

Liečivá pertuzumab a trastuzumab (Phesgo) v kombinácii s chemoterapiou na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s HER2+ včasným karcinómom prsníka s vysokým rizikom recidívy projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 35850, 35851; ATC skupina: L01XY02; ŠÚKL kód: 6277D, 6278D).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 19.04.2025*

Autori: Mgr. Daniel Dobrovodský, PhD.; Mgr. Viktor Varga, PhD.; Mgr. Filip Tomek; Daniel Kozák, M.Sc.

* 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 liečivá pertuzumab a trastuzumab (Phesgo) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z. z. je deň podania, t.j. 10.12.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 11.12.2024), t.j. termín 19.04.2024. 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 Phesgo aktuálne **nie je v danej indikácii** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Phesgo je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Phesgo zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 19.04.2025** (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/35850> a

<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35851>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Phesgo. 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 (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 najčastejšie vzniká abnormálnym množením buniek mliekovodov alebo žliazok produkujúcich mlieko.

Pri niektorých podtypoch BC dochádza v bunkách k nadmernej produkcii receptora HER2, ktorý urýchľuje rast rakovinových buniek. Takýto podtyp BC sa nazýva HER2-pozitívny (HER2+), býva agresívnejší a bez adekvátnej liečby je spojený s vyššou mierou úmrtnosti ako iné typy BC. Približne 10 % až 15 % z diagnostikovaných BC je HER2+. Včasný BC (eBC, z angl. early breast cancer) je skoré štádium ochorenia, kedy sa nádor ešte nerozšíril do okolitých tkanív a zasahuje len prsník, prípadne lymfatické uzliny v podpazuší. Pri eBC pacienti nemusia pociťovať žiadne príznaky. Prvým nápadným príznakom BC je zvyčajne nebolestivá hrčka alebo lokálne zhrubnutie tkaniva v prsníku. Pacienti s HER2+ eBC majú vysoké riziko recidívy, ak sa v rakovinových bunkách nenachádzajú receptory pre hormóny estrogén a progesterón a ak nádor zasahuje aj lymfatické uzliny.

Pokiaľ je BC zachytená vo včasnom štádiu (eBC) je väčšinou liečiteľná, najčastejšie chirurgickým zákrokom zachovávajúcim prsník. Pred operáciou pacienti užívajú neoadjuvantnú liečbu s cieľom zmenšenia nádoru. Súčasťou pooperačnej starostlivosti pri pacientoch s HER2+ eBC je adjuvantná liečba liekmi cielenými proti HER2 v kombinácii s chemoterapiou na báze antracyklínov a taxánov.

Držiteľ registrácie požiadal 10.12.2025 o úhradu lieku Phesgo (liečivá pertuzumab a trastuzumab) pre balenie 1200mg/600 mg a 600 mg/600 mg (injekčný roztok) v kombinácii s chemoterapiou na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s HER2+ eBC, s vysokým rizikom recidívy (s ďalšími podmienkami viď Tabuľka 1). EMA¹ odporučila použitie lieku Phesgo v predmetnej indikácii v 11/2020.

Cieľ

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

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiv pertuzumab a trastuzumab (liek Phesgo) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých pacientov s HER2+ včasným karcinómom prsníka na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňajú liečivá pertuzumab a trastuzumab (liek Phesgo) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiv pertuzumab a trastuzumab (liek Phesgo)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zhubné nádory prsníka • MKCH-10²: C50. <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s HER2-positívnym včasným karcinómom prsníka (eBC, early breast cancer) s vysokým rizikom recidívy. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s chemoterapiou na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s HER2+ eBC s vysokým rizikom recidívy. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ). <p>MeSH³: Breast Neoplasms</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<p>Pertuzumab a trastuzumab (PER+TRA) + chemoterapeutické režimy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epirubicín (E) + cyklofosfamid (C) nasledované docetaxelom • EC nasledované paklitaxelom • Doxorubicín (A) + C nasledované docetaxelom • AC nasledované paklitaxelom • Karboplatina + docetaxel • Docetaxel • Paklitaxel <p>Pertuzumab a trastuzumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • PER+TRA sú rekombinantné humanizované monoklonálne protilátky typu IgG1, ktoré sú cieleňé proti HER2. PER+TRA narúšajú bunkovú signalizáciu sprostredkovanú HER2 čím majú inhibovať proliferáciu nádorových buniek. Odporúčaná dávkovanie spočíva v podaní nasycovanej dávky 1200 mg PER/ 600 mg TRA, po ktorej sa pokračuje v podávaní udržiavacej dávky 600 mg PER/ 600 mg TRA každé tri týždne formou subkutánnej injekcie. <p>Chemoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epirubicín inhibuje syntézu DNA a RNA a súčasne spúšťa štiepenie DNA a generuje voľné radikály, ktoré sa viažu na DNA, čím má spôsobovať bunkovú smrť. E sa podáva intravenózne vo forme infúzie alebo injekcie. Pri liečbe pacientov s eBC s postihnutými lymfatickými uzlinami sa odporúčajú intravenózne podané dávky E od 100 mg/m² (formou jednej dávky v deň 1) do 120 mg/m² (v dvoch rozdelených dávkach v deň 1 a 8) každé 3–4 týždne. • Cyklofosfamid je schopný tvoriť zlomy a prepojenia jednotlivých reťazcov DNA a prepojenia DNA s proteínmi, čím má spôsobovať smrť bunky. C sa užíva perorálne vo forme tabliet. Odporúčané dávkovanie C je 50 – 200 mg (1 – 4 tablety) denne, ktoré sa pri kombinácii s inými cytostatikami môže meniť. • Doxorubicín patrí do skupiny antracyklínových antibiotík s antineoplastickými vlastnosťami. Presný mechanizmus účinku nie je jasný. Podáva sa intravenózne vo forme infúzie. Odporúčané dávkovanie pre dospelých pacientov v kombinovanej terapii je 30 – 60 mg/m² každé 3 – 4 týždne.

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.

	<ul style="list-style-type: none"> • Paklitaxel stabilizuje mikrotubuly, čo spôsobuje inhibíciu reorganizácie mikrotubulárnej siete, ktorá je základom mechanizmu delenia buniek. Paklitaxel tak má zabraňovať deleniu nádorových buniek. Odporúčaná dávka paklitaxelu je 175 mg/m², s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami. • Docetaxel je polosyntetický derivát paklitaxelu s rovnakým mechanizmom účinku. Odporúčaná dávka docetaxelu v kombinácii s TRA je 100 mg/m² každé 3 týždne. • Karboplatina inhibuje syntézu DNA cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb. To má viesť k inhibícii replikácie a bunkovej smrti. Odporúčaná dávka karboplatiny u doteraz neliečených pacientov s normálnou funkciou obličiek je 400 mg/m² ako jednorazová intravenózna dávka, ktorá sa podá v infúzii počas 15 až 60 minút. <p>MeSH: Pertuzumab; Trastuzumab; Epirubicin; Cyclophosphamide; Doxorubicin; Docetaxel; Paclitaxel; Carboplatin</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Trastuzumab (TRA) + chemoterapeutické režimy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EC nasledované docetaxelom • EC nasledované paklitaxelom • AC nasledované docetaxelom • AC nasledované paklitaxelom • Karboplatina + docetaxel • Docetaxel • Paklitaxel <p>Trastuzumab (TRA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • TRA je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka typu IgG1 proti HER2. Odporúčaná nasycovacia dávka pri intravenóznom podaní je 8 mg/kg telesnej hmotnosti, po ktorej pokračuje udržiavacia dávka 6 mg/kg telesnej hmotnosti každé tri týždne. Pri subkutánnom podaní je odporúčaná dávka 600 mg bez ohľadu na telesnú hmotnosť bez nasycovacej dávky každé tri týždne. <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov adjuvantnej liečby HER2+ eBC na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Trastuzumab; Epirubicin; Cyclophosphamide; Doxorubicin; Docetaxel; Paclitaxel; Carboplatin</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • iDFS (z angl. invasive disease-free survival, prežívanie bez invazívneho ochorenia) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie

⁴ **EQ-5D** je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

	Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • 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

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).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶, SÚKL⁷).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁸, IQWiG⁹, CADTH¹⁰, HAS¹¹, ZIN¹²).
- 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 [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁷ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁸ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁹ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹⁰ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

¹¹ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹² [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 klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.