

Liečivo trastuzumab-deruxtekan (Enhertu) v druhej a ďalších líniach liečby na liečbu neresektovateľného alebo metastatického HER2+ karcinómu prsníka projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 27048; ATC skupina: L01FD04; ŠÚKL kód: 6497D).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 17.03.2023*

Vedúci projektu: MUDr. Matej Palenčár, Daniel Kozák, MSc.

Tím projektu: BSc. Viktória Doanová, MUDr. Matej Palenčár, Daniel Kozák, MSc.

* 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. 7, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo trastuzumab-deruxtekan (Enhertu) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 07.11.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 08.11.2022), t.j. termín 17.03.2022

Upozornenie pre pacienta!

Liek Enhertu aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Enhertu je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Enhertu zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 17.03.2023** (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/27048>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Enhertu. 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 (ďalej len BC, z angl. breast cancer,) patrí medzi najčastejšie diagnostikované zhubné ochorenia žien na Slovensku a druhé najčastejšie diagnostikované zhubné ochorenie v celej populácii. Karcinóm prsníka u žien je najčastejšou príčinou úmrtí spojených s rakovinou. Postihuje najmä ženy po 50 roku života.

BC je zhubný karcinóm, ktorý vzniká z buniek prsníka, ktoré začali abnormálne rásť a rozmnožili sa, aby sformovali hrčku alebo nádor. Niektoré BC majú receptor HER2, ktorý urýchľuje rast rakovinových buniek. Tento typ BC sa nazýva HER2-pozitívny a býva agresívnejší ako iné typy BC. Približne 10% až 15% z diagnostikovaných BC je HER2-pozitívnych (HER2+).

Karcinóm postihuje bunky v prsníkoch, v pokročilých štádiách je rozšírený do iných častí tela napríklad do kostí, mozgu, pečene alebo pľúc. Nádory vo vzdialených miestach sa nazývajú metastázy. Podľa miery rozšírenia môže byť BC operovateľný alebo neoperovateľný (t.j. neresektovateľný). Relatívne 5-ročné prežívanie pacientiek s HR+/HER2+ a HR-/HER2+ BC s metastázami pri diagnóze je 46% a 38,8%. Progresia do metastatickej fázy ochorenia je hlavnou príčinou morbiditu a mortality. HER2+ BC je možné liečiť s anti-HER2 liekmi pre spomalenie progresie ochorenia avšak metastatický karcinóm prsníka nie je vyliečiteľný, preto je liečba zameraná na oddialenie progresie ochorenia a zvýšenie kvality života.

Liečivo trastuzumab-deruxtekan (liek Enhertu) je určené pre dospelých pacientov s neresektovateľným alebo metastatickým HER2+ BC, ktorí už podstúpili jeden alebo viac liečebných režimov proti HER2. EMA¹ podmienene schválila použitie lieku Enhertu v krajinách Európskej únie 18.1.2021 (marketing authorisation). Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku Enhertu do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 31.10.2022 a žiada o kategorizáciu balenia veľkosti 100 mg. Balenie obsahuje prášok na koncentrát na infúzy roztok. Držiteľ registrácie žiada o indikáciu trastuzumabu-deruxtekanu v monoterapii.

Cieľ:

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

Výskumné otázky:

1. Je liečivo trastuzumab-deruxtekan (liek Enhertu) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s HER2+ neresektovateľným BC alebo mBC, ktorí podstúpili jeden alebo viac liečebných režimov proti HER2 účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo trastuzumab-deruxtekan (liek Enhertu) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva trastuzumab-deruxtekan (liek Enhertu)?

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"> • Dospelí ľudia s neresektovateľným alebo metastatickým karcinómom prsníka s pozitívitou receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (HER2- pozitívny, HER2+ BC) • MKCH-10²: C50.- • MeSH³: Breast Neoplasms <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enhertu v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresektovateľným alebo metastatickým HER2 pozitívnym karcinómom prsníka, ktorí predtým dostávali jeden alebo viac anti HER2 režimov. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s neresektovateľným alebo metastatickým HER2-pozitívnym karcinómom prsníka, ktorí už podstúpili jeden alebo viac liečebných režimov proti HER2. • Liečba je hradená do progresie alebo neprijateľnej toxicity, podľa toho čo nastane skôr. • Hradená liečba je podmienená predchádzajúcim súhlasom zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab-deruxtekan je konjugát protilátky liečiva zameraného proti HER2. Funkciu protilátkovej zložky je naviazať sa na HER2 exprimovaný na povrchu niektorých nádorových buniek a zničiť tieto bunky. • Trastuzumab-deruxtekan sa užíva intravenóznou infúziou v dávke 5,4 mg/kg raz za 3 týždne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. • Zvládnutie nežiaducich reakcií môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby, zníženie dávky alebo ukončenie liečby. Dávka lieku Enhertu sa nemá po predchádzajúcom znížení dávky znovu zvyšovať. • Dávka trastuzumab-deruxtekanu sa môže v zmysle Súhrnnej charakteristiky lieku (SPC) znížiť na 4,4 mg/kg pri prvom znížení a 3,2 mg/k pri druhom znížení. • DR žiada o kategorizáciu liečiva v monoterapii. <p>MeSH: trastuzumab-deruxtekan</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab-emtazín (T-DM1) (liek Kadcyła) v druhej línii liečby pacientov s neresektovateľným alebo metastatickým HER2+ BC. • Lapatinib+kapecitabín v liečbe pacientov s neresektovateľným alebo metastatickým HER2+ BC. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov neresektovateľného alebo metastatického HER2+ BC na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: trastuzumab, emtazín, lapatinib, kapecitabín</p>

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

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

Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie) • ORR (objective response rate; miera objektívnej odpovede) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL merané cez EQ-5D-5L⁴. <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky 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>
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, sociálne a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁴ EQ-5D je štandardizované meradlo kvality života súvisiacej so zdravím vyvinuté skupinou EuroQol. EQ-5D hodnotí zdravotný stav z hľadiska piatich dimenzií zdravia.

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA⁵-ESMO 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).
- Vstupu 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)
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁵ [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

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.