

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

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie
(Číslo žiadosti: 29320; ATC skupina: L01FX17; ŠÚKL kód: 9036D).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 8.12.2023*

Vedúci projektu pre klinickú časť: MUDr. Matej Palenčár

Vedúci projektu pre ekonomickú časť: Daniel Kozák, M.Sc.

Autori: Mgr. Filip Tomek

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z. z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo sacituzumab govitekan (Trodelvy) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z. z. je deň podania žiadosti, t. j. 31.07.2023. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z. z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 01.08.2023), t. j. termín 08.12.2023. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z. z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z. z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Trodelvy aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Trodelvy je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Trodelvy zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 08.12.2023** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29320>.

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

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

Problematika:

Karcinóm prsníka (z angl. breast cancer, BC) je zhubné nádorové ochorenie vznikajúce v tkanive prsníka. Celosvetovo boli v roku 2020 nádory prsníka u žien najčastejšie diagnostikovaným typom rakoviny a najčastejšou príčinou smrti žien spomedzi onkologických diagnóz. Výskyt BC u mužov je stonásobne nižší ako u žien.

Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka (z angl. triple-negative breast cancer, TNBC) je agresívnou formou rakoviny prsníka, ktorá v súčasnosti tvorí približne 15% všetkých nádorových ochorení prsníka. Charakteristickým znakom TNBC sú karcinómy bez prítomnosti estrogénových receptorov (ER), progesterónových receptorov (PR) a receptorov pre ľudský epidermálny rastový faktor (z angl. human epidermal growth factor receptor 2, HER-2).

Vznik ochorenia je multifaktoriálny a jednoznačné príčiny nie sú stále objasnené. Hlavný rizikový faktor je ženské pohlavie. 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.

TNBC je najčastejšie diagnostikovaný premenopauzálnym ženám vo veku pod 40 rokov. V porovnaní s inými podtypmi karcinómu prsníka je doba prežitia pacientov s TNBC kratšia a miera prežívania po dobu 5 rokov od stanovenia diagnózy je v priemere 77%. TNBC je vysoko invazívny a u približne 46 % pacientov sa vytvoria vzdialené metastázy. Medián doby prežitia po vzniku metastáz je 13,3 mesiaca a úmrtnosť pacientov s TNBC do 3 mesiacov po recidíve je až 75 %.

Držiteľ registrácie podal dňa 31.7.2023 žiadosť o zaradenie lieku Trodelvy vo forme kapsúl 120 x 80 mg do slovenského zoznamu kategorizovaných liekov na liečbu dospelých pacientov s pokročilým TNBC, ktorí podstúpili dve alebo viac systémových terapií, pri splnení ďalších podmienok. EMA¹ odporučila schválenie použitia lieku Trodelvy v krajinách Európskej únie v predmetnej indikácii v októbri 2021.

Ciel:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky:

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť sacituzumab govitekanu v porovnaní s relevantnými komparátormi v liečbe pacientov s pokročilým TNBC, ktorí podstúpili dve alebo viac systémových terapií v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa 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 EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zhubný nádor prsníka • MKCH-10²: C50.- • MeSH³: Triple Negative Breast Neoplasms <p>Populácia podľa EMA¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s neresekovateľným alebo metastatickým TNBC, ktorí dostali dve alebo viac predchádzajúcich systémových terapií, z ktorých bola minimálne jedna na pokročilé ochorenie. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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"> 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 b) pacient má výkonnostný stav 0-1 podľa ECOG, c) predchádzajúca liečba obsahovala taxán, ak táto liečba nebola kontraindikovaná alebo nevhodná. <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>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sacituzumab govitecan (SG) je konjugát protilátky a liečiva cieľný 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 topoizomérázou I a bráni opätovnému spojeniu jednotlivých vlákien oddelených vplyvom topoizomérázy I. Výsledné poškodenie DNA má viesť k apoptóze a smrti buniek. <p>Odporúčaná dávka SG je 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná formou intravenózneho 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>MeSH³: sacituzumab govitecan</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Eribulín (ERI) vykazuje svoje účinky prostredníctvom antimitotického mechanizmu čo má nakoniec viesť k apoptickému odumretiu bunky.

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

³ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<p>Odporúčaná dávka ERI vo forme roztoku pripraveného na použitie je 1,23 mg/m², 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"> • Vinorelbín (VIN) je antineoplastický liek zo skupiny alkaloidov z rodu Vinca, ktorý blokuje mitózu vo fáze G2-M, čo má spôsobovať bunkovú smrť. <p>Odporúčaná dávka VIN v monoterapii pre prvé tri podania je 60 mg/m² plochy povrchu tela, podávané raz týždenne perorálne vo forme kapsúl. Po treťom podaní sa odporúča dávku VIN zvýšiť na 80 mg/m² raz týždenne.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kapecitabín (KAP) je analóg pyrimidínu, ktorý spôsobuje poruchu syntézy kyseliny deoxyribonukleovej a kyseliny ribonukleovej, čo má viesť k nevyváženému rastu buniek a k ich následnému odumretiu. <p>Odporúčaná dávka KAP v monoterapii je 1 250 mg/m², podávaná dvakrát denne (ráno a večer; t.j. celková denná dávka je 2 500 mg/m²) počas 14 dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby.</p> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov v 1. línii liečby CLL na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH³: eribulin, Vinorelbine, Capecitabine</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie) • Odpoveď na liečbu <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EQ-5D-5L⁴ a iné relevantné dotazníky. <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
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

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

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO⁵ a odporúčania UpToDate
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁶)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁷, IQWiG⁸, CADTH⁹, HAS¹⁰, ZIN¹¹)
- 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 a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- 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, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁵ [ESMO](#) z angl. European Society for Medical Oncology

⁶ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁷ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁸ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁹ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹⁰ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹¹ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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