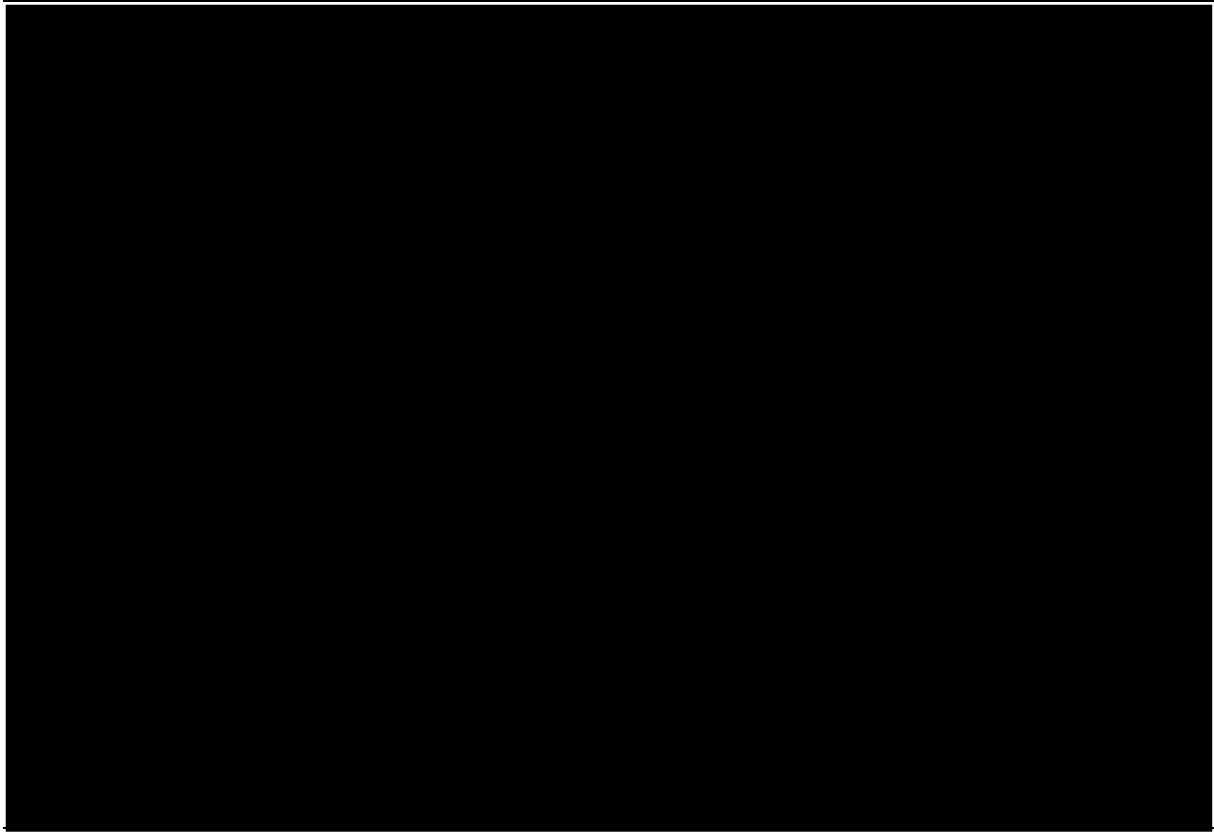
Zdroj: NIHO spracovanie podľa FEM

Obrázok 12: Parametrizácie OS podľa spojeného modelovania a KM dáta pre TPC



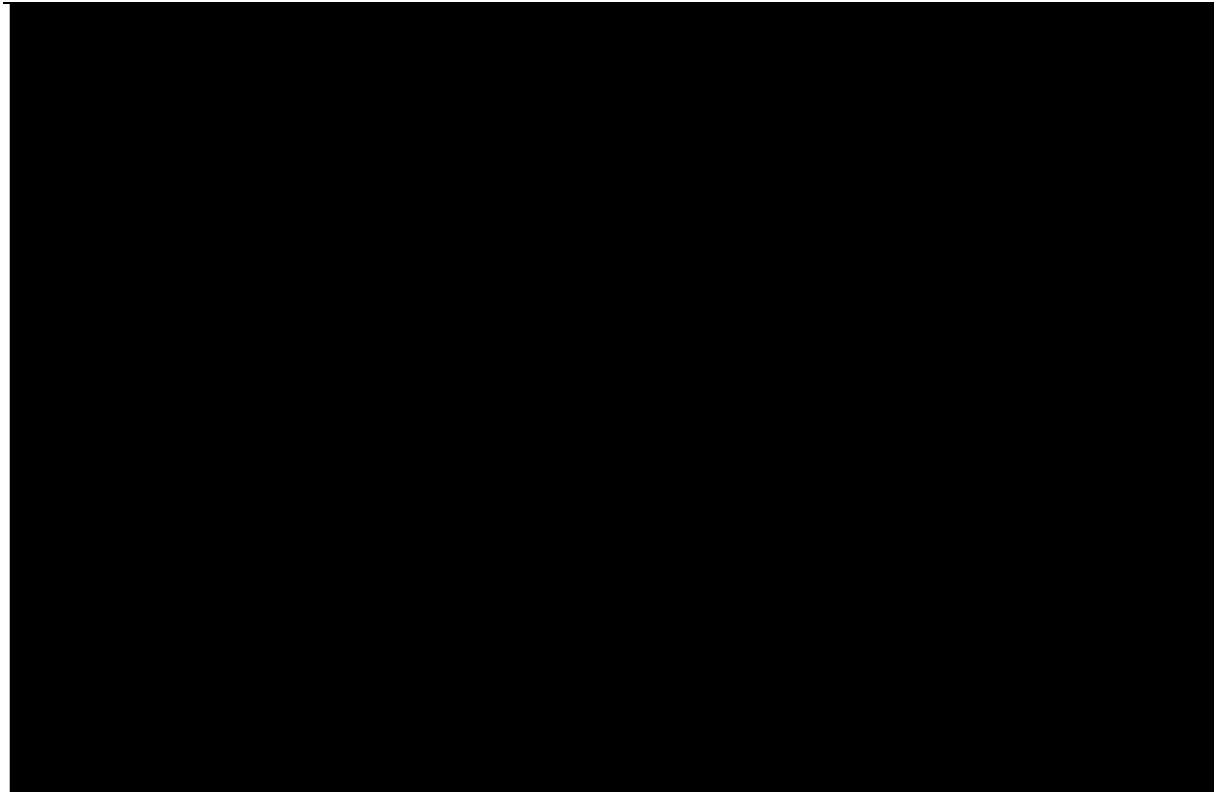
Zdroj: NIHO spracovanie podľa FEM

Obrázok 13: Parametrizácie OS podľa oddeleného modelovania a KM dáta pre SG



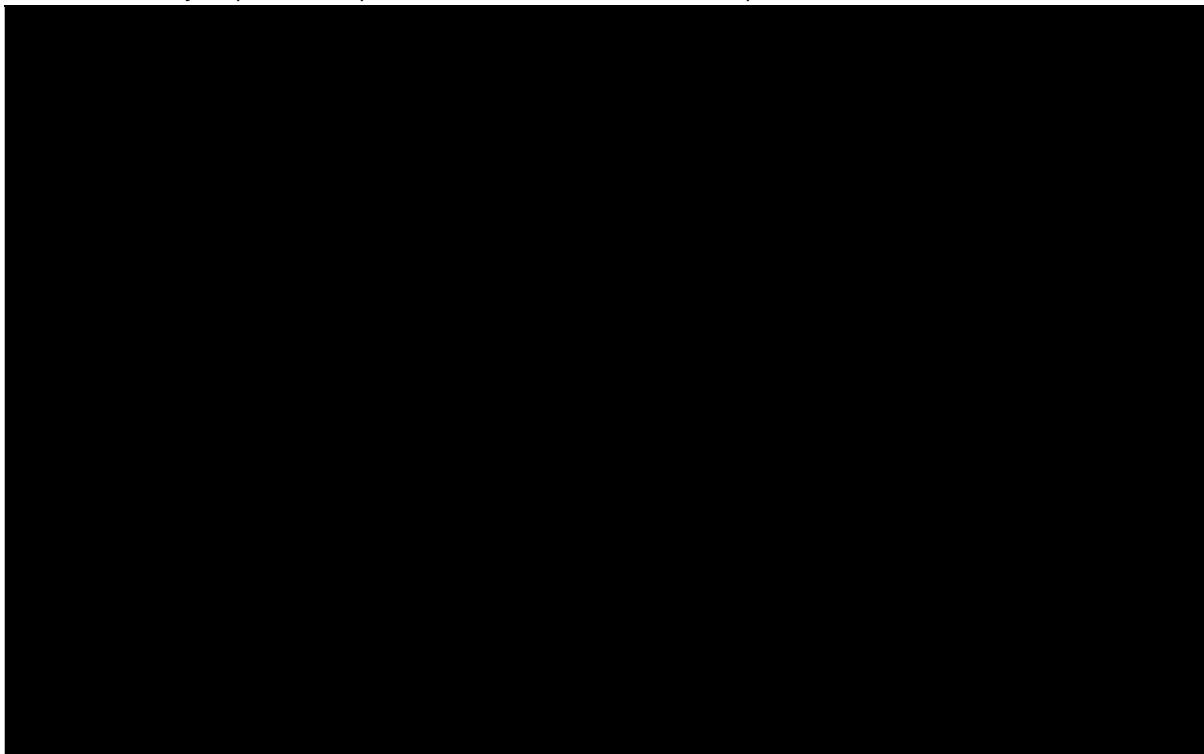
Zdroj: NIHO spracovanie podľa FEM

Obrázok 14: Parametrizácie OS podľa oddeleného modelovania a KM dáta pre TPC



Zdroj: NIHO spracovanie podľa FEM

Obrázok 15: Krivky OS podľa NIHO preferovaného nastavenia a KM dáta pre SG a TPC



Zdroj: NIHO spracovanie podľa FEM

## Prežívanie bez progresie

Výsledná krivka PFS pre SG aj TPC v základnom scenári bola zostavená kombináciou KM údajov a údajov extrapolovaných pomocou log-normálnej parametrickej funkcie (parametrický chvost). K prechodu z KM údajov na extrapolované údaje dochádza v bode, keď končia KM údaje získané zo štúdie. DR vybral ako najvhodnejšiu parametrickú funkciu log-normálnu na základe AIC a BIC, vizuálneho posúdenia a klinickej vierohodnosti. Parametrizácie vychádzajú z oddeleného modelovania pre SG a TPC. Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 15). Grafické znázornenie kriviek pre jednotlivé parametrické funkcie v porovnaní s KM krivkou je zobrazené na obrázkoch nižšie (Obrázok 16, Obrázok 17, Obrázok 18). Pre výslednú krivku PFS pre SG aj TPC je použitá limitácia krivkou OS porovnaním celkového stavu v každom cykle.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Kombináciu použitia KM dát a parametrického chvostu **neakceptujeme**. Použitie oddeleného modelovania **akceptujeme**. Výber log-normálnej funkcie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** modelovanie PFS kombináciou KM dát a parametrickej funkcie. Preferujeme použitie parametrickej funkcie po celú dobu modelovania krivky PFS. Použitie kombinácie KM dát a extrapolovaných dát uvedeným spôsobom považujeme za nevhodné v tomto prípade. DR vo FER neuvádza, že k modelovaniu krivky PFS pristúpil uvedeným spôsobom. FEM neumožňuje nastavenie iného bodu prechodu z KM dát na parametrickú funkciu ako koniec KM dát. Na konci KM dáta už nie sú dostatočne robustné a naviazanie parametrickej krivky od ich konca spôsobuje klinicky nepravdepodobné modelovanie krivky. Uvedené je zjavné na základe vizuálneho posúdenia krivky, kde dochádza k vytvoreniu skokov a plató a krivka nie je dostatočne plynulá. Modelovanie krivky PFS po celý čas parametrickou funkciou bolo použité aj v podaní pre NICE [49, s.120]. Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje navýšenie o 0,8-tisíc eur / QALY.
- **Akceptujeme** použitie oddeleného modelovania kriviek PFS pre SG a TPC, je to v súlade s preferenciami NIHO. Uvedený postup bol akceptovaný aj agentúrou NICE [49, s. 298].

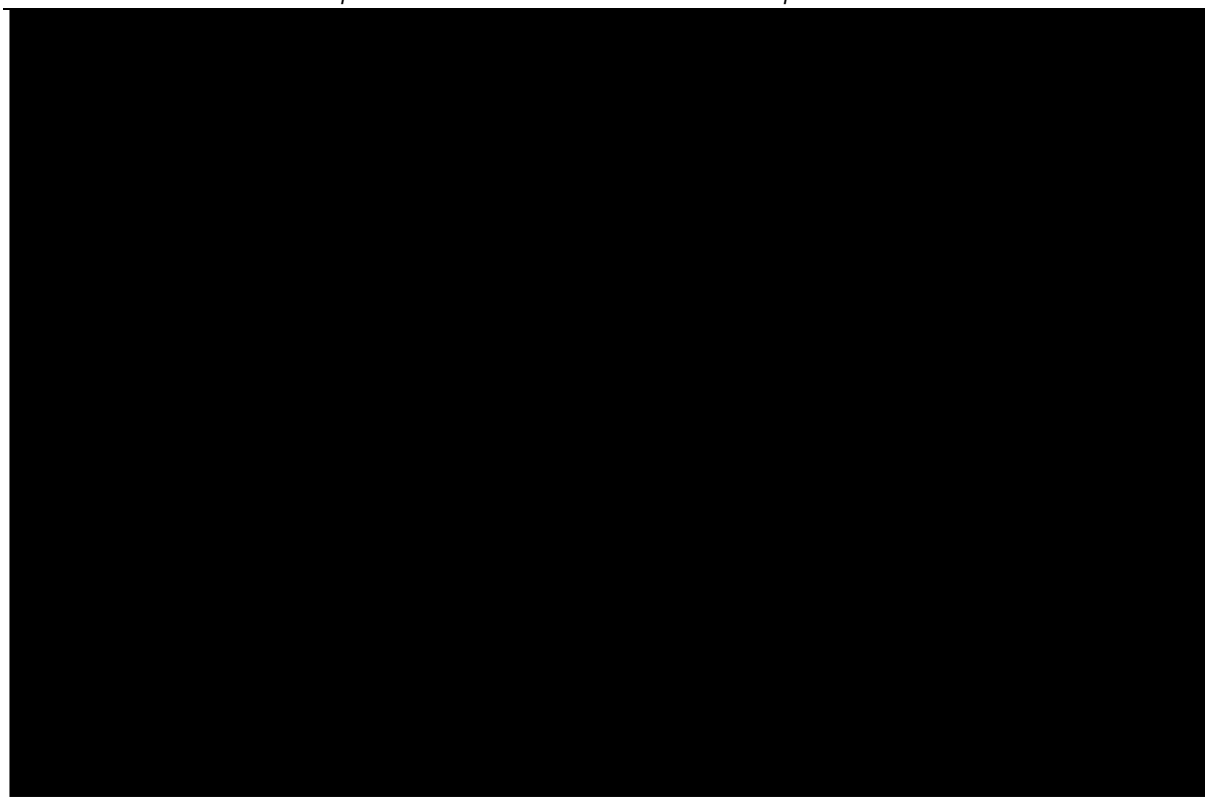
- **Akceptujeme** výber log-normálnej funkcie. Výber log-normálnej funkcie je v súlade s hodnotami AIC/BIC (prvá najlepšia v SG a druhá najlepšia v ramene TPC) a poskytuje najlepší vizuálny fit. Nastavenie akceptujeme.
- **Akceptujeme** spôsob zapracovania limitácie krivkou OS.

Tabuľka 15: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS pre oddelené modelovanie SG a TPC

	SG		TPC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull				
Lognormal				
Loglogistic				
Exponential				
Generalised Gamma				
Gompertz				
Gamma				

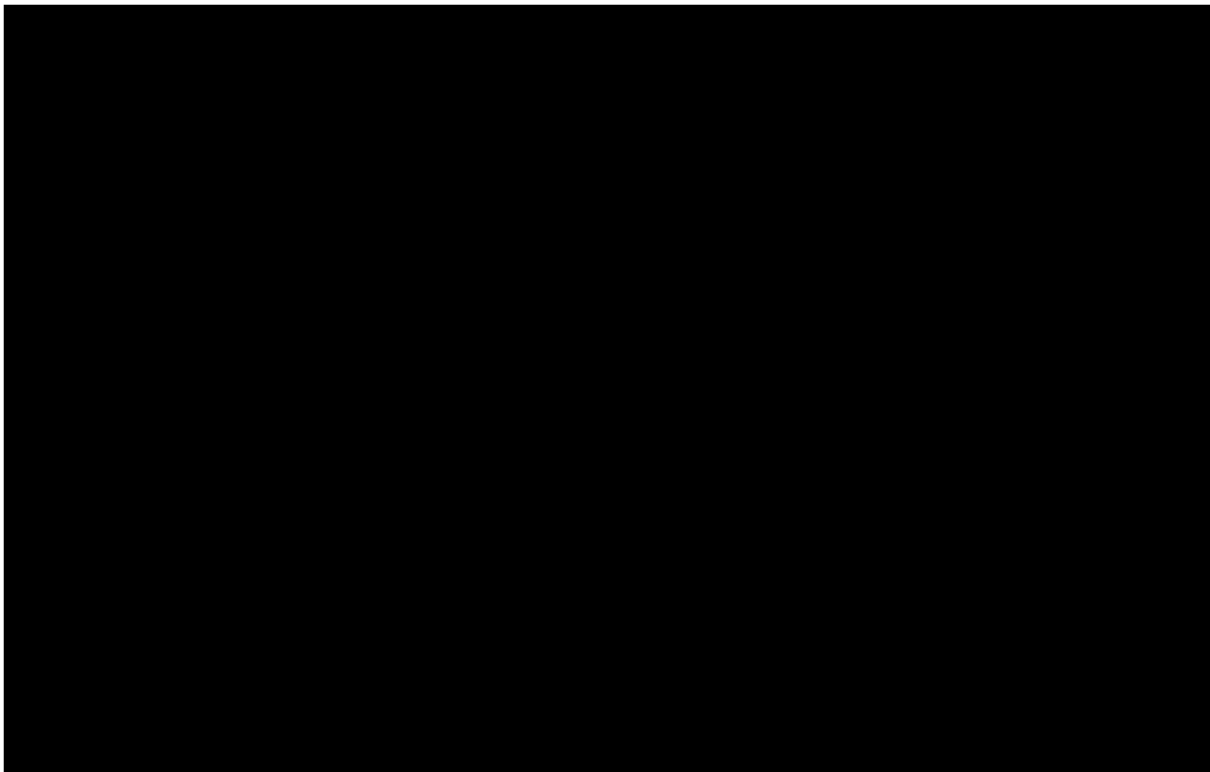
Zdroj: [56]

Obrázok 16: Parametrizácie PFS podľa oddeleného modelovania a KM dáta pre SG



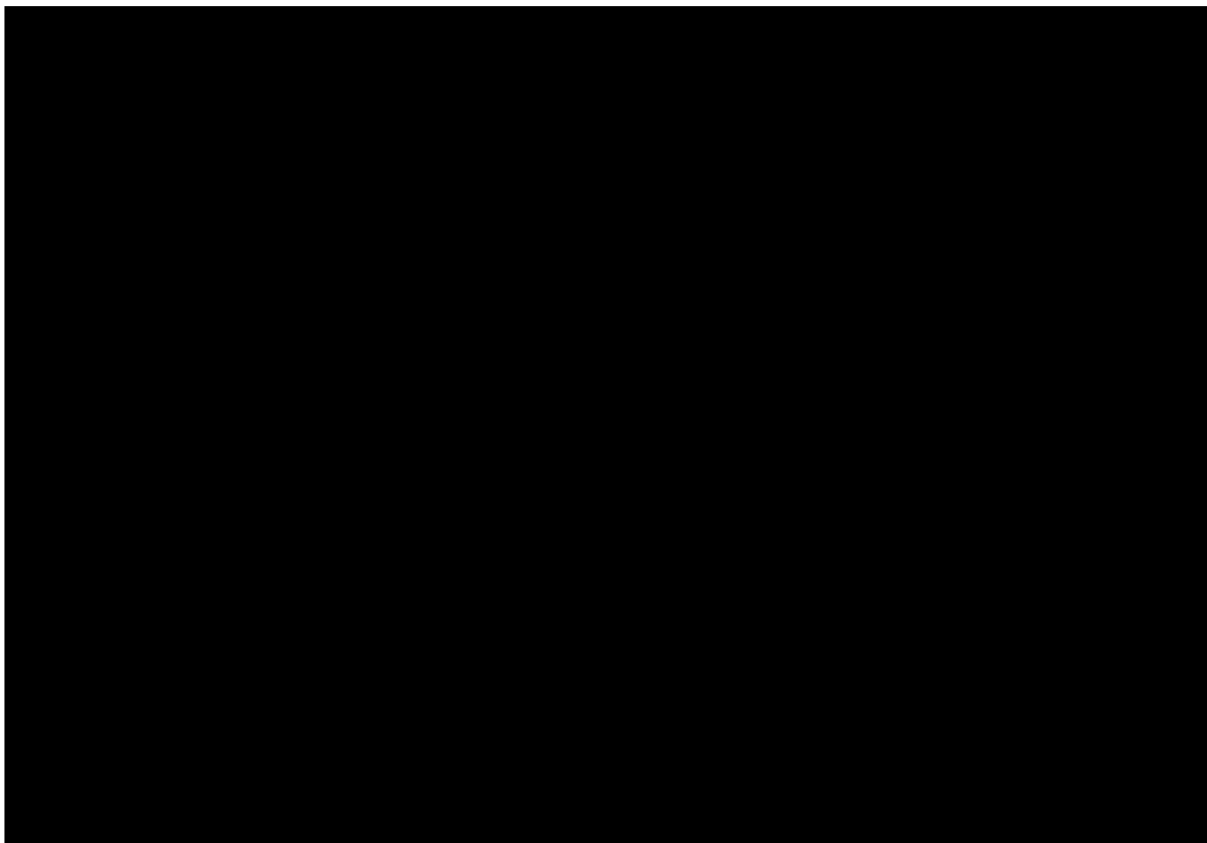
Zdroj: NIHO spracovanie podľa FEM

Obrázok 17: Parametrizácie PFS podľa oddeleného modelovania a KM dáta pre TPC



Zdroj: NIHO spracovanie podľa FEM

Obrázok 18: Krivky PFS podľa NIHO preferovaného nastavenia a KM dáta pre SG a TPC



Zdroj: NIHO spracovanie podľa FEM

## Vyrchание prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos SG v porovnaní s TPC časom nevyprchá.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Nastavenie bez vyrchания prínosu bolo vzhľadom na zrelosť dát akceptované aj v hodnotení NICE [49, s. 311]. NICE považuje potenciálny vplyv vyrchания prínosu na ICUR za nerozoznateľný.

### 5.2.5. Údaje o kvalite života

DR predpokladá rozdielnu kvalitu života v stave pred progresiou podľa liečby a rovnakú kvalitu života u všetkých pacientov v stave po progresii ochorenia. Použité hodnoty sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 16). Údaje o kvalite života pochádzajú zo štúdie ASCENT. Zber údajov bol vykonaný dotazníkom EORTC QLQ-C30, hodnoty boli mapované na EQ-5D-3L (pozn.: v NICE 3L verzia dočasne ostáva preferovaným prístupom z metodických dôvodov) pomocou Longworthovho mapovacieho algoritmu. Zníženie kvality života z dôvodu AEs nebolo použité. Zníženie kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku nebolo použité.

Tabuľka 16: Hodnoty pre kvalitu života použité vo FEM

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
pred progresiou – SG	0,710
pred progresiou – TPC	0,626
po progresii – obe ramená	0,619

Zdroj: [18, 56]

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Veľkosť rozdielu hodnôt v stave pred progresiou pre SG a TPC považujeme za nepravdepodobnú. Vzhľadom na validitu klinickej štúdie ASCENT (otvorený dizajn, chýbajúce výsledky dotazníkov vo väčšej miere pre TPC), ktorú opisujeme podrobnejšie v kapitole 4.4.1 a 4.4.4 považujeme použitie uvedených hodnôt za neisté.
- **Neakceptujeme** použitie rozdielnych hodnôt kvality života v stave pred progresiou, preferujeme použitie rovnakej hodnoty 0,71 pre obe ramená. Evidujeme diskusiu v NICE o tom, že pacienti v ramene SG by mohli mať vyššiu kvalitu života v stave pred progresiou v porovnaní s TPC [57], avšak na základe výsledkov štúdie ASCENT to nepovažujeme za preukázané. Použitie rovnakej hodnoty utility pre obe ramená preferovala ERG [49, s. 329], český SÚKL [58, s. 15] aj Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve (z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies, CADTH) [59, s. 149]. Hodnota 0,71 v stave pred progresiou pre obe ramená je v súlade s preferenciou ERG aj CADTH a použil ju aj DR v reakcii na výzvu SÚKL. Je tiež v približnej zhode s prehľadom literatúry, ktorý predložil DR vo FER [18]. Nastavenie rozdielnych hodnôt pre jednotlivé ramená v stave pred progresiou **neakceptujeme**, model sme upravili na hodnotu 0,71 rovnakú pre obe ramená, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje navýšenie o 2,6-tisíc eur / QALY.
- **Akceptujeme** hodnotu pre stav po progresii vzhľadom na predpoklad rovnakej následnej liečby.
- **Akceptujeme** neaplikovanie zníženia kvality života z dôvodu AEs. Nakoľko hodnoty pre kvalitu života vychádzajú z klinickej štúdie, použitie disutilít z dôvodu AEs by mohlo predstavovať ich dvojité započítanie.
- **Neakceptujeme** chýbajúce zníženie kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku. V súlade s inými hodnoteniami NIHO sme zapracovali do ekonomického modelu zníženie utilít vplyvom veku podľa publikácie Ara a Brazier (2010) [60]. Model sme upravili, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zvýšenie o 0,6-tisíc eur / QALY.

## 5.2.6. Náklady

### Čas do ukončenia liečby

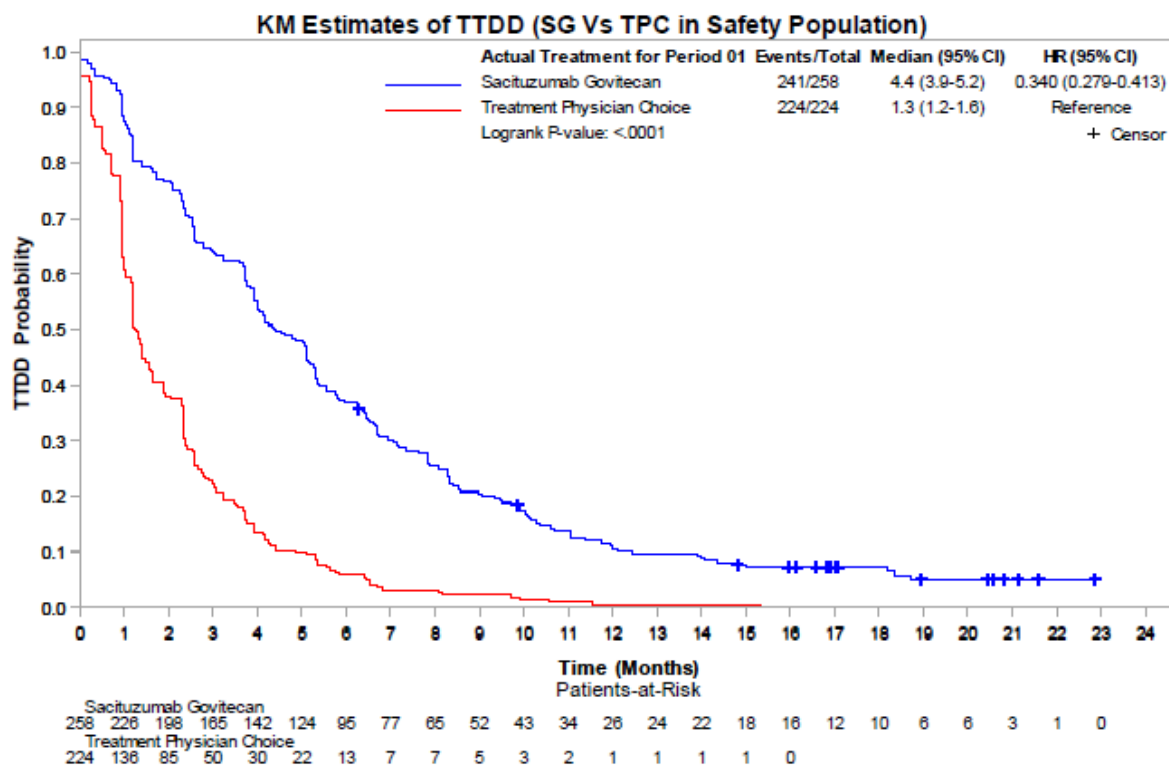
V základnom scenári FEM nevyužíva krivku TTD, ale je predpokladaná liečba do progresie a krivku TTD nahrádza modelovaná krivka PFS. DR vo FER uvedené nastavenie nepopisuje. Napriek tomu vo FEM je možnosť zvoliť použitie TTD krivky. DR vo FER poskytuje opis KM dát TTD. Medián TTD v ramene SG dosiahol 4,4 mesiaca a v ramene TPC 1,3 mesiaca (HR 0,34; CI 0,279-0,413). KM krivky sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 19). DR v odpovedi na výzvu č. 1 uviedol, že použité TTD dáta pochádzajú z novšieho zberu dát štúdie ASCENT z 25.2.2021. DR vo FER opisuje aj parametrizácie TTD kriviek. DR vybral ako najvhodnejšiu parametrickú funkciu exponenciálnu na základe AIC a BIC a vizuálneho posúdenia. Parametrizácie vychádzajú z oddeleného modelovania pre SG a TPC. Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 17). Grafické znázornenie kriviek pre jednotlivé parametrické funkcie v porovnaní s KM krivkou je zobrazené na obrázkoch nižšie (Obrázok 20, Obrázok 21, Obrázok 22).

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Modelovanie TTD ako PFS **neakceptujeme**. Použitie oddeleného modelovania **akceptujeme**. Výber exponenciálnej funkcie **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** nastavenie, kde TTD je zhodné s PFS. Modelovanie krivky TTD totožné s krivkou PFS považujeme za nevhodné, preferujeme modelovanie krivky TTD podľa údajov zo štúdie ASCENT. V súlade s IO a predpokladanou klinickou praxou totiž môže dochádzať aj k skoršiemu ukončeniu liečby, či už z dôvodu AEs, alebo iných dôvodov. Uvedený postup bol aplikovaný aj v podaní pre NICE [49, s. 122]. Preferujeme modelovanie TTD limitované krivkou PFS, nakoľko liečbu je možné v zmysle IO a SPC podávať len do progresie ochorenia. Uvedený postup má limitáciu, nakoľko údaje PFS vo FEM sú staršie (DCO 11.3.2020) ako údaje TTD (DCO 25.2.2021), avšak v tomto prípade to nemá vplyv na ICUR. Preferujeme použitie parametrickej krivky počas celej doby modelovania. Nastavenie modelovania krivky TTD ako krivky PFS **neakceptujeme**, model sme upravili, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zanedbateľne malé zníženie.
- **Akceptujeme** použitie oddeleného modelovania kriviek TTD pre SG a TPC, je v súlade s preferenciami NIHO. Uvedený postup bol akceptovaný aj agentúrou NICE [49, s. 313].
- **Akceptujeme** výber exponenciálnej funkcie. Výber exponenciálnej funkcie je v súlade s hodnotami AIC/BIC a poskytuje tiež najlepší vizuálny fit. Výber exponenciálnej funkcie bol akceptovaný aj agentúrou NICE [49, s. 313]. Nastavenie **akceptujeme**.

Obrázok 19: ASCENT KM krivky pre TTD (DCO 25.2.2021)



Zdroj: [18]

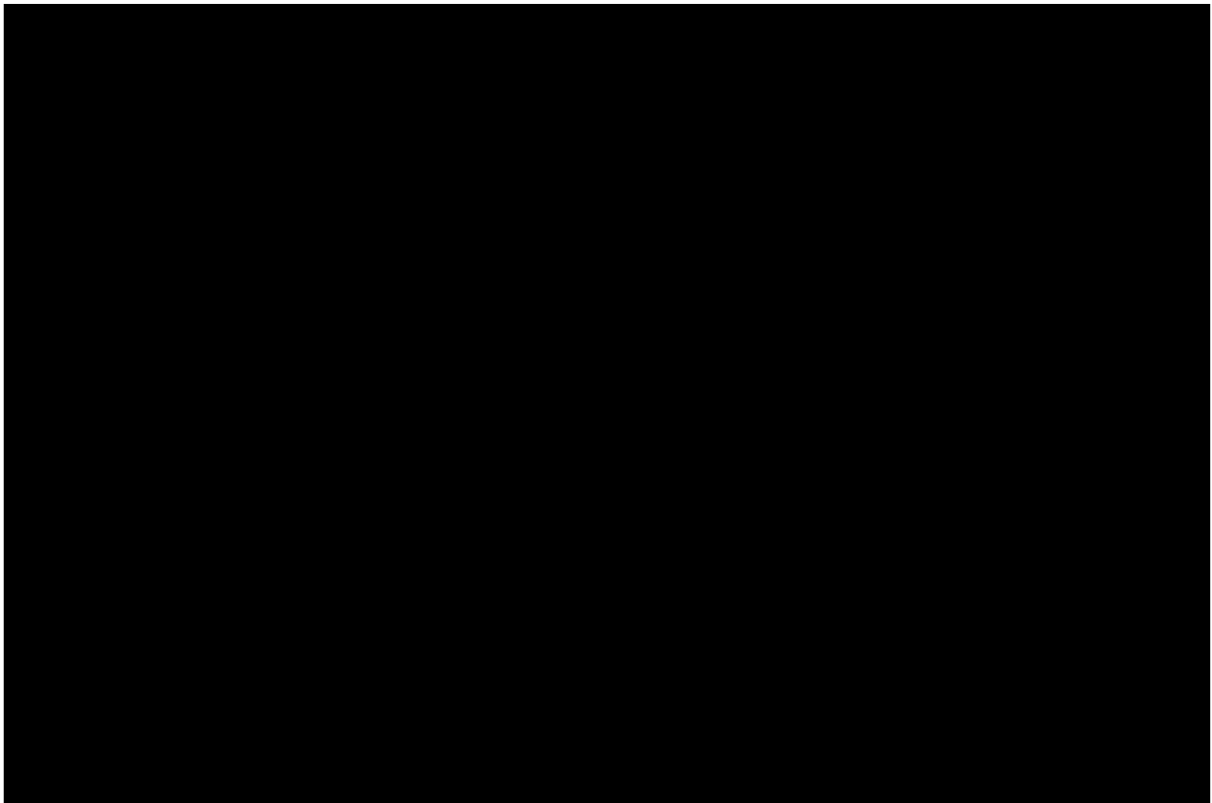
Tabuľka 17: Prehľad AIC a BIC kritérií pre TTD pre oddelené modelovanie SG a TPC

	SG		TPC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull				
Lognormal				
Loglogistic				
Exponential				
Generalised Gamma				
Gompertz				
Gamma				

Zdroj: [56]

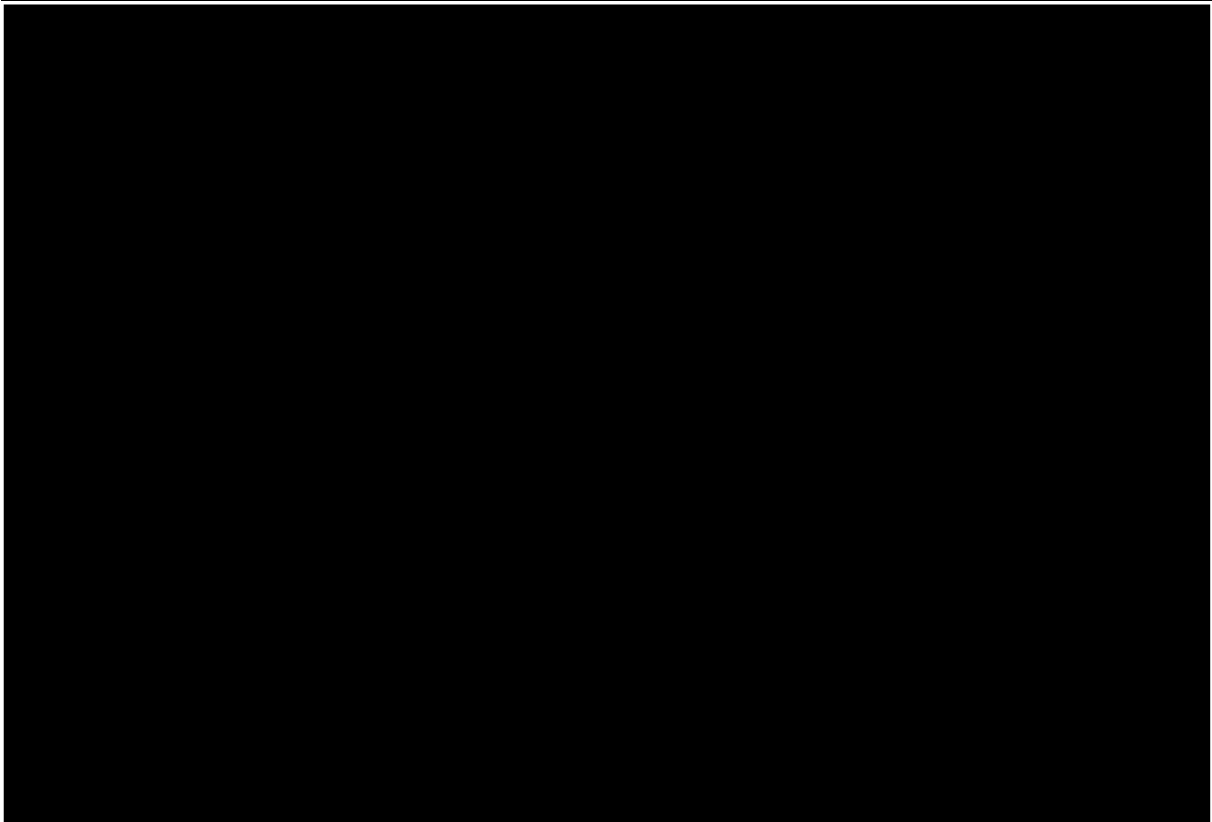


Obrázok 20: Parametrizácie TTD podľa oddeleného modelovania a KM dáta pre SG



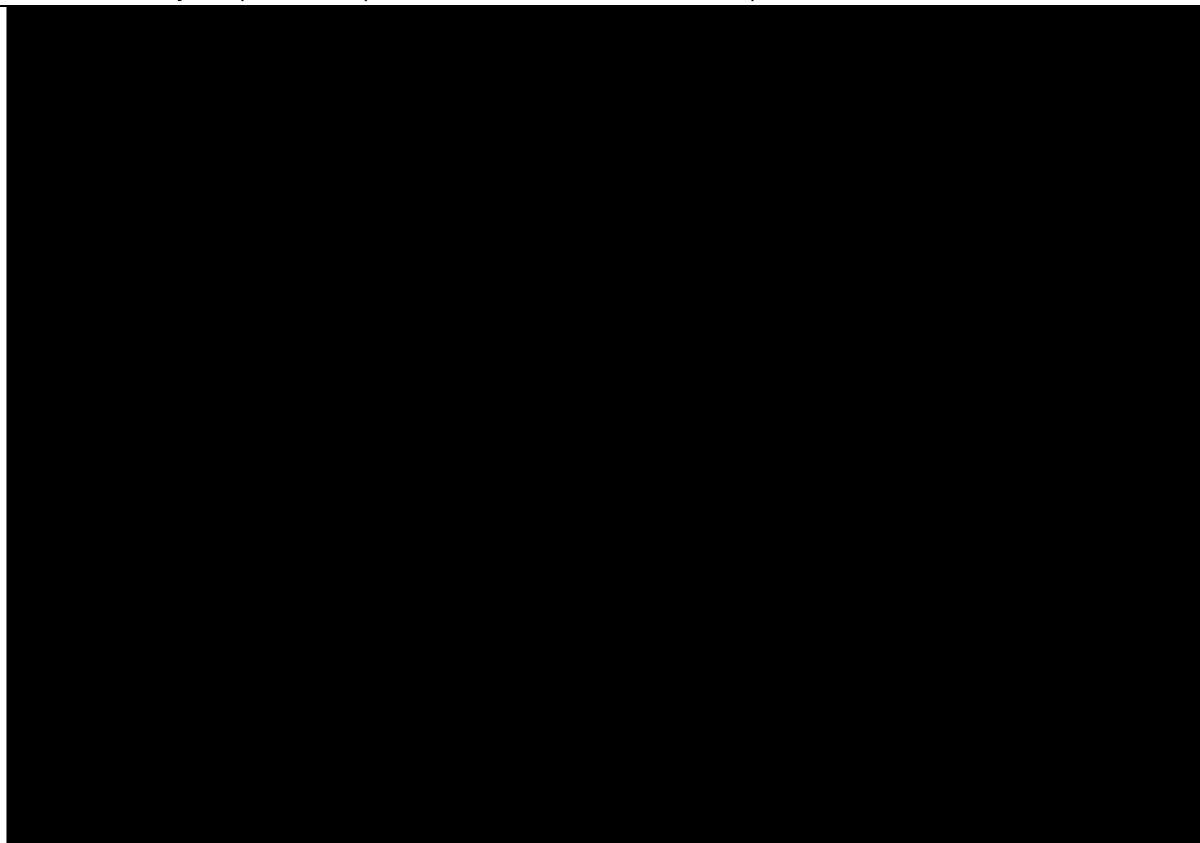
Zdroj: NIHO spracovanie podľa FEM

Obrázok 21: Parametrizácie TTD podľa oddeleného modelovania a KM dáta pre TPC



Zdroj: NIHO spracovanie podľa FEM

Obrázok 22: Krivky TTD podľa NIHO preferovaného nastavenia a KM dáta pre SG a TPC



Zdroj: NIHO spracovanie podľa FEM

### Jednotkové náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa ZKL platného v čase podania žiadosti (od 1.7.2023 do 31.7.2023) a v prípade Trodelvy (SG) podľa návrhu výrobcu. Frekvenciu dávkovania a silu dávky pre SG a TPC prevzal DR zo štúdie ASCENT, pre ostatné lieky čerpal DR z SPC. Pre náklady na TPC DR použil pomerné zastúpenie liečiv ERI (62,1 %), VIN (23,2 %), KAP (14,7 %). DR uplatňuje náklady prepočítané na cyklus v každom týždňovom cykle modelu. DR aplikoval použitie relatívnej intenzity dávky (z angl. relative dose intensity, RDI) pre SG na úrovni 94,2 % a pre TPC 100 %.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Neakceptujeme** náklady podľa ZKL platného od 1.7.2023 do 31.7.2023, náklady na balenia sme upravili podľa ZKL platného v čase publikovania hodnotenia (od 1.12.2023 do 31.12.2023). Rozdiel je však len v úhrade lieku Paclitaxel, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zanedbateľné zvýšenie.
- **Neakceptujeme** použitie dávkovania na základe štúdie ASCENT. Lekár sa v klinickej praxi riadi pri stanovení dávkovania lieku platným SPC. V prípade KAP je nesúlad medzi nastaveným dávkovaním vo FEM (1 125 mg/m<sup>2</sup>) a v SPC (1 250 mg/m<sup>2</sup>) [21]. Nastavenie **neakceptujeme**, dávku KAP sme upravili podľa SPC, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zanedbateľné zníženie.
- **Neakceptujeme** používanie nákladov na TPC podľa pomeru, ktorý uviedol DR. Vzhľadom na uvažovanú terapeutickú zameniteľnosť pre výpočet nákladovej efektívnosti považujeme za potrebné preukázať nákladovú efektívnosť SG voči najlacnejšiemu liečivu, za ktoré považujeme KAP. Pri určení najlacnejšieho liečiva sme uvažovali jednotkové náklady a náklady na podanie liečiva spomedzi liečiv uvažovaných ako nahrádzaná liečba. Náklady v ramene TPC vo výške nákladov KAP boli požadované aj v hodnotení SÚKL [58, s. 15]. Nastavenie pomerných nákladov pre TPC **neakceptujeme**, model sme upravili na 100 % zastúpenie KAP, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zvýšenie o 9,1-tisíc eur / QALY.
- **Neakceptujeme** uplatňovanie nákladov na SG prepočítaným na cyklus v každom týždňovom cykle modelu. Preferujeme použitie nákladov na SG (náklady na liek a náklady na podanie) podľa toho, kedy boli

vynaložené, teda podľa skutočného dávkovania v 1. a 8. deň trojtýždňového cyklu. Uvedený prístup aplikoval aj NICE [49, s. 330; 57]. Nastavenie neakceptujeme, model sme upravili podľa reálneho dávkovania SG, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zvýšenie o 1,4-tisíc eur / QALY.

- **Akceptujeme** použitie RDI 94,2% pre SG na základe údajov zo štúdie ASCENT, nakoľko aj v reálnej terapeutickú praxi bude pravdepodobne dochádzať k zmenám v dávke, neúplným dávkam alebo vynechaným dávkam, i keď nie všetky tieto problémy v dávkovaní musia nevyhnutne viesť k zníženiu nákladov. Napr. pri už pripravenej infúzii, ktorú pacient nedostane celú, náklady už boli vynaložené. Evidujeme námietky ERG k uvedenému nastaveniu [49, s. 332], avšak NICE [57] napokon nastavenie akceptoval. Nastavenie akceptujeme.
- **Neakceptujeme** 100 % RDI pre TPC. Pre komparátor DR RDI nepredpokladá, resp. je nastavená hodnota 100%. Uvedené sa zdá byť nepravdepodobné, pretože problémy s dávkovaním a adherenciou pacientov sa týkajú pravdepodobne rovnako aj TPC. Nastavenie neakceptujeme, hodnotu RDI pre TPC sme nastavili na rovnakú ako pri SG - na 94,2%. Zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zvýšenie o ■■■ eur / QALY.

### Špecifické navrhované podmienky úhrady

DR v modeli obmedzil dĺžku úhrady SG na maximálne ■■■ [18]. Predpokladáme, že to znamená návrh DR pokračovať v liečbe v zmysle navrhovaného IO do progresie/toxicity, pričom náklady na liečbu od ■■■ bude znášať DR. Toto ustanovenie v prípadnej zmluve medzi MZ SR a DR považujeme za veľmi významné. Neaplikovanie tohto nastavenia by predstavovalo zvýšenie ICUR o ■■■ eur / QALY voči základnému scenáru.

DR aplikoval uvedené nastavenie tak, že od ■■■ sú náklady na SG, jeho podanie a súvisiacu liečbu nulové.

#### Stanovisko s adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Predpokladáme, že uvedené ustanovenie bude v zmluve medzi MZ SR a DR uplatnené ako spätná platba za určité množstvo balení lieku Trodelvy. Avšak náklady súvisiace s podaním lieku a náklady na súvisiacu liečbu ZP preplatené nebudú. Nastavenie preto neakceptujeme a upravili sme model tak, aby sa nezapočítavali od ■■■ liečby iba náklady na balenia lieku, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zvýšenie o ■■■ eur / QALY.

### Náklady na následnú liečbu

DR predpokladá rovnaké zastúpenie následnej liečby pre SG aj TPC. Zloženie následnej liečby uvádzame v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 18). Percentuálne podiely jednotlivých liečiv a dĺžka trvania liečby vychádzajú z klinickej štúdie ASCENT. Náklady na následnú liečbu sú aplikované pre v danom cykle sprogredovaných pacientov nárazovo.

Tabuľka 18: Zloženie následnej liečby podľa DR

liečivo	% podiel pacientov	dĺžka liečby v týždňoch
eribulín	12,10	11,16
paklitaxel	9,83	13,97
karboplatina	9,07	12,86
gemcitabín	8,13	15,55
kapecitabín	6,62	10,57
doxorubicín	10,59	8,73
vinorelbín	6,99	9,80
cyklofosfamid	5,10	7,57
bez liečby	31,57	-

Zdroj: [18, 56]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Zloženie následnej liečby považujeme za **akceptovateľné**, i keď spojené s neistotou. V klinickej praxi na Slovensku sú podľa klinickej odborníčky používané aj iné liečivá; nielen PAK, ale aj DOC; nielen KPT, ale aj CPT a iné. Testovali sme alternatívne scenáre zloženia následnej liečby, avšak zmeny mali len zanedbateľný dopad na ICUR. Nastavenie akceptujeme.
- Aplikovanie nákladov v každom cykle nárazovo pre práve sprogredovaných pacientov považujeme za neisté. Alternatívne je možné v modeli nastaviť aplikovanie nákladov na následnú liečbu ako fixnej sumy za týždeň. Alternatívne nastavenie nevedie k odstráneniu neistoty v modelovaní. Nastavenie akceptujeme.

#### **Korekcia na polovicu cyklu**

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch pre SG aj TPC. V základnom nastavení modelu je použitá korekcia na polovicu cyklu (half-cycle correction, HCC) od 0. cyklu ako priemer aktuálneho a predchádzajúceho cyklu.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- HCC je chybné aplikovaná, keďže v nultom cykle priemeruje nultý cyklus s neexistujúcim cyklom pred ním. Tento nultý riadok v HCC vôbec nemá byť prítomný a nadhodnocuje náklady aj prínosy v oboch ramenách.
- Nakoľko je SG podávaný vždy v 1. a 8. deň trojtýždňového cyklu a jeden cyklus v modeli má dĺžku len 1 týždeň, nepovažujeme HCC pre modelovanie nákladov za vhodné, keďže náklady ani prínosy sa v priebehu cyklu v realite nemenia. Aplikovanie HCC pre náklady v tomto prípade predstavuje nereálne zvýšenie nákladov (najmä s ohľadom na chybnú aplikáciu HCC). Zároveň dĺžka cyklu je dostatočne krátka, aby nebolo potrebná HCC. Odstránenie HCC pre náklady preferoval aj NICE [49, s. 329]. Nastavenie **neakceptujeme**, HCC sme v modeli neaplikovali, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zníženie o 0,5-tisíc eur / QALY.

#### **Ostatné náklady**

DR pre určenie nákladov na výkony použil databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva. Pre určenie nákladov na terminálnu starostlivosť vychádzal z údajov Všeobecnej zdravotnej poisťovne. Náklady na liečbu AEs prevzal DR z podania ID 26910 a iných zdrojov.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Nie je vylúčené, že náklady na manažment ochorenia budú v reálnej klinickej praxi aj iné, ako uvádza DR, avšak v postupe DR sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

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

DR predpokladá, že lieky sa plne využijú a zvyšky sa nevyhadzujú. Vo FEM je zapracovaná možnosť zahrnutia odpadu do nákladov len pre i.v. podávané lieky. Na základe predpokladu normálneho rozdelenia hmotnosti naprieč populáciou je vypočítané, pre koľko percent pacientov bude potrebné použitie konkrétneho množstva celých liekoviek.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Neakceptujeme** zdieľanie liekoviek. Nepredpokladáme, že by sa nespotrebovaná časť už nariadeného liečiva podala ďalším pacientom, preto sme využili vo FEM zahrnutie odpadu. Uvedené nastavenie modelu je v súlade s odporúčaniami uvedenými v SPC, v zmysle ktorého je potrebné nariadený roztok v liekovke okamžite použiť na prípravu nariadeného infúzneho roztoku a nepoužitú časť lieku, ktorá zostala v injekčnej liekovke, zlikvidovať. Nastavenie **neakceptujeme**, zahrnutie odpadu sme v modeli aplikovali, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zvýšenie o 6,4-tisíc eur / QALY.
- **Neakceptujeme** normálne rozdelenie hmotnosti naprieč populáciou. Pre rozdelenie pacientov na základe hmotnosti sme aplikovali predpoklad, že hmotnosť sa riadi log-normálnym rozdelením. DR použil pre hmotnosť normálne rozdelenie, na základe literatúry však považujeme za vhodnejšie použitie log-

normálneho rozdelenia [61]. Model sme upravili, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zanedbateľné zníženie.

- V prípade KAP, ktorý je užívaný vo forme tabliet, predpokladáme, že v priemere pacienti pri ukončení liečby zostane polovica nespotrebovaného balenia, pričom pri výdaji bolo uhradené celé balenie z VZP. Z tohto dôvodu sme ku konečným nákladom pripočítali aj náklady na polovicu nespotrebovaného balenia lieku so zohľadnením diskontácie. Model sme upravili, zmena ICUR voči základnému scenáru predstavuje zanedbateľné zníženie.

### **5.2.7. Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie**

#### **Fungovanie modelu**

DR predložil ekonomický model, ktorý je prehľadný, dostatočne variabilný a bezproblémovo funkčný. Pri zmene nastavení sa výsledok prepočíta okamžite. Zmeny v nastaveniach sa na grafoch prejavili väčšinou ihneď, niektoré nastavenia bolo potrebné potvrdiť druhýkrát.

#### **Farmako-ekonomický rozbor**

Nedostatkmi FER sú nedostatočné, niekedy nepresné alebo chýbajúce vysvetlenia. Išlo napríklad o nevysvetlenie, ako je v modeli nastavená krivka TTD, že boli krivky OS a PFS modelované ako spojenie KM dát a parametrickej funkcie. DR vo FER nevysvetlil dostatočne, prečo uvažoval s percentuálnym zastúpením liečiv v TPC podľa štúdie ASCENT. Vo FER boli tiež nezrovnalosti ohľadom nastavenia základných údajov o pacientoch (váha, BSA, priemerný počiatkový vek).

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

#### 5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model predložený DR v rámci výzvy na opravu č. 1 s dátami z klinickej štúdie ASCENT pre ukazovateľ OS z DCO 25.2.2021 a pre ukazovateľ PFS z DCO 11.3.2020. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 19). SG dosahuje v základnom scenári v porovnaní s TPC ICUR vo výške ■ eur / QALY.

Poznámka k prahovej hodnote: DR vo FER vypočítava prahovú hodnotu z iných dát ako NIHO, preto mu vychádza iná prahová hodnota (59 940 eur / QALY; NIHO používa 60 566 eur / QALY). Vzhľadom na to, že momentálne ide len o odhady v zdrojoch aj od DR, aj od NIHO, NIHO prehodnotí správnosť zdroja na výpočet prahovej hodnoty, keď budú v zdrojoch dostupné finálne výsledky.

Tabuľka 19: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	SG	TPC
Roky života (nediskontované)	■	■
<b>QALY</b>		
pred progresiou	■	■
po progresii	■	■
<b>spolu</b>	■	■
<b>Náklady</b>		
lieky	■	■
podanie liekov	■	■
súvisiaca liečba	■	■
následná liečba	■	■
manažment ochorenia	■	■
monitoring	■	■
náklady na AEs	■	■
<b>náklady spolu</b>	■	■
<b>SG vs. TPC</b>		
Inkrementálne QALY	■	
Inkrementálne náklady	■	
<b>ICUR v eur / QALY</b>	■	
Prahová hodnota - násobok *		3
Prahová hodnota - v eur /QALY *		60 566

\* doplnené NIHO podľa Zákona 363/2011 Z.z. a vyhlášky MZ č. 298/2022 Z.z., prahová hodnota je predpokladaná pre rok 2024, v čase publikovania hodnotenia nebola presná hodnota HDP na obyvateľa za rok 2022 ešte k dispozícii.

Zdroj: NIHO spracovanie podľa FEM

### 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:

- Telesnú hmotnosť sme nastavili podľa štúdie ASCENT na 54 kg.
- Parametrizácie krivky OS vychádzajú z oddeleného modelovania SG a TPC.
- Krivka OS je modelovaná po celý čas parametrickou funkciou.
- Krivka PFS je modelovaná po celý čas parametrickou funkciou.
- Kvalitu života pre pacientov liečených TPC v stave pred progresiou sme nastavili na rovnajú hodnotu ako pre pacientov liečených SG v stave pred progresiou.
- Aplikovali sme zníženie kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku.
- Krivka TTD je modelovaná po celý čas parametrickou funkciou na základe TTD KM dát zo štúdie a je limitovaná modelovanou krivkou PFS.
- Pre jednotkové náklady na lieky sme použili ZKL platný v čase publikovania hodnotenia (12/2023).
- Upravili sme silu dávky KAP na 1 250 mg/m<sup>2</sup>.
- Pre modelovanie nákladov TPC sme aplikovali 100 % zastúpenie KAP.
- Aplikovali sme náklady na SG len v prvý a druhý týždeň trojtýždňového liečebného cyklu.
- Relatívnu intenzitu dávky 94,2 % sme aplikovali aj na TPC.
- Zrušili sme aplikovanie korekcie na polovicu cyklu.
- Zahrnuli sme náklady na odpad pre SG (nezdieľanie infúzie).
- Pre rozdelenie pacientov podľa hmotnosti sme aplikovali log-normálnu distribúciu.
- Zahrnuli sme náklady na odpad pre TPC ako polovicu balenia KAP.
- Navrhované špecifické podmienky úhrady sme aplikovali len na náklady za balenia SG.

### 5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 20), SG dosahuje ICUR voči TPC na úrovni **73 376 eur / QALY**, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade, pričom prahová hodnota je 60 566 eur / QALY. Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška úhrady ZP (ÚZP) za jedno balenie lieku Trodelvy v liečbe dospelých pacientov s pokročilým TNBC, ktorí podstúpili dve alebo viac systémových terapií maximálne vo výške **■ €**, čo znamená zľavu **■ %** oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 1 107,94 €. Výsledok NIHO je spojený s neistotou, ktorú diskutujeme v časti 5.4.

Tabuľka 20: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa nastavení NIHO

Výsledky	SG	TPC
Roky života (nediskontované)	■	■
<b>QALY</b>		
pred progresiou	■	■
po progresii	■	■
<b>spolu</b>	■	■
<b>Náklady</b>		
lieky	■	■
podanie liekov	■	■
súvisiaca liečba	■	■
následná liečba	■	■
manažment ochorenia	■	■
monitoring	■	■
náklady na AEs	■	■
<b>náklady spolu</b>	■	■
<b>SG vs. TPC</b>		
Inkrementálne QALY	■	
Inkrementálne náklady	■	
<b>ICUR v eur/QALY</b>	<b>73 376,15</b>	
Prahová hodnota - násobok *	3	
Prahová hodnota - v eur / QALY *	60 566	

\* doplnené NIHO podľa Zákona 363/2011 Z.z. a vyhlášky MZ č. 298/2022 Z.z., prahová hodnota je predpokladaná pre rok 2024, v čase publikovania hodnotenia nebola presná hodnota HDP na obyvateľa za rok 2022 ešte k dispozícii.

Zdroj: NIHO spracovanie podľa FEM



## 5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritéria 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 21: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

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

- Použitie zloženého komparátora TPC pozostávajúceho z viacerých liečiv neumožňuje porovnanie prínosov SG voči jednotlivým liečivám samostatne, čo by sme štandardne preferovali. Akceptovanie terapeutickú zameniteľnosti a teda porovnateľnej účinnosti jednotlivých liečiv je neisté, nakoľko klinické údaje naznačujú možnú rozdielnú účinnosť týchto liečiv (viac v kapitole 4.4.1).
- Modelované zastúpenie liečiv pre komparátor TPC zo štúdie ASCENT je rozdielne ako v slovenskej klinickej praxi.
- Údaje o kvalite života mohli byť skreslené z dôvodu chýbajúcich informácií od pacientov zo sledovania vo väčšej miere v ramene TPC ako v ramene SG a v dôsledku otvoreného dizajnu štúdie ASCENT.
- Informácie o následnej liečbe, jej zložení a dĺžke trvania pochádzajú z klinickej štúdie ASCENT a nemusia dostatočne opisovať klinickú prax na Slovensku. Podobne nemusia vystihovať klinickú prax na Slovensku aj uvažované náklady na manažment ochorenia a sledovanie pacientov počas liečby a po nej.

## 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. Záver o dopade na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Trodelvy v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. eur, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■ mil. eur. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z nedostatočne podloženého odhadu počtu pacientov.

### 6.2. Základný scenár predložený DR

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

Počet pacientov vstupujúci do analýzy dopadu na rozpočet vychádza z predikcie incidencie NCZI pre roky 2023-2028. Ďalšie uplatnené kritériá DR predikuje na základe výsledkov prieskumu v ambulanciách na Slovensku (dodaný v e-mailovej komunikácii v režime obchodného tajomstva, viac v časti 9.5). Výsledný prepočet podľa DR uvádzame v tabuľke (Tabuľka 22). Z pacientov, ktorí podstúpia adjuvantnú alebo neoadjuvantnú liečbu (podmienka liečby taxánmi v IO), 19,7 % relabuje do 12 mesiacov, a preto po prvej línii liečby pre lokálne pokročilý TNBC alebo mTNBC sú indikovaní na SG v druhej línii. Ďalších 29,9 % pacientov relabuje po 12 mesiacoch a sú indikovaní na SG po dvoch líniiach liečby pre lokálne pokročilý TNBC alebo mTNBC. Zo súčtu týchto pacientov DR vypočítava vhodných pacientov na základe „kvalifikovaného odhadu“ a následne používa penetráciu trhu 98 %. V poslednom kroku prepočítava počet pacientov na základe dostupnosti SG v danom roku (týka sa roku, v ktorom by mal byť SG kategorizovaný – DR predpokladá dostupnosť po 8 mesiacov, a preto počíta s 2/3 pacientov).

DR neuvažuje prevalentných pacientov.

DR nezahrnul do výpočtu podmienku v IO týkajúcu sa výkonnostného stavu ECOG 0-1.

Model dopadu na rozpočet obsahuje výpočet nákladov na lieky, administráciu liekov, nežiaduce udalosti, monitoring ochorenia a zdravotnú starostlivosť, následnú liečbu a náklady spojené s úmrtím. Všetky náklady sú prepočítané na jeden mesiac a jedného pacienta (s výnimkou nákladov spojených s úmrtím).

DR nemodeluje dĺžku liečby SG na základe TTD krivky, ale uvažuje pre všetkých pacientov v danom ramene rovnakú dĺžku liečby danú mediánom PFS z modelu nákladovej efektívnosti (na základe predpokladu, že liečba sa preruší v momente progresie) a rovnakú dĺžku následnej liečby danú ako rozdiel mediánu OS a mediánu PFS.

Tabuľka 22: Odhad počtu vhodných pacientov na liečbu liekom Trodelvy podľa DR

	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Počet pacientok novodiagnostikovaných s karcinómom prsníka v danom roku	3632	3677	3720	3764	3797	3816	3838	3861
Počet pacientov s TNBC dg na Slovensku (12,2%)	442	447	453	458	462	464	467	470
Počet pacientov s TNBC liečených systémovou liečbou v adjuvancii, alebo neoadjuvancii (78,1%)	345	349	354	358	361	362	365	367
Počet pacientov s relapsom do 12 mesiacov (19,7%)	68	68	69	70	71	71	71	72
Počet pacientov v 1. línii liečby pre aTNBC/mTNBC relabovaných v tom istom roku (95%)	65	64	65	66	67	67	67	68
Počet pacientov v 1. línii liečby pre aTNBC/mTNBC relabovaných z predchádzajúceho roku (29,9 %)		103	104	106	107	108	108	109
Spolu v 1. línii		167	169	172	174	175	175	177
Počet pacientov liečených v 2. línii pre aTNBC/mTNBC (88,9 %)		149	149	151	153	155	155	155
Vhodných na liečbu SG po 1. a 2.línii (kvalifikovaný odhad potvrdený prepočtom z prevalencie, viď analýza vplyvu na rozpočet)			88	88	89	90	90	90
Vhodných na liečbu SG (98%)				86	87	88	88	88
Počet mesiacov s dostupnosťou SG				8	12	12	12	12
<b>Na liečbu SG na podklade ZKL</b>				<b>57</b>	<b>87</b>	<b>88</b>	<b>88</b>	<b>88</b>

Zdroj: [18]

## 6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 23, Tabuľka 24). Uvádzame iba priame náklady na lieky.

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov	57	87	87	87	87
Náklady na SG pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■	■	■
<b>Čistý dopad pri požadovanej úhrade</b>	■	■	■	■	■

\*očakávané zaradenie do ZKL k 1.5.2024

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

Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov
Počet pacientov	85	87	87
Náklady na SG pri požadovanej úhrade	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■

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

### 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

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

**Neakceptujeme** predložený model dopadu na rozpočet. Model obsahoval aspekty, ktoré preferujeme nezahŕňať (nepriame náklady). Naopak, neobsahoval nami preferovaný spôsob ukončenia liečby SG vychádzajúci z TTD krivky zo štúdie. Pre potreby výpočtu dopadu na rozpočet sme preto vytvorili vlastný model.

Počet pacientov na liečbe modelujeme po mesiacoch pomocou TTD krivky prevzatej z modelu nákladovej efektívnosti.

#### Akceptujeme:

- predpoklady o počte novo diagnostikovaných pacientov s BC,
- o podiele pacientov s TNBC,
- o podiele pacientov s relapsom do 12 mesiacoch a
- v 1. a 2. línii po relapse do 12 mesiacov,
- o podiele pacientov v 1. a 2. línii po relapse po 12 mesiacoch,
- predpokladaný vstup na trh v 05/2024 a
- dvojtretinový počet nasadených pacientov v prvom roku.

**Akceptujeme** s miernou neistotou zloženie komparátora. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Zloženie TPC v modeli analýzy dopadu na rozpočet (z angl. Budget impact analysis, BIA) vychádza z prieskumu trhu, ktorý nemáme k dispozícii. Uvádzame ho v tabuľke nižšie (Tabuľka 25). Toto zloženie sa líši od údajov použitých v modeli nákladovej efektívnosti (zo štúdie ASCENT), ale vzhľadom na to, že lepšie popisuje slovenskú prax, akceptujeme to.
- DR v emailovej komunikácii dodal zatiaľ nezverejnený prieskum (viac v časti 9.5), ktorý obsahoval aj údaje o zložení liečby v jednotlivých líniiach na Slovensku. Nie sú dostupné údaje o metodike zberu a spracovania týchto údajov a súčty podielov liečiv v jednotlivých líniiach nie sú rovné 100%, čo vedie k pochybnostiam o ich hodnovernosti.
- Rozdiely v zložení komparátora nie sú také veľké, aby mali významný dopad na celkový výsledok analýzy dopadu na rozpočet.
- V dopade na rozpočet podľa NIHO sme použili rovnaké zloženie nahrádzanej liečby ako v modeli BIA predloženom DR.

Tabuľka 25: Zloženie komparátora z modelu BIA

Liečba	Zastúpenie
Eribulín	■
Kapecitabín	■
Vinorelbín	■
Gemcitabín	■
Karboplatina	■
Paclitaxel	■
Kombinovaná chemoterapia	■

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

**Neakceptujeme** nezpracovanie výkonnostného stavu podľa ECOG do odhadu populácie. DR v IO obmedzuje populáciu vzhľadom na výkonnostný stav podľa ECOG, a to na stupeň 0 alebo 1, avšak toto obmedzenie nezpracoval do odhadu populácie. Keďže ide o liečbu vo vyšších líniiach a zároveň predmetné ochorenie má krátke prežívanie, je dosť možné, že značná časť pacientov bude mať iné ECOG skóre ako 0-1 (požadované v IO). NIHO klinický odborník odhadol, že 50 % z vhodných pacientov bude mať ECOG skóre 0-1 a tento odhad NIHO uplatňuje v odhade vhodnej populácie pre SG. Tento odhad je spojený s významnou neistotou.

**Neakceptujeme** nezahrnutie prevalentných pacientov. DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť potvrdil, že prevalentných pacientov pre krátkosť mediánu PFS neuvažoval. Avšak podľa FE modelu po jednom roku v ramene

komparátora prežíva stále dosť pacientov (■ %), aby prevalentní pacienti boli zahrnutí aspoň v prvom roku nábehu SG.

V súlade so štandardnou praxou NIHO sme v odhade dopadu na rozpočet podľa NIHO zahrnuli aj prevalentných pacientov. Pri výpočte vhodných prevalentných pacientov sme postupovali nasledovne:

- použili sme údaj z hodnotenia NIHO č. 39/2023 (liek Keytruda na liečbu TNBC) o počte prevalentných pacientov s BC,
- aplikovali sme podiel TNBC 12,2 % z prepočtu uvedeného vo FER (Tabuľka 22),
- aplikovali sme podiel pacientov s lokálne pokročilým TNBC alebo mTNBC ■ % z modelu BIA,
- výpočet vhodných pacientov z 2., 3. a 4+ línie liečby (■ %) sme prevzali z modelu BIA:
  - DR predpokladá ■ % pacientov v druhej línii, z ktorých ■ % je vhodných na SG. Hodnota ■ % je upravená na 19,7 % v súlade s predikciou vo FER podľa IO. Ide o pacientov, ktorí dostanú relaps do 12 mesiacov od (neo)adjuvantnej liečby.
  - DR predpokladá ■ % pacientov v tretej línii, z ktorých ■ % je vhodných na SG.
  - DR predpokladá ■ % pacientov v štvrtej a vyššej línii, z ktorých ■ % je vhodných na SG.
- Keďže ide o ročnú prevalenciu, tú sme rovnomerne rozdelili po mesiacoch v 12 mesačnom období a uplatnili OS z FEM z ramena TPC. Takto upravené 12 mesačné obdobie prežije 93 pacientov.

Výsledný počet vhodných prevalentných pacientov uvádza tabuľka nižšie (Tabuľka 26). Po aplikovaní penetrácie 60 % sme prevalentných pacientov rovnomerne rozdelili do prvých 12 mesiacov po kategorizácii lieku z dôvodu krátko prežívania po progresii u pacientov s TNBC.

Tabuľka 26: Výpočet vhodných pacientov z prevalentných podľa NIHO

Kritériá	Podiel pacientov	Počet pacientov
Prevalencia BC		35121
Podiel pacientov s TNBC	12,20 %	4285
Podiel s lokálne pokročilým TNBC alebo mTNBC	■ %	■
Vhodní na SG (ročná prevalencia)	■ %	■
Vhodní na SG (zohľadnené ročné prežívanie)		93
Penetrácia	60 %	56
Nasadených na 1 mesiac	1/12	4,6
<b>Nasadení v 2024 (5. - 12. mesiac)</b>		<b>37</b>
<b>Nasadení v 2025 (1. - 4. mesiac)</b>		<b>19</b>

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

**Neakceptujeme** kvalifikovaný odhad počtu vhodných pacientov po 1. a 2. línii bez uvedenia percentuálneho podielu. DR pri tomto odhade uvádza „potvrdený prepočtom z prevalence, vid' model“. V modeli však používa podiely a odhady pochádzajúce z podania pre NICE a výrazne odlišné od klinickej praxe na Slovensku a zároveň aj od predikcií vo FER. Napr. počet prevalentných s BC z celkového počtu obyvateľov SR vychádza podľa prepočtu v modeli na cca 7 tisíc, hoci v SR je podľa údajov NCZI okolo 35 tisíc pacientov s BC. Podiel TNBC spomedzi BC je v modeli nastavený na 16 % na rozdiel od tabuľky 4 vo FER, kde DR uvádza 12,2 %. Nie je preto možné overiť hodnovernosť kvalifikovaného odhadu vhodných pacientov na základe výpočtu v modeli, keďže tieto prepočty vychádzajú z iných údajov.

Pre odhad vhodných incidentných pacientov sme použili nasledujúci postup (Tabuľka 27):

- Počet incidentných pacientov predikovaný NCZI po aplikovaní podielu s TNBC (12,2 %) a liečených systémovou liečbou v neo/adjuvancii (78,1 %) sme rozdelili podobne ako DR na dve ramená - pacienti vhodní v 2L a pacienti vhodní v 3L.
- Prvé rameno tvoria pacienti s relapsom do 12 mesiacov po adjuvantnej/neoadjuvantnej liečbe (týchto pacientov je 19,7 %), z ktorých 95 % dostane liečbu v 1. línii a následne 88,9 % z nich liečbu v druhej línii. Všetci pacienti po relapse do 12 mesiacov, ktorí sú v druhej línii, spĺňajú IO.
- Druhé rameno tvoria pacienti po relapse po viac ako 12 mesiacoch. Použili sme podiely z predikcie DR 29,9 % v 1. línii, z nich 88,9 % v druhej línii a 50 % v tretej línii (prevzaté z hodnotenia lieku Trodelvy agentúrou NICE). Týchto pacientov považujeme za vhodných na liečbu SG.

- Zohľadnili sme aj pacientov, ktorí nepodstúpili (neo)adjuvantnú liečbu (21,9 %). Predpokladáme, že všetci takíto pacienti sú liečení v prvej línii. V druhej a v tretej línii uplatňujeme rovnaké percentá ako v prípade druhého ramena s relapsom po 12 mesiacoch.

Nezahrnutie pacientov liečených v ďalších líniiach (štvrtá lúnia a vyššie) považujeme za neistotu prítomnú v postupe DR aj v postupe NIHO. Vzhľadom na chýbajúce dáta považujeme vyčíslenie populácie za vysoko neisté.

Tabuľka 27: Počet pacientov začínajúcich liečbu z incidentných vhodných na liečbu, nastavenie podľa NIHO

Rok		2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Incidencia BC ženy		3720	3764	3797	3816	3838	3861	3881
Incidencia BC muži		29	31	31	32	32	32	32
Incidencia spolu		3749	3795	3828	3848	3870	3893	3913
TNBC	12,20%	457	463	467	469	472	475	477
AT/NAT	78,10%	357	362	365	367	369	371	373
Relaps do 12m po at/nat	19,70%		71	72	72	73	73	73
1L po relapse do 12m	95%		68	68	69	69	69	70
v 2L po relapse do 12m	88,90%		60	61	61	61	62	62
1L po relapse po 12m	29,90%		107	108	109	110	110	111
v 2L po relapse po 12	88,90%		95	96	97	97	98	99
v 3L po relapse po 12m	50%		47	48	48	49	49	49
Bez AT/NAT	21,90%		101	102	103	103	104	105
v 2L	88,90%		90	91	91	92	92	93
v 3L	50%		45	45	46	46	46	46
Indikovaných incidentných			153	154	155	156	157	158
ECOG skóre 0-1	50%		76	77	78	78	78	79
Penetrácia			60%	85%	85%	85%	85%	85%
<b>Nasadení z incidentných</b>			<b>46</b>	<b>66</b>	<b>66</b>	<b>66</b>	<b>67</b>	<b>67</b>

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

**Neakceptujeme** odhad penetrácie trhu 98 %. Aplikovali sme penetráciu 60 % v prvom roku a po konzultácii s DR v emailovej komunikácii 85 % v ďalších rokoch, keďže predpokladáme, že určitý počet pacientov liečbu z rôznych dôvodov nebude užívať (intolerancia liečiva, iné medicínske či logistické dôvody).

**Neakceptujeme** zahrnutie iných nákladov než priamych nákladov na lieky. V NIHO odhade dopadu na rozpočet uvažujeme iba priame náklady z VZP na lieky.

**Neakceptujeme** zahrnutie pacientov na inej liečbe než SG v scenári s SG. V odhade dopadu na rozpočet uvažujeme iba pacientov, ktorí v scenári s SG dostanú liečbu SG. Takýto postup je štandardom v NIHO hodnoteniach z dôvodu lepšej zrozumiteľnosti a prehľadnosti.

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

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



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

<b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b>	
<b>Element ID</b>	<b>Výskumná otázka</b>
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
<b>Etická analýza</b>	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
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?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
<b>Právne aspekty</b>	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
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)

Vzhľadom na aktuálne liečebné možnosti v predmetnej populácii pacientov by odborníčka považovala zaradenie SG do ZKL za významný prínos pre pacientov. Klinické dáta preukazujú prínos SG v PFS aj v OS. Pri liečbe sa pozorovala vyššia miera toxicity oproti režimom s monoterapiou chemoterapeutikami najmä leukopénia a neutropénia, hnačka a anémia. AEs sú považované za manažovateľné a neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie SG. Prínos SG bol preukázaný len u pacientov s ECOG 0-1, čo je aj podmienkou liečby v navrhovanom IO.



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

Podľa odborníčky je liečba SG v tejto indikácii na základe odporúčaní a bežnej klinickej praxe v zahraničí považovaná za štandardnú. Súčasná nemožnosť indikácie liečby na Slovensku vytvára tlak na onkológov zo strany pacientok. V prípade metastatického TNBC majú pacientky zlú prognózu, pričom odopieranie liečby, s potvrdenou klinickou účinnosťou vnímajú veľmi negatívne hlavne s ohľadom na progresiu ochorenia a možné úmrtie. Odporúčanie na liečbu SG sa často opakuje v odporúčaní zahraničných kolegov, u ktorých si pacientky vyžadujú názor na postup v terapii. Absencia úhrady zdravotnou poisťovňou dostáva pacientky do psychologicky veľmi zlej situácie rozhodnutia o úhrade liečby z vlastných prostriedkov, s dopadom na dôveru a vzťah s ošetrovúcim lekárom. Implementácia hodnoteného liečiva by situáciu zlepšila.

### **7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)**

Hradenie SG ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

Preukázané prínosy sú limitované inklúznymi a exklúznymi kritériami klinickej štúdie ASCENT. Dôkaz o klinickom prínose nebol preukázaný u pacientov s nestabilnými mozgovými metastázami pred začiatkom liečby a u pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným TNBC, ktorí síce mohli byť do štúdie zaradení, ale bol zaradený len 1 takýto pacient. Prínos tiež nebol preukázaný u pacientov s iným výkonnostným stavom podľa ECOG ako 0-1, čo reflektuje aj návrh IO, čím sú pacienti s horším výkonnostným stavom vylúčení z liečby.

## **7.2. Organizačné aspekty**

### **7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)**

SG je potrebné skladovať pri zníženej teplote 2-8 °C. SG je určený len na použitie formou i.v. infúzie. Rekonštituovať a zriediť ho musí zdravotnícky pracovník, ktorý má skúsenosti s protirakovinovou liečbou. Infúziu je pri podaní potrebné chrániť pred svetlom. Z dôvodu predchádzania AEs je potrebné podanie viacerých iných liečiv, najmä na prevenciu vracania a nevoľnosti alebo G-CSF pri výskyte neutropénie [26]. V porovnaní s väčšinou liečiv TPC nepredstavuje zásadnú organizačnú záťaž. Príprava a podanie SG však predstavuje dodatočnú organizačnú záťaž a dodatočnú záťaž pre pacientov v porovnaní s p.o. podávaným KAP a VIN. Častejší výskyt AEs v porovnaní s TPC môže mať za následok zvýšenú potrebu podania iných liečiv.

DR v žiadosti navrhuje pre liek Trodelvy spôsob úhrady I (liek, ktorému nie je určený osobitný spôsob úhrady lieku; plne uhrádzaný na základe VZP) [32]. Uvedený spôsob úhrady nepovažujeme za vhodný, nakoľko by to znamenalo potrebu vystavenia lekárskeho predpisu a výber lieku vo verejnej lekárni pacientom. Za vhodnejší spôsob úhrady považujeme kategóriu A (liek, ktorému je určený osobitný spôsob úhrady lieku; plne uhrádzaný na základe VZP). Spôsob úhrady A je bežne používaný pre i.v. cytostatiká [28] a lepšie reflektuje podmienky skladovania, prípravy a podania SG.

### **7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)**

Podľa návrhu preskripčného obmedzenia, má liečbu indikovať onkológ, čo je v súlade s očakávaním odborníčky aj patientskej organizácie OZ Amazonky.

## **7.3. Sociálno-pacientske aspekty**

### **7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)**

Z vyjadrení patientskych organizácií vyplýva, že pacientky očakávajú účinnejšiu liečbu v porovnaní so štandardnou chemoterapiou, zlepšenie kvality života, zníženie nežiaducich účinkov, menej náročný priebeh liečby, menší nápor na psychiku, priaznivejšiu prognózu ochorenia, väčšiu samostatnosť, lepšiu výkonnosť a tým lepšie predpoklady pracovať.

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

Podľa odborníčky v definovaných podskupinách TNBC chýbajú v slovenskom v systéme úhrad viaceré lieky s účinnosťou aj v skorších líniiach. Zaradenie SG do ZKL by mohlo zlepšiť liečebné možnosti pacientok, pre ktoré je momentálne jedinou liečebnou možnosťou chemoterapia.

OZ Amazonky uviedlo, že väčšina z dotazovaných pacientok, ktoré spĺňajú indikáciu pre liek Trodelvy ho neužíva, keďže liek nie je kategorizovaný a ZP im neudelila výnimku. Žiadosť o výnimku, mnohokrát nie je schválená aj napriek tomu, že použitie lieku je v okolitých krajinách bežným štandardom a je súčasťou platných európskych postupov liečby. Lepšiemu prístupu by podľa OZ Amazonky pomohlo, aby lekár rozhodoval o vhodnosti liečby pre pacientov a nie zdravotné poisťovne a liek by bol kategorizovaný. Pacienti by sa podľa OZ Amazonky o lieky nemali doprosovať, robiť zbierky na poplatky za moderné inovatívne lieky alebo predávať svoje majetky, len aby si mohli zaplatiť liečbu, ktorá im môže zlepšiť kvalitu života, alebo dokonca predĺžiť život.

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

Pacientka zo skúsenosťou s liečbou SG uviedla, že vďaka zlepšeniu zdravotného stavu a zníženiu bolesti sa zvýšila jej schopnosť pracovať. OZ Amazonky uvádza, že je to individuálne od každého prípadu, očakáva však zlepšenie kvality života a tým pádom aj zlepšenie a umožnenie denných aktivít života. Tiež očakáva prínos aj pre príbuzných a opatrovateľov vďaka zlepšenej kvalite života pacientok. Výsledky kvality života z klinickej štúdie naznačujú možné zlepšenie kvality života u pacientok s SG, avšak výsledky sú pomerne neisté, viac o výsledkoch kvality života sme písali v kapitole 4.

### **7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203) [26]**

Gravidné ženy a ženy vo fertilnom veku je potrebné informovať o možnom riziku pre plod. Na predchádzanie a liečbu nevoľnosti a vracania majú všetci pacienti dostať lieky na domáce užívanie s jasnými pokynmi.

### **7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005) [26]**

SG môže na základe svojho mechanizmu účinku spôsobiť teratogenitu a/alebo embryo-fetálnu letalitu, ak sa podá gravidnej žene. Obsahuje genotoxickú zložku SN-38 a je cieleň na rýchlo sa deliace bunky. U žien vo fertilnom veku sa pred začatím liečby SG má overiť stav gravidity. SG sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu SG. Ženy, ktoré otehotnejú, sa musia okamžite obrátiť na svojho lekára.

Dojčenie sa má prerušiť počas liečby SG a 1 mesiac po podaní poslednej dávky.

SG má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **7.4. Právne aspekty**

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

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zákone č. 576/2004 Z.z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti 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 o udelení informovaného 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 zákone č. 576/2004 Z.z.. Ťažiskovou témou je 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 zákona č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

### **Autori**

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7): MUDr. Matej Palenčár  
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.  
Autor kapitol 1-5 a 7-9: Mgr. Filip Tomek  
Autorka kapitoly 6: Mgr. Katarína Colotková  
Konzultácie a interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.

### **Podpora**

Klinická odborníčka: MUDr. Bela Mriňáková, PhD., MPH, MHA

Pacientske organizácie: OZ Viktory: Mgr. Zuzana Pepichová  
OZ Amazonky: MUDr. Markéta Derdáková, PhD.

### **Korešpondencia**

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

### **Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Tomek F., Colotková K., Palenčár M., Šeliga L., Kozák D.: Liečivo sacituzumab govitekan (Trodelvy) na liečbu dospelých pacientov s pokročilým trojito negatívnym karcinómom prsníka, ktorí podstúpili dve alebo viac systémových terapií. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 52; 2023; 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 EUnetha (<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 zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych 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 jeho obsahom. NIHO je zodpovedný 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 EUnetha ([www.eunetha.eu](http://www.eunetha.eu)). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [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] Kaušitz J, Ondruš D. a kolektív; Špeciálna Onkológia; Solen; 2020; s. 315 – 345
- [2] Harsh Mohan; Patológia; Slov. vydanie Danihel L., Plank L.; Balneotherma; 2011; s. 784 – 794
- [3] Derakhshan, F., Reis-Filho, J.R.; Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annual Review of Pathology*. 2022, 17, 181-204. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9231507/pdf/nihms-1812222.pdf>
- [4] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338. Dostupné z <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
- [5] Navrátil J. et al.; Triple negativní karcinom prsu; 12/2015; <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/201/4895.pdf>
- [6] Almansour, N.M.; Triple-negative Breast Cancer: A Brief Review About Epidemiology, Risk Factors, Signaling Pathways, Treatment and Role of Artificial Intelligence *Frontiers in Molecular Diagnostics and Therapeutics*. 2022, 9, 836417. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8824427/pdf/fmolb-09-836417.pdf>
- [7] Yin, L., Duan, J-J., Bian, X-W., Yu, S-C.; Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progres. *Breast Cancer Research*. 2020, 22, 61. Dostupné z: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-020-01296-5>
- [8] Piroš M., Tomek F., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou ako neoadjuvantná liečba s následným pokračovaním vo forme adjuvantnej liečby u dospelých s trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 39; 2023; Bratislava: NIHO. Dostupné z <https://niho.sk/publikovane-projekty/>
- [9] Hsu, J-Y., Chang, C-J., Cheng, J-S.; Survival, treatment regimens and medical costs of women newly diagnosed with metastatic triple-negative breast cancer. *Scientific reports*. 2022, 12; 729. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-04316-2>
- [10] ESMO; Príručka pre pacientov, Karcinóm prsníka. Dostupné z: <https://www.esmo.org/content/download/226964/3870998/1/SK-Karcin%C3%B3m-Prsn%C3%ADka-Pr%C3%ADru%C4%8Dka-pre-Pacientov.pdf>
- [11] Gennari A, et al.; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475-1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34678411. Dostupné online: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/breast-cancer/clinical-practice-guideline-metastatic-breast-cancer>
- [12] UpToDate; Bonnie, N.J., Burstein, H.J., Vora, S.R.; Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. 2022; použité 05/2023 z odkazu: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer/print?search=staging>
- [13] Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I.T., Zackrisson, S., Senkus, E.; Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019, 30, 1194-1220. Dostupné z: <https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2931287-6>
- [14] National Library of Medicine, MedGen; použité v 10/2023; dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/1718900>
- [15] Brierley, J.D., Gospodarowicz, M.K., Wittekind, C.; TNM Classification of malignant tumours (Eight Edition). *Wiley-Blackwell*. 2017, ISBN: 978-1-119-26357-9.
- [16] Cardoso, F. et al.; "4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) ", *Annals of Oncology* 29; 2018; str. 1634-1657; Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7360146/pdf/main.pdf>
- [17] ECOG-Acrin Cancer Research Group; Ecog Performance Status Scale; použité v 10/2023; <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
- [18] DR, Farmako-ekonomický rozbor lieku Trodelvy a jeho prílohy; ID 29320; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29320>
- [19] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR; 11.9.2023; Použité v 10/2023; Dostupné z [https://www.nczisk.sk/Statisticke\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx](https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx)
- [20] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Halaven; použité v 10/2023; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/halaven-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/halaven-epar-product-information_sk.pdf)

- [21] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Coloxet; použité v 10/2023; [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=3483A](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=3483A)
- [22] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Navirel; použité v 11/2023; [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=1599D](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=1599D)
- [23] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Vinorelbine Medac; použité v 10/2023; [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=1078E](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=1078E)
- [24] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Carbomedac; použité v 10/2023; [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=66518](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=66518)
- [25] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623-1649. <https://www.esmo.org/content/download/395915/7703117/1/Clinical%20Practice%20Guidelines%20Slideset%20Advanced%20Breast%20Cancer.pdf>
- [26] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Trodelvy; použité v 10/2023 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_sk.pdf)
- [27] EMA, Trodelvy, použité v 10/2023, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trodelvy>
- [28] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.12.2023 – 31.12.2023; <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>
- [29] MZ SR; Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku, ID 27051; použité v 10/2023, <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27051>
- [30] NICE; Sacituzumab govitecan for treating unresectable triple-negative advanced breast cancer after 2 or more therapies; Technology appraisal guidance [TA819]; Recommendations; 17.8.2022; použité v 10/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta819/chapter/1-Recommendations>
- [31] SÚKL; Správní řízení SUKLS48287/2022; použité v 10/2023; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS48287/2022>
- [32] DR, Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku; ID 29320; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29320>
- [33] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Gemliqid; použité v 10/2023; [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=02134](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=02134)
- [34] SÚKL; Souhrn údajů o přípravku lieku Cisplatin Ebewe; použité v 12/2023; [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_leciv.html#/detail-reg/0189991](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0189991)
- [35] MZ SR; Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov; Cisplatin; použité v 12/2023; <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanych-liekov>
- [36] Všeobecná zdravotná poisťovňa; Zoznam liekov hrađených nad rámec kategorizácie; použité v 12/2023; <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [37] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Paclitaxel Sandoz; použité v 12/2023; [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=09714](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=09714)
- [38] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Docetaxel Sandoz; použité v 12/2023; [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=2343E](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=2343E)
- [39] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Cyklofosamid accord; použité v 12/2023; [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=3186E](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=3186E)
- [40] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Mtehotrexat Sandoz; použité v 12/2023; [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=8508D](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=8508D)
- [41] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Fluorouracil Accord; použité v 12/2023; [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=0385A](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=0385A)
- [42] Balážová I., Andrašina I.; Pokroky v liečbe triple negatívneho karcinómu prsníka; Onkológia; 2022;17(5); Solen; <https://www.solen.sk/sk/casopisy/onkologia/pokroky-v-liecbe-triple-negativneho-karcinomu-prsnika>

- [43] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Doxorubicin medac; použité v 10/2023; [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=87499](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=87499)
- [44] ClinicalTrials; Trial of Sacituzumab Govitecan in Participants With Refractory/Relapsed Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (ASCENT); NCT02574455; použité v 10/2023; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02574455?cond=Triple%20Negative%20Breast%20Cancer%20TNBC&intr=Sacituzumab%20Govitecan&distance=50&aggFilters=ages:adult%20older&rank=8>
- [45] EMA; Assessment report Trodelvy, Procedure No. EMEA/H/C/005182/0000; 14.10.2021; použité v 10/2023; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- [46] Bardia A et al.; Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541. doi: 10.1056/NEJMoa2028485. PMID: 33882206. [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2028485?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2028485?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- [47] Immunomedics Inc.; Phase III Study of Sacituzumab Govitecan (Immu-132) In Relapsed/Refractory Triple-Negative Breasts Cancer; Protokol; 26.8.2019; použité v 10/2023; [https://storage.googleapis.com/ctgov2-large-docs/55/NCT02574455/Prot\\_000.pdf](https://storage.googleapis.com/ctgov2-large-docs/55/NCT02574455/Prot_000.pdf)
- [48] Immunomedics Inc.; Immunomedics IMMU-132-05 Statistical Analysis Plan; 10.4.2019; použité v 10/2023; [https://storage.googleapis.com/ctgov2-large-docs/55/NCT02574455/SAP\\_002.pdf](https://storage.googleapis.com/ctgov2-large-docs/55/NCT02574455/SAP_002.pdf)
- [49] NICE; Sacituzumab govitecan for treating unresectable triple-negative advanced breast cancer after 2 or more therapies [ID3942] Committee papers; 7.4.2022; použité v 10/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta819/documents/committee-papers>
- [50] Loibl S et al. Health-related quality of life in the phase III ASCENT trial of sacituzumab govitecan versus standard chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. Eur J Cancer. 2023 Jan;178:23-33. doi: 10.1016/j.ejca.2022.10.003. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36379186. [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(22\)00799-7/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(22)00799-7/fulltext)
- [51] Wagnerová M., Garanová H.; Eribulín v liečbe karcinómu prsníka; Onkológia (Bratislava), 2015; roč. 10 (1): 49-54; <https://www.solen.sk/sk/casopisy/onkologia/eribulin-v-liecbekarcinomu-prsnika>
- [52] Twelves C et al. Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer. Breast Cancer (Auckl). 2016 Jun 28;10:77-84. doi: 10.4137/BCBCR.S39615. PMID: 27398025; PMCID: PMC4927108. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4927108/>
- [53] Pivot X, Marmé F, Koenigsberg R, Guo M, Berrak E, Wolfer A. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. Ann Oncol. 2016 Aug;27(8):1525-31. doi: 10.1093/annonc/mdw203. Epub 2016 May 13. PMID: 27177860; PMCID: PMC4959925. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4959925/>
- [54] NICE; Sacituzumab govitecan for treating unresectable triple-negative advanced breast cancer after 2 or more therapies [ID3942] Lead team presentation; 15.3.2022; použité v 12/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta819/documents/1>
- [55] Balážová I., Andrašina I.; Pokroky v liečbe triple negatívneho karcinómu prsníka; Onkológia; 2022;17(5); Solen; <https://www.solen.sk/sk/casopisy/onkologia/pokroky-v-liecbektriple-negativneho-karcinomu-prsnika>
- [56] DR, Farmako-ekonomický model lieku Trodelvy; ID 29320; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29320>
- [57] NICE; Sacituzumab govitecan for treating unresectable triple-negative advanced breast cancer after 2 or more therapies [ID3942] Guidance; 15.3.2022; použité v 12/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta819>
- [58] SÚKL; Správní řízení SUKLS48287/2022; 3. Hodnotící zpráva o stanovení maximální ceny a výše a podmínek první dočasné úhrady léčivého přípravku TRODELVY; použité v 10/2023; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS48287/2022>
- [59] CADTH; Reimbursement Review Sacituzumab Govitecan (Trodelvy); Therapeutic area: Locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer; 04/2022; použité v 12/2023; <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0254-Trodelvy-CombinedReport.pdf>
- [60] Ara R, Brazier JE; Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice; Value Health 13(5); 2010; p.509-18; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230546/>
- [61] Brainard, J., Burmaster, D.E. Bivariate Distributions for Height and Weight of Men and Women in the United States. *Risk Analysis*, 1992, 12, 2. DOI: 10.1111/j.1539-6924.1992.tb00674.x

## 9. Apendix

### 9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

#### Vstup odbornej spoločnosti

Liečivo sacituzumab govitekan (liek Trodelvy) na liečbu dospelých pacientov s pokročilým trojito negatívnym karcinómom prsníka (TNBC), ktorí podstúpili dve alebo viac systémových terapií.

<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 pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.</li> <li>Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu.</li> <li>Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> <li>Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
<b>Vaše meno</b>	MUDr. Bela Mriňáková, PhD., MPH, MHA
<b>Názov organizácie</b>	I. Onkologická klinika LFUK a Onkologický ústav sv. Alžbety, Heydukova 10, 812 50 Bratislava
<b>Pracovná pozícia</b>	klinický onkológ
<b>Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:</b>	<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):
Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</li> <li>Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Za najvýznamnejšie ukazovatele považujem prežívanie bez progresie PFS a celkové prežívanie OS, ďalšie významné ukazovatele zahŕňajú mieru liečebnej odpovede, toxicitu a bezpečnosť liečby a dopad na kvalitu života.</li> </ol>



<p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>2. Za klinicky významný výsledok by som považovala predĺženie PFS u pacientov s metastatickým trojito negatívnym karcinómom prsníka, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich systémových terapií o 3 a viac mesiacov, ideálne s priaznivým dopadom na OS pacientok.</p> <p>3. Výsledky klinickej štúdie ASCENT poukazujú na významnú účinnosť v celkovej populácii 3. a vyššej línii liečby TNBC, štatisticky významné zlepšenie PFS, aj OS. Medián PFS bol 4,8 mesiaca oproti 1,7 mesiacom [pomer rizika (HR) = 0,43, n = 529; 95 % CI 0,35-0,54; P &lt; 0,0001] a medián OS bol 11,8 mesiaca oproti 6,9 mesiacom (HR = 0,51, n = 529; 95 % CI 0,41-0,62; P &lt; 0,0001). Miera odpovede na liečbu predstavovala 35% vs. 5% v ramene s chemoterapiou. Pri liečbe sa pozorovala vyššia miera toxicity oproti režimom s monoterapiou chemoterapeutikami- najmä leuko a neutropénia, hnačka a anémia. V definovaných podskupinách TNBC v SR v systéme úhrad chýbajú lieky s účinnosťou aj v skorších líniiach (PARP inhibítory pre BRCA pozit. pacientky, pembrolizumab/atezolizumab pre pacientky vhodné na liečbu imunoterapiou podľa definovaných kritérií, trastuzumab deruxtekan pre pacientky s HER2 low expresiou), aj vzhľadom na tento fakt a možnosť liečby u väčšiny pacientok s TNBC iba chemoterapiou predpokladám, že kategorizácia lieku s uvedenou účinnosťou by predstavovala významný klinický prínos.</p>
<p><b>A0023</b></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, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>1. Aktuálne nemáme v SR presné údaje o incidencii a prevalencii karcinómu prsníka. Odhadovaná incidencia Ca prsníka za rok 2020 je 3587 prípadov. Indikačné kritériá na liečbu sú IV. Štádium ochorenia a podstúpenie dve alebo viac predchádzajúcich systémových terapií. Podľa predikcie klinických štádií sa v SR zachytí v IV. štádiu ochorenia 8,5% prípadov. Publikované analýzy uvádzajú, že TNBC zodpovedá približne za 15-20% invazívnych nádorov prsníka. Je potrebné však pripočítať aj relapsy pacientok zo skorších štádií najmä II a III. Po primárnej liečbe, keďže ochorenie má zlú prognózu a vysokú mieru relapsu po primárnej liečbe. Istá miera pacientok s veľmi agresívnym ochorením neprežije prvé dve línie paliatívnej liečby. Veľmi hrubým odhadom by teda mohlo ísť o približne 100 pacientok ročne.</p> <p>2. Z liečby by mohli profitovať všetky pacientky s TNBC po dvoch alebo viac predchádzajúcich systémových terapiách, v prípade že bude zachovaný ich dobrý výkonnostný stav.</p>
<p><b>A0001</b></p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Žiadne. Neuvedomujem si indikácie off label.</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b></p> <p>Aká 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 (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach)</p>	<p>1. TNBC je agresívny podtyp karcinómu prsníka, pričom v metastatickom štádiu máva veľmi zlú prognózu, rýchlo progreduje a pacientky majú krátke prežívanie, typicky sa vyskytuje postihnutie parenchymatóznych orgánov, akými sú pečeň a pľúca, ako aj postihnutie CNS. Ďalšia časť pacientok je preto zachytených na základe symptómov spôsobených v metastatickom štádiu ochorenia. Ostatné pacientky sú zachytené z preventívnych/skríningových vyšetrení, kde sa v diagnostickom procese zistí už metastatické ochorenie. Podstatnú časť pacientok predstavujú aj relapsy po primárnej liečbe karcinómu prsníka (neo/adjuvantná systémová liečba, operácia, rádioterapia). Tieto relapsy bývajú zachytené počas observácie pacientok.</p>

<p>nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Komparátorom liečby v klinickej praxi je chemoterapia. V zhode s komparátorovým ramenom klinickej štúdie ASCENT môže ísť napríklad o eribulín, vinorelbín, alebo kapecitabín. V klinickej praxi nie je presne definované poradie liečby a riadime sa medzinárodnými odporúčaniami, pričom sa podáva monoterapia chemoterapeutikami, ale aj kombinované režimy, v prípade potreby dosiahnutia výraznejšej odpovede tieto kombinácie vykazujú vyššiu toxicitu (viac porovnateľnú s hodnoteným liečivom- ako pri monoterapii), ale majú aj vyššiu mieru účinnosti než monoterapia. Indikácia liečby sa riadi celkovým stavom pacientky, komorbiditami a orgánovými funkciami, ako aj predošlou liečbou. Medzi možnosti liečby okrem spomínaných patria aj gemcitabín, karboplatina, cisplatina, cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil, antracyklíny, taxány (pacientka býva v 3.línii štandardne predliečená taxánom možné však použiť iný typ), kombinované režimy zahŕňajú uvedené látky v rôznych kombináciách a dávkovaniach (napríklad Gemcitabín+ karboplatina, gemcitabín+ cisplatina, navelbin+ 5-FU, navelbin + kapecitabín, CMF atď). Komparátorom pre podskupinu HER2 low by mohla byť aj liečba trastuzumab deruxtecanom (do 2. a vyššej línie).</li> <li>3. Neuvedomujem si existenciu národných štandardných postupov. Klinickí onkológovia sa riadia medzinárodnými odporúčaniami, najmä ESMO, ASCO, NCCN, ktoré dynamicky odzrkadľujú vývoj v oblasti a hodnotia klinický prínos liečby (napríklad pomocou ESMO-MCBS skóre).</li> <li>4. Liečba v ďalších líniách zahŕňa chemoterapiu, ako je opísané v bode 2, vyberá sa režim, ktorý pacientka nemala, mohla by ho zvládnuť a predpokladáme, že z neho bude profitovať.</li> </ol>
<p><b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Liečbu indikuje klinický onkológ, ide o intravenóznou formu terapiu. Liečba sa podáva v ambulantnom režime.</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Dostupnosť paliatívnej chemoterapie je dobrá, pre podskupinu pacientok s HER2 low ochorením nemáme kategorizovanú liečebnú možnosť trastuzumab deruxtekan.</p>
<p><b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>Liečba sacituzumab govitekanom v tejto indikácii sa na základe odporúčaní a bežnej klinickej praxe v zahraničí považuje za štandardnú. Súčasná nemožnosť indikácie liečby na Slovensku vytvára tlak na onkológov zo strany pacientok. V prípade metastatického TNBC majú pacientky zlú prognózu, pričom odopieranie liečby, s potvrdenou klinickou účinnosťou vnímajú veľmi negatívne hlavne s ohľadom na progresiu ochorenia a možné úmrtie. Odporúčanie na liečbu sacituzumab govitekanom sa často opakuje v odporúčaní zahraničných kolegov, u ktorých si pacientky vyžadujú názor na postup v terapii. Absencia úhrady zdravotnou poisťovňou dostáva pacientky do psychologicky veľmi zlej situácie rozhodnutia o úhrade liečby z vlastných prostriedkov, s dopadom na dôveru a vzťah s ošetroujúcim lekárom. Implementácia hodnoteného liečiva by situáciu zlepšila.</p>

<b>G0009</b> Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	klinický onkológ
<b>Ďalšie problémy</b>	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>• Nie</li> <li>•</li> </ul>
1. Uvádzate, že v súčasnosti (pri nedostupnosti sacituzumab govitekanu) sú pacientky liečené rôznou chemoterapiou. Vedeli by ste odhadnúť percentuálne zastúpenie jednotlivých liečiv (eribulín, kapecitabín, vinorelbín, karboplatina, iné) v klinickej praxi? (doplnené v emailovej komunikácii dňa 16.11.2023)  2. Je liečivo vinorelbín v predmetnej indikácii používané prednostne v perorálnej alebo intravenózne forme alebo v oboch formách? (doplnené v emailovej komunikácii dňa 16.11.2023)	1. Bohužiaľ aktuálne nemáme žiadne relevantné údaje o zastúpení jednotlivých režimov v paliatívnej liečbe TNBC. Vzhľadom na opakovanú potrebu týchto údajov aj zo strany klinikov mám vedomosť, že firma Pharm-In s.r.o. aktuálne realizuje projekt líniovosti liečby, do ktorého sa zapojili onkológovia z celej SR, takže relevantný odhad možno od nich. Ak sa bavíme o 2.línii paliatívnej liečby- pacientky sa typovo budú deliť najmä na tie, ktoré majú včasný relaps po neoadjuvantnej a adjuvantnej liečbe, kde boli použité taxány a antracyklíny- tu budú pacientky častejšie v 1 a 2. línii dostávať gemcitabín, karboplatinu, eribulín, kapecitabín, vinorelbín, odhadovo viac ako 50% pacientov bude mať kombinované režimy, keďže tu je najväčší predpoklad agresivity a rýchleho zlyhania terapie. Druhú skupinu pacientok budú predstavovať pacientky de novo metastatické a pacientky s dlhším relaps free intervalom po neo resp. adjuvantnej liečbe- tieto budú mať v prvých dvoch líniiach liečby vyšší pomer antracyklínov a taxánov- opäť poradie nie je definované a u časti pacientok môžu byť využité ktorékoľvek z vyššie uvedených chemoterapeutík či už v monoterapii, alebo kombináciách.  2. Vinorelbín sa využíva v p.o. aj i.v. formách či už v monoterapii alebo kombináciách (najčastejšie s 5-FU, resp. kapecitabínom)
<b>Hlavná správa</b>	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trojito negatívny karcinóm prsníka je agresívne ochorenie so zvýšeným rizikom progresie a úmrtia. Možnosti liečby pacientok v metastatickom štádiu ochorenia sú obmedzené na chemoterapiu. Odpovede na liečbu sú typicky krátke, pričom dochádza k opakovaným progresiám ochorenia a potrebe zmeny terapie. Liečba sacituzumab govitekanom dosahuje lepšie výsledky PFS, ako aj miery objektívnej odpovede, čo je veľmi významný klinický benefit, najmä u pacientok so symptomatickým ochorením. Liečba má preukázaný dopad na celkové prežívanie pacientok v metastatickom štádiu ochorenia.</li> <li>• Profil toxicity liečby je očakávateľný, liečba vyžaduje premedikáciu, nežiaduce účinky sú manažovateľné. Liečba a manažment toxicity by mali byť v rukách klinického onkológa so skúsenosťami.</li> <li>• Liečba sacituzumab govitekanom v hodnotenej indikácii dosiahla hodnotenie ESMO-MCBS skóre 4. V zahraničí patrí medzi štandardné terapeutické možnosti trojito negatívneho karcinómu prsníka. Odporúčam, aby mali liečbu dostupnú všetci pacienti so splnenými indikačnými kritériami.</li> </ul>	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

## 9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odbornej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

### 9.3. Vstupy patientských organizácií bez konfliktu záujmov

#### Vstup patientskej organizácie

Liečivo sacituzumab govitekan (liek Trodelvy) na liečbu pokročilého trojito negatívneho karcinómu prsníka u dospelých

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.</p> <p>Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii Participácia na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.</li> <li>• Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
Vaše meno	Pepichová Zuzana
Názov organizácie	OZ Viktory
Pracovná pozícia	štatutár, predsedníčka občianskeho združenia
Krátky opis organizácie	OZ Viktory z Banskej Bystrice združuje ženy s rôznymi onkologickými diagnózami, väčšinou s Ca prsníka. Zameriavame sa na psychosociálnu podporu žien s onkologickými ochoreniami.
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Z rozhovoru s pacientkou
<b>Život s ochorením</b>	
<b>A0005, A0004, H0200</b> Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	Ochorenie život výrazne zmení, v popredí je nutnosť prijať diagnózu, čo je mimoriadne náročné. Pacientka potrebuje vyhľadať pomoc psychológa, psychoterapeuta, kouča. resp. psychiatra.

<p><b>H0002</b>          Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením?          Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia?</p> <p>Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>Náročná situácia - väčšinou pomoc zabezpečujú príbuzní, či blízki priatelia.</p> <p>Najčastejšie partner a deti.</p> <p>Príbuzní sú vystavení psychickému náporu a náročnej situácii, aby zvládali pomoc aj vlastné pracovné povinnosti. Často si to vyžaduje skrátený pracovný úväzok, často nedostatok financií v rodine, Stupňuje sa napätie vo vzájomných vzťahoch.</p>
<p><b>Diagnostika a cesta pacienta</b></p>	
<p><b>A0024</b>          Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Mamografia, sonografia, biopsia, ďalšie špecificky ciele vyšetrenia          Termín po stanovení diagnózy sú rôzne, v poslednom období sa predlžujú, je nedostatok voľných kapacít, k stanoveniu diagnózy to trvá 4 až 6 týždňov.</p>
<p><b>A0025</b>          Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často?</li> <li>2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú?</li> <li>3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. základné palpačné vyšetrenie, vyšetrenia zobrazovacími metódami, biochémia, onkomarkery              ...kontroly u onkológa sú podľa aktuálneho stavu pacienta a podľa priebehu jeho liečby, v aktívnej fáze väčšinou po troch týždňoch</li> <li>2. presne indikované chemoterapia pred resp. po rádioterapii, adjuvantná liečba, biologická liečba, hormonálna liečba</li> <li>3. rôzne nežiaduce účinky, je to veľmi individuálne, náročnejšie ak sú pridružené iné ochorenia</li> </ol>
<p><b>H0201</b>          Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Ako laik neviem posúdiť. Problém pri liečivách, ktoré podliehajú schvaľovaniu je dlhodobý.          Určite však pomôže rozšíriť skupinu liečiv o nové, ktoré budú dostupné.</p>
<p><b>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</b></p>	
<p><b>H0100</b>          Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo</p>	<p>Liečivo by podľa mienky pacientky zlepšilo kvalitu života.          Prinieslo by menej náročný priebeh liečby.          V konečnom dôsledku priaznivejšia prognóza.</p>

zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?	
<b>D0017</b> Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku?  <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i>	Nie
<b>C0005 , F0005</b> Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?	
<b>H0203</b> Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?	
<b>H0012</b> Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?	
<b>Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva</b>	
<b>D0014</b> Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	Pacientka predpokladá väčšiu samostatnosť, lepšiu výkonnosť a tým lepšie predpoklady pracovať
<b>D0016</b> Ako používanie hodnoteného liečiva vplyva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	Áno, pacientka má očakávanie v zlepšení kvality života pri bežných denných činnostiach, lepšie zvládanie celej onkologickej liečby
<b>F0011</b> Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?	Menej náročné situácie ako pre pacientku, tak i pre príbuzných, lepšie zvládanie celej onkologickej liečby
<b>Ďalšie problémy</b>	

<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> <p>Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.</p>	
<b>Hlavná správa</b>	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liečivo sacituzumab govitekan (liek Trodelvy) považuje pacientka za prínos</li> <li>• menší nápor na psychiku</li> <li>• lepšie zvládanie liečby, predpokladaný menší nežiaduci účinok</li> <li>• menšia odkázanosť pacientky na pomoc</li> <li>• lepšia prognóza</li> </ul>	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

### Vstup pacientskej organizácie

#### Liečivo sacituzumab govitekan (liek Trodelvy) na liečbu pokročilého trojito negatívneho karcinómu prsníka u dospelých

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu pacientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.</p> <p>Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. 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 Participácia na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do tohto dokumentu, prosím, nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.</li> <li>• Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
Vaše meno	MVDr. Markéta Derdáková, PhD.
Názov organizácie	OZ Amazonky
Pracovná pozícia	Členka predsedníctva OZ Amazonky zodpovedná za pacientsku advokáciu a odbornú informovanosť členiek organizácie formou „evidence based“ medicíny a najnovších vedeckých poznatkov

<p>Krátky opis organizácie</p>	<p>Pacientská organizácia sústreďujúca ženy s karcinómom prsníka. OZ Amazonky organizuje činnosť členiek občianskeho združenia, zabezpečuje pre ne aktivity zlepšujúce ich fyzickú aj psychickú kondíciu, stmeluje ich spolupatričnosť a vzájomnú podporu. Dlhodobou misiou OZ Amazonky je aj meniť a zlepšovať systém poskytovania zdravotnej starostlivosti pre pacientky s karcinómom prsníka: presadzujeme sfunkčnenie štátom riadeného skríningu, angažujeme sa v zabezpečení dostupnosti inovatívnej liečby, chceme, aby bola zabezpečená čo najvyššia kvalita života pacientok aj v pokročilom štádiu choroby.</p>
<p>Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)</p>	<p>Bez konfliktu záujmov</p>
<p>Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?</p>	<p>Je to súhrn informácii od pacientiek z patientskej organizácie OZ Amazonky. Zastúpené sú aj pacientky, ktorým onkológ indikoval posudzované liečivo. Väčšine z nich zdravotnou poisťovňou toto liečivo nebolo schválené. Jednej pacientke bolo liečivo schválené na výnimku. Zastúpené sú pacientky s pokročilým (metastatickým) karcinómom prsníka s trojito negatívnymi receptormi (triple negatívne), ale aj pacientky s metastatickým hormonálne závislým karcinómom, ktorým anti hormonálna liečba v kombinácii s CDK4-6 inhibítormi prestala účinkovať. Patrí tu aj hormonálne závislá metastatická pacientka, ktorej personalizovaná analýza vzorky tumoru (metastáza z pečene) vyseletovala dané liečivo ako potencionálne veľmi účinné. Ďalšie informácie som získala štúdiom odborných článkov najnovších výskumov ohľadom inovatívnych liečiv pre metastatický karcinóm prsníka (konferencie ASCO, ESMO, SABCS, odborné karentované publikácie indexované vo WOS, Scopus, PubMed), odborné informácie z americkej stránky breastcancer.org, informácie od zahraničných pacientiek z fóra community.breastcancer.org (ktoré majú skúsenosti z dotazovaným liečivom - sacituzumab govitecan, diskusia).</p>
<p><b>Život s ochorením</b></p>	
<p><b>A0005, A0004, H0200</b> Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?</p>	<p>Keď niekto ochorie na onkologické ochorenie je prirodzené, že jeho život sa zmení, či už fyzicky, alebo aj psychicky. U každej našej dotazovanej členky došlo k zmene oproti životu pred chorobou. Mnohé popísali výraznú zmenu a potrebu vyhľadať odborníka-psychológa, psychoterapeuta, psychiatra. Tiež aj odborníkov v sociálnej oblasti (pracovné zaradenie), mediátorov, alebo zdravotných pracovníkov, ako sú fyzioterapeuti, prípadne špecialisti (lekári), ktorí riešia následky vedľajších účinkov liečby (neuroológ, ortopéd, kardiológ). Veľkou pomocou psychologickou je členstvo v patientskych organizáciách, ktoré v mnohom suplementujú odbornú pomoc, ktorej sa pacientkam nedostáva. Väčšina pacientiek udáva dlhodobú únavu, potrebu pomoci od rodiny, známych, nechut' stretávať sa s inými ľuďmi, nedostatok libida, niektoré nedokážu vykonávať bežné denné aktivity. V závislosti od stavu ochorenia, ale aj typu liečby sú niektoré dlhodobo PN, na invalidnom dôchodku, iné pracujú na skrátenej úvazok, časť pacientiek ostalo vykonávať pracovné aktivity ako pred ochorením, aj keď sa u nich prejavuje výrazná únava, práca a normálne fungovanie v bežnom živote pre nich predstavuje určitú formu odpútania sa od ochorenia.</p>



	<p>Konkrétne pacientka [REDAKOVANÉ], ktorej bol liek Trodelvy schválený na výnimku udáva, že aj s touto chemoterapiou je síce unavená a pociťuje vedľajšie účinky, avšak jej stav sa oproti predchádzajúcim liečbam neporovnateľne zmenil k lepšiemu a nepociťuje bolesti, ktoré mala predtým pri neúčinnnej liečbe inou chemoterapiou. Pacientka potrebovala vyhľadať aj pomoc psychológa, najmä v čase keď liečba nezaberala a Trodelvy ešte pre ňu nebola dostupná.</p>
<p><b>H0002</b>          Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením?          Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrad, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia?           Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)?          Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>Príbuzní sa mnohokrát musia o pacientky starať, najmä pri pokročilom ochorení, keď nedokážu zvládať bežné aktivity (varenie, nakupovanie, umývanie, vychádzky z domu, atď) samé pacientky. Takýto opatrovatelia sú často nútení k znižovaniu pracovných úväzkov. Sú to partneri, deti, alebo iní rodinní príslušníci. Pacienti v malej miere využívajú mobilný hospic, alebo podobné služby.</p> <p>Pacientke [REDAKOVANÉ] pomáha najbližšia rodina, ktorá jej zabezpečuje odvoz a dovoz z nemocničného zariadenia v deň aplikácie chemoterapie a niekoľko dní po, keď sa necíti dobre. Zároveň jej pomáhajú sa postarať o 7 ročného syna, aby sa mal ako dostať do školy a zo školy.</p> <p>Taktiež jej pomáhajú s bežnou starostlivosťou o domácnosť (nakupovanie, varenie, učenie sa so synom).</p> <p>Ďalšia pacientka popisuje, že sa snaží byť samostatná, aj keď počas niektorých terapií bola úplne odkázaná na manžela, od nosenia po schodoch až po dvíhanie z WC.</p> <p>Manžel ťažko prežíva každé zhoršenie jej stavu a každú ďalšiu progresiu ochorenia.</p>
<b>Diagnostika a cesta pacienta</b>	
<p><b>A0024</b>          Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Gynekologické vyšetrenie, ultrazvuk, mamografia, mri, biopsia, CT, niekedy PET CT, odborný lekár-mamológ, klinický onkológ, klinický genetik. Dĺžka je rôzna v závislosti od toho ako rýchlo pacientka sa snaží problém riešiť, aká je pacientka uvedomelá, alebo aj od možných voľných termínov a lokality kde pacientka na Slovensku žije. Vo väčších mestách, kde sú špecializované onkologické zariadenia a pacientky sú vzdelanejšie a uvedomejšie je to väčšinou rýchlejšie. Doba od cca 1 mesiaca po niekoľko mesiacov až roky.</p> <p>Nami dotazované pacientky boli zdiagnostikované rýchlo, v priebehu mesiaca až dvoch. To isté platilo aj v prípade recidívy.</p>
<p><b>A0025</b>          Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často?</li> <li>2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú?</li> <li>3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rôzni špecialisti diagnostikujú a liečia ochorenie-rádiológ, patológ, mamológ, klinický onkológ, klinický genetik, rádioterapeut, onkochirurg odstráni nádor, počas liečby a po liečbe pacienti chodia na vyšetrenia ku klinickému onkológovi, á 3 mesiace po liečbe, neskôr á 6 mesiacov, neskôr á 1 rok v závislosti od typu nádoru atď, počas aktívnej liečby či už adjuvantnej chemoterapie, alebo v metastatickom štádiu chodia pacienti na kontroly väčšinou keď sa podáva liečba keď vždy pred liečbou majú odbery krvi, prípadne iné vyšetrenia (EKG a pod.). Je to od á 3 týždne po á 3 mesiace v závislosti od liečby. Na radiodiagnostické vyšetrenie pacienti chodia tiež rôzne od á 3</li> </ol>

	<p>mesiac po á 1 rok a aj viac. Sledovanosť pacientok a tiež aj časovanie jednotlivých</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. V prípade trojito negatívneho metastatického karcinómu prsníka je pre pacientky dostupná väčšinou len chemoterapia, na ktorú rýchlo vzniká rezistencia a staršie typy chť nie sú cieleňé na určité receptory v bunkách, čím aj vedľajšie účinky sú výrazné bez dosiahnutia presne zacieleného efektu. V portfóliu liečby trojito negatívneho metastatického karcinómu prsníka je ešte imunoterapia, ktorá je tiež ako Trodelvy podmienená schvaľovaním na výnimky. Na lokálne zásahy slúži rádioterapia, prípadne chirurgická liečba, ale to je obmedzené na oligometastatické pacientky, prípadne na paliatívne výkony pri veľkých bolestiach.</li> <li>3. Počas liečby chemoterapiou - leukopénia, trombopénia, neutropénia - nedostatok bielych aj červených krviniek, strata vlasov, hnačky, priberanie, alebo chudnutie, žalúdočné problémy, únava, bolesti kĺbov, svalov, znížený apetít, slabosť, poškodenie rôznych orgánov (pečeň, obličky) celkovo zhoršená kvalita života, chemo-mozog, depresia. Nežiadúce účinky rádioterapie – neskutočná únava, popáleniny na pokožke.</li> </ol>
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Väčšina z dotazovaných pacientok, ktoré splňajú indikáciu pre liek Trodelvy ho neberie, keďže liek nie je kategorizovaný. Ak liek nie je kategorizovaný, je len na zdravotnej poisťovni, či liek na výnimku pacientom schváli, aj keď onkológ jednoznačne liek pre pacienta indikuje. Žiadosť o výnimku, mnohokrát nie je schválená aj napriek tomu, že použitie lieku je v okolitých krajinách bežným štandardom a je súčasťou platných európskych postupov liečby. Lepšiemu prístupu by pomohlo, aby lekár rozhodoval o vhodnosti liečby pre pacientov a nie zdravotné poisťovne a liek by bol kategorizovaný.</p>
<p><b>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</b></p>	
<p><b>H0100</b> Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>Liek Trodelvy vykazuje vysokú účinnosť pre hodnotený typ karcinómu prsníka (trojito negatívny metastatický karcinóm prsníka) navyiac v štúdiách dosahoval účinnosť aj pre liečbu hormonálne pozitívneho metastatického karcinómu prsníka po antihormonálnej liečbe a liečbe CDK4-6 inhibítormi. Liečivo patrí medzi liečbu najnovšej generácie, ktorá vďaka konjugovanej protilátke prenikne do nádorových buniek, ktoré obsahujú trop2 bielkovinu, čo znamená, že liečivo dokáže presne zacieliť nádorové bunky. Štúdie preukázali, že toto liečivo je veľmi účinné aj pri pacientkách, ktoré nereagovali na liečbu štandardnými chemoterapeutikami a oproti porovnávaných chemoterapeutickým liečivám dokonca dokázali predĺžiť život pacientkám. My ako pacientky a pacienti očakávame, že bude liečivo účinnejšie a taktiež z dôvodu cieleňého účinku na nádorové bunky bude mať menej nežiaducich účinkov v porovnaní so štandardnou chemoterapiou. Výhody teda predstavujú ďalšiu možnosť účinnej, modernej liečby, ktorá má vysokú účinnosť a menej vedľajších účinkov. Nevýhody nevidíme.</p>
<p><b>D0017</b> Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku?</p>	<p>Z nami dotazovaných pacientiek jedine pani ██████ poisťovňa po progresiách na štandardnej chemoterapii schválila liek Trodelvy. Odkedy je pacientka na liečbe, metastázy sa jej zmenšili o 40% a úplne jej vymizli bolesti, čím sa výrazne zlepšila kvalita jej života.</p>

<p>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</p>	
<p><b>C0005 , F0005</b> Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	
<p><b>H0203</b> Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	
<p><b>H0012</b> Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	
<p><b>Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva</b></p>	
<p><b>D0014</b> Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Je predpoklad, že schopnosť pacientov pracovať sa vďaka zlepšeniu zdravotného stavu a zníženiu bolesti (v prípade pacientky ██████████) zvýši, aj keď je to individuálne od každého prípadu.</p>
<p><b>D0016</b> Ako používanie hodnoteného liečiva vplyva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>Zlepší sa kvalita života a tým pádom zlepšia a umožnia denné aktivity života.</p>
<p><b>F0011</b> Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?</p>	<p>Liečba liekom Trodelvy je prínosom aj pre príbuzných a opatrovateľov vďaka zlepšenej kvalite života pacientiek.</p>
<p><b>Ďalšie problémy</b></p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> <p>Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.</p>	
<p><b>Hlavná správa</b></p>	

Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.

- Pacientky a pacienti na Slovensku aj v metastatickom štádiu karcinómu prsníka môžu žiť dôstojne s týmto ochorením s primeranou kvalitou života a byť prínosom pre rodinu a spoločnosť.
- Základnou podmienkou je moderná inovatívna liečba medzi ktoré patrí aj liek Trodelvy a ktorá by mala byť prístupná všetkým, ktorí túto liečbu potrebujú na základe rozhodnutia ošetrojúceho onkológa a nie rozhodnutia zdravotnej poisťovne.
- Čo najskoršia kategorizácia po registrácii liečiva EMA, čo najväčšieho počtu inovatívnych liekov je preto nevyhnutná.
- Tieto liečiva zlepšujú kvalitu života nielen pacientom, ale aj rodinných príslušníkov na ktorých pacient nie je až tak odkázaný.
- Pacienti by sa o lieky nemali doprosovať, robiť zbierky na poplatky za moderné inovatívne lieky alebo predávať svoje majetky, len aby si mohli zaplatiť liečbu, ktorá im môže zlepšiť kvalitu života, alebo dokonca predĺžiť život.

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

#### 9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

#### 9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva sacituzumab govitekan v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

##### Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 06.11.2023	Dátum odpovede: 06.12.2023	
Doplniť najaktuálnejšie dáta zo štúdie ASCENT (DCO 25.2.2021) a na základe týchto údajov porovnať účinnosť lieku Trodelvy voči komparátorom eribulín, kapecitabín a vinorelbín. Údaje je potrebné aplikovať v ekonomickom modeli pre stanovenie nákladovej efektívnosti (dáta z DCO 25.2.2021 boli dodané v NICE v procese hodnotenia liečiva v Anglicku).	DR poskytol požadované výsledky a aplikoval ich v ekonomickom modeli len pre ukazovateľ OS. Pre ukazovateľ PFS DR neposkytol požadované výsledky a neaplikoval ich ekonomickom modeli.	Odpoveď akceptujeme s výhradou. Pre hodnotenie je potrebné dodať a zapracovať najnovšie dáta do analýzy nákladovej efektívnosti, pretože aktuálnejšie (zrelšie) klinické dáta sú zaťažené nižšou mierou neistoty pri modelovaní. Pre ukazovateľ PFS toto DR neaplikoval. Novšie údaje PFS vykazujú mierne zlepšenie v HR SG vs. TPC, preto akceptujeme použitie starších dát ako konzervatívny prístup.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 28.11.2023	Dátum odpovede: 5.12.2023	
Dodanie prieskumu, na základe ktorého DR predikoval podiely pacientov v tabuľke 4 v predložennom farmako-ekonomickom rozbere (FER).	DR predložil požadovaný prieskum. Prieskum zatiaľ nie je publikovaný, preto ho neuvádzame v časti Zdroje. V predložennom dokumente nie je uvedené miesto, čas a metodika zberu dát.	Odpoveď akceptujeme s výhradami. Neakceptujeme výsledky prieskumu v časti o liečivách používaných v jednotlivých líniiach liečby, pretože podiely v súčte nedávajú výsledok 100 % a nie je vysvetlené prečo. Výsledky v časti o počte pacientov diagnostikovaných a liečených v jednotlivých štádiách akceptujeme s neistotou, pretože nie sú uvedené informácie o zúčastnených ambulanciách ani o metodike zberu a spracovania dát.
Vysvetlenie pôvodu mediánu TTD ■■■ mesiaca pri lieku Trodelvy, použitého v modeli dopadu na rozpočet - hárok Clinical Inputs, bunka G16.	DR vysvetlil pôvod použitej hodnoty ako medián PFS zo štúdie ASCENT.	Odpoveď akceptujeme.
Vyjadrenie sa k predloženým odhadom počtu pacientov vstupujúcich do analýzy vplyvu na rozpočet.	DR poskytol vyjadrenie k odhadom. Nepovažuje za opodstatnené zahrnutie prevalentných pacientov kvôli krátkosti liečby. Uviedol odhadovanú penetráciu u incidentných pacientov 85%.	Akceptujeme penetráciu trhu. Neakceptujeme nezaradenie prevalentných pacientov. Podľa FEM prežije prvý rok ■■■ % pacientov v ramene TPC, čo je dostatočne veľa, aby sa aspoň počas prvého roka uvažovali aj prevalentní pacienti. Preto predpokladáme v NIHO nastavení nasadenie časti prevalentných pacientov počas prvých 12 mesiacov po kategorizácii.