

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

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

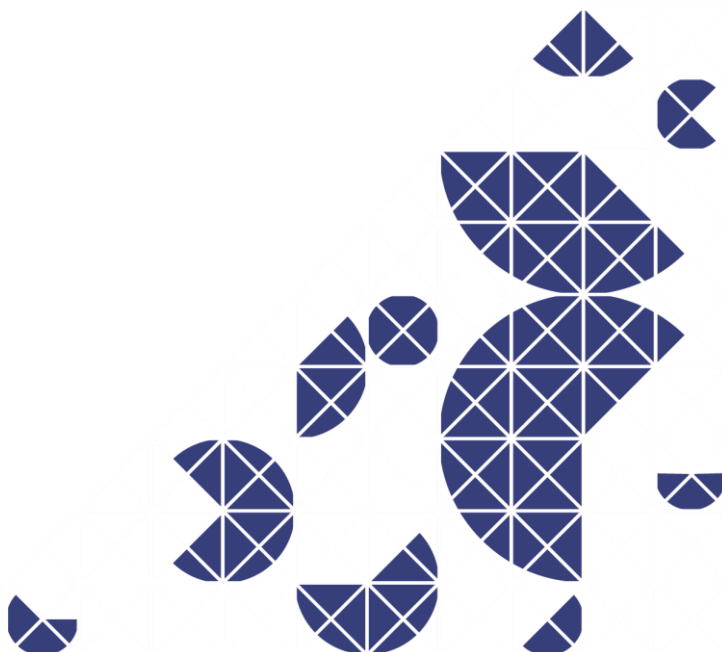
Číslo žiadosti:
35850, 35851

ATC skupina:
L01XY02

ŠÚKL kód:
6277D

Publikované dňa:
02.05.2025

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
<https://niho.sk/>

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

Hodnotenie: L148

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	5
Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	14
2.1. Výskumné podotázky	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	14
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	15
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	15
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	17
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	17
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	18
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	20
3.4. Opis intervencie (B0001)	22
3.5. Registrácia technológie (A0020)	24
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	24
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)	25
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	25
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	26
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	27
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	28
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	28
4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	29
4.3. Výsledky účinnosti	34
4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	39
4.5. Výsledky bezpečnosti	39
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	41
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	45
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti	45
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	45
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	58
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	59
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	61
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet	61
6.2. Základný scenár predložený DR	61
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	64
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	67
7.1. Etická analýza	67
7.2. Organizačné aspekty	68
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	69
7.4. Právne aspekty	70
8. Zdroje	72
9. Apendix	76
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	76
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	79
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	79
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	84
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	85

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	11
---	----

Tabuľka 2: Klasifikácia BC podľa systému TNM	19
Tabuľka 3: Liečebné režimy používané v adjuvantnej liečbe HER2+ eBC v slovenskej klinickej praxi podľa prieskumu DR	22
Tabuľka 4: Odporúčané dávkovanie a podávanie lieku Phesgo	23
Tabuľka 5: Odhadované zastúpenie chemoterapeutických režimov v slovenskej klinickej praxi podľa prieskumu DR	26
Tabuľka 6: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	29
Tabuľka 7: Zastúpenie chemoterapeutických režimov v štúdiu APHINITY.....	30
Tabuľka 8: Výsledky iDFS zo štúdie APHINITY.....	36
Tabuľka 9: Nežiaduce udalosti zo štúdie APHINITY	40
Tabuľka 10: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli iDFS.....	49
Tabuľka 11: Súhrn prechodových pravdepodobností a ich zdrojov	52
Tabuľka 12: Prehľad hodnôt kvality života v jednotlivých stavoch použitých vo farmako-ekonomickom modeli ..	53
Tabuľka 13: Zastúpenie chemoterapeutických režimov použité vo farmako-ekonomickom modeli.....	54
Tabuľka 14: Náklady na podania liekov použité vo farmako-ekonomickom modeli.....	54
Tabuľka 15: Zloženie následnej liečby v stave NMR použité vo farmako-ekonomickom modeli	55
Tabuľka 16: Zloženie následnej liečby stave 1L mBC pri skorej rekurencii použité vo farmako-ekonomickom modeli	55
Tabuľka 17: Zloženie následnej liečby v stave 1L mBC pri neskorej rekurencii použité vo farmako-ekonomickom modeli	56
Tabuľka 18: Zloženie následnej liečby v stave 2L+ mBC pri skorej rekurencii použité vo farmako-ekonomickom modeli	56
Tabuľka 19: Zloženie následnej liečby v stave 2L+ mBC pri neskorej rekurencii použité vo farmako-ekonomickom modeli	56
Tabuľka 20: Náklady na manažment pacienta použité vo farmako-ekonomickom modeli	57
Tabuľka 21: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR.....	58
Tabuľka 22: Výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení.....	59
Tabuľka 23: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	60
Tabuľka 24: Výpočet populácie novodiagnostikovaných pacientov vhodných na liečbu liekom Phesgo podľa DR	62
Tabuľka 25: Výpočet populácie rekurentných pacientov vhodných na liečbu liekom Phesgo podľa DR.....	63
Tabuľka 26: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na kalendárne roky	63
Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	64
Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	64
Tabuľka 29: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO rozpočítané na obdobia	65
Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky	66
Tabuľka 31: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	66

Obrázky

Obrázok 1: Odporúčanie liečby HER2+ eBC podľa ESMO	21
Obrázok 2: Dizajn klinickej štúdie APHINITY.....	31
Obrázok 3: Základné charakteristiky pacientov v štúdiu APHINITY.....	34
Obrázok 4: KM krivky OS pre ITT populáciu zo štúdie APHINITY.....	35
Obrázok 5: KM krivky OS v populácii pacientov s pozitívnym ochorením uzlín zo štúdie APHINITY	36
Obrázok 6: KM krivky iDFS pre ITT populáciu zo štúdie APHINITY	37
Obrázok 7: KM krivky iDFS v populácii LN+ pacientov zo štúdie APHINITY	37
Obrázok 8: Výsledky kvality života na základe dotazníka EORTC QLQ-C30 na škále celkového zdravia zo štúdie APHINITY.....	38
Obrázok 9: Štruktúra predloženého modelu	46
Obrázok 10: Prehľad troch najpriaznivejších extrapolácií v ramene PHT v ukazovateli iDFS	50
Obrázok 11: Prehľad troch najpriaznivejších extrapolácií v ramene HT v ukazovateli iDFS	50
Obrázok 12: Výsledné iDFS krivky modelované vo farmako-ekonomickom modeli.....	51

Použité skratky

1L	Prvá línia liečby
2L+	Nasledujúce línie liečby
A	Doxorubicín
AE	Adverse events - nežiaduce udalosti
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie – pracovná skupina pre gynekologickú onkológiu
AJCC	American Joint Committee on Cancer – Americký spoločný výboru pre rakovinu
AUC	Area under curve – plocha pod krivkou
BC	Breast cancer – karcinóm prsníka
BCS	Breast conserving surgery – operácia zachovávajúca prsník
C	Cyklofosamid
CT	Computer tomography - počítačová tomografia
C _{through}	Through serum concentration – koncentrácia liečiva v sére pred podaním ďalšej dávky
DCO	Data cut-off - čas zberu údajov
DOC	Docetaxel
DR	Držiteľ registrácie
E	Epirubicín
eBC	Early breast cancer – včasný karcinóm prsníka
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EORTC QLQ-BR23	Dotazník European Organization for Research and Treatment of Cancer - Breast cancer – Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny, doplnkový modul pre rakovinu prsníka
EORTC QLQ-C30	Dotazník European Organization for Research and Treatment of Cancer – Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny
EQ-5D-3L	The EuroQol five-dimensions – Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 3 úrovne odpovede
ER	Estrogénové receptory
ESMO	European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
F	5-fluorouracil
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FISH	Fluorescentná in-situ hybridizácia
GFR	Glomerular filtration rate – rýchlosť glomerulárnej filtrácie
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2 – receptor pre ľudský epidermálny rastový faktor 2
HER2+	HER2-pozitivita
HR	Hazard ratio – pomer rizík
HR-	Negativita na hormonálne receptory
HR+	Pozitivita na hormonálne receptory
HT	Rameno PLA + TRA + chemoterapia štúdie APHINITY
HTA	Health Technology Assesment - Hodnotenie zdravotníckej technológie
i.v.	Intravenózna forma
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
iDFS	Invasive disease-free survival – prežívanie bez invazívneho ochorenia
IHC	Imunohistochemia
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť

KM	Kaplan-Meier
KPt	Karboplatina
LN-	Negatívne postihnutie lymfatických uzlín
LN+	Pozitívne postihnutie lymfatických uzlín
LVEF	Left ventricular ejection fraction – ejekčná frakcia ľavej komory
mBC	Metastatic breast cancer – metastatický karcinóm prsníka
MEA	Managed entry agreement – zmluva o podmienkach úhrady lieku
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MRI	Magnetic resonance imaging - zobrazovanie magnetickou rezonanciou
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NMR	Nemetastatická rekurencia
NYHA	New York Heart Association – Newyorská srdcová asociácia
OS	Overall survival – celkové prežívanie
OZ	Občianske združenie
PAX	Paklitaxel
PBVL	Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PCR	Pathological complete response – kompletná patologická odpoveď
PER	Pertuzumab
PFS	Progression-free survival – prežívanie bez progresie
PHT	Rameno PER + TRA + chemoterapia štúdie APHINITY
PLA	Placebo
PPS	Post progression survival – prežívanie po progresii
PR	Progesterónové receptory
PSVL	Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
RCT	Randomized controlled trial – randomizovaná kontrolovaná štúdia
s.c.	Subkutánná forma
SAE	Serious adverse events - závažné nežiaduce udalosti
SPC	Summary of product characteristics - súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TNM	Tumor, nodes, metastasis – klasifikačný systém tumor, uzliny, metastázy
TRA	Trastuzumab
TTOT	Time to off treatment – čas na liečbe
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 Phesgo v kombinácii s chemoterapiou v indikácii na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s včasným HER2-pozitívnym karcinómom prsníka s vysokým rizikom recidívy, **pokiaľ držiteľ registrácie neupraví indikačné obmedzenie podľa návrhu NIHO nižšie.**

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri hodnotenej úhrade spojený so strednou 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 zľavu, ktorá zníži túto neistotu.

Kategorizáciu lieku podmieňujeme zmenou indikačného obmedzenia podľa návrhu NIHO nižšie (pridaný a zmenený text vyznačený tučným písmom, odstránený text je prečiarknutý):

- „Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s chemoterapiou na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s HER2-pozitívnym včasným karcinómom prsníka s ~~vysokým rizikom recidívy~~ **postihnutím lymfatických uzlín,**

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. “

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

- „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 1.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Karcinóm prsníka je u žien najčastejšou príčinou úmrtí spojených s rakovinou. Vo včasnom štádiu (eBC, z angl. early breast cancer), kedy sa nádor ešte nerozšíril do okolitých tkanív, je väčšinou liečiteľný, a pacienti nemusia pociťovať žiadne príznaky. Nadmerná expresia receptora HER2 (HER2-pozitíva, HER2+) je spojená s vysokou mierou recidívy, horšou prognózou a vyššou mierou úmrtnosti. Život s ochorením môže predstavovať prekážku vo vykonávaní bežných aktivít a pacienti pri starostlivosti potrebujú pomoc príbuzných. V súčasnosti môžu adjuvantnú liečbu HER2+ eBC duálnou blokádou HER2 absolvovať len pacienti, ktorí odpovedali na predchádzajúcu neoadjuvantnú liečbu. Pacienti aj odborníci by ocenili možnosť adjuvantnej liečby pre všetkých vhodných pacientov, ako aj subkutánnu formu podania liečiva.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **Fixná kombinácia pertuzumab + trastuzumab (Phesgo) + chemoterapia**
- Komparátormi sú režimy:
 - **Trastuzumab (TRA) + chemoterapia**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Pridanie pertuzumabu (PER) ku kombinácii TRA + chemoterapia (intravenózne podanie) preukázalo prínos oproti pridaniu PLA k tejto kombinácii.** Prínos bol preukázaný na základe klinickej štúdie APHINITY, ktorá porovnávala PER voči PLA, ktoré boli pridané ku kombinácii TRA + chemoterapia v adjuvantnej liečbe pacientov s HER2+ eBC. Prínos bol preukázaný len pre populáciu pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0 – 1. **Získaný dôkaz považujeme za prenositeľný na porovnanie fixnej kombinácie PER+TRA (liek Phesgo, subkutánne podanie) v kombinácii s chemoterapiou voči komparátoru TRA + chemoterapia v slovenskej klinickej praxi na základe výsledkov klinickej štúdie FeDeriCa.**

- **Celkové prežítie (OS, z angl. overall survival):** V ukazovateli OS nebol prínos preukázaný. Pri mediáne sledovania 8,4 roka bola v populácii, ktorú bol úmysel liečiť (ITT, z angl. intention to treat), osemročná miera prežívania 92,7 % v ramene PHT (PER + TRA + chemoterapia) a 92,0 % v ramene HT (PLA + TRA + chemoterapia). Dosiadnutý bol pomer rizík (HR, z angl. hazard ratio) 0,83 (95 % interval spoľahlivosti CI, z angl. confidence interval: 0,68 – 1,02). Dosiadnutá p-hodnota 0,078 bola nad hranicou štatistickej významnosti pre túto analýzu (0,0060).
- **Prežívanie bez invazívneho ochorenia (iDFS, z angl. invasive disease-free survival):** V ukazovateli iDFS bol v ITT populácii preukázaný štatisticky významný prínos. Osemročná miera iDFS v ramene PHT bola 88,4 % a v ramene HT 85,8 %, HR medzi ramenami bol 0,77 (95 % CI: 0,66 – 0,91). Nie je však jasné, či je tento rozdiel významný aj klinicky. V populácii pacientov s pozitívnym ochorením uzlín (LN+) bol pozorovaný štatisticky aj klinicky významný rozdiel. Pozorovaný HR bol 0,72 (95 % CI: 0,60 – 0,87) pri osemročnej miere iDFS 86,1 % v ramene PHT a 81,2 % v ramene HT.
- **Kvalita života:** V dotazníkoch EORTC QLQ-C30 a QLQ-B23 bol pozorovaný klinicky významný pokles kvality života v oboch ramenách v doménach fyzickej funkčnosti, únavy, dýchavičnosti, efektov systémovej terapie a vnímania svojho tela, sexuálneho pôžitku a vypadávania vlasov a len v ramene PHT v doménach hnačky a straty chuti do jedla. Na základe dotazníku EQ-5D-3L neboli v štúdiu APHINITY pozorované významné rozdiely medzi ramenami. Nesledoval sa rozdiel v kvalite života pred a po progresii.
- **Bezpečnosť:** Výskyt primárnej srdcovej udalosti bol v ramene PHT dvakrát vyšší ako v ramene HT (0,8 % voči 0,4 %). Prípadov srdcovej smrti však bolo viac v ramene HT (4) než v ramene PHT (3). Výskyt sekundárnej srdcovej udalosti bol medzi ramenami štúdie takmer rovnaký (2,7 % v ramene PHT a 2,8 % v ramene HT). Výrazne vyšší bol v ramene PHT najmä výskyt hnačky, 71,2 % oproti 45,2 % v ramene HT. Oproti intravenóznemu podaniu PER a TRA sa subkutánne podanie fixnej kombinácie PER+TRA prejavovalo dodatočnou nežiaducou udalosťou vo forme reakcie v mieste podania (15,3 % vs 0,4 %).
- **Limitáciou štúdie APHINITY** je nezrelosť dát ukazovateľov OS a iDFS. Dôkaz pre subpopuláciu najviac spájanú s vysokým rizikom recidívy (populácia LN+) nezahŕňa všetkých vysoko rizikových pacientov a môže byť limitovaný nedostatočnou štatistickou silou.
- **Pri prenose klinického dôkazu vnímame neistotu** najmä v oblasti kvality života, ktorá môže byť pri subkutánnom podaní lieku Phesgo vyššia než nameraná v štúdiu APHINITY. Do štúdie boli zahrnutí len pacienti bez predchádzajúcej neoadjuvantnej liečby, čo nemusí byť reprezentatívne pre pacientov v slovenskej klinickej praxi. Zdrojom neistoty je aj odlišné zloženie a percentuálne zastúpenie chemoterapeutických režimov v štúdiu a v slovenskej klinickej praxi.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Liek Phesgo pri hodnotenej výške úhrady 5 126 € za balenie 1 200 mg/600 mg a 2 846 € za balenie 600 mg/600 mg a spĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol režim Phesgo + chemoterapia voči TRA + chemoterapii ICUR vo výške 50,4-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 67,9-tisíc €/QALY. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje kombinácia Phesgo + chemoterapia ICUR voči TRA + chemoterapii vo výške 46,9-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 67,9-tisíc €/QALY. Režim Phesgo + chemoterapia dosahuje klinický prínos voči TRA + chemoterapii ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.
- Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so strednou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je použitie údajov zo štúdie APHINITY, ktoré nepovažujeme za dostatočne zrelé na projektovanie dlhodobého prínosu a nemusia byť dostatočne prenositeľné na slovenskú klinickú prax.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Phesgo pri hodnotenej úhrade v tretí rok od kategorizácie vo výške 6,8 mil. €. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške 4,6 mil.€.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá spočíva najmä vo vstupných

údajoch a veľkom množstve vykonaných predpokladov pri výpočte cieľovej populácie, ako aj v modelovaní zotrvania na liečbe.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- **Požadujeme upraviť znenie indikačného obmedzenia tak, aby špecifikovalo populáciu pacientov s postihnutím lymfatických uzlín.** Pre túto populáciu bol získaný klinický dôkaz, ktorý bol štatisticky významný aj jednoznačne klinicky relevantný. Hodnotená analýza nákladovej efektívnosti predložená DR zahŕňala len túto populáciu. Požadovaná zmena indikačného obmedzenia je v súlade s postupom NICE.
- Odporúčame doplniť indikačné obmedzenie podmienku výkonnostného stavu pacientov. Relevantné klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti sú dostupné iba pre pacientov vo výkonnostnom stave s ECOG skóre 0 – 1.

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

Podanie žiadosti o kategorizáciu	10.12.2024
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	11.12.2024
Zverejnenie projektového protokolu	23.01.2025
Vydanie NIHO hodnotenia	02.05.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	143 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť fixnej kombinácie liečiv pertuzumab a trastuzumab v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s HER2-pozitívnym včasným karcinómom prsníka v adjuvantnej liečbe v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splní fixná kombinácia liečiv pertuzumab a trastuzumab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady fixnej kombinácie liečiv pertuzumab a trastuzumab ?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zhubné nádory prsníka • MKCH-10¹: C50. <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s HER2-pozitívnym 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>MeSH²: Breast Neoplasms</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Pertuzumab a trastuzumab (PER+TRA) + chemoterapeutické režimy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epirubicín (E) + cyklofosamid (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.

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

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

	<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. • Paklitaxel stabilizuje mikrotubuly, čo spôsobuje inhibíciu reorganizácie mikrotubulárnej siete, ktorá je základom mechanizmu delenia buniek. Paklitaxel tak má zabráňovať 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>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<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>MeSH: Trastuzumab; Epirubicin; Cyclophosphamide; Doxorubicin; Docetaxel; Paclitaxel; Carboplatin</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie)

	<p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • iDFS (z angl. invasive disease-free survival, prežívanie bez invazívneho ochorenia) • PCR (z angl. pathological complete response; celková patologická odpoveď) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D³ a dotazníky špecifické pre ochorenie <p>Farmakokinetika</p> <ul style="list-style-type: none"> • C_{through} (z angl. through serum concentration, koncentrácia liečiva v krvnom sére pred podaním ďalšej dávky)
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: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie 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

³ [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.

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 ESMO⁴.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵, SÚKL⁶).
- 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; výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁴ [ESMO](#) z angl. European Society for Medical Oncology

⁵ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

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

Vysvetlenia k 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.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 10.1.2025 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácii v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované autormi (DD, VV) a kontrolované supervízormi (FT, LŠ).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie a nepriameho porovnania bolo prebrané z hodnotenia NICE.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol k hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 23.1.2025.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (23.1.2025) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti, ktorí preposlali žiadosť klinickej odborníčke s väčšou skúsenosťou s liečbou karcinómu prsníka, ktorá súhlasila so zapojením do hodnotenia. Odborníčka nám odpovedala na ciele upresňujúce otázky formou emailu.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 23.1.2025. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 1 organizáciu (OZ Amazonky), ktorá sa aj zapojila do hodnotenia.

Vysvetlenie k 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 € je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc €/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 odporúčime 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	Aká 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 (BC, z angl. breast cancer, kód medzinárodnej klasifikácie chorôb (MKCH-10): C50) je celosvetovo druhým najčastejším typom rakoviny a piatou najčastejšou príčinou smrti na nádorové ochorenia [4]. U žien sa jedná o najčastejšie sa vyskytujúce nádorové ochorenie, zatiaľ čo výskyt u mužov je zriedkavý a tvorí len 1 % všetkých prípadov. BC najčastejšie vzniká rakovinovou proliferáciou buniek ductov (mliekovody) alebo lobulov (žliazky produkujúce mlieko). BC je možné klasifikovať ako neinvazívny (*in situ*), ak nádorové bunky zostávajú v ductoch alebo lobuloch, alebo ako invazívny, ak sa rakovinové bunky rozšírili aj do okolitých tkanív prsníka.

Najmä pri invazívnom karcinóme sa vyskytuje veľká rozmanitosť pri histologickej stavbe a biologických charakteristikách, ktorá má klinický význam a prognostické dôsledky [5]. Molekulárne podtypy BC sú určené na základe faktorov stimulujúcich rast nádoru, ako je nadmerná expresia estrogénových receptorov (ER) a progesterónových receptorov (PR), alebo receptoru pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER2, z angl. human epidermal growth factor receptor 2). HER2 je transmembránový glykoproteínový tyrozínkinázový receptor zapojený do signálnej dráhy zodpovednej za reguláciu bunkového rastu, prežívania a diferenciácie [6]. HER2 je nadmerne exprimovaný v 15 – 20 % prípadov BC a v tom prípade sa označuje ako **HER2-pozitívny, resp. HER2+ BC**. HER2+ status môže byť spôsobený mutáciou HER2 génu alebo jeho amplifikáciou. HER2+ podtypy BC sú charakteristické zvýšenou agresivitou, vysokou mierou recidív, horšou prognózou a vyššou mierou úmrtnosti oproti ostatným podtypom BC [7, 8, 9]. HER2+ BC je možné liečiť HER2-cieľenými liečbami, ale majú tiež vyššiu citlivosť na niektoré cytotoxické látky [7].

V závislosti na pokročilosti ochorenia sa BC rozdeľuje na včasný, lokálne pokročilý a metastatický. Včasný BC (angl. early breast cancer, eBC) je skoré štádium BC, kedy sa nádor nerozšíril do okolitých tkanív a obmedzuje sa na prsník a/alebo lymfatické uzliny v podpazuší. Pri lokálne pokročilom BC sa nádor rozšíril z prsníka do okolitého tkaniva a lymfatických uzlín a pri metastatickom BC (mBC) aj do ostatných častí tela [10].

Rizikové faktory ochorenia [11, 12]

Hlavným rizikovým faktorom vzniku BC je ženské pohlavie. Incidencia BC sa zvyšuje s vekom a ochorenie najviac postihuje ženy po 50. roku života. Dôležitými rizikovými faktormi sú aj genetické predispozície a rodinná anamnéza. Pacienti s príbuzným prvého stupňa (rodič, súrodenec alebo dieťa) s anamnézou BC majú dvojnásobne vyššie riziko vzniku BC oproti pacientom bez takejto anamnézy. Riziko sa zvyšuje trojnásobne, ak bol príbuznej diagnostikovaný BC pred menopauzou. Rizikové sú aj hormonálne a reprodukčné faktory ako neskorá menopauza, prvé tehotenstvo v neskoršom veku (> 35 rokov), skorý vek prvej a neskorý vek poslednej menštruácie, ako aj užívanie hormonálnej antikoncepcie alebo hormonálnej terapie. Z environmentálnych faktorov zvyšuje riziko vzniku BC expozícia ionizujúcemu žiareniu, predovšetkým v mladšom veku. Riziko vzniku BC do veľkej miery koreluje so životou správou, konkrétne faktormi, ako je fajčenie, konzumácia alkoholu, vysoká miera konzumácie živočíšnych tukov, červeného a vyprášaného mäsa, obezita (predovšetkým po menopauze), vysoký príjem železa či nedostatok fyzickej aktivity. Medzi ďalšie rizikové faktory patrí rýchly rast v puberte a vysoká postava, benígne ochorenie prsníku, vysoká denzita tkaniva prsníkov alebo infekcia onkogénnym vírusom.

Kľúčovými prognostickými faktormi pri BC je prítomnosť ER a PR, ako aj nadmerná expresia HER2. Pravdepodobnosť rekurencie a výskytu vzdialených metastáz je vyššia u pacientov s HER2+ BC [13, 14]. HER2+ nádory sú spájané s horšou prognózou a vysokým rizikom recidívy, ak sú súčasne negatívne na hormonálne receptory (ER a PR, kolektívne HR-) [1, 7, 15, 16, 17]. Pri eBC je kľúčovým prognostickým faktorom prítomnosť alebo absencia postihnutia axilárnych uzlín [18]. Postihnutie uzlín je spojené so zlou prognózou, schopnosťou rakoviny šíriť sa mimo primárneho nádoru, ako aj vysokým rizikom recidívy [3, 19]. Ďalšie prognostické faktory eBC zahŕňajú veľkosť a histologický stupeň nádoru alebo lymfovaskulárnu inváziu [19].

Závažnosť a symptómy [2, 20]

Pokiaľ je rakovina zachytená v štádiu eBC, je väčšinou liečiteľná, najčastejšie chirurgickým zákrokom, a liečba má kuratívny charakter. HER2-pozitivita je však spájaná s vyššou agresivitou nádoru v porovnaní s HER2 negatívnymi (HER2-) eBC.

Pri eBC pacienti nemusia pociťovať žiadne príznaky a ochorenie môže byť odhalené pri rutinnom skríningu. Prvým nápadným príznakom BC je zvyčajne nebolestivá hrčka alebo lokálne zhrubnutie tkaniva v prsníku. Nádorová hmota je typicky osamelá, jednostranná, tvrdá, nepravidelná a nepohyblivá. Ďalšie symptómy pacientov s BC môžu byť zmena vo veľkosti a tvare prsníka, vtahovanie kože alebo zhrubnutie v tkanive prsníka, vťahovaná bradavka, vyrážka na bradavke, výtok z bradavky, opuch alebo hrčka v pazuche, pretrvávajúca bolesť alebo nepríjemný pocit v prsníku, začervenanie na koži prsníka alebo zhrubnutie kože. 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, akantóza [5].

Pri zhoršení stavu môže eBC prejsť do lokálne pokročilého, prípadne metastatického BC. Pokročilé formy BC sa môžu objaviť aj rekurentne po liečbe eBC. Metastatický BC, ktorý sa objaví po liečbe eBC, má väčšinou agresívnejší priebeh a horšiu prognózu liečby v porovnaní s *de novo* karcinómom [21].

Podľa OZ Amazonky pociťujú pacienti v závislosti na stave ochorenia dlhodobú únavu a mnohé potrebujú vyhľadať odborníka v oblasti psychológie, psychoterapie alebo psychiatrie. Niektorí pacienti sú vplyvom ochorenia dlhodobo práce neschopní alebo na invalidnom dôchodku.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Klinický stav BC sa určuje v závislosti od veľkosti a charakteru primárneho tumoru, postihnutia regionálnych lymfatických uzlín a prítomnosti metastáz na základe systému TNM (z angl. tumor, nodes, metastasis; tumor, uzliny metastázy) [22]. Pri diagnostike eBC je v tejto klasifikácii najdôležitejšie hodnotenie postihnutia lymfatických uzlín (N), keďže ide o významný prediktívny faktor. Jednotlivé štádiá BC podľa klasifikácie TNM sú popísané v tabuľke nižšie (Tabuľka 2), eBC v tejto klasifikácii zodpovedajú klinické štádiá I – IIIA.

Tabuľka 2: Klasifikácia BC podľa systému TNM

Štádium	TNM stav	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 (N1mi) 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 (akejkoľvek 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	TnNnM1	Nádor sa rozšíril do vzdialených častí tela (akékoľvek T, akékoľvek N, M1)

Zdroj: [5, 22]

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Medzinárodné odporúčania vychádzajú z usmernení ESMO (z angl. European Society for Medical Oncology, Európska spoločnosť pre klinickú onkológiu) pre diagnostiku a liečbu eBC z roku 2023 [23].

U žien s priemerným rizikom vo veku 50-69 rokov sa odporúča pravidelný (každé 2 roky) mamografický skrining. Pravidelná mamografia sa môže vykonávať aj u žien vo veku 45-49 a 70-74 rokov, aj keď existuje menej dôkazov o jej prínose. Diagnóza BC je založená na klinickom vyšetrení v kombinácii so zobrazovacími vyšetreniami, ktoré by mali zahŕňať **bilaterálnu diagnostickú mamografiu a sonografiu prsníkov aj regionálnych lymfatických uzlín**. V prípade prítomnosti príznakov by mala byť použitá **dvojrozmerná digitálna mamografia**.

Magnetická rezonancia (MRI, z angl. magnetic resonance imaging) prsníkov sa odporúča v prípade neistôt po štandardnom zobrazovaní a v špeciálnych klinických situáciách (napr. pri familiárnom BC spojenom so zárodočnou mutáciou BRCA1/2 a inými vysoko rizikovými patogénnymi variantami, podozrení na multifokálnosť a/alebo multicentricitu, prítomnosti prsných implantátov, nejasnom výsledku bežného zobrazovania alebo rozporu medzi bežným zobrazovaním a klinickým vyšetrením a i.).

V čase diagnózy sa odporúča patologické vyšetrenie pred liečbou, vrátane úplného histomorfologického, imunohistochemického (IHC) a molekulárneho hodnotenia, ak je to vhodné, a malo by zahŕňať histológiu primárneho nádoru, prípadne histológiu/cytológiu axilárnych uzlín. **Biopsia** sa vykonáva na **IHC určenie stavu HER2 a ER a PR** a určenie molekulárneho podtypu. Prítomnosť alebo neprítomnosť HER2 a hormonálnych receptorov ER a PR je dôležitý faktor ovplyvňujúci nasledujúci výber liečby. V prípade nejednoznačného výsledku IHC vyšetrenia HER2 by sa malo vykonať **testovanie pomocou fluorescenčnej in-situ hybridizácie (FISH)**.

Pri určovaní štádia ochorenia sa musí vyhodnotiť kompletná zdravotná a rodinná anamnéza, vrátane menopauzálného stavu. Konečná diagnóza a štádium ochorenia by sa mali určiť na základe klasifikácie nádorov WHO [24] a ôsmeho vydania TNM klasifikácie Amerického spoločného výboru pre rakovinu (AJCC, z angl. American Joint Committee on Cancer) [22]. Hodnotenie vzdialených metastáz (kosti, pečeň a pľúca) sa odporúča len u pacientov so štádiom ochorenia IIb a vyšším (najmä s rozšíreným postihnutím lymfatických uzlín), u pacientov s vysokým rizikom recidívy pri prvej diagnóze a/alebo u symptomatických pacientov. U pacientov s klinicky pozitívnymi axilárnymi uzlinami, veľkými nádormi (napr. 5 cm), agresívnym priebehom, klinickými príznakmi a symptómami alebo laboratórnymi hodnotami naznačujúcimi prítomnosť metastáz možno zvážiť **vyšetrenie hrudníka pomocou počítačovej tomografie** (CT, z angl. computed tomography), zobrazovacie vyšetrenie brušnej dutiny (ultrasonografia, CT alebo MRI), prípadne scintigrafia kostí.

Štandardné národné diagnostické postupy vydané Ministerstvom zdravotníctva SR (MZ SR) nie sú v súčasnosti dostupné [25].

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa držiteľa registrácie (DR) sa diagnostika HER2+ eBC v klinickej praxi na Slovensku zakladá na výsledkoch klinického, rádiologického a histopatologického vyšetrenia a riadi sa medzinárodnými odporúčaniami ESMO [23], AGO (z nem. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Pracovná skupina pre gynekologickú onkológiu) [26] a medzinárodného konsenzu o liečbe eBC zo St. Gallen [27].

Podľa dostupných zdrojov sa pri diagnóze BC v klinickej praxi na Slovensku využíva mamografia, ultrasonografické vyšetrenie, CT, MRI a dôležité miesto patrí aj vyšetreniu počítačovou emisnou tomografiou (PET) [28].

Podľa oslovenej klinickej odborníčky je veľká časť prípadov zachytená počas skríningu a preventívnych vyšetrení. Ostatné prípady sú diagnostikované na základe klinických prejavov ochorenia s následnými cieľovými vyšetreniami.

OZ Amazonky uviedlo, že pacienti pri diagnostike absolvujú gynekologické vyšetrenie, ultrasonografiu prsníka, biopsiu prsníka, mamografické vyšetrenie či CT a MRI vyšetrenie. Od nájdenia hrčky alebo podozrivého nálezu po stanovenie diagnózy prejde podľa OZ jeden týždeň až jeden mesiac, v ojedinelých prípadoch až jeden rok.

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Podľa európskych odporúčaní ESMO pre diagnostiku a liečbu eBC z roku 2023 [23] by mala byť liečba každého pacienta založená na individuálnej analýze rizík a prínosov. Pokiaľ je to možné, liečba by mala prebiehať v zariadení špecializovanom na rakovinu prsníka a pod dohľadom multidisciplinárneho tímu odborníkov v oblasti onkológie, chirurgie prsníka, gynekológie, patológie a rádiológie. Pre väčšinu pacientov s eBC je vhodnou možnosťou liečby **operácia zachovávajúca prsník (BCS, z angl. breast-conserving surgery)**.

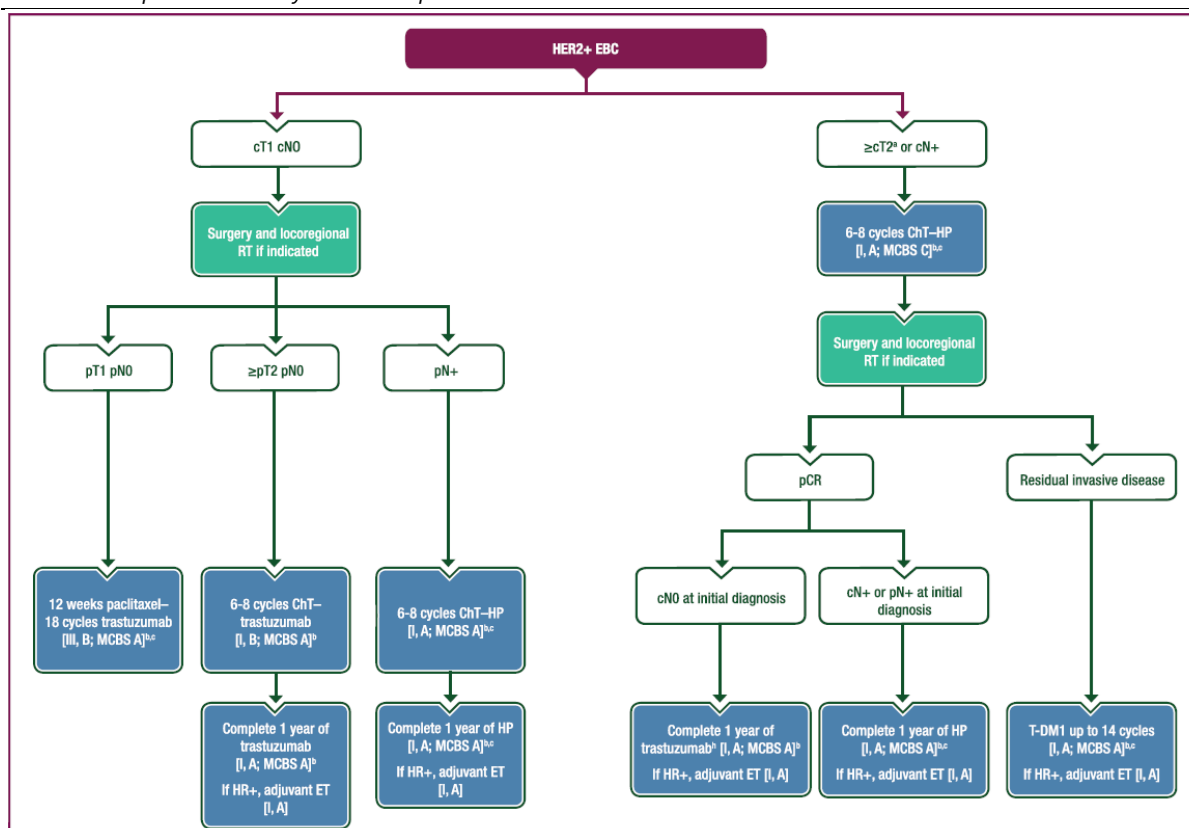
Na **neoadjuvantnú liečbu** HER2+ eBC sa odporúča **chemoterapia na báze antracyklínov a taxánov**, prípadne karboplatiny a taxánov, v kombinácii s cieľovou duálnou blokádou HER2 kombináciou liečiv **trastuzumab (TRA) a pertuzumab (PER)**.

Adjuvantná liečba pacientov s HER2+ eBC po BCS by mala začať čo najskôr po operácii, ideálne do 4 – 6 týždňov. Liečba by mala pozostávať z adjuvantného chemoterapeutického režimu v spojení s anti-HER2 liečbou **TRA** po dobu jedného roka. Pacienti s eBC pozitívnym na hormonálne receptory ER a PR (HR+) by mali užívať aj endokrinnú

liečbu, pokiaľ nie je kontraindikovaná. U pacientov po operácii v klinickom štádiu I sa ako chemoterapia špecificky odporúča **paclitaxel (PAX)** po dobu 12 týždňov. U pacientov s eBC zasahujúcim uzliny by sa malo zväziť **pridanie PER k TRA**. Pacienti s reziduálnym invazívnym ochorením by v adjuvantnej liečbe mali podľa usmernení užívať **trastuzumab emtazín** po maximálne 14 cyklov liečby. V prípade HR+ pacientov s vysokým rizikom sa po ukončení liečby na báze TRA môže použiť **neratinib** po dobu ďalšieho roka. Súčasťou post-operačnej starostlivosti je aj **rádioterapia** celého prsníka, prípadne regionálna zameraná na lymfatické uzliny v prípade ich postihnutia. Vynechanie rádioterapie sa neodporúča s výnimkou prípadov žien vo vyššom veku a/alebo s komorbiditami, u ktorých sa očakáva užívanie adjuvantnej endokrinnnej liečby dlhšie ako 5 rokov a sú ochotné niesť riziko lokálnych rekurencií.

Pre prípady, kedy BCS nie je možná, odporúča usmernenie ESMO **mastektómiu** s následnou rádioterapiou a pokiaľ je to možné, aj rekonštrukciou prsníka.

Obrázok 1: Odporúčanie liečby HER2+ eBC podľa ESMO



c, clinical (klinické); CISH, chromogénna in-situ hybridizácia; ChT, chemoterapia; EBC, early breast cancer (včasný karcinóm prsníka); EMA, European Medicines Agency (Európska lieková agentúra); ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESMO škála klinickej účinnosti molekulárnych cieľov); ET, endokrinná terapia; FDA, Food and Drug Administration (Správa potravín a liečiv v USA); HER2, human epidermal growth factor receptor 2 (receptor pre ľudský epidermálny rastový faktor 2); HP, trastuzumab-pertuzumab; HR, hormonálny receptor; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO škála klinického prínosu); N, node (uzlina); p, patologické; pCR, pathological complete response (úplná patologická odpoveď); RT, rádioterapia; T, tumour (nádor); T-DM1, trastuzumab emtanzín).

Zdroj: [23]

Štandardné národné terapeutické postupy vydané MZ SR nie sú v súčasnosti dostupné [25].

3.3.2 Klinická prax na Slovensku

Podľa DR sa klinická prax v liečbe eBC na Slovensku riadi medzinárodnými odporúčaniami až na prípady, kedy nie je možné začať s liečbou cieľovou na duálnu HER2+ blokádu v neoadjuvantných podmienkach. Podľa interného prieskumu DR medzi piatimi odborníkmi na liečbu BC realizovaného spoločnosťou Evidensa z 11/2024 [29] sa na adjuvantnú liečbu pacientov s HER2+ eBC bez predchádzajúcej neoadjuvantnej liečby používajú liečebné režimy uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 3).

Tabuľka 3: Liečebné režimy používané v adjuvantnej liečbe HER2+ eBC v slovenskej klinickej praxi podľa prieskumu DR

Liečebný režim	Podiel pacientov
Trastuzumab (Herceptin) + chemoterapia	█
Trastuzumab (Herceptin) (+ hormonálna terapia)	█
Pertuzumab (Perjeta) + trastuzumab (Herceptin) + chemoterapia	█*
Pertuzumab–trastuzumab (Phesgo)+ chemoterapia	█*
Chemoterapia	█
Spolu	100 %

Zdroj: [3, 29]

Na základe prieskumu DR uvádza, že ako chemoterapia sa na Slovensku používajú režimy antracyklínov epirubicín + cyklofosfamid (EC) a doxorubicín + cyklofosfamid (AC) nasledované taxánmi docetaxelom (DOC) alebo PAX v kombinácii s anti-HER2 liečbou. Alternatívne sa používajú aj čisto taxánové režimy PAX, DOC, prípadne DOC v kombinácii s karboplatinou (KPt).

Podľa klinickej odborníčky sa v súčasnosti na Slovensku v rámci adjuvantnej liečby HER2+ eBC podáva TRA intravenózne alebo subkutánne, prípadne kombinácia intravenózne alebo subkutánne podávaného TRA s intravenózne podávaným PER v kombinácii s chemoterapiou. Ako chemoterapia sa používajú antracyklínové režimy AC alebo EC nasledované taxánmi spolu s cieľnou liečbou, prípadne taxány v kombinácii s KPt.

Podľa OZ Amazonky sa na liečbu HER2+ BC v kombinácii s chemoterapiou používa široké portfólio HER2-cieľných liekov, ako je Herceptin (TRA), Perjeta (PER), Phesgo, Kadcyca (Trastuzumab emtanzín) alebo Enhertu (trastuzumab-deruxtekan). Pacienti užívajú tiež lieky na podporu krvotvorby a zmiernenie vedľajších účinkov liečby.

3.4. Opis intervencie (B0001)

Pertuzumab a trastuzumab + chemoterapia

Liečba liekom Phesgo má zahrňať štandardnú chemoterapiu na báze antracyklínov a/alebo taxánov, čo predstavuje kombinovaný terapeutický režim. Zloženie chemoterapie v slovenskej praxi bolo určené na základe prieskumu dodaného DR a názoru oslovenej klinickej odborníčky. Za využívané chemoterapeutické režimy považujeme režimy EC → PAX, AC → PAX, EC → DOC, AC → DOC, KPt + DOC, DOC a PAX.

Pertuzumab a trastuzumab (PER+TRA)

Liečivá PER+TRA sú rekombinantné humanizované monoklonálne protilátky typu IgG1, ktoré sú cieľné proti HER2. Obidve látky sa majú viazať na odlišné subdomény HER2 bez toho, že by medzi nimi dochádzalo ku kompetícii, a majú mať komplementárne mechanizmy účinku, ktoré narúšajú bunkovú signalizáciu sprostredkovanú HER2, ktorá je zapojená do regulácie bunkového rastu a prežívania. Okrem toho obidve látky majú indukovať bunkami sprostredkovanú cytotoxicitu závislú od protilátok. Zamedzením aktivácie HER2 má dôjsť k inhibícii proliferácie nádorových buniek riadenej HER2 a tým k potlačeniu rastu nádoru [10, 21].

PER+TRA (liek Phesgo) sa podáva formou subkutánnej injekcie. V nasycovacej fáze liečby sa podáva injekcia v objeme 15 ml obsahujúca 1200 mg PER a 600 mg TRA a v udržiavacej fáze injekcia v objeme 10 ml obsahujúca 600 mg PER a 600 mg TRA. Odporúčané dávkovanie a dĺžka podávania v nasycovacej a udržiavacej fáze sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 4). Podľa Súhrnu charakteristických vlastností (SPC, z angl. Summary of Product Characteristics) lieku Phesgo sa má pri adjuvantnej liečbe liek začať podávať v prvý deň chemoterapeutického cyklu obsahujúceho taxán a má sa podávať počas celkovej doby jedného roka, alebo do recidívy ochorenia, alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity [30]. DR v žiadosti uvažuje dávkovanie v súlade s SPC [3].

Tabuľka 4: Odporúčané dávkovanie a podávanie lieku Phesgo

Liečebný režim	Dávka (bez ohľadu na telesnú hmotnosť)	Približná dĺžka podávania subkutánnej injekcie	Doba sledovania
Nasycovacia dávka	1 200 mg PER/ 600 mg TRA	8 minút	30 minút
Udržiavacia dávka (každé 3 týždne)	600 mg PER/ 600 mg TRA	5 minút	15 minút

Zdroj: [3]

Epirubicín (E)

E je antracyklínové cytostatikum, ktoré sa interkaluje medzi dvojice báz DNA, čím inhibuje syntézu DNA a RNA. Súčasne tiež spúšťa štiepenie DNA pomocou topoizomerázy II a generuje voľné radikály, ktoré sa viažu na DNA, čím má spôsobovať bunkovú smrť. Cytotoxický efekt E môže byť tiež spôsobený väzbou na bunkové membrány a plazmové proteíny. E je indikovaný na liečbu BC. 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 [31]. DR predpokladá dávku 120 mg/m² v prvý deň každého 21-dňového cyklu po 4 cykly.

Cyklofosamid (C)

C je derivát oxazofosforínov, chemicky príbuzný s nitrózomocovinou. C je in vitro neaktívny, aktivuje sa prostredníctvom pečeneých mikrozomálnych enzýmov na 4-hydroxycyklofosamid, ktorý je v rovnováhe so svojim tautomérom aldofosfamidom. Cytotoxický účinok C je založený na interakcii jeho alkylačných metabolitov s DNA. Táto alkylácia má za následok zlomy a prepojenie jednotlivých reťazcov DNA a prepojenie DNA s proteínmi. V bunkovom cykle je narušený prechod fázou G2. Cytotoxická aktivita nie je špecifická k bunkovej fáze, ale je špecifická k bunkovému cyklu [32]. C je indikovaný na liečbu BC. C sa užíva perorálne vo forme tabliet. Odporúčané dávkovanie C je 50 – 200 mg (1 – 4 tablety) denne. Dávkovanie sa musí prispôsobiť individuálne každému pacientovi a pri kombinácii s inými cytostatikami sa môže meniť [33]. DR predpokladá dávku 600 mg/m² v prvý deň každého 21-dňového cyklu po 4 cykly bez bližšieho odôvodnenia odklonu od odporúčaného dávkovania v SPC.

Doxorubicín (syn. Adriamycín, A)

A je fermentačný produkt huby *Streptomyces peucetius* a patrí do skupiny antracyklínových antibiotík s antineoplastickými vlastnosťami. Účinkuje priamo – na zabezpečenie cytostatického účinku nie je potrebná metabolická aktivácia. Inaktivuje sa rozštiepením glykozidovej väzby. Presný mechanizmus účinku nie je jasný. Predpokladá sa, že ním môže byť schopnosť viazať sa na DNA a následná interkalácia medzi dvojice báz, čo vedie k priestorovej prekážke spôsobujúcej inhibíciu syntézy DNA a RNA, tvorba voľných radikálov, väzba na bunkové membrány alebo inhibícia aktivity topoizomerázy II [34]. A je indikovaný na liečbu BC. A sa podáva intravenózne vo forme infúzie. Odporúčané dávkovanie pre dospelých pacientov v kombinovanej terapii je 30 – 60 mg/m² každé 3 – 4 týždne [35]. DR predpokladá dávku 50 mg/m² v režime FAC → DOC a 60 mg/m² v režimoch AC → DOC a AC → PAX v prvý deň každého 21-denného cyklu po štyri cykly.

Paklitaxel (PAX)

PAX je antineoplastická látka, ktorá stabilizuje mikrotubuly, čím zabraňuje ich depolymerizácii. Táto stabilita spôsobuje inhibíciu normálnej dynamickej reorganizácie mikrotubulárnej siete, ktorá je základom pre vitálnu interfázu a mitotické bunkové funkcie. PAX tak má zabraňovať deleniu nádorových buniek [32]. PAX je indikovaný na adjuvantnú liečbu pacientov s BC s postihnutím lymfatických uzlín po terapii antracyklínom a cyklofosfamidom. Odporúčaná dávka PAX je 175 mg/m², s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami [36]. DR predpokladá pre PAX dávku 80 mg/m² každý týždeň po dobu 12 týždňov bez bližšieho odôvodnenia odklonu od odporúčaného dávkovania.

Docetaxel (DOC)

DOC je polosyntetický derivát PAX s rovnakým mechanizmom účinku. DOC je indikovaný na adjuvantnú liečbu pacientov s operabilným BC s postihnutím aj bez postihnutia lymfatických uzlín. V kombinácii s TRA je indikovaný na liečbu pacientov s HER2+ eBC, ktorí predtým neabsolvovali chemoterapiu na metastatické ochorenie. Odporúčaná dávka DOC v kombinácii s TRA je 100 mg/m² každé 3 týždne. Pred podaním DOC sa odporúča

premedikácia perorálnymi kortikosteroidmi [37]. DR predpokladá dávkovanie v kombinácii s TRA v súlade s SPC (100 mg/m² každé 3 týždne) počas štyroch cyklov liečby a v kombinácii s TRA a KPt dávkovanie 75 mg/m² každé 3 týždne počas šiestich cyklov liečby.

Karboplatina (KPt)

KPt je podporná chemoterapia na báze platiny patriaca medzi cytostatiká. Inhibuje syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb. To má viesť k inhibícii replikácie a bunkovej smrti [32]. Karboplatina nie je v zmysle SPC liečivo indikované na liečbu BC. Ide teda o použitie off-label. Odporúčaná dávka KPt u doteraz neliečených pacientov s normálnou funkciou obličiek je 400 mg/m² ako jednorazová intravenózna dávka, ktorá sa podáva v infúzii počas 15 až 60 minút. Alternatívne možno použiť Calvertov vzorec na výpočet celkovej dávky KPt v mg: Dávka (mg) = cieľová oblasť pod krivkou (z angl. area under curve, AUC) (mg/ml x min) x [GFR (rýchlosť glomerulárnej filtrácie, z angl. glomerular filtration rate) ml/min + 25] [38]. DR predpokladá pre KPt dávku AUC = 6 mg/ml x min v 1. deň každého 21-dňového cyklu po šesť cyklov.

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Phesgo bol v predmetnej indikácii registrovaný na európskej úrovni 21.12.2020 [39]. Liek nemá orphan dezignáciu – liek nie je určený na liečbu ojedinelého ochorenia [40].

Aktuálne znenie indikácie v SPC pre liek Phesgo [30]:

- Phesgo je indikovaný na použitie v kombinácii s chemoterapiou na:
 - neoadjuvantnú liečbu dospelých pacientov s HER2-pozitívnym, lokálne pokročilým, inflamatórnym alebo včasným karcinómom prsníka s vysokým rizikom recidívy,
 - adjuvantnú liečbu dospelých pacientov HER2-pozitívnym včasným karcinómom prsníka s vysokým rizikom recidívy.
- Phesgo je indikovaný na použitie v kombinácii s docetaxelom u dospelých pacientov s HER2-pozitívnym metastatickým alebo lokálne rekurentným neresekovateľným karcinómom prsníka, ktorí ešte nedostali anti-HER2 liečbu alebo chemoterapiu pre ich metastatické ochorenie.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Phesgo je v súčasnosti kategorizovaný v nasledujúcich indikáciách:

- a. s chemoterapiou na neoadjuvantnú liečbu dospelých pacientov s HER2+ lokálne pokročilým BC, inflamatórnym BC alebo eBC s vysokým rizikom recidívy
- b. na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s HER2+ eBC s vysokým rizikom recidívy, ktorí dosiahli kompletnú patologickú odpoveď po predchádzajúcej HER2 cielej neoadjuvantnej liečbe, ktorá musí zahŕňať liečbu PER a TRA v kombinácii s chemoterapiou, a ktorí mali v čase zahájenia neoadjuvantnej liečby postihnuté lymfatické uzliny alebo sú ER negatívni
- c. s docetaxelom pri metastatickom karcinóme prsníka s nadmernou expresiou receptora HER2 stupeň 3+ podľa IHC vyšetrenia (štandardný Hercept-test) alebo HER2 stupeň 2+ s potvrdením amplifikácie HER2 génu jednou z metód in situ hybridizácie v prvej línii liečby

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, DR o kategorizáciu v minulosti nežiadal. DR v minulosti žiadal o kategorizáciu tohto lieku v troch vyššie uvedených indikáciách v 11/2021. NIHO v tomto konaní vypracoval Sumár hodnotení zahraničných HTA (z angl. health technology assessment, hodnotenie zdravotníckych technológií) agentúr [10]. MZ SR v prvostupňovom rozhodnutí rozhodlo o podmienenom zaradení lieku do Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) len v indikácii na liečbu metastatického BC [41]. DR voči tomuto rozhodnutiu podal námietku z dôvodu nepreskúmateľnosti rozhodnutia, postavenia lieku v štandardných postupoch a odporúčaní zahraničných HTA agentúr [42]. MZ SR tejto námietke vyhovel a prvostupňové rozhodnutie zrušilo. V 10/2022 MZ SR rozhodlo o zaradení lieku Phesgo do ZKL vo všetkých troch indikáciách požadovaných DR [41].

DR má s MZ SR uzatvorenú zmluvu o podmienkach úhrady lieku (MEA, z angl. managed entry agreement) pre úhradu lieku Phesgo vo všetkých troch spomenutých indikáciách. [REDACTED]

Liek nie je bežne hrađený nad rámec kategorizácie [43, 44, 45].

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

Anglicko

Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence; NICE) nehodnotil liek Phesgo, ale hodnotil PER vo voľnej kombinácii s intravenóznym TRA a chemoterapiou. NICE v 03/2019 vydal pozitívne odporúčanie na štandardné hradenie tejto kombinácie na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s HER2+ eBC, u ktorých sú postihnuté aj lymfatické uzliny. NICE podmieňuje úhradu poskytnutím dodatočnej zľavy [46].

Česko

V Českej republike je liek Phesgo hrađený z verejného zdravotného poistenia (VZP) [47, 48]. Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) vydal v 02/2023 rozhodnutie [49], v ktorom stanovil podmienky úhrady z VZP pre liek Phesgo v nasledovných indikáciách:

- v adjuvantnej liečbe, ak sa podáva v kombinácii s taxánovou chemoterapiou u dospelých pacientov s HER2+ eBC s vysokým rizikom rekurencie a s postihnutými lymfatickými uzlinami. Ide o pacientov doposiaľ neliečených na BC predoperačnou chemoterapiou, v stave výkonnosti ECOG (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group, Východná kooperatívna onkologická skupina 0-1). Terapia je hrađená do rekurencie ochorenia alebo do vyčerpania maxima 18 cyklov podaných v priebehu 1 roka alebo neprijateľnej toxicity.
- v kombinácii s docetaxelom u dospelých pacientov s HER2+ metastatickým alebo lokálne rekurentným neresekovateľným karcinómom prsníka, ktorí doteraz neboli liečení anti-HER2 liekmi alebo chemoterapiou na metastatické ochorenie. Všetci liečení pacienti musia mať validnú laboratórnou metódou v referenčnom laboratóriu preukázanú HER2 pozitivitu - IHC 3+ alebo in-situ hybridizácia+. Pacienti musia mať výkonnostný stav 0 - 1 podľa ECOG, nesmú javiť klinické známky svedčiace o prítomnosti mozgových metastáz a zároveň hodnota ejekčnej frakcie ľavej komory musí dosahovať aspoň 50 %. Po ukončení podávania DOC je terapia liekom Phesgo hrađená do progresie ochorenia.
- u dospelých pacientov s HER2+, lokálne pokročilým BC, inflamatórnym BC alebo eBC s vysokým rizikom rekurencie vo výkonnostnom stave podľa ECOG 0-1 v kombinácii s taxánovou chemoterapiou v rámci neoadjuvantného chemoterapeutického režimu a následne v rámci adjuvantného podania pre pacientky, ktoré dosiahnu patologické odpovede v prsníku a v uzlinách. Terapia je hrađená do rekurencie ochorenia alebo do vyčerpania maxima 18 cyklov podaných v priebehu 1 roka alebo neprijateľnej toxicity.

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje maximálnu úhradu VZP za balenie lieku Phesgo 1200 mg/600 mg pre túto indikáciu vo výške 5 369,77 € a za balenie lieku Phesgo 600 mg/ 600mg vo výške 2 981,71 € čo je v súlade s maximálnou úhradou zdravotnej poisťovne uvedenou v ZKL platnom v 12/2024 [50].

V čase prípravy tohto hodnotenia bol vydaný aktualizovaný ZKL platný v 05/2025, v ktorom sú uvedené úhrady VZP za balenie lieku Phesgo 1200 mg/600 mg vo výške 5 125,69 € a za balenie lieku Phesgo 600 mg/600 mg vo výške 2 846,18 € [51].

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hrađená liečba sa môže indikovať v kombinácii s chemoterapiou na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s HER2-pozitívnym včasným karcinómom prsníka s vysokým rizikom recidívy,

Hrađená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. “

Preskripčné obmedzenie lieku je ONK (onkológ).

Stanovisko k adekvátnosti požadovaného indikačného obmedzenia

Na základe hodnoteného klinického dôkazu, ktorý zahŕňal len pacientov s výkonnostným stavom ECOG (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group, Východná kooperatívna onkologická skupina) 0 – 1, odporúčame zväziť doplnenie IO o podmienku uvedeného výkonnostného stavu. Bližšiu diskusiu uvádzame v kapitole 4.6.4.

Vzhľadom na to, že hodnotená analýza nákladovej efektívnosti predložená DR zahŕňala len populáciu pacientov s HER2+ eBC, ktorí mali postihnuté lymfatické uzliny, požadujeme zmeniť znenie IO tak, aby zahŕňalo len túto populáciu. Bližšiu diskusiu uvádzame v kapitole 5.2.3.

Navrhované znenie IO je v súlade s indikáciou uvedenou v SPC.

Znenie IO podľa NIHO:

„Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s chemoterapiou na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s HER2-positívnym včasným karcinómom prsníka **s postihnutím lymfatických uzlín.**

Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 1.








Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. “

Podľa klinickej odborníčky nie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC.

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

V hodnotenej indikácii považujeme za relevantný komparátor kombináciu TRA s chemoterapiou pozostávajúcej z režimov EC → PAX, AC → PAX, EC → DOC, AC → DOC, KPt + DOC, DOC a PAX v súlade s DR. Zastúpenie chemoterapeutických režimov v komparátore vychádza z prieskumu DR a je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 5). Podrobná diskusia k výberu komparátorov je uvedená nižšie.

Tabuľka 5: Odhadované zastúpenie chemoterapeutických režimov v slovenskej klinickej praxi podľa prieskumu DR

Liečebný režim	Odhadované zastúpenie v slovenskej reálnej praxi
EC → DOC	
AC → DOC	
EC → PAX	
AC → PAX	
Karboplatina + DOC	
DOC	
PAX	
Spolu	100 %

Zdroj: [3, 29]

TRA + chemoterapia

TRA

TRA je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka typu IgG1 cieleňá proti HER2. Väzbou na HER2 TRA bráni jeho aktivácii a inhibuje signalizáciu sprostredkovanú HER2 zapojenú do regulácie bunkového rastu a prežívania. Okrem toho je TRA silným mediátorom bunkami sprostredkovanej cytotoxicity závislej od protilátok. Kombináciou týchto efektov má TRA inhibovať proliferáciu HER2+ nádorových buniek. TRA je v zmysle SPC indikovaný na adjuvantnú liečbu HER2+ eBC v kombinácii s DOC a KPt alebo v kombinácii s PAX alebo DOC po adjuvantnej chemoterapii režimom AC [52]. Na Slovensku je hradený zdravotnou poisťovňou na adjuvantnú liečbu pacientov po operácii HER2+ eBC pri veľkosti nádoru nad 0,5 cm a s potvrdením stavu HER2+ pomocou IHC alebo *in situ* hybridizáciou [51]. TRA je podávaný intravenózne formou infúzie alebo subkutánne injekciou. Pri intravenóznom podaní sa pri eBC sa odporúča dávkovacia schéma každé tri týždne alebo každý týždeň. Pri podávaní každé tri týždne sa odporúča nasycovacia dávka 8 mg/kg telesnej hmotnosti a udržiavacia dávka 6 mg/kg. Pri týždennej schéme sa odporúča nasycovacia dávka 4 mg/kg telesnej hmotnosti a udržiavacia dávka 2 mg/kg súbežne s PAX po chemoterapii režimom AC. Pri subkutánnom podaní sa odporúča dávka 600 mg bez ohľadu na

telesnú hmotnosť každé tri týždne bez potreby nasycovacej dávky. Liečba sa má podávať maximálne jeden rok alebo do progresie ochorenia [52]. DR v žiadosti uvažuje s dávkovaním každé tri týždne v súlade s SPC.

Chemoterapia

Popis jednotlivých zložiek chemoterapeutických režimov je uvedený v kapitole 3.4.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

S výberom komparátorov navrhnutým DR súhlasíme. Zdôvodnenie výberu jednotlivých komparátorov a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Súhlasíme s výberom kombinovaného režimu TRA + chemoterapia ako komparátora, ako aj so zastúpením chemoterapeutických režimov podľa výsledkov prieskumu predloženého DR (Tabuľka 5).
- Cielená anti-HER2 liečba TRA v kombinácii s chemoterapeutickým režimom na báze antracyklínov a taxánov má silné postavenie v medzinárodných odporúčaniach pre adjuvantnú liečbu HER2+ eBC [23, 26].
- Akceptujeme prieskum DR o zdravotnej starostlivosti u pacientov s HER2+ eBC ako zdroj kvantitatívnych údajov o liečbe HER2+ eBC v slovenskej klinickej praxi. V dátach Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) o spotrebe liekov [53] nevystupuje HER2+ BC ako samostatná diagnóza, ale spolu s ostatnými molekulárnymi subtypmi pod MKCH-10 kódom C50.-. V národných registroch v SR navyše nie sú publikované percentuálne podiely prevalentných pacientov podľa klinických štádií. Z týchto dôvodov neboli dostupné iné zdroje údajov o manažmente a adjuvantnej liečbe HER2+ eBC na Slovensku.
- Podľa prieskumu DR má kombinovaný režim TRA + chemoterapia zastúpenie v adjuvantnej liečbe HER2+ eBC v klinickej praxi na Slovensku (Tabuľka 3), ktoré spĺňa kritérium na relevantný komparátor definované Metodickou príručkou MZ SR k vyhláške č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku [54].
- Chemoterapiu kombinovanú s TRA považujeme za chemoterapeutický mix z dôvodu zameniteľnosti použitých chemoterapeutických režimov. Podľa oslovenej klinickej odborníčky sa v súčasnej klinickej praxi spolu s TRA využívajú chemoterapeutické režimy AC a EC nasledované taxánovou chemoterapiou alebo len taxánové režimy spolu s KPt. Odborníčka tiež označila režimy AC/EC → DOC/PAX, KPt + DOC, DOC a PAX za zameniteľné. Názor odborníčky je teda v súlade s výsledkami prieskumu DR.
- Použitie terapeutického mixu ako komparátora je v tomto prípade v súlade s Metodickou príručkou MZ SR, keďže TRA + chemoterapia predstavuje štandardnú liečbu a neexistuje dostatok robustných dát pre samostatné stanovenie účinnosti intervencie voči jednotlivým zložkám mixu.
- Akceptujeme zastúpenie jednotlivých chemoterapeutických režimov využívaných v klinickej praxi určené v prieskume DR. Prieskum DR považujeme za najlepší dostupný zdroj týchto údajov.

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, NIHO nepovažuje za relevantné komparátory **režimy PER + chemoterapia, TRA + hormonálna terapia, PER + TRA + chemoterapia, trastuzumab emtanzín ani samotnú chemoterapiu** z dôvodu nedostatočného zastúpenia v klinickej praxi na Slovensku.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
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 s 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	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

Pridanie PER ku kombinácii TRA + chemoterapia preukázalo v štúdiu APHINITY štatisticky významný prínos oproti pridaniu PLA k tejto kombinácii v primárnom ukazovateli prežívanie bez invazívneho ochorenia (iDFS, z angl. invasive disease-free survival) u pacientov s HER2+ eBC v populácii, ktorú bol úmysel liečiť (ITT, z angl. intention to treat), ako aj v populácii s pozitívnym ochorením uzlín. Získaný dôkaz považujeme za prenositeľný na porovnanie fixnej kombinácie PER+TRA (liek Phesgo) v kombinácii s chemoterapiou voči komparátoru TRA + chemoterapia v slovenskej klinickej praxi na základe výsledkov klinickej štúdie FeDeriCa.

V sekundárnom ukazovateli celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival) nebol prínos preukázaný. Pri mediáne sledovania 8,4 roka bola v ITT populácii osemročná miera prežívania 92,7 % v ramene PHT (PER + TRA + chemoterapia) a 92,0 % v ramene HT (PLA + TRA + chemoterapia). Dosiahnutý bol HR 0,83 (95 % CI: 0,68 – 1,02). Dosiahnutá p-hodnota 0,078 bola nad hranicou štatistickej významnosti pre túto analýzu (0,006).

Prínos PER + TRA + chemoterapia bol preukázaný v primárnom ukazovateli iDFS. V ITT populácii bola osemročná miera iDFS v ramene PHT 88,4 % a v ramene HT 85,8 %, HR medzi ramenami bol 0,77 (95 % CI: 0,66 – 0,91). Nie je však jasné, či je tento rozdiel významný aj klinicky. V podskupine pacientov s pozitívnym ochorením uzlín bol pozorovaný HR 0,72 (95 % CI: 0,60 – 0,87) pri osemročnej miere iDFS 86,1 % v ramene PHT a 81,2 % v ramene HT, čo predstavuje klinicky významný rozdiel. Z dôvodu nedodržania predpokladu proporcionality je interpretácia HR hodnôt spojená s neistotou.

Výsledky kvality života nenaznačujú prínos pridania PER voči PLA ku kombinácii TRA + chemoterapia. V dotazníkoch EORTC QLQ-C30 a QLQ-B23 bol pozorovaný klinicky významný pokles kvality života v oboch ramenách v doménach fyzickej funkčnosti, únavy, dýchavičnosti, efektov systémovej terapie a vnímania svojho tela, sexuálneho pôžitku a vypadávania vlasov a len v ramene PHT v doménach hnačky a straty chuti do jedla. Na základe dotazníku EQ-5D-3L neboli v štúdiu APHINITY pozorované významné rozdiely medzi ramenami. Výsledky kvality života sú spojené s neistotou z dôvodu nízkej frekvencie vyplňania a nedostatočne odôvodnenej hodnote klinickej významnosti zvolenej DR. Nesledoval sa rozdiel v kvalite života medzi jednotlivými zdravotnými stavmi, teda pred a po progresii.

Bezpečnostný profil PER + TRA + chemoterapia bol akceptovateľný. Výskyt primárnej srdcovej udalosti bol v ramene PHT dvakrát vyšší ako v ramene HT (0,8 % voči 0,4 %). Prípadov srdcovej smrti však bolo viac v ramene HT (4) než v ramene PHT (3). Výskyt sekundárnej srdcovej udalosti bol medzi ramenami štúdie takmer rovnaký (2,7 % v ramene PHT a 2,8 % v ramene HT). Výrazne vyšší bol v ramene PHT najmä výskyt hnačky, 71,2 % oproti

45,2 % v ramene HT. Oproti intravenóznemu podaniu PER a TRA sa subkutánne podanie fixnej kombinácie PER+TRA prejavovalo dodatočnou nežiaducou udalosťou vo forme reakcie v mieste podania (15,3 % vs 0,4 %).

Randomizovanú klinickú štúdiu APHINITY považujeme za vhodnú pre výskumnú otázku, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, získaný dôkaz považujeme za prenositeľný na liek Phesgo. Napriek tomu vnímame neistotu pri prenose klinického dôkazu najmä v oblasti kvality života, ktorá môže byť pri subkutánnom podaní lieku Phesgo vyššia než nameraná v štúdiu APHINITY. Najväčšia neistota v hodnotení prínosu PER + TRA + chemoterapia spočíva v nezrelosti dát ukazovateľov OS a iDFS. Do štúdie boli zahrnutí len pacienti bez predchádzajúcej neoadjuvantnej liečby, čo nemusí byť reprezentatívne pre pacientov v slovenskej klinickej praxi. Požadované indikačné obmedzenie špecifikuje podskupinu pacientov s vysokým rizikom recidívy, pre ktorú nie je dôkaz k dispozícii. Dôkaz pre subpopuláciu najviac spájanú s vysokým rizikom recidívy (populácia s pozitívnym ochorením uzlín) je obmedzený nedostatočnou štatistickou silou, ako aj tým, že nezahŕňa všetkých vysoko rizikových pacientov, no nenaznačuje odlišnú účinnosť PER + TRA + chemoterapie v tejto skupine než v celej populácii pacientov s HER2+ eBC. Zdrojom neistoty je aj odlišné zloženie a percentuálne zastúpenie chemoterapeutických režimov v štúdiu a v slovenskej klinickej praxi.

Do štúdie APHINITY boli zahrnutí len pacienti s výkonnostným skóre ECOG 0 – 1, čo nie je primerane adresované v návrhu indikačného obmedzenia. NIHO teda odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia na pacientov s ECOG 0 – 1, keďže predložené klinické dôkazy sa vzťahujú len na túto populáciu pacientov.

4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli randomizované kontrolované štúdie (RCT, z angl. randomized controlled trials), ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. DR dokazuje účinnosť lieku Phesgo v žiadosti a vo farmako-ekonomickom rozbere (FER) pomocou štúdie APHINITY (Tabuľka 6), v ktorej ktorých boli PER a TRA podávané intravenózne a nie ako fixná kombinácia subkutánne.

Tabuľka 6: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT01358877	APHINITY	i.v. PER + TRA + chemoterapia	i. v. PLA + TRA + chemoterapia	2400:2405	ukončená

i.v. – intravenózne podanie; PER – pertuzumab; TRA – trastuzumab; PLA - placebo

Zdroj: [55, 56, 57, 58]

Okrem uvedenej štúdie DR v žiadosti uvádza aj otvorenú randomizovanú klinickú štúdiu fázy III FeDeriCa (NCT03493854), ktorá skúmala non-inferioritu subkutánne podávanej fixnej kombinácie PER+TRA (liek Phesgo) v kombinácii s chemoterapiou voči intravenózne podávanému PER a TRA v kombinácii s chemoterapiou v neoadjuvantnej a adjuvantnej liečbe pacientov s HER2+ eBC [59]. DR tiež spomína štúdiu fázy II PHranceSCa (NCT03674112), v ktorej bola vyhodnotená patientska preferencia subkutánneho podávania fixnej kombinácie PER+TRA oproti intravenóznemu podávaniu PER a TRA [60].

4.2.1 Základná charakteristika štúdií

Štúdia APHINITY [55, 56, 57, 58]

Klinická štúdia APHINITY je randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy III, ktorá porovnáva účinnosť pridania PER ku kombinácii TRA + chemoterapia (rameno PHT) voči pridaniu PLA k tejto kombinácii v kontrolnom ramene (rameno HT) u pacientov s potvrdeným HER2+ eBC, ktorým bol primárny nádor odstránený pred randomizáciou. Pacienti boli randomizovaní do ramien v pomere 1:1 a boli stratifikovaní na základe stavu postihnutia lymfatických uzlín, prítomnosti hormonálnych receptorov (HR+ / HR-), chemoterapeutického režimu (antracyklíny a taxány / taxány) a geografického regiónu (USA / Kanada, západná Európa, Austrália a Nový Zéland, Južná Afrika / Východná Európa / Ázijsko-pacifický región / Latinská Amerika). Po nábore 3 655 pacientov bol protokol štúdie zmenený tak, aby ďalej boli naberaní len pacienti s postihnutím uzlín, čím sa mal dosiahnuť požadovaný pomer pacientov s a bez postihnutia uzlín. Pacienti boli teda stratifikovaní aj podľa verzie protokolu.

Chemoterapeutický režim bol zvolený podľa voľby skúšajúceho lekára. Pri režimoch obsahujúcich antracyklíny boli podávané 3 – 4 trojtýždenné cykly režimu 5-fluorouracil (F)+EC alebo FAC alebo 4 trojtýždenné cykly režimu EC alebo AC nasledované 3 – 4 trojtýždennými cyklami DOC alebo 12 jednotýždennými cyklami PAX. Pri režime neobsahujúcom antracyklíny bolo podávaných 6 trojtýždenných cyklov KPt + DOC. Zastúpenie jednotlivých režimov uvádza Tabuľka 7. Po skončení chemoterapie dostávali pacienti rádioterapiu a/alebo hormonálnu liečbu v súlade s miestnymi klinickými postupmi. TRA a PER alebo PLA boli podávané intravenózne každé 3 týždne počnúc 1. dňom prvého cyklu obsahujúceho taxán po dobu celkovo 52 týždňov (18 cyklov) alebo až do recidívy ochorenia, odvolania súhlasu s účasťou na štúdiu alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity. V nasycovacej dávke dostali pacienti 840 mg PER alebo PLA a 8 mg/kg telesnej hmotnosti TRA. V udržiavacej fáze dostávali 420 mg PER alebo PLA a 6 mg/kg TRA. Dizajn štúdie je zhrnutý na obrázku nižšie (Obrázok 2).

Sponzormi štúdie boli spoločnosti Hoffmann-La Roche a Genentech.

Tabuľka 7: Zastúpenie chemoterapeutických režimov v štúdiu APHINITY.

Liečebný režim	Zastúpenie v štúdiu APHINITY
FEC → DOC	36,00 %
FAC → DOC	1,30 %
EC → DOC	19,10 %
AC → DOC	21,90 %
KPt + DOC	21,70 %
Spolu	100 %

Zdroj: [3]

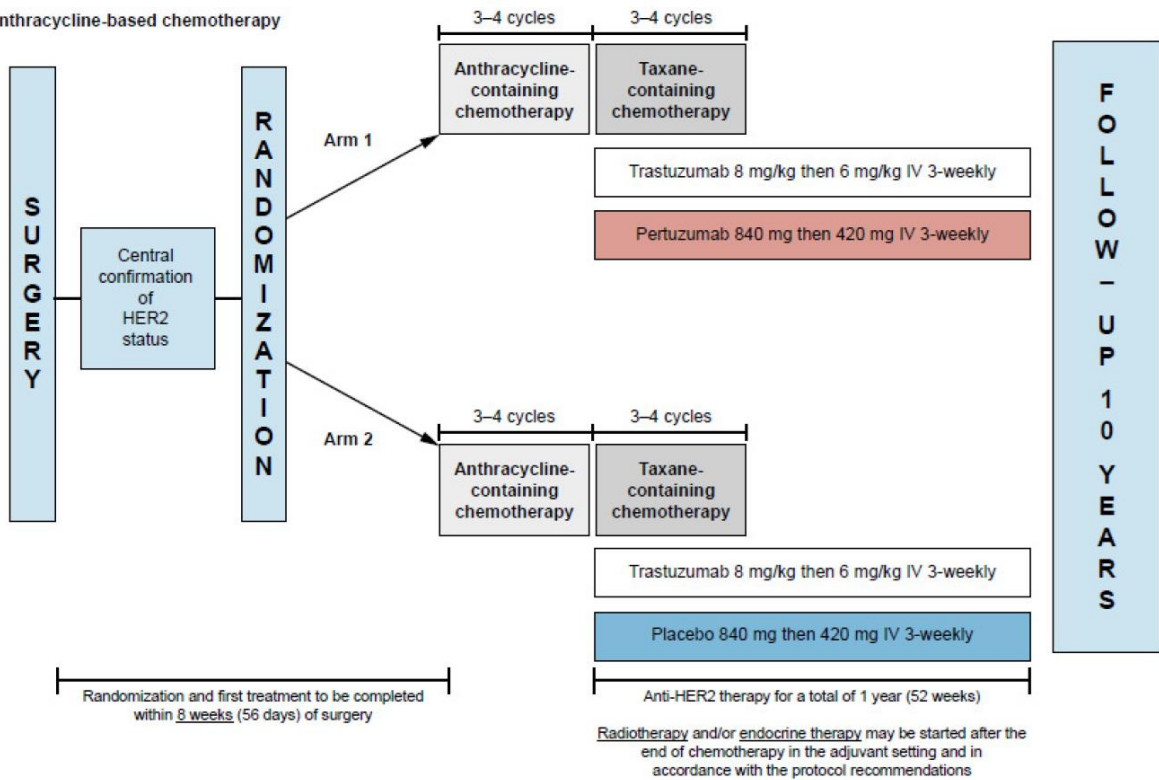
Štúdia FeDeriCa [59]

Klinická štúdia FeDeriCa je randomizovaná otvorená štúdia fázy III, ktorá skúmala farmakokinetiku, účinnosť a bezpečnosť subkutánne podávanej fixnej kombinácie PER+TRA (liek Phesgo) v kombinácii s chemoterapiou voči intravenózne podávanému PER a TRA v kombinácii s chemoterapiou u pacientov s HER2+ eBC v adjuvantnej a neoadjuvantnej liečbe. Pacienti boli randomizovaní do ramien v pomere 1:1 a boli stratifikovaní na základe prítomnosti hormonálnych receptorov (HR+ / HR-), klinického štádia (II – IIIA / IIIB – IIIC) a chemoterapeutického režimu (AC každé 2 týždne → PAX každý týždeň / AC každé tri týždne → DOC každé tri týždne). V adjuvantnej fáze mohla byť v kontrolnom ramene intravenózna forma podania TRA nahradená za subkutánnu.

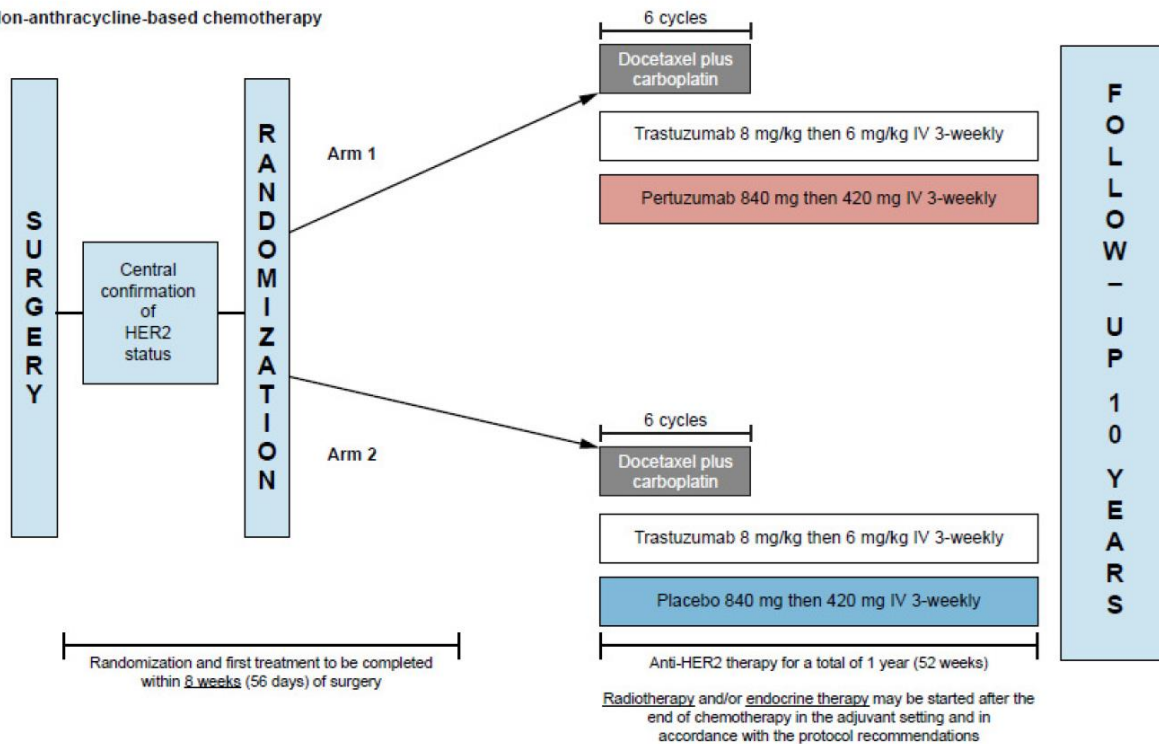
Sponzorom štúdie bola spoločnosť Hoffmann-La Roche.

Obrázok 2: Dizajn klinickej štúdie APHINITY

A Anthracycline-based chemotherapy



B Non-anthracycline-based chemotherapy



Zdroj: [56]

4.2.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita [55, 61]

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov, definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny a sekundárny ukazovateľ štúdie APHINITY.

Morbidity [55, 61]

iDFS (z angl. invasive disease-free survival) je prežívanie bez invazívneho ochorenia, definované ako čas od randomizácie do výskytu lokálnej alebo regionálnej ipsilaterálnej recidívy invazívneho nádoru, vzdialenej recidívy, kontralaterálneho invazívneho BC alebo smrti z akejkoľvek príčiny. iDFS bolo primárnym ukazovateľom v štúdiu APHINITY.

PCR (z angl. pathological complete response) je celková patologická odpoveď definovaná ako vymiznutie invazívneho ochorenia v prsníku a v podpazuší podľa hodnotenia miestneho patológa. PCR bola primárnym ukazovateľom v štúdiu FeDeriCa.

Kvalita života [55]

EORTC QLQ-C30 (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire) je dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou. Dotazník má 30 otázok, ktoré sa venujú hodnoteniu zdravia pacienta za uplynulý týždeň. Pacienti hodnotia svoj stav v doménach týkajúcich sa fyzického, emocionálneho, kognitívneho, sociálneho a funkčného zdravia a symptómy a dôsledky ako únava, nevoľnosť/vracanie, bolesť, nespavosť, dýchavičnosť, strata chuti do jedla, zápcha, hnačka, finančné dôsledky. Pacient hodnotí intenzitu príznakov na stupnici 1 – 4 (1 = žiadna). Na stupnici 1 – 7 (1 = veľmi zle) pacient hodnotí celkové zdravie a celkovú kvalitu života za posledný týždeň. Kvalita života hodnotená týmto dotazníkom bola v štúdiu APHINITY sekundárnym ukazovateľom.

EORTC QLQ-BR23 (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer) je doplnkový modul k dotazníku EORTC QLQ-C30 špecifický pre rakovinu prsníka. Dotazník pozostáva z 23 otázok, ktoré sa týkajú vnímania svojho tela, sexuálneho pôžitku, sexuálneho fungovania, perspektívy do budúcnosti, účinkov systémovej terapie, vypadávania vlasov a symptómov prejavujúcich sa na prsníkoch alebo pažiach. Pacient hodnotí jednotlivé otázky na stupnici 1 – 4 (1 = žiadna). Kvalita života hodnotená týmto dotazníkom bola v štúdiu APHINITY sekundárnym ukazovateľom.

EQ-5D-3L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level) je štandardizovaný 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) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-3L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 (smrť) do 1,0 (plné zdravie). Dotazník je skonštruovaný tak, že teoreticky umožňuje aj dosahovanie skóre nižšie ako 0. Kvalita života hodnotená týmto dotazníkom bola v štúdiu APHINITY sekundárnym ukazovateľom.

Farmakokinetika [59]

C_{through} (z angl. through serum concentration) je koncentrácia liečiva v krvnom sére pred podaním ďalšej dávky. V štúdiu FeDeriCa bola C_{through} sérového PER po 7. cykle liečby primárnym ukazovateľom a C_{through} sérového TRA sekundárnym ukazovateľom. Non-inferiorita s.c. podávanej fixnej kombinácie oproti i.v. infúziu PER + TRA bola v štúdiu FeDeriCa potvrdená, ak spodná hranica 90 % intervalu spoľahlivosti pomeru geometrických priemerov C_{through} PER jednotlivých ramien po 7. cykle bola 0,8 alebo viac.

4.2.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií [3, 55]

Do štúdie boli zaradení dospelí (≥ 18 rokov) pacienti s nemetastatickým, histologicky potvrdeným primárnym invazívnym HER2+ BC. V štúdií APHINITY musel byť nádor adekvátne chirurgicky odstránený. Vo verzii A protokolu štúdie APHINITY boli zaradení pacienti s pozitívnym ochorením uzlín aj s negatívnym ochorením uzlín. U pacientov s negatívnym ochorením uzlín musela byť veľkosť nádoru > 1 cm alebo medzi 0,5 a 1 cm, ak bol nádor súčasne histologického/nukleárneho stupňa 3, alebo bol pacient negatívny na hormonálne receptory, alebo bol starší ako 35 rokov. Zaradenie pacientov s ochorením s negatívnymi uzlinami s nádorom ≤ 1 cm bolo limitované < 10 % celkového počtu randomizovaných pacientov. V štúdií FeDeriCa boli zaradení len pacienti s veľkosťou nádoru > 2 cm alebo s pozitívnym ochorením uzlín. U zaradených pacientov v oboch štúdiách musel byť známy status hormonálnych receptorov (HR+/HR-). Medzi odstránením nádoru a prvou dávkou chemoterapie nemohlo u zaradených pacientov v štúdií APHINITY ubehnúť viac ako 8 týždňov. Zahrnutí boli len pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 – 1.

Do štúdií neboli zaradení pacienti s anamnézou akéhokoľvek predchádzajúceho invazívneho BC alebo anamnéza ne-prsníkových malignít v priebehu 5 rokov pred vstupom do štúdie s výnimkou in-situ cervikálneho karcinómu, in-situ kolorektálneho karcinómu, in-situ melanómu a bazocelulárneho a skvamocelulárneho karcinómu kože. Nezaradení boli aj pacienti s akýmkoľvek klinickým nádorom v štádiu T4 podľa TNM vrátane inflamatórneho BC. Do štúdie neboli zaradení ani pacienti s predchádzajúcou systémovou chemoterapiou (neoadjuvantnou alebo adjuvantnou), rádioterapiou, akoukoľvek HER2-cielenou liečbou alebo akoukoľvek inou súbežnou liečbou na rakovinu. Vo verzii B protokolu štúdie APHINITY neboli zaradení ani pacienti bez postihnúť uzlín.

Opis populácie zo štúdií [3, 58]

Priemerný vek pacientov v štúdií APHINITY bol 51 rokov, pričom 73,3 % pacientov v ramene PHT a 74,2 % pacientov v ramene HT bolo vo veku 40 – 64 rokov. V štúdií FeDeriCa bol priemerný vek 52 rokov v ramene s fixnou kombináciou TRA + PER a 49 rokov v kontrolnom ramene. Do štúdie APHINITY bolo zaradených celkovo 11 mužov. Charakteristiky pacientov v oboch štúdiách boli dobre vyvážené medzi ramenami podľa stratifikačných faktorov. Pozitívny status hormonálnych receptorov malo v štúdií APHINITY v ramene PHT 64,0 % a v ramene HT 64,3 % pacientov. Pozitívne ochorenie uzlín malo v ramene PHT 62,6 % pacientov a v ramene HT 62,4 % pacientov. V štúdií FeDeriCa malo pozitívny status hormonálnych receptorov 62 % pacientov v ramene s.c. podávanej fixnej kombinácie PER + TRA a 61 % pacientov v ramene s i.v. infúziou, podiel pacientov s pozitívnym ochorením uzlín nie je známy. Väčšina pacientov v štúdií APHINITY dostávala chemoterapiu obsahujúcu antracyklíny (77,7 % v ramene PHT a 78,1 % v ramene HT). Väčšina pacientov boli belosi (> 70 % v oboch ramenách) zaradení hlavne z regiónu Kanada, západná Európa, Austrália a Nový Zéland, Južná Afrika (53,9 % v ramene PHT a 53,6 % v ramene HT). Základné charakteristiky pacientov v jednotlivých ramenách štúdie APHINITY uvádza Obrázok 3.

Obrázok 3: Základné charakteristiky pacientov v štúdiu APHINITY

Demografické a základné charakteristiky pacientov.		
Charakteristika	Pertuzumab skupina (N = 2400)	Placebo skupina(N = 2404)
stav uzlín — počet pacientov (%)		
0 pozitívnych a tumor ≤1 cm*	90 (3.8)	84 (3.5)
0 pozitívnych a tumor >1 cm*	807 (33.6)	818 (34.0)
1–3 pozitívne uzliny	907 (37.8)	900 (37.4)
≥4 pozitívne uzliny	596 (24.8)	602 (25.0)
Adjuvantný chemoterapeutický režim — počet pacientov (%)†		
Antracyklínový režim	1865 (77.7)	1877 (78.1)
Ne-antracyklínový režim	535 (22.3)	527 (21.9)
Hormón-receptor status — počet pacientov (%)‡		
Negatívny	864 (36.0)	858 (35.7)
Pozitívny	1536 (64.0)	1546 (64.3)
Protokol verzia — počet pacientov (%)*		
Protokol A	1828 (76.2)	1827 (76.0)
Protokol B	572 (23.8)	577 (24.0)
vek — počet pacientov (%)		
<40 r	326 (13.6)	327 (13.6)
40–64 r	1759 (73.3)	1784 (74.2)
≥65 r	315 (13.1)	293 (12.2)
Patologický tumor veľkosť — počet tumorov/celkový počet. (%)§		
0 to <2 cm	978/2400 (40.8)	948/2405 (39.4)
2 to <5 cm	1275/2400 (53.1)	1283/2405 (53.3)
≥5 cm	147/2400 (6.1)	174/2405 (7.2)

Zdroj: [3]

4.2.4 Čas analýzy dát

Najnovšia analýza výsledkov štúdie APHINITY pochádza z termínu zberu dát (DCO, z angl. data cut-off) 10.01.2022. Medián času sledovania pacientov v oboch ramenách bol v tomto termíne 8,4 rokov (101 mesiacov) [58]. Nižšie reportujeme primárne výsledky pre populáciu, ktorú bol úmysel liečiť (ITT, z angl. intention to treat) a zo subpopulácie pacientov s LN+. Vzhľadom na to, že stav LN+ je považovaný za kľúčový prognostický faktor spájaný s vysokým rizikom recidívy, považujeme túto subpopuláciu za najbližšiu populáciu v požadovanom IO (pacienti s vysokým rizikom recidívy).

4.3. Výsledky účinnosti

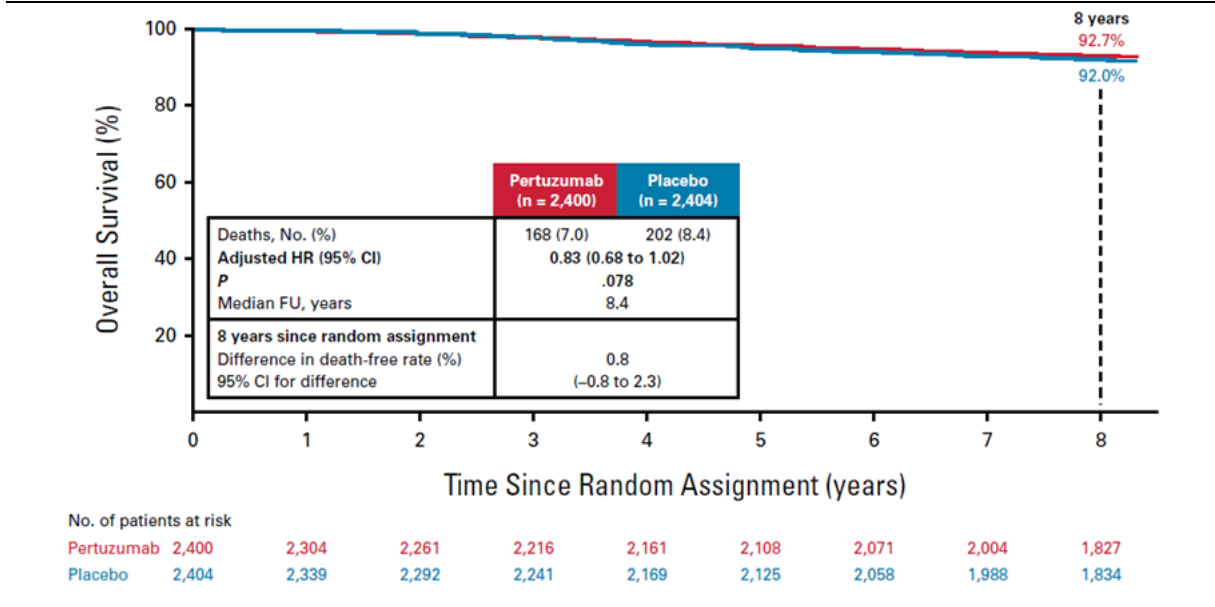
4.3.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [3, 58]

K DCO 01/2022 došlo v ITT populácii štúdie APHINITY celkovo k 370 úmrtiam, z čoho 168 bolo v ramene PHT a 202 v ramene HT. Osemročná miera OS bola 92,7 % v ramene PHT a 92,0 % v ramene HT. Pomer rizík (HR, z angl. hazard ratio) berúci do úvahy stratifikačné faktory medzi ramenami bol 0,83 (95 % CI: 0,68 – 1,02; p = 0,078). Dosiagnutá p-hodnota bola nad hranicou štatistickej významnosti (0,0060) pre túto analýzu potrebnou na zachovanie celkovej hranice významnosti $\alpha = 0,05$. Kaplan-Meierove (KM) krivky OS pre ITT populáciu znázorňuje Obrázok 4.

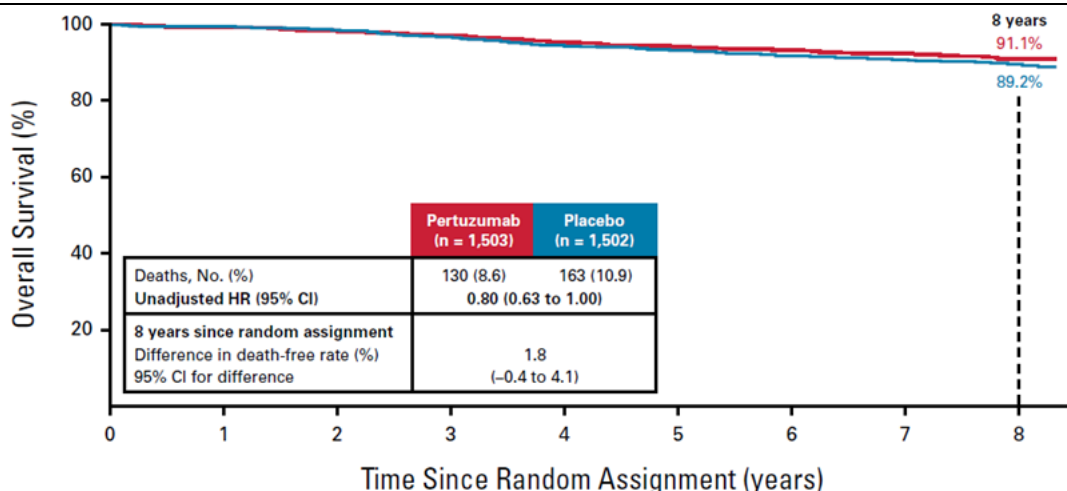
V kohorte pacientov s pozitívnym ochorením uzlín došlo v ramene PHT k 130 úmrtiam (8,6 %) a v ramene HT k 163 úmrtiam (10,9 %). Osemročná miera OS v tejto podskupine bola v ramene PHT 91,1 % a v ramene HT 89,2 % a HR bol 0,80 (95 % CI: 0,63 – 1,00). V kohorte pacientov s negatívnym ochorením uzlín bolo celkové prežívanie medzi ramenami takmer identické (HR = 0,99; 95 % CI: 0,64 – 1,55). Analýza podskupín však nemusela mať dostatočnú štatistickú silu na vyhodnotenie štatistickej významnosti výsledkov. KM krivky OS v podskupine s pozitívnym ochorením uzlín znázorňuje Obrázok 5.

Obrázok 4: KM krivky OS pre ITT populáciu zo štúdie APHINITY



Zdroj: [58]

Obrázok 5: KM krivky OS v populácii pacientov s pozitívnym ochorením uzlín zo štúdie APHINITY



No. of patients at risk		1	2	3	4	5	6	7	8
Pertuzumab	1,503	1,441	1,408	1,375	1,334	1,299	1,273	1,230	1,096
Placebo	1,502	1,462	1,425	1,381	1,332	1,303	1,249	1,203	1,087

Zdroj: [58]

4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Prežívanie bez invazívneho ochorenia (iDFS) [58]

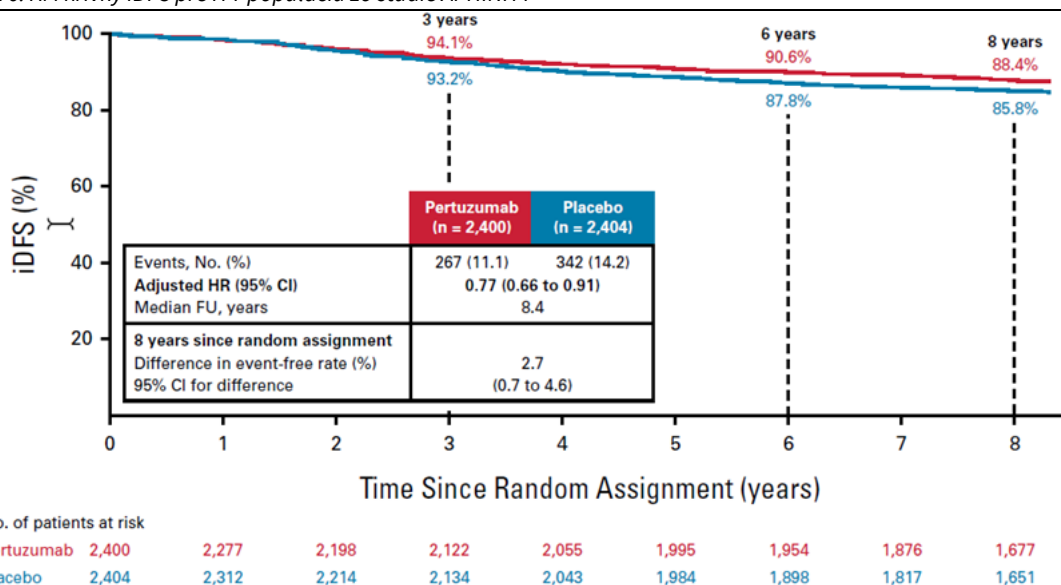
V ITT populácii štúdie APHINITY bola pri DCO 01/2022 pozorovaná iDFS udalosť celkovo u 609 pacientov, z toho 267 (11,1 %) v ramene PHT a 342 (14,2 %) v ramene HT. Miera osemročného iDFS v ramene PHT 88,4 % a v ramene HT 85,8 %. V ITT populácii bol dosiahnutý stratifikovaný HR 0,77 (95 % CI: 0,66 – 0,91). KM dáta iDFS v ITT populácii znázorňuje Obrázok 6. V populácii pacientov s LN+ bolo v ramene PHT pozorovaných 202 (13,4 %) udalostí oproti 276 (18,4 %) udalostiam v ramene HT. Miera osemročného iDFS v ramene PHT bolo 86,1 % a v ramene HT 81,2 %. HR medzi ramenami bol 0,72 (95 % CI: 0,60 – 0,87). KM dáta iDFS v populácii LN+ znázorňuje Obrázok 7. Výsledky iDFS pre všetky sledované populácie štúdie sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 8), výsledky pre pacientov bez postihnutia uzlín na základe stavu hormonálnych receptorov (LN- HR-/HR+) nie sú k dispozícii.

Tabuľka 8: Výsledky iDFS zo štúdie APHINITY

Populácia	Udalosti		Osemročné iDFS		HR (95 % CI)
	PHT	HT	PHT	HT	
ITT	267 (11,1 %)	342 (14,2 %)	88,4 %	85,8 %	0,77 (0,66 - 0,91)
LN+	202 (13,4 %)	276 (18,4 %)	86,1 %	81,2 %	0,72 (0,60 - 0,87)
LN-	65 (7,2 %)	66 (7,3 %)	92,3 %	93,3%	1,01 (0,72 – 1,42)
HR-	106 (12,3 %)	126 (14,7 %)	87,5 %	85,2 %	0,82 (0,64 – 1,06)
HR+	161 (10,5 %)	216 (14,0 %)	89,9 %	86,1 %	0,75 (0,61 – 0,92)
LN+ HR-	84 (15,1 %)	102 (19,0 %)	84,6 %	80,4 %	0,78 (0,58 – 1,04)
LN+ HR+	118 (12,5 %)	174 (18,0 %)	87,1 %	81,7 %	0,68 (0,54 – 0,86)

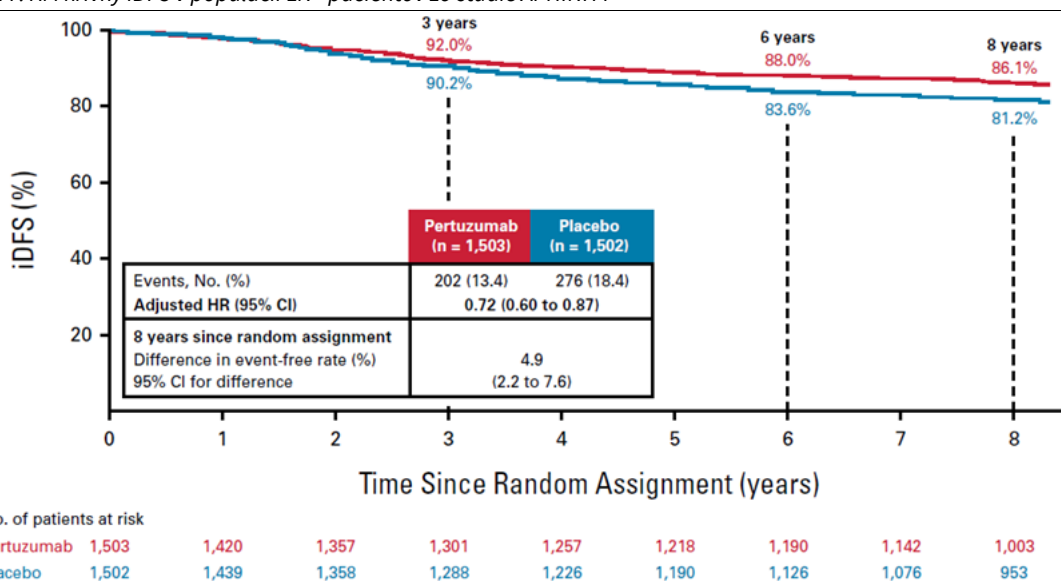
Zdroj: [58]

Obrázok 6: KM krivky iDFS pre ITT populáciu zo štúdie APHINITY



Zdroj: [58]

Obrázok 7: KM krivky iDFS v populácii LN+ pacientov zo štúdie APHINITY



Zdroj: [58]

Kompletná patologická odpoveď (PCR) [59]

V štúdií FeDeriCa dosiahlo v ramene s i.v. infúziou PCR 60 % pacientov (95 % CI: 53 – 66) a v ramene s.c. fixnou kombináciou PER + TRA rovnako 60 % pacientov (95 % CI: 53 – 66).

4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

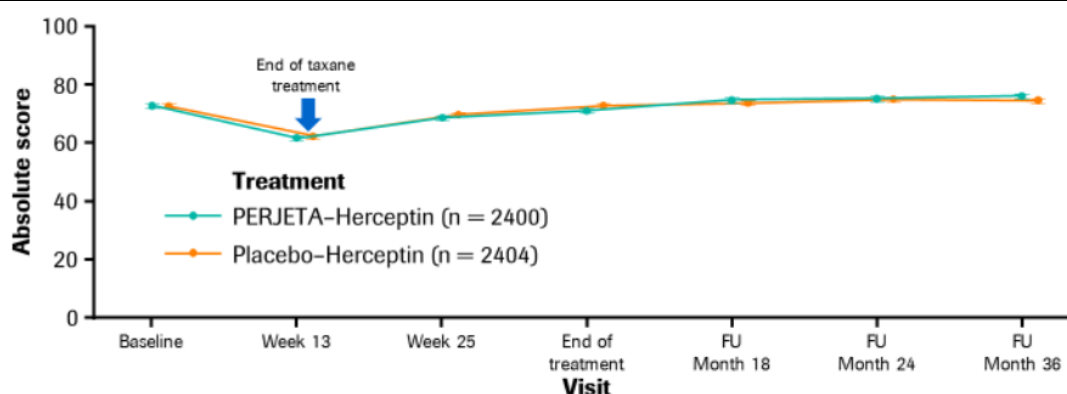
Kvalita života na základe dotazníkov EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-BR23 [3, 62]

Pacienti v štúdií APHINITY vyplňali dotazníky EORTC QLQ na začiatku štúdie, na konci antracyklínovej chemoterapie (u pacientov užívajúcich antracyklínovú chemoterapiu), na konci taxánovej liečby (približne 13. týždeň), v 25. týždni, na konci liečby a následne počas sledovania v 18., 24. a 36. mesiaci, ak nedošlo k rekurencii ochorenia.

Na škále celkového zdravia (Obrázok 8) došlo k zhoršeniu skóre ku koncu taxánovej chemoterapie (týždeň 13), ale táto zmena nebola klinicky významná. Skóre sa následne zlepšovalo až dosiahlo východiskovú hodnotu. Pacienti pociťovali klinicky významný (≥ 10 bodov) pokles fyzickej funkčnosti počas chemoterapie porovnateľne v oboch ramenách (-10,7; 95 % CI: -11,4 až -10,0 v ramene PHT a -10,6; 95 % CI: -11,4 až -9,9 v ramene HT). Následne sa skóre zlepšilo a vrátilo do pôvodných hodnôt počas HER2-cielenej liečby. Ku koncu taxánovej liečby pociťovali pacienti v oboch ramenách aj zhoršenie symptómov hnačky, ktoré bolo v ramene PHT aj klinicky významné (22,3; 95 % CI: 21,0 – 23,6 oproti 9,2; 95 % CI: 8,2 – 10,2 v ramene HT). Po skončení taxánovej liečby došlo v oboch ramenách k zlepšeniu, avšak v ramene PHT bolo skóre symptómov hnačky klinicky významne horšie oproti východiskovej hodnote až do konca HER-2 cielenej liečby (12,2; 95 % CI: 11,1 – 13,4 oproti 2,9; 95 % CI: 2,1 – 3,8 v ramene HT na konci liečby). Na škále únavy, dýchavičnosti, efektov systémovej terapie a vnímania svojho tela došlo na konci taxánovej terapie ku klinicky významnému zhoršeniu v oboch ramenách. Pri strate chuti do jedla bolo klinicky významné zhoršenie pozorované len v ramene PHT. Pri sexuálnom pôžitku a vypadávaní vlasov bolo taktiež pozorované klinicky významné zhoršenie na konci taxánovej liečby v oboch ramenách. Skóre vypadávania vlasov zostalo v ramene PHT horšie ako východisková hodnota aj počas HER2-cielenej liečby, ale po ukončení liečby došlo oproti východiskovej hodnote k jeho zlepšeniu. Počas HER2-cielenej liečby došlo v oboch ramenách k zlepšeniu sexuálneho pôžitku, ale v ramene PHT bolo oproti východiskovej hodnote stále horšie. Skóre perspektívy do budúcnosti sa v priebehu liečby zlepšilo a v 18. mesiaci následného sledovania bolo toto zlepšenie aj klinicky významné v oboch ramenách.

K žiadnym zmenám v priebehu sledovaného obdobia štúdie nedošlo v doménach nevoľnosti, bolesti, zápchy, insomnie, finančných ťažkostí, klinicky významné zmeny neboli pozorované ani pri symptómoch prejavujúcich sa na prsníkoch alebo pažiach.

Obrázok 8: Výsledky kvality života na základe dotazníka EORTC QLQ-C30 na škále celkového zdravia zo štúdie APHINITY



Zdroj: [3]

Kvalita života na základe dotazníka EQ-5D-3L [3]

Pacienti v štúdiu APHINITY vyplňali dotazník EQ-5D-3L na začiatku štúdie, v 13. týždni, v 25. týždni, na konci liečby a následne počas sledovania v 18., 24. a 36. mesiaci. V žiadnej z piatich domén dotazníka EQ-5D-3L nebol zaznamenaný klinicky významný rozdiel (≥ 5 percentuálnych bodov) medzi ramenami štúdie.

4.3.4 Farmakokinetika

Sérová koncentrácia liečiva pred podaním ďalšej dávky (c_{through})

Pomer geometrických priemerov c_{through} sérového PER v siedmom cykle medzi oboma ramenami v štúdiu FeDeriCa bol 1,22 (90 % CI: 1,14 – 1,31). Pomer geometrických priemerov c_{through} sérového TRA bol 1,33 (90 % CI: 1,24 – 1,43).

4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť pridania PER ku kombinácii TRA + chemoterapia bola hodnotená na základe klinickej štúdie APHINITY, ktorá je bližšie popísaná podkapitole 4.2. Bezpečnosť bola vyhodnotená u pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku liečby. Do populácie, u ktorej sa sledovala bezpečnosť, bolo zaradených celkovo 4 769 pacientov (2 364 pacientov v ramene PHT a 2 405 pacientov v ramene HT). Tridsaťosem pacientov randomizovaných do ramena PHT nedostávali PER ako súčasť liečby, a preto boli pre analýzy bezpečnosti zahrnutí do ramena HT. Naopak, 24 pacientov randomizovaných do ramena HT dostalo aspoň jednu dávku lieku PER, a preto boli zahrnutí do ramena PHT pre analýzy bezpečnosti [3]. Hodnotenie bezpečnosti bolo doplnené o výsledky štúdie FeDeriCa, ktorá je popísaná v podkapitole 4.2.

Hodnotené ukazovatele [55, 56, 59]

- Výskyt nežiaducich udalostí (AE, z angl. adverse events),
- percentuálny podiel pacientov s primárnou srdcovou udalosťou a sekundárnou srdcovou udalosťou,
- výskyt závažných nežiaducich udalostí (SAE, z angl. serious adverse events).

Primárna srdcová udalosť bola definovaná ako zlyhanie srdca stupňa III alebo IV podľa Newyorskej srdcovej asociácie (NYHA, z angl. New York Heart Association) a pokles ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF, z angl. left ventricular ejection fraction) najmenej o 10 percentuálnych bodov od základnej hodnoty a pod 50 percent alebo srdcová smrť. Srdcová smrť bola definovaná buď ako jednoznačná srdcová smrť: v dôsledku zlyhania srdca, infarktu myokardu alebo zdokumentovanej primárnej arytmie; alebo pravdepodobná srdcová smrť: náhla neočakávaná smrť do 24 hodín od definitívnej alebo pravdepodobnej srdcovej príhody (napr. synkopa, zástava srdca, bolesť na hrudníku, infarkt, arytmia) bez zdokumentovanej etiológie.

Sekundárna srdcová udalosť bola definovaná ako asymptomatický alebo mierne asymptomatický významný (NYHA stupeň II) pokles LVEF najmenej o 10 percentuálnych bodov od východiskovej hodnoty a pod 50 % vyhodnotený pomocou echokardiografie alebo rádionuklidovej ventrikulografie a potvrdený druhým hodnotením LVEF v priebehu približne troch týždňov alebo srdcovým poradným výborom (v angl. cardiac advisory board).

SAE boli definované ako AE vedúce k jednému alebo viacerým z nasledujúcich javov: smrť, ohrozenie života, potreba hospitalizácie alebo jej predĺženia, pretrvávajúca alebo významná invalidita či neschopnosť, vrodená abnormalita, alebo AE, ktorá bola vyhodnotená ako dôležitá medicínska udalosť na základe lekárskeho posúdenia [63].

4.5. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [3, 58]

V klinickej štúdií APHINITY bolo pozorovaných 19 primárnych srdcových udalostí v ramene PHT (0,8 %) a 10 v ramene HT (0,4 %), z toho bolo 16 prípadov (0,7 %) symptomatického srdcového zlyhávania s poklesom hodnoty LVEF v ramene PHT a 6 prípadov (0,2 %) v ramene HT. Prípadov srdcovej smrti bolo viac v ramene HT (4) než v ramene PHT (3). Spomedzi pacientiek, u ktorých sa vyskytlo symptomatické srdcové zlyhávanie, došlo u 46,7 % pacientov v ramene PHT a u 57,1 % pacientov v ramene HT k zotaveniu (definovaného hodnotou nad 50 % pri 2 po sebe nasledujúcich vyšetreniach LVEF) k DCO 01/2022. Táto AE bola väčšinou hlásená u pacientov liečených antracyklínmi. Výsledky analýzy bezpečnosti v ukazovateli srdcových udalostí uvádza Tabuľka 11. Ostatné nežiaduce udalosti pozorované v štúdií APHINITY sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 9).

Obrázok 11: Zhrnutie srdcovej bezpečnosti zo štúdie APHINITY

Event	Safety Analysis Population		Anthracycline Cohort		Nonanthracycline Cohort	
	Pertuzumab (n = 2,364), No. (%)	Placebo (n = 2,405), No. (%)	Pertuzumab (n = 1,834), No. (%)	Placebo (n = 1,894), No. (%)	Pertuzumab (n = 528), No. (%)	Placebo (n = 510), No. (%)
Fatal cardiac disorder ^a	3 (0.1)	5 (0.2)	3 (0.2)	5 (0.3)	0	0
Primary cardiac event ^b	19 (0.8)	10 (0.4)	17 (0.9)	9 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.2)
Heart failure NYHA class III or IV + LVEF drop	16 (0.7)	6 (0.2)	14 (0.8)	5 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.2)
Cardiac death	3 (0.1)	4 (0.2)	3 (0.2)	4 (0.2)	0	0

LVEF, ľavá komorová ejekčná frakcia; NYHA, New York Heart Association.

^aFatálne kardiálne poruchy (pertuzumab v placebo) boli zástava srdca (1 v 2), akútiny infarkt myokardu (0 v 2), srdcové zlyhávanie (0 v 1), kardiogénny šok (1 v 0), a ochorenie mitrálnej chlopne (1 v 0).

^bPrimárne kardiálne udalosti sa počítali počas celého obdobia štúdie, vrátane sledovania po liečbe. Tri ďalšie primárne kardiálne udalosti (srdcové zlyhávanie) od klinického ukončenia¹⁹. júna 2019: 1 v ramene pertuzumab a 2 v ramene placebo. Primárne kardiálne udalosti boli revidované komisiou a kardiálna smrť bola identifikovaná CAB. Všetky kardiálne úmrtia sú zaradené vo fatálnych kardiálnych udalostiach; jeden pacient reportovaný ako fatálna kardiálna udalosť bola prehodnotená CAB ako nie primárne kardiálne udalosti.

Zdroj: [3, 58]

Tabuľka 9: Nežiaduce udalosti zo štúdie APHINITY

AE	PHT	HT
Asymptomatický alebo mierne symptomatický (triedy II podľa NYHA) pokles hodnoty LVEF o aspoň 10 % oproti východiskovej hodnote a na < 50 %	2,7 %	2,8 %
Zotavenie k dátumu DCO 01/2022	79,7 %	80,6 %
Febrilná neutropénia	12,1 %	11,1 %
Hnačka	71,2 %	42,2 %
≥ 3. stupňa	9,8 %	3,7 %
Počas cieľenej liečby + chemoterapie taxánom	61,4 %	33,8 %
Počas cieľenej liečby bez chemoterapie	18,1 %	9,2 %
Vyrážka	25,8 %	20,3 %
Neutropénia 3. – 4. stupňa	40,6 %	28,3 %
Neutropénia 4. stupňa	28,3 %	26,5 %

Zdroj: [3]

V štúdiu FeDeriCa bol bezpečnostný profil lieku Phesgo celkovo zhodný s bezpečnostným profilom intravenózneho PER a TRA. Najčastejšie AE (≥ 30 % pacientiek) boli alopecia, hnačka, nauzea, anémia, asténia a artralgia. Najčastejšie SAE (≥ 1 %) hlásené u pacientov liečených liekom Phesgo alebo intravenóznym PER a TRA boli febrilná neutropénia, srdcové zlyhávanie, pyrexia, neutropénia, neutropenická sepsa, znížený počet neutrofilov a pneumónia. Dodatočnou AE pri subkutánnom podaní fixnej kombinácie PER+TRA (Phesgo) bola reakcia v mieste podania injekcie (15,3 % vs 0,4 %). SAE v štúdiu FeDeriCa boli rovnomerne distribuované medzi liečebnou skupinou s liekom Phesgo a liečebnou skupinou s intravenóznym PER a TRA. Nasledujúce AE na liek boli hlásené s vyššou frekvenciou (≥ 5 %) pri lieku Phesgo v porovnaní s intravenóznym PER a TRA: alopecie 79 % vs 73 %, myalgia 27,0 % vs 20,6 % a dyspnoe 12,1 % vs 6 % [59].

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [30, 59]

Pri liečbe liekom Phesgo sa neodporúčajú zníženia dávky. Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, je potrebné sledovať pacientov na možný výskyt AE a má sa začať vhodná symptomatická liečba. Pri oneskorení alebo vynechaní dávky sa má čo najskôr podať udržiavacia dávka a následne pokračovať v trojtýždennom intervale podávania. Pokiaľ medzi podanou injekciou a injekciou, ktorá má nasledovať, uplynulo 6 alebo viac týždňov, je potrebné znovu podať nasycovaciu dávku, po ktorej má nasledovať udržiavacia fáza liečby. Liek Phesgo je roztok pripravený na použitie a po prenose z liekovky do injekčnej striekačky sa má použiť ihneď. Liek nie je určený na intravenózne podanie, podávať sa má subkutánne len do stehien. Dávka sa nemá rozdeliť do viacerých striekačiek alebo miest podania. Oproti intravenóznemu podaniu PER a TRA sa pri podaní lieku Phesgo môžu vyskytnúť AE súvisiace s podaním injekcie. Pri výskyte takýchto príznakov sa podávanie injekcie môže spomaliť alebo prerušiť.

Liečba liekom Phesgo sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov a môže ju podávať len zdravotnícky pracovník, ktorý je pripravený zvládnuť anafylaxiu. Liečba sa má podávať v zariadení, kde je okamžite k dispozícii kompletne vybavenie na resuscitáciu.

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.6.1 Validita klinických dát

Interná validita

APHINITY je dvojito zaslepená randomizovaná kontrolovaná štúdia, ktorej dizajn považujeme za dostatočne dôsledný na analýzu prínosu pridania PER voči PLA ku kombinácii TRA + chemoterapia. Pri hodnotení internej validity štúdie sme sa opierali o hodnotenie Externej pracovnej skupiny na hodnotenie dôkazov NICE (ERG, z angl. evidence review group) [64, s. 303].

Východiskové charakteristiky pacientov na základe demografie a stratifikačných faktorov boli medzi ramenami štúdie dobre vyvážené. Pri stratifikácii podľa geografickej lokácie ERG spochybnila zaradenie pacientov z Kanady, Nového Zélandu, Austrálie, Južnej Afriky a Západnej Európy do jednej skupiny vzhľadom na značne odlišnú populáciu v týchto regiónoch. Po náboře približne 75 % pôvodne cieľného počtu pacientov došlo k zmene protokolu štúdie. Nová verzia protokolu (verzia B) neumožňovala ďalší nábor pacientov bez postihnutia uzlín, aby sa dosiahol pomer pacientov s a bez postihnutia uzlín rovnaký ako v predchádzajúcej štúdii BCIRG-006. ERG upozornila, že cieľ replikovať populáciu štúdie BCIRG-006 nebol v pôvodnom protokole (verzia A) definovaný a nie je jasné, v ktorom štádiu štúdie bolo toto rozhodnutie učené a implementované. Zmena protokolu mala za následok nábor o 1 149 pacientov viac oproti pôvodnému cieľu. Podľa ERG nie je jasné, aký dopad táto zmena mala na celkovú štatistickú silu štúdie. Zmena protokolu celkovo vnáša neistotu do internej validity štúdie, aj keď podľa ERG nehrozí priame riziko skreslenia. Nedostatkom internej validity štúdie je, že faktory určujúce analyzované podskupiny (stav LN+/LN-, HR+/HR-) neboli zohľadnené pri výpočte štatistickej sily a potrebnej veľkosti vzorky. Podskupiny podľa stavu postihnutia uzlín boli tiež prvýkrát spomenuté až vo verzii B protokolu. Analyzované podskupiny preto nemuseli mať dostatočnú štatistickú silu na testovanie hypotéz, čo vnáša neistotu do interpretácie výsledkov účinnosti v týchto podskupinách.

Výsledky účinnosti pridania PER voči PLA ku kombinácii TRA + chemoterapia môžu byť potenciálne skreslené rôznymi chemoterapeutickými režimami podávanými pacientom v štúdii, ako aj možnosťou užívania súbežnej endokrinnnej liečby pacientami, ktorí sú na ňu vhodní, a adjuvantnej rádioterapie. V prípade typu chemoterapie a endokrinnnej liečby však vzhľadom na stratifikáciu podľa chemoterapeutických režimov a stavu hormonálnych receptorov medzi ramenami neočakávame významnú mieru skreslenia. ERG vyjadrila pochybnosti o validite údajov o kvalite života získanými zo štúdie. Tieto pochybnosti vyplývajú z nízkej frekvencie vyplňania príslušných dotazníkov pacientami vzhľadom na to, že v dotazníkoch EORTC QLQ pacienti hodnotia svoj stav len za uplynulý týždeň a v dotazníku EQ-5D-3L len v daný deň. Z tohto dôvodu dotazníky nemusia správne zachytiť vplyv nežiaducich účinkov liečby na kvalitu života pacientov a ich výsledky môžu byť skreslené. DR v podaní pre NICE tiež uviedol, že rozvrh vyplňania dotazníkov EQ-5D-3L bol naplánovaný tak, aby zachytil rozdiely v kvalite života naprieč rôznymi stavmi ochorenia, nie medzi ramenami štúdie [64, s. 147], čo ďalej zvyšuje neistotu validity týchto výsledkov.

Za limitáciu v hodnotení prínosu pridania PER oproti PLA ku kombinácii TRA + chemoterapia vnímame nezrelosť dát v ukazovateľoch iDFS aj OS zo štúdie, a to napriek osemročnému obdobiu sledovania. Celkový počet udalostí je nízky a výsledky sú preto spojené s neistotou, predovšetkým v ukazovateli OS, kde nebol preukázaný štatisticky významný rozdiel medzi ramenami. V ukazovateli iDFS bol pozorovaný štatisticky významný rozdiel. Tento rozdiel v ITT populácii (2,6 %) však pravdepodobne nie je významný aj klinicky, keďže na základe názoru klinickej odborníčky sa za klinicky významný dá považovať rozdiel väčší ako 3 %. ERG odporúča opatrnosť pri interpretácii všetkých HR hodnôt, ako aj príslušných p-hodnôt z dôvodu porušenia predpokladu proporcionality rizík medzi ramenami štúdie, čo vnáša dodatočnú neistotu do analýzy komparatívneho prínosu. Neistota je spojená aj s interpretáciou výsledkov kvality života na základe dotazníkov EORTC QLQ, keďže hodnota 10 bodov zvolená DR

ako minimálny klinicky významný rozdiel nebola preddefinovaná v protokole štúdie a podľa ERG nie je dostatočne zdôvodnená.

Externá validita

Externú validitu štúdie APHINITY znižuje dizajn štúdie, ktorý porovnáva účinnosť intravenózne podávanej kombinácie PER a TRA v kombinácii s chemoterapiou voči PLA a TRA (i.v.) v kombinácii s chemoterapiou, nie subkutánne podávanej fixnej kombinácie PER+TRA v lieku Phesgo v kombinácii s chemoterapiou voči TRA (i.v. alebo s.c.) v kombinácii s chemoterapiou. Non-inferiorita lieku Phesgo voči intravenózne podávaným PER a TRA bola preukázaná v štúdiu FeDeriCa, kde spodná hranica 90 % intervalu spoľahlivosti dosiahla vyššiu hodnotu, než bola v štúdiu preddefinovaná na potvrdenie non-inferiority [59]. Charakteristiky pacientov v štúdiu FeDeriCa sa tiež do veľkej miery zhodovali s pacientami v štúdiu APHINITY. Z tohto dôvodu považujeme liečbu v štúdiu APHINITY za zodpovedajúce hodnotenej intervencii, ako aj relevantnému komparátoru a získaný dôkaz preto môže byť prenosný na výskumnú otázku v slovenskej praxi (výskumná otázka 1). Pri prenose dôkazu však vnímame neistotu najmä v oblasti kvality života, ktorá môže byť pri subkutánnom podávaní vyššia než nameraná v štúdiu APHINITY, čomu nasvedčuje patientska preferencia subkutánnej formy liečby zistená v štúdiu PHranceSCa. Vzhľadom na to, že intravenózna infúzia PER/PLA bola v štúdiu podávaná až po infúzii TRA, mohlo v ramene komparátora dôjsť k dodatočnému placebo efektu, ktorý mohol skresliť účinnosť liečby v tomto ramene, čo prispieva neistote pri prenose získaného dôkazu.

Zdrojom neistoty je zloženie chemoterapeutických režimov v oboch ramenách. Odhadované zastúpenie chemoterapeutických režimov v slovenskej praxi (Tabuľka 5) je odlišné od zastúpenia chemoterapeutických režimov v štúdiu (Tabuľka 7). Klinická odborníčka označila režimy obsahujúce 5-fluorouracil za neekvivalentné k ostatným režimom v štúdiu, kde však mali zastúpenie spolu až 37,30 %. V klinickej praxi na Slovensku sa podľa prieskumu DR aj názoru odborníčky tieto režimy nevyužívajú. Nie je jasné, do akej miery môže táto odlišnosť skresliť výsledky štúdie oproti výsledkom očakávaným v klinickej praxi na Slovensku.

Populácia sledovaná v štúdiu zahŕňala pacientov s HER2+ eBC po odstránení nádoru, v súlade s požadovaným IO. Požadované IO však špecifikuje podskupinu pacientiek, ktorí majú vysoké riziko recidívy. Štúdia APHINITY sledovala podskupiny pacientov s postihnutím uzlín (LN+) a bez prítomnosti hormonálnych receptorov (HR-), čo sú dva faktory významne spájané s vysokým rizikom recidívy. Podľa klinického experta ERG sú však aj iné prediktívne faktory rekurencie ako veľkosť a stupeň (grade) nádoru, ktoré v neboli v štúdiu sledované. Oslovená klinická odborníčka sa vyjadrila, že medzi rizikové faktory vysokého rizika recidívy patria aj veľkosť a stupeň nádoru, symptomatické ochorenie, lymfovaskulárna alebo vysoká proliferácia či nízky vek pacienta. Za subpopuláciu štúdie najbližšiu požadovanému IO považujeme populáciu LN+, keďže sa jedná o kľúčový rizikový faktor, no priamy dôkaz pre populáciu pacientov s vysokým rizikom recidívy nie je k dispozícii, čo znižuje externú validitu štúdie.

Jedným z exklúzných kritérií štúdie APHINITY bola predchádzajúca neoadjuvantná liečba. DR v žiadosti predpokladá, že všetci pacienti v cieľovej populácii budú tiež bez predchádzajúcej neoadjuvantnej liečby, a to z dôvodu, že pre pacientov po neoadjuvantnej liečbe je liek Phesgo už v súčasnosti hrađený. V praxi je však možné, že pacient absolvoval neoadjuvantnú liečbu, ale zároveň nespĺňa všetky kritériá na hrađenje lieku Phesgo podľa bodu b) indikačného obmedzenia, napríklad nedosiahol kompletnú patologickú odpoveď alebo neoadjuvantná liečba nezahŕňala PER a TRA v kombinácii s chemoterapiou (kapitola 3.6). Takíto pacienti predstavujú tiež súčasť cieľovej populácie. Z tohto dôvodu nemusí byť populácia v štúdiu reprezentatívna pre populáciu v slovenskej klinickej praxi. Väčšina pacientov v štúdiu bola z regiónu Kanada, západná Európa, Austrália a Nový Zéland, Južná Afrika, čo je vnáša neistotu do prenosu výsledkov štúdie na slovenskú populáciu. Zo všetkých pacientov v štúdiu bolo 11 mužov (0,23 %), čo je nižšie ako odhadované zastúpenie 1 % všetkých prípadov BC v realite. Tento rozdiel však pravdepodobne nie je významným zdrojom skreslenia. Do štúdie boli zaradení len pacienti s výkonnostným stavom ECOG 0 – 1, čo v návrhu IO nie je adresované. Výkonnostný stav v slovenskej populácii nie je známy, no dá sa predpokladať, že z povahy indikácie (včasný karcinóm, adjuvantná liečba) bude zodpovedať populácii v štúdiu.

4.6.2 Prebiehajúce štúdie

Identifikovaná bola jedna relevantná randomizovaná klinická štúdia fázy 3 porovnávajúca PER a TRA v kombinácii s DOC voči kombinácii TRA a DOC v neoadjuvantnej aj adjuvantnej liečbe pacientov s HER2+ eBC (štúdia BOLD-1, NCT02625441), ktorej výsledok je v súčasnosti nedostupný a očakáva sa v 07/2025 [65].

4.6.3 Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k čiastočným úpravám PICO v hodnotených ukazovateľoch. Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Pridanie PER ku kombinácii TRA + chemoterapia preukázalo štatisticky významný prínos oproti pridaniu PLA k tejto kombinácii v primárnom ukazovateli štúdie APHINITY u pacientov s HER2+ eBC. Získaný dôkaz považujeme za prenositeľný na porovnanie fixnej kombinácie PER+TRA (liek Phesgo) v kombinácii s chemoterapiou voči komparátoru TRA + chemoterapia v slovenskej klinickej praxi.

Non-inferiorita lieku Phesgo voči intravenózne podávaným PER a TRA bola potvrdená v štúdií FeDeriCa. Pomer geometrických priemerov C_{through} sérového PER v siedmom cykle medzi oboma ramenami v štúdií FeDeriCa bol 1,22 (90 % CI: 1,14 – 1,31). Spodná hranica uvedeného intervalu spoľahlivosti je vyššia ako vopred definovaná hodnota 0,8 potrebná na preukázanie non-inferiority, čím bola non-inferiorita preukázaná.

Prínos PER + TRA + chemoterapia voči PLA + TRA + chemoterapia v ukazovateli OS nebol v štúdií APHINITY preukázaný. Osemročná miera OS v ITT populácii bola 92,7 % v ramene PHT a 92,0 % v ramene HT, HR = 0,83 (95 % CI: 0,68 – 1,02). Dosiahnutá p-hodnota 0,078 bola nad hranicou štatistickej významnosti pre túto analýzu (0,006). V podskupine pacientov s postihnutými lymfatickými uzlinami bol dosiahnutý HR medzi ramenami 0,80 (95 % CI: 0,63 – 1,00) a v kohorte pacientov bez postihnutia uzlín HR = 0,99; 95 % CI: 0,64 – 1,55.

V primárnom ukazovateli štúdie APHINITY iDFS dosiahla kombinácia PER + TRA + chemoterapia štatisticky významný prínos oproti kombinácii PLA + TRA + chemoterapia. V ITT populácii bola osemročná miera iDFS v ramene PHT 88,4 % a v ramene HT 85,8 %, HR medzi ramenami bol 0,77 (95 % CI: 0,66 – 0,91). Nie je však jasné, či je tento rozdiel (2,6 %) významný aj klinicky. Oslovená odborníčka za klinicky významný rozdiel označila rozdiel aspoň 3 %, no uviedla, že v prípade dobre tolerovanej biologickej liečby sa za klinicky relevantný môže považovať aj menší rozdiel v prípade, ak je štatisticky významný.

Prínos bol pozorovaný aj v skupine pacientov s LN+, kde bola osemročná miera iDFS 86,1 % v ramene PHT oproti 81,2 % v ramene HT. HR medzi ramenami bol 0,72 (95 % CI: 0,60 – 0,87), čo predstavuje štatisticky významný rozdiel. V populácii LN+ bol pozorovaný rozdiel významný aj klinicky. Analýzy podskupín však nemuseli mať dostatočnú štatistickú silu na testovanie hypotéz. Z toho dôvodu vzniká isté riziko, že výsledok získaný v podskupine LN+ nemusí byť v skutočnosti štatisticky významný. Medzi ramenami tiež nebol dodržaný predpoklad proporcionality, čo vnáša neistotu do interpretácie všetkých HR hodnôt. Reportované výsledky preto nemusia mať dostatočnú štatistickú výpovednú hodnotu.

V oblasti kvality života bol vo väčšine domén dotazníkov EORTC QLQ-C30 a QLQ-B23 pozorovaný pokles na konci taxánovej chemoterapie. Klinicky významný (≥ 10 bodov) pokles na konci taxánovej chemoterapie bol pozorovaný v oblasti fyzickej funkčnosti, únavy, dýchavičnosti, efektov systémovej terapie a vnímania svojho tela, sexuálneho pôžitku a vypadávania vlasov v oboch ramenách a pri príznakoch hnačky strate chuti do jedla len v ramene PHT. Následne v priebehu HER2-cielenej liečby došlo k zlepšeniu kvality života. Klinicky významne horšie skóre oproti východiskovej hodnote bolo aj počas HER2-cielenej liečby pozorované v ramene PHT pri AE ako napr. hnačka, vypadávanie vlasov a v oblasti sexuálneho pôžitku. Výsledky kvality života podľa dotazníkov EORTC sú však spojené s neistotou z dôvodu nízkej frekvencie vyplňania a nedostatočne odôvodnenej hodnote klinickej významnosti zvolenej DR. V doménach dotazníka EQ-5D-3L neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely.

medzi ramenami. Nesledoval sa rozdiel v kvalite života medzi jednotlivými zdravotnými stavmi, teda pred a po progresii.

Pridanie PER ku kombinácii TRA + chemoterapia vykazovalo celkovo akceptovateľný bezpečnostný profil, hoci výskyt primárnej srdcovej udalosti bol v ramene PHT dvakrát vyšší ako v ramene HT (0,8 % voči 0,4 %). Prípadov srdcovej smrti však bolo viac v ramene HT (4) než v ramene PHT (3). Výskyt sekundárnej srdcovej udalosti bol medzi ramenami štúdie takmer rovnaký (2,7 % v ramene PHT a 2,8 % v ramene HT). Z ostatných nežiaducich udalostí bol v ramene PHT výrazne vyšší najmä výskyt hnačky, 71,2 % v ramene PHT oproti 45,2 % v ramene HT. Hnačka \geq 3. stupňa bola hlásená u 9,8 % pacientov v ramene PHT v porovnaní s 3,7 % pacientov v ramene HT. Oproti intravenóznemu podaniu PER a TRA sa subkutánne podanie fixnej kombinácie PER+TRA prejavovalo dodatočnou AE vo forme reakcie v mieste podania (15,3 % v prípade s.c. formy vs. 0,4 % v prípade i.v. formy).

Najväčšia neistota v hodnotení prínosu PER + TRA + chemoterapia spočíva v nezrelosti dát ukazovateľov OS a iDFS. Napriek dlhému mediánu sledovania pacientov (8 rokov) je celkový počet udalostí nízky. Problémom internej validity štúdie môže byť potenciálne aj zmena protokolu štúdie v jej priebehu, čo mohlo ovplyvniť štatistickú silu štúdie. Externú validitu štúdie znižuje požadované IO, ktoré špecifikuje podskupinu pacientov s vysokým rizikom recidívy. V štúdiu APHINITY nie je táto populácia sledovaná, dôkaz špecificky pre cieľovú populáciu teda nie je k dispozícii.

Dôkaz pre subpopuláciu najviac spájanú s vysokým rizikom recidívy (LN+) je obmedzený neistotou jeho štatistickej významnosti, keďže táto subpopulácia nebola zohľadnená pri výpočte veľkosti vzorky a štatistickej sily v štúdiu. Zdrojom neistoty je aj to, že populácia LN+ nezahŕňa všetkých vysoko rizikových pacientov. Napriek tomu výsledky tejto podskupiny nenaznačujú výrazne odlišnú účinnosť PER + TRA + chemoterapie oproti komparátoru v porovnaní s ITT populáciou pacientov s HER2+ eBC.

Napriek tomu, že dôkaz získaný v štúdiu APHINITY považujeme za prenositeľný na výskumnú otázku v slovenských podmienkach, je tento prenos spojený s neistotou najmä v oblasti kvality života, ktorá môže byť pri subkutánnom podaní lieku Phesgo vyššia než nameraná v štúdiu APHINITY. Neistotu v prenosnosti výsledku zvyšuje aj rozličné zloženie chemoterapeutických režimov v štúdiu a používaných v klinickej praxi na Slovensku. Do štúdie boli zahrnutí len pacienti bez predchádzajúcej neoadjuvantnej liečby, čo nemusí byť reprezentatívne pre pacientov v slovenskej klinickej praxi. Do štúdie APHINITY boli ďalej zaradení len pacienti s výkonnostným skóre ECOG 0 – 1. Z tohto dôvodu je prínos PER+TRA + chemoterapia pre populáciu s iným výkonnostným skóre ako ECOG 0 – 1 neistý. NIHO odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku výkonnostného stavu ECOG 0 – 1 (kapitola 3.8).

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 komparátory?

5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

Liek Phesgo pri hodnotenej výške úhrady 5 126 € za balenie 1 200 mg/600 mg a 2 846 € za balenie 600 mg/600 mg spĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol režim Phesgo + chemoterapia voči TRA + chemoterapii ICUR vo výške 50,4-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 68,0-tisíc €/QALY. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje kombinácia Phesgo + chemoterapia ICUR voči TRA + chemoterapii vo výške 46,9-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 68,0-tisíc €/QALY. Režim Phesgo + chemoterapia dosahuje klinický prínos voči TRA + chemoterapii ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €.

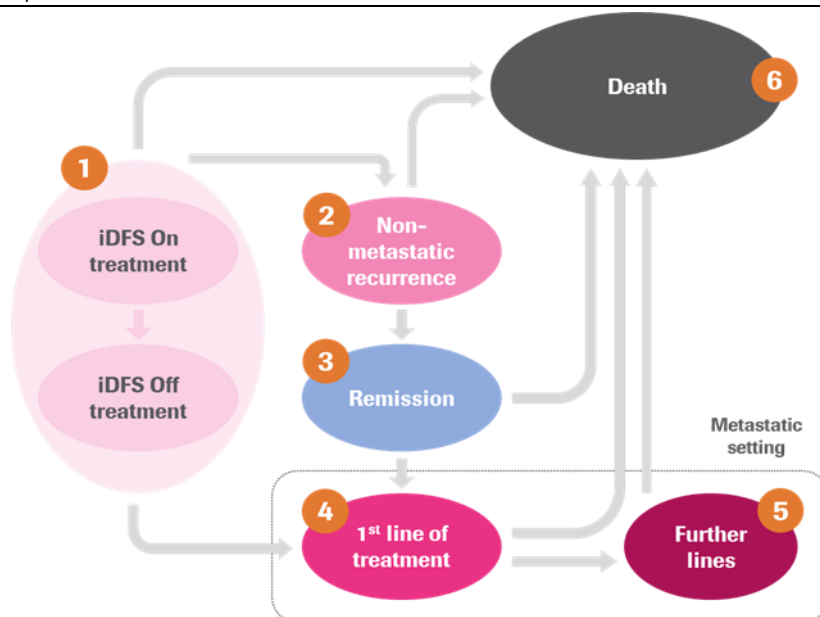
Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so strednou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je použitie údajov zo štúdie APHINITY, ktoré nepovažujeme za dostatočne zrelé na projektovanie dlhodobého prínosu a nemusia byť dostatočne prenositeľné na slovenskú klinickú prax.

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

5.2.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model so štruktúrou Markovovho modelu. Farmako-ekonomický model (FEM) rozlišuje 6 stavov: iDFS, nemetastatická rekurencia (NMR), remisia, 1. línia liečby metastatickej rekurencie (1L mBC), ďalšie línie liečby metastatickej rekurencie (2L+ mBC) a smrť. Schému modelu uvádzame nižšie (Obrázok 9). Pacienti do FEM vstupujú v stave iDFS, ktorý rozlišuje pacientov na aktívnej liečbe a bez nej. Zo stavu iDFS môžu pacienti prejsť do stavu NMR alebo 1L mBC. NMR predstavuje tunelový stav, v ktorom všetci pacienti zostanú maximálne po dobu jedného roka, pokiaľ nedôjde k úmrtiu, následne prechádzajú do remisie. Zo stavu remisie môžu pacienti prejsť do stavu 1L mBC. V stavoch 1L mBC a 2L+ mBC sa rozlišujú pacienti podľa toho, či k rekurencii došlo pred (skorá rekurencia) alebo po (neskorá rekurencia) 18. mesiaci od začatia liečby, pričom skorá rekurencia je spojená s horšou prognózou ochorenia. Zo všetkých stavov môžu pacienti prejsť do stavu smrť. Model obsahuje komparátor TRA + chemoterapia. Bola zvolená perspektíva platcu, celoživotný časový horizont do veku 103 rokov a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady. Dĺžka jedného cyklu je jeden mesiac. DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Obrázok 9: Štruktúra predloženého modelu



Zdroj: [3]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme s neistotou**. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** predložený typ modelu, ktorý považujeme za vhodný na modelovanie zdravotných stavov po adjuvantnej liečbe. NICE bol predložený rovnaký typ FEM, ktorý obsahoval staršie klinické dáta zo štúdie APHINITY z termínu DCO 12/2016.
- **Akceptujeme s neistotou** zvolené možnosti prechodov medzi stavmi. Predpokladáme, že v klinickej praxi môže dôjsť aj k progresii ochorenia v stave NMR do stavu 1L mBC. Prechod medzi týmito stavmi však vo FEM nie je zapracovaný.
- **Akceptujeme** použitý komparátor. Zastúpenie chemoterapeutických režimov použité vo FEM je však odlišné od prieskumu DR o využívaní zdravotnej starostlivosti na Slovensku (Tabuľka 5). Podrobnú diskusiu uvádzame v časti 5.2.7.
- **Akceptujeme** zvolené nastavenia perspektívy platcu, časového horizontu aj diskontnej sadzby, ktoré sú v súlade s metodickou príručkou MZ SR a legislatívnymi požiadavkami, ako aj zvolenú dĺžku cyklu, ktorú považujeme za akceptovateľnú pre predmetné ochorenie.

5.2.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Údaje o účinnosti PER + TRA a PLA + TRA v kombinácii s chemoterapiou vstupujúce do FEM pochádzajú zo štúdie APHINITY. Do FEM vstupujú KM dáta o účinnosti v ukazovateli iDFS. Do FEM ďalej vstupujú počty úmrtí v jednotlivých ramenách, ako aj podiel pacientov s metastatickou a nemetastatickou rekurenciou. Údaje boli získané pri mediáne sledovania 8,4 roka. V predložennom FEM pacienti zotrávajú na liečbe podľa kriviek času do ukončenia liečby (TTOT, z angl. time to off treatment).

Údaje o liečbach a prechodových pravdepodobnostiach v stavoch následnej liečby pochádzajú zo štúdií EMILIA [66], CLEOPATRA [67] a DENSITY-Breast03 [68]. EMILIA je otvorená randomizovaná klinická štúdia fázy III, v ktorej bola skúmaná účinnosť a bezpečnosť trastuzumab emtanzínu voči kapecitabínu s lapatinibom u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým HER2+ BC po predchádzajúcej liečbe TRA s chemoterapiou. Klinická štúdia CLEOPATRA je randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia fázy III, ktorá sledovala účinnosť a bezpečnosť pridania PER ku kombinácii TRA + DOC v prvej línii liečby mBC. DESTINY-Breast03 je randomizovaná otvorená klinická štúdia fázy III, porovnávajúca účinnosť a bezpečnosť trastuzumab emtanzínu (Kadcyla) oproti trastuzumab-deruxtekanu u pacientov s HER2+ mBC po predchádzajúcej liečbe TRA v kombinácii s taxanom. Spôsob použitia údajov z týchto štúdií je bližšie popísaný v časti 5.2.4.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** použité údaje o účinnosti PER + TRA a PLA + TRA v kombinácii s chemoterapiou zo štúdie APHINITY pri použití mediáne sledovania. Kvôli malému počtu udalostí tieto dáta nepovažujeme za dostatočne zrelé. Napriek tomu, že pri adjuvantnej liečbe je malý počet udalostí očakávateľný, tento fakt stále vnáša neistotu do projektovania dlhodobého prínosu. Zdrojom neistoty je aj prenositeľnosť výsledkov získaných v štúdiu APHINITY pre pridanie intravenózneho PER k TRA + chemoterapii na liek Phesgo. Podrobné vyjadrenie k modelovanej účinnosti uvádzame nižšie v časti 5.2.4.
- **Akceptujeme** zdroj údajov pre modelovanie TTOT. Podrobné vyjadrenie k modelovaniu TTD uvádzame nižšie v časti 5.2.7.
- **Akceptujeme s neistotou** použitie údajov zo štúdií EMILIA, CLEOPATRA a DESTINY-Breast03 pre odvodenie prechodových pravdepodobností v stavoch následnej liečby. Neistotu vnímame vo validite týchto štúdií a prenositeľnosti ich výsledkov na jednotlivé stavy, v ktorých sú použité. Podrobnú diskusiu uvádzame v časti 5.2.4.

5.2.3 Populácia

Charakteristiky populácie vo FEM vychádzajú z populácie LN+ pacientov zo štúdie APHINITY. Počiatkový vek v modeli je nastavený na 51 rokov, čo zodpovedá priemernému veku v LN+ populácii štúdie. Zvolený bol celoživotný časový horizont 52 rokov. Podiel žien vo FEM je 100 %. Priemerná hmotnosť pacientov je 67,70 kg a priemerná plocha povrchu tela (BSA, z angl. body surface area) je 1,72 m².

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** modelovanie nákladovej efektívnosti pre populáciu LN+ pacientov zo štúdie APHINITY. V štúdiu APHINITY bol preukázaný štatisticky významný aj klinicky relevantný prínos v tejto populácii. Štatisticky významný prínos bol v štúdiu pozorovaný aj v ITT populácii, no je možné, že na rozdiel od LN+ populácie tento prínos nie je významný aj klinicky. Napriek tomu, že stav LN+ je najvýznamnejším rizikovým faktorom eBC, táto populácia úplne nezodpovedá populácii v požadovanom IO, teda všetkým pacientom s vysokým rizikom rekurencie. Vzhľadom na to, že DR predložil FEM obsahujúci len populáciu LN+ a nákladová efektívnosť bola preto hodnotená len pre túto populáciu, požadujeme zmenu IO, ktorá špecifikuje populáciu pacientov s LN+ (kapitola 3.8). NICE vo svojom hodnotení rovnako podmienil hradenie kombinácie PER + TRA + chemoterapia stavom LN+, keďže hodnotený FEM zahŕňal len túto populáciu [46].
- **Akceptujeme** ostatné nastavenia.

5.2.4 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie

OS je vo FEM modelované pomocou pravdepodobností úmrtia za modelovaný cyklus v každom stave v oboch ramenách rovnako. V stavoch iDFS, NMR a remisie je použitá pravdepodobnosť úmrtia odvodená zo štúdie APHINITY ($P = 0,00033$). Táto pravdepodobnosť je vypočítaná z podielu počtu úmrtí a celkového počtu pacientomesiacov⁷ v stave iDFS v každom ramene. DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 upresnil, že do výpočtu vo FEM vstupuje počet mesiacov (■), ktorý zodpovedá staršiemu termínu DCO a nebol vo FEM aktualizovaný. Aktuálna správna hodnota je podľa DR 100,8 mesiaca, čo predstavuje 8,4 roka.

Pri skorej rekurencii je v stavoch 1L mBC a 2L+ mBC pravdepodobnosť smrti odvodená z klinickej štúdie EMILIA [66]. DR vo FEM použil údaje o subpopulácii, v ktorej došlo k rekurencii do 18. mesiaca od začiatku adjuvantnej liečby. V stave 1L mBC bola pravdepodobnosť úmrtia za cyklus ($P = 0,0040$) získaná z podielu počtu úmrtí a celkového počtu pacientomesiacov v stave prežívania bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival) z oboch ramien

⁷ pacientomesiac – z angl. patient-month, súčin počtu pacientov s počtom rokov, počas ktorých boli zahrnutí v štúdiu (napr. 15 pacientov bolo v štúdiu 20 mesiacov – $15 \times 20 = 300$ pacientomesiacov).

štúdie EMILIA. Pravdepodobnosť úmrtia v stave 2L+ mBC ($P = 0,0525$) bola získaná z exponenciálnej extrapolácie KM dát prežívania po progresii (PPS, z angl. post progression survival) združenej populácie pacientov štúdie EMILIA.

V prípade neskorej rekurencie je v stave 1L mBC pravdepodobnosť úmrtia za cyklus odvodená z pomeru počtu úmrtí k celkovému počtu pacientomesiacov v stave PFS v jednotlivých ramenách štúdie CLEOPATRA [67]. Pravdepodobnosť smrti použitá vo FEM ($P = 0,0016$) zodpovedala váženému priemeru pravdepodobností určených pre jednotlivé ramená štúdie (PHT a HT) podľa zastúpenia týchto liečob v slovenskej praxi zisteného v prieskume DR (Tabuľka 17).

V stave 2L+ mBC po neskorej rekurencii je vo FEM použitý vážený priemer pravdepodobností úmrtia pre jednotlivé používané liečby na základe ich zastúpenia podľa prieskumu DR ($P = 0,0174$). Pre liečbu TRA + kapecitabín bola pravdepodobnosť úmrtia získaná z exponenciálnej extrapolácie KM dát PPS ramena HT štúdie CLEOPATRA. Pre liečbu liekom Kadcyła (trastuzumab emtanzín) bola pravdepodobnosť úmrtia získaná z exponenciálnej extrapolácie KM dát OS pre ITT populáciu pacientov liečených liekom Kadcyła zo štúdie EMILIA. Pre pacientov liečených liekom Enhertu (trastuzumab-deruxtekan) využil DR na odvodenie pravdepodobnosti úmrtia údaje zo štúdie DESTINY-Breast03 [68]. Hodnota HR medzi ramenami pre OS zo štúdie DESTINY-Breast03 bola aplikovaná na pravdepodobnosť úmrtia pre liečbu trastuzumab emtanzínom, čím bola získaná pravdepodobnosť úmrtia na liečbe trastuzumab-deruxtekanom ($P = 0,0135$).

Všetky použité prechodové pravdepodobnosti sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 11). V prípade pravdepodobností úmrtia získaných exponenciálnou extrapoláciou KM dát FEM neumožňuje extrapolovať tieto dáta pomocou iných rozdelení. Podľa DR boli exponenciálna extrapolácia zvolená z dôvodu, aby sa predišlo použitiu časovo závislých pravdepodobností a vysokej komplexnosti modelu [3]. Pri modelovaní úmrtnosti je vo FEM riziko úmrtia v každom stave limitované rizikom úmrtia vo všeobecnej populácii na základe úmrtnostných tabuliek SR z roku 2023.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použitý spôsob modelovania OS.
- **Neakceptujeme** použitie údajov ■■■ mesiacov pre výpočet pravdepodobnosti úmrtia v stave iDFS. Údaj sme upravili na ■■■ mesiacov v ramene PHT a ■■■ mesiacov v ramene HT. V súlade s DR preferujeme použitie údajov z najnovšieho DCO z 01/2022. Nesúhlasíme však ani s použitím údajov 100,8 mesiaca (8,4 roka), ktorý zodpovedá mediánu sledovania v štúdiu. Preferujeme použiť celkovú dobu sledovania pacientov v danom stave, ktorý zodpovedá dĺžke dostupných KM dát. Táto zmena spôsobila zvýšenie ICUR o 1,0-tisíc €/QALY.
- **Akceptujeme** použitie pravdepodobnosti úmrtia zo stavu iDFS aj v stavoch NMR a remisie.
- **Akceptujeme s neistotou** použitie údajov zo štúdií EMILIA a CLEOPATRA v stave 1L mBC. Cieľová populácia, ako aj predchádzajúca liečba v štúdiách zodpovedá tomuto stavu. V prípade štúdie EMILIA však nemuselo ísť o prvú líniu liečby mBC, čo vnáša neistotu do použitia výsledkov tejto štúdie. V štúdiu EMILIA sú tiež použité údaje získané pre odlišnú liečbu (trastuzumab emtanzín alebo kapecitabín + lapatinib), než je v danom stave používaná vo FEM (Tabuľka 16), čo zvyšuje neistotu použitia týchto údajov. Pri štúdiu CLEOPATRA nie je jasné, či použité dáta zodpovedajú len populácii pacientov po adjuvantnej liečbe s rekurenciou po 18 mesiacoch od jej začiatku, čo rovnako predstavuje neistotu. Dodatočnú neistotu môžu predstavovať aj rozdiely v konkrétnych charakteristikách pacientov v štúdiách a pacientov vo FEM.
- **Akceptujeme s neistotou** použitie údajov zo štúdií EMILIA, CLEOPATRA a DESTINY-Breast03 v stave 2L+ mBC.
 - Použité údaje PPS pri skorej rekurencii a pri liečbe TRA + kapecitabín pri neskorej rekurencii síce zodpovedajú príslušnej línii, avšak v po progresii ochorenia bola pacientom v štúdiách liečba ukončená, čo znižuje prenositeľnosť výsledkov PPS do FEM.
 - V prípade skorej rekurencie neistota vyplýva aj zo značnej odlišnosti použitej liečby v štúdiu EMILIA (trastuzumab emtanzín alebo kapecitabín + lapatinib) v porovnaní s FEM (Tabuľka 16).
 - Neistota v spôsobe získania pravdepodobnosti úmrtia na liečbe liekom Enhertu, t. j. aplikovaním HR zo štúdie DESTINY-Breast03 na údaj získaný zo štúdie EMILIA, vyplýva z odlišných inklúzných kritérií týchto štúdií. Pacienti v štúdiu EMILIA mohli v stave mBC užívať predchádzajúcu liečbu,

zatiaľ čo v štúdiu DESTINY-Breast03 išlo výlučne o prvú líniu liečby mBC. Neistotu vnímame aj v odlišnosti predchádzajúcej liečby v štúdiách (TRA + chemoterapia) a vo FEM (Tabuľka 17).

- Neistotu vnímame aj pri použití OS dát ITT populácie z ramena lieku Kadcyly štúdie EMILIA pre liečbu týmto liekom pri neskorej rekurencii, keďže tieto dáta zahŕňajú aj úmrtia pred progresiou ochorenia. Táto neistota je čiastočne kompenzovaná nízkym zastúpením liečby liekom Kadcyly v danom stave (Tabuľka 19).
- Rovnaká neistota je prítomná aj pri pravdepodobnosti úmrtia pri liečbe liekom Enhertu získanej na základe dát o OS.
- Napriek celkovej neistote výsledky akceptujeme, keďže rovnaké zdroje údajov sú použité v oboch ramenách FEM, a prípadné skreslenie preto nemusí mať významný dopad na inkrementálne výsledky.
- **Akceptujeme s neistotou** spôsob odvodenia prechodových pravdepodobností z použitých štúdií. Nie je jasné, prečo DR zvolil rozličný prístup pri výpočte pravdepodobností úmrtí v stave 1L mBC (podiel úmrtí a pacientomesiacov) a 2L+ mBC (extrapolácia KM dát). Zdrojom neistoty je výber exponenciálneho rozdelenia pre extrapoláciu dát v stave 2L+ mBC, keďže nie je možné overiť, či sa jedná o najlepšiu možnú extrapoláciu. Z klinického hľadiska je možné, že riziko úmrtia nebude konštantné v čase a exponenciálna extrapolácia nemusí byť klinicky validná. Akceptujeme však prístup použitý DR, keďže neistota je čiastočne kompenzovaná použitím rovnakého prístupu v oboch ramenách FEM.
- **Akceptujeme** limitáciu OS všeobecnou mortalitou v SR.

Prežívanie bez invazívneho ochorenia

Modelovanie iDFS vo FEM vychádza z KM dát iDFS zo štúdie APHINITY. iDFS je modelované samostatne pre obe ramená. V základnom scenári používa DR v oboch ramenách extrapoláciu KM dát pomocou Gompertzovho rozdelenia. Toto rozdelenie predstavuje v ramene HT najlepšiu zhodu podľa Akaikeho informačného kritéria (AIC, z angl. Akaike information criterion) aj bayesovského informačného kritéria (BIC, z angl. bayesian information criterion). Pre rameno PHT predstavuje Gompertzovo rozdelenie tretiu najlepšiu zhodu podľa AIC a druhú najlepšiu zhodu podľa BIC. Najlepší výsledok podľa oboch kritérií dosiahla v ramene PHT log-normálna extrapolácia. Gompertzova extrapolácia bola podľa DR vybraná na základe vizuálneho zhodnotenia. Hodnoty AIC a BIC kritérií pre jednotlivé testované extrapolácie jednotlivých ramien uvádza Tabuľka 10.

Extrapolované krivky sú použité na výpočet pravdepodobnosti udalosti v každom cykle. DR vo FEM predpokladá, že riziko recidívy v stave iDFS bude v čase klesať a extrapolácia na základe dostupných dát podhodnocuje skutočné iDFS. Po 96. mesiaci preto DR vo FEM aplikuje lineárny nárast proporcie pacientov, ktorí už nie sú vystavení riziku rekurencie až na maximálnu hodnotu ■ % v 132. mesiaci. Po 132. mesiaci je až do konca časového horizontu ■ % pacientov v stave iDFS bez rizika rekurencie. Výsledná modelovaná krivka iDFS je vo FEM vypočítaná z počtu iDFS udalostí očistených o úmrtia (OS sa vo FEM modeluje samostatne) a zohľadňujúcich podiel pacientov bez rizika a vyprchanie inkrementálneho prínosu liečby (viac v časti 5.2.4 - *Vyprchanie prínosu*). Výsledné krivky troch najlepších extrapolácií iDFS podľa AIC a BIC po aplikovaných úpravách sú zobrazené na obrázkoch nižšie (Obrázok 10 a Obrázok 11). Porovnanie výsledných iDFS kriviek pre jednotlivé ramená v základnom nastavení FEM znázorňuje Obrázok 12.

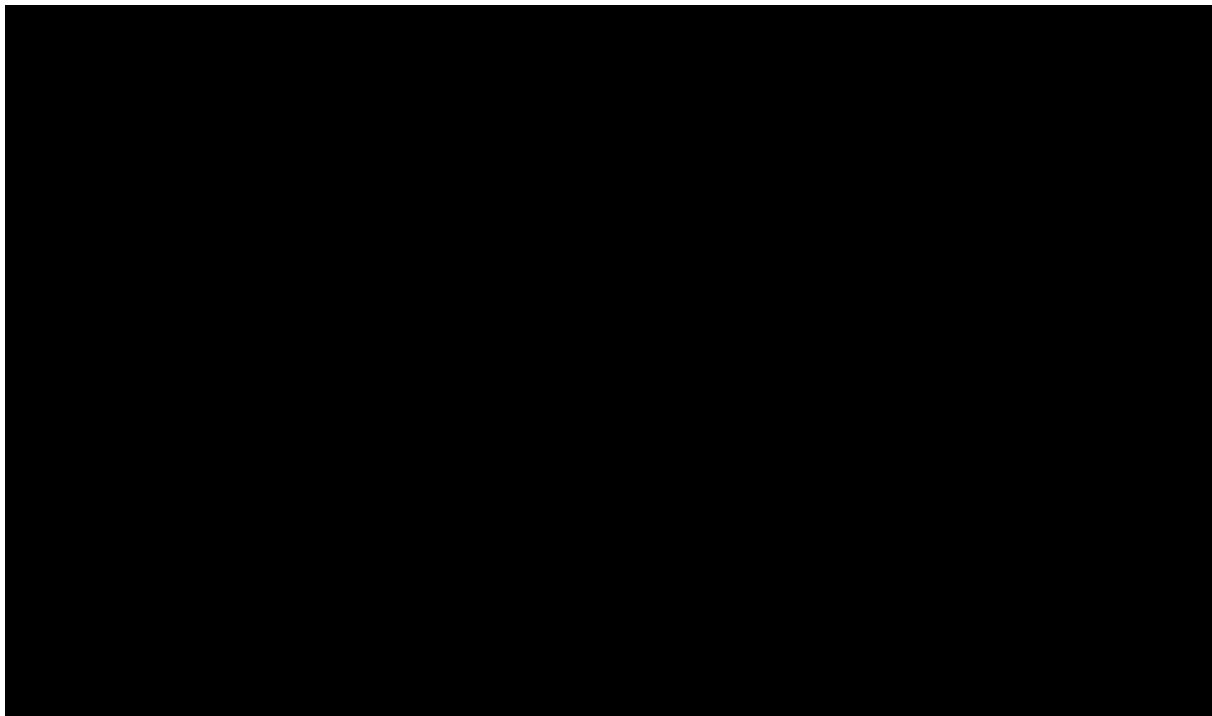
Použitý podiel pacientov vo FEM zažívajúcich metastatickú a nemetastatickú rekurenciu v stave iDFS bol pozorovaný v združenej populácii oboch ramien štúdie APHINITY. V prípade skorej rekurencie je podiel pacientov prechádzajúcich do stavu 1L mBC 79,76 % a v prípade neskorej rekurencie ■ %.

Tabuľka 10: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli iDFS

Rozdelenie	PHT		HT	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponenciálna	(6)	(5)	(6)	(6)
Weibullova	(5)	(6)	(5)	(5)
Log-normálna	(1)	(1)	(2)	(2)
Generalizovaná gama	(2)	(3)	(3)	(4)
Log-logistická	(4)	(4)	(4)	(3)
Gompertzova	(3)	(2)	(1)	(1)

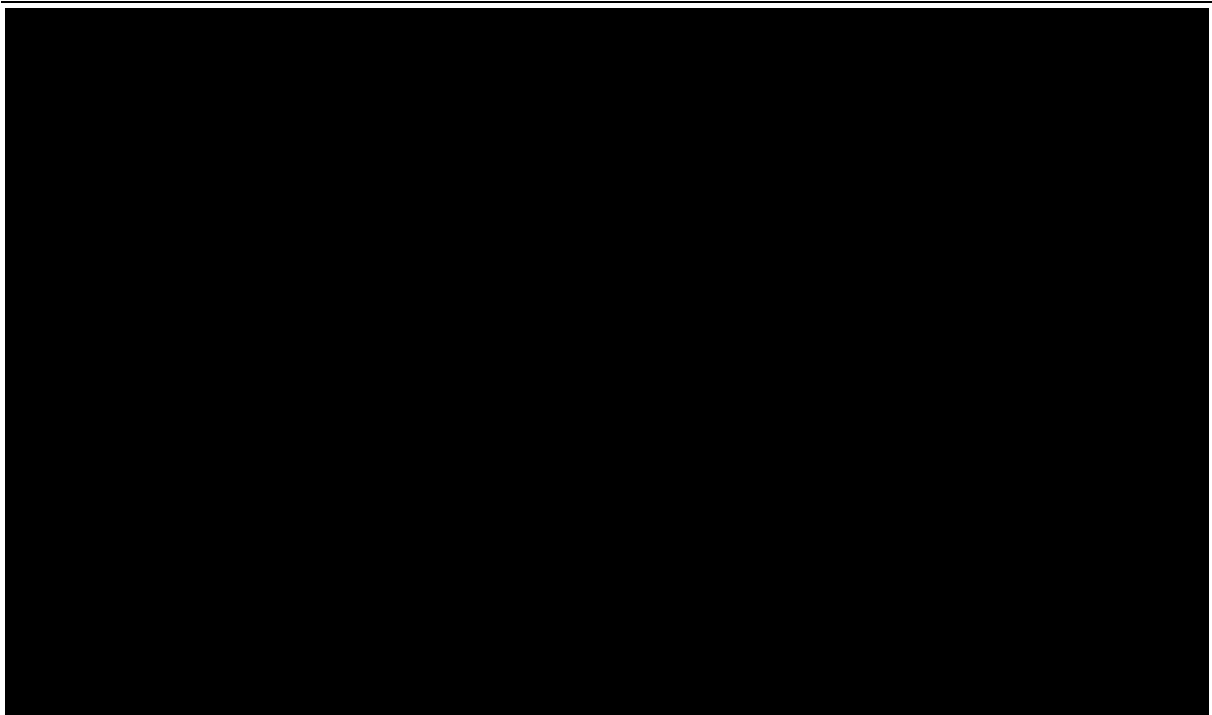
Zdroj: [3]

Obrázok 10: Prehľad troch najpriaznivejších extrapolácií v ramene PHT v ukazovateli iDFS



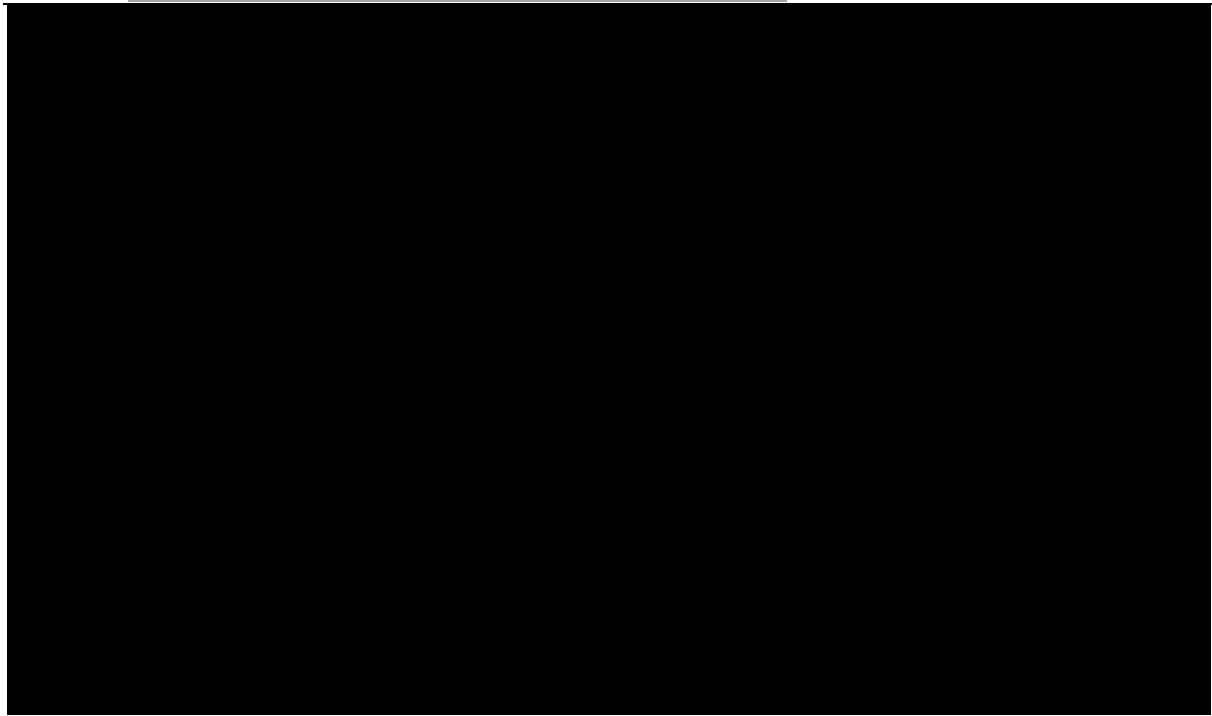
Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR

Obrázok 11: Prehľad troch najpriaznivejších extrapolácií v ramene HT v ukazovateli iDFS



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR

Obrázok 12: Výsledné iDFS krivky modelované vo farmako-ekonomickom modeli



Zdroj: [3]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** modelovanie jednotlivých ramien zvlášť.
- **Akceptujeme** výber Gompertzovho rozdelenia na extrapoláciu KM dát v oboch ramenách.
- **Akceptujeme** predpoklad poklesu rizika rekurencie v čase, ako aj maximálny podiel pacientov bez rizika.
- **Akceptujeme** nastavenie nárastu podielu pacientov bez rizika. Súhlasíme s predpokladom, že riziko rekurencie ochorenia bude v čase klesať. Na základe dostupných informácií nie sme schopní overiť, do akej miery je zvolené obdobie a trvanie nárastu podielu pacientov bez rizika realistické. Nastavenie však považujeme za konzervatívne, a preto ho akceptujeme.
- **Akceptujeme** spôsob výpočtu konečnej krivky iDFS.
- **Akceptujeme** použitie údajov o podiele pacientov s metastatickou a nemetastatickou rekurenciou zo združenej populácie oboch ramien zo štúdie APHINITY. Použitie spoločných dát pre obe ramená je podľa odpovede DR na otázku NICE ERG odôvodnené, nakoľko neexistuje klinický dôkaz, ktorý by naznačoval, že pridanie PER k TRA + chemoterapii mení riziko metastatickej rekurencie. NICE ERG odôvodnenie akceptoval [64, s. 391].

Ostatné prechodové pravdepodobnosti

Pravdepodobnosť prechodu zo stavu remisie do stavu 1L mBC ($P = 0,00757$) vychádza zo štúdie Hamilton et al. (2014) [69]. Kohortová štúdia Hamilton et al. vyhodnocovala riziko rekurencie po adjuvantnej terapii u pacientov s eBC.

Pravdepodobnosť progresie mBC po skorej rekurencii do stavu 2L+ mBC ($P = 0,0696$) bola získaná z exponenciálnej extrapolácie KM dát PFS spojených ramien štúdie EMILIA pre pacientov s metastatickou rekurenciou do 18 mesiacov od začatia adjuvantnej liečby. V prípade neskorkej metastatickej rekurencie bola pravdepodobnosť prechodu do stavu 2L+ mBC získaná z váženého priemeru pravdepodobností určených pre jednotlivé ramená štúdie (PHT a HT) podľa zastúpenia týchto liečob v slovenskej praxi zisteného v prieskume DR (Tabuľka 19). Prechodové pravdepodobnosti pre jednotlivé liečby boli získané z exponenciálnej extrapolácie KM dát PFS pre jednotlivé ramená. FEM neumožňuje extrapolovať použité KM dáta zo štúdie pomocou iných rozdelení. Všetky použité prechodové pravdepodobnosti sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 11).

Tabuľka 11: Súhrn prechodových pravdepodobností a ich zdrojov

Prechod	Prechodová pravdepodobnosť	Zdroj
iDFS → smrť	0,00033*	APHINITY [55]
NMR → smrť	0,00033*	APHINITY [55]
Remisia → 1L mBC	0,00757	Hamilton et al. [69]
Remisia → smrť	0,00033*	APHINITY [55]
1L mBC → 2L+ mBC (skorá rekurencia)	0,0696	EMILIA [66]
1L mBC → 2L+ mBC (neskorá rekurencia)	0,0314	CLEOPATRA [67]
1L mBC → smrť (skorá rekurencia)	0,0040*	EMILIA [66]
1L mBC → smrť (neskorá rekurencia)	0,0016*	CLEOPATRA [67]
2L+ mBC → smrť (skorá rekurencia)	0,0525*	EMILIA [66]
2L+ mBC → smrť (neskorá rekurencia)	0,0174*	CLEOPATRA [67], EMILIA [66], DESTINY- Breast03 [68]

* alebo podľa mortality všeobecnej populácie, ak je vyššia

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** štúdiu Hamilton et al. (2014) ako zdroj údajov o prechodovej pravdepodobnosti zo stavu remisie do stavu 1L mBC. Neistota vyplýva z potenciálne významného dopadu zmeny tohto parametru na výsledok. Údaj však akceptujeme v súlade s NICE.
- **Akceptujeme s neistotou** pravdepodobnosť progresie do stavu 2L+ mBC pre pacientov po skorej rekurencii získanú zo štúdie EMILIA. Neistota vyplýva z použitej extrapolácie, ktorú na základe vizuálnej inšpekcie nepovažujeme za vhodnú. Za nevhodnú ju označila aj NICE ERG [64, s. 393]. Dodatočná neistota vyplývajúca z validity štúdie EMILIA je opísaná vyššie v časti 5.2.4 - *Celkové prežívanie*.
- **Akceptujeme s neistotou** pravdepodobnosť progresie do stavu 2L+ mBC pre pacientov po neskoršej rekurencii získanú zo štúdie CLEOPATRA. Neistota vyplývajúca z validity štúdie CLEOPATRA a použitej extrapolácie je opísaná vyššie v časti 5.2.4 - *Celkové prežívanie*.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v základnom scenári FEM predpokladá, že prínos PER + TRA + chemoterapie postupne vyprchá na úroveň TRA + chemoterapia lineárne medzi ôsmym a jedenástym rokom.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**. Vyprchanie prínosu sme aplikovali medzi desiatym až trinástym rokom, teda v období, pre ktoré nie sú dostupné KM dáta. Dĺžka obdobia, počas ktorého dochádza k vyprchaniu, zostala rovnaká ako odhaduje DR. Dostupné KM dáta nenaznačujú, že by v sledovanom období dochádzalo k vyprchaniu prínosu liečby, predpokladáme preto, že tento efekt nastane až za horizontom KM dát. Táto zmena spôsobila zníženie ICUR o 4,1-tisíc €/QALY.

5.2.5 Údaje o kvalite života

S výnimkou utilít pre stavy mBC pochádzajú hodnoty utilít zo štúdie APHINITY, kde boli namerané pomocou dotazníku EQ-5D-3L. DR vo FEM predpokladá, že utilita pacientov v stave NMR je rovnaká ako u pacientov v stave iDFS na liečbe chemoterapiou a utilita pacientov v stave remisie je rovnaká ako v stave iDFS bez aktívnej liečby. Hodnoty utilít pre stavy 1L mBC a 2L+ mBC v základnom nastavení FEM pochádzajú zo štúdie Lloyd et al. [70], ktorá určovala hodnoty utilít pre mBC podľa preferencií všeobecnej populácie Spojeného kráľovstva. Hodnoty utilít v závislosti od stavu pacienta použité vo FEM sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 12).

DR vo FEM nepredpokladá disutility z dôvodu AE. Hodnota utilít v jednotlivých stavoch je v každom cykle FEM porovnávaná s utilitou všeobecnej populácie v danom veku podľa publikácie Ara a Brazier 2010 [71], pričom sa aplikuje nižšia hodnota.

Tabuľka 12: Prehľad hodnôt kvality života v jednotlivých stavoch použitých vo farmako-ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Hodnota kvality života	Zdroj
iDFS na liečbe s chemoterapiou	0,756	[3, 55]
iDFS na liečbe bez chemoterapie	0,785	[3, 55]
iDFS bez liečby	0,822	[3, 55]
NMR	0,756	[3, 55]
Remisia	0,822	[3, 55]
1L mBC	0,773	[70]
2L+ mBC	0,520	[70]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** hodnoty utilít získaných pomocou dotazníka EQ-5D-3L v štúdiu APHINITY.
- **Akceptujeme** predpoklady DR o utilitách v stavoch NMR a remisia.
- **Akceptujeme** hodnoty utilít v stavoch 1L mBC a 2L+ mBC získané zo štúdie Lloyd et al. Štúdia Lloyd et al. bola akceptovaná NICE ERG a bola aj v minulosti použitá v hodnoteniach NICE [64, s. 399]. Pri použití týchto údajov vnímame istú mieru neistoty, keďže použitá hodnota utility v stave 1L mBC je vyššia ako hodnota v stave iDFS na liečbe chemoterapiou, čo nemusí byť klinicky realistické. Nepredpokladáme však, že táto neistota významne ovplyvní riziko nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi.
- **Akceptujeme** nezapočítanie disutilít z dôvodu AE. V hodnotení NICE DR na žiadosť ERG disutility vplyvom AE do FEM zapracoval a ERG konštatovala, že táto zmena mala minimálny dopad na výsledok z dôvodu malého množstva AE. Predpokladáme, že disutility vplyvom AE sú do istej miery zahrnuté v hodnotách utilít v jednotlivých stavoch.
- **Neakceptujeme** spôsob zapracovania poklesu utilít vekom podľa Ara a Brazier (2010). Pokles utilít vekom sme aplikovali priamo na hodnotu utilít v jednotlivých stavoch. Táto zmena spôsobila zníženie ICUR o 1,9-tisíc €/QALY.

5.2.6 Klinická bezpečnosť

DR do FEM zapracoval AE súvisiace s liečbou stupňa 3 a viac, ktoré sa vyskytli aspoň u 5 % pacientov v štúdiu APHINITY. Percentuálne zastúpenie jednotlivých použitých AE uvedené vo FER vychádza z populácie u ktorej bola sledovaná bezpečnosť štúdie APHINITY z DCO 12/2016 [56].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme** napriek tomu, že nie je jasné, aké údaje o početnosti AE sú vo FEM naozaj použité. Absolútne počty AE použité vo FEM nezodpovedajú percentuálnemu zastúpeniu jednotlivých AE uvedenom vo FER v populácii, u ktorej bola sledovaná bezpečnosť (2 364 pacientov v ramene PHT a 2 405 pacientov v ramene HT). Počty AE použité vo FEM nezodpovedajú uvedenému zastúpeniu ani pre LN+ podskupinu tejto populácie (1 473 pacientov v ramene PHT a 1 509 pacientov v ramene HT). Predpokladáme, že použité počty môžu vychádzať zo zastúpenia jednotlivých AE v LN+ populácii štúdie APHINITY, tieto údaje však nie sú dostupné. Z dôvodu všeobecne nízkeho počtu AE v štúdiu APHINITY však neočakávame veľký vplyv zmeny predloženého nastavenia na výsledok nákladovej efektívnosti, a preto ho akceptujeme. K disutilitám súvisiacim s AE sa vyjadrujeme v časti 5.2.5, k nákladom AE v časti 5.2.7.

5.2.7 Náklady

Zotrvanie na liečbe (z angl. time to off treatment, TTOT)

V základom scenári DR pacienti vo FEM zotrvávajú na liečbe podľa TTOT dát zo štúdie APHINITY zvlášť pre jednotlivé ramená a typ užívanej chemoterapie (s antracyklínom/bez antracyklínu). Vzhľadom na maximálnu dobu liečby v trvaní jedného roka DR dáta neextrapoluje.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**.

Náklady na intervenciu a komparátory

DR vo FEM použil náklady na balenia liekov podľa ZKL platného od 1.12.2024. Zloženie chemoterapie použité vo FEM v oboch ramenách (Tabuľka 13) vychádza z preváženeho zastúpenia jednotlivých chemoterapeutických režimov v slovenskej klinickej praxi zisteného v prieskume predloženom DR (Tabuľka 5). V rámci odpovede na žiadosť o súčinnosť č. 1 DR uviedol, že preváženie predstavuje zjednodušujúci predpoklad o zložení chemoterapeutických režimov vykonaný z dôvodu, [REDACTED]

Uvažované dávkovania liekov sú v súlade s ich SPC, s výnimkou C a PAX (opísané v časti 3.4) a sú prepočítané na hmotnosť prípadne BSA zo štúdie APHINITY. Na určenie nákladov na podanie liekov (Tabuľka 14) DR použil databázu jednotkových nákladov MZ SR. Na základe výsledkov prieskumu DR uvažuje, že pri užívaní TRA v kombinácii s chemoterapiou v ramene PHT užíva subkutánnu formu [REDACTED] % pacientov a intravenóznou formu [REDACTED] % pacientov a pri užívaní bez chemoterapie užíva subkutánnu formu [REDACTED] % pacientov a intravenóznou formu [REDACTED] % pacientov.

Tabuľka 13: Zastúpenie chemoterapeutických režimov použité vo farmako-ekonomickom modeli

Liečebný režim	Zastúpenie (prevážené)
EC → DOC	[REDACTED]
AC → DOC	[REDACTED]
EC → PAX	[REDACTED]
AC → PAX	[REDACTED]
KPt + DOC	[REDACTED]
DOC	[REDACTED]
PAX	[REDACTED]
Spolu	100 %

Zdroj: [3]

Tabuľka 14: Náklady na podania liekov použité vo farmako-ekonomickom modeli

Typ podania	Použité náklady
i.v. forma liečiva – nasycovacia dávka	63,74 €
i.v. forma liečiva – udržiavacia dávka	55,15 €
s.c. forma liečiva – nasycovacia dávka	45,48 €
s.c. forma liečiva – udržiavacia dávka	36,89 €

Zdroj: [3]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** použité náklady na lieky podľa ZKL 12/2024. Náklady sme upravili podľa najaktuálnejšieho ZKL v dobe prípravy hodnotenia platného pre 05/2025. Táto zmena zahŕňa zmenu požadovanej úhrady lieku Phesgo DR na hodnotenú úhradu. Rovnaká zmena bola vykonaná aj pre náklady na lieky v následnej liečbe (časť 5.2.7 - *Náklady na následnú liečbu*). Tieto zmeny spolu spôsobili navýšenie ICUR o 1,3-tisíc €/QALY.
- **Akceptujeme** použité zloženie chemoterapie. Súhlasíme s DR, že vzhľadom na to, že je prevážené zloženie použité v ramene intervencie aj komparátora, nemá toto zjednodušenie pravdepodobne významný dopad na výsledok nákladovej efektívnosti. Potenciálnym zdrojom neistoty je odlišné zloženie chemoterapie v štúdiu APHINITY, na základe ktorej sú vo FEM modelované prínosy. Klinická odborníčka v odpovedi na doplňujúcu otázku uviedla, že režimy na báze F použité v štúdiu sú v súčasnosti považované za nevhodné. Z tohto dôvodu predpokladáme, že zloženie chemoterapie použité vo FEM by mohlo byť spojené s vyššími prínosmi, než sú vo FEM modelované. Toto potenciálne skreslenie by však bolo prítomné v oboch ramenách FEM a nepredpokladáme jeho významný dopad na výsledok.
- **Akceptujeme** použité dávkovanie liekov. V prípade C a PAX nemá odklon od dávkovania v SPC žiaden dopad na výsledok.

- **Akceptujeme** ostatné nastavenia.

Náklady na následnú liečbu

DR vo FEM pri následnej liečbe použil náklady na balenia liekov podľa ZKL platného od 1.12.2024. Náklady na podania liekov v závislosti od formy podania sú rovnaké ako v prvej línii liečby (Tabuľka 14). Používané liečivá a ich zastúpenie v jednotlivých stavoch následnej liečby boli určené na základe názorov odborníkov v prieskume DR [29]. V stave NMR bolo vo FEM použité zastúpenie liečiv získané z prieskumu prevážené tak, že [REDACTED] (Tabuľka 15). V stave neskorej rekurencie 1L mBC bol vo FEM režim TRA (+ hormonálna terapia) [REDACTED] (Tabuľka 17).

Podľa dodanej správy z prieskumu bolo preváženie vykonané z dôvodu prispôbeniu výsledkov prieskumu na Slovensku možnostiam FEM [29]. Zloženie liečebných režimov v následnej liečbe v stave NMR uvádza Tabuľka 15, v stave 1L mBC pri skorkej rekurencii Tabuľka 16, v stave 1L mBC pri neskorej rekurencii Tabuľka 17, v stave 2L+ mBC pri skorkej rekurencii Tabuľka 18 a v stave 2L+ mBC pri neskorej rekurencii Tabuľka 19.

Pri liečebných režimoch obsahujúcich chemoterapiu je v stavoch NMR a 1L mBC ako chemoterapia vo FEM používaný DOC. V stave 2L+ mBC je ako chemoterapia uvažovaný kapecitabín. V odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 DR uviedol, že voľba chemoterapie v týchto stavoch predstavuje zjednodušujúci predpoklad z dôvodu zabráneniu prílišnej komplexnosti modelovania a v prípade DOC vychádza z SPC lieku Phesgo a TRA.

Na výpočet nákladov na lieky v jednotlivých stavoch následnej liečby boli použité rôzne údaje o trvaní liečby v jednotlivých režimoch. V odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 1 DR uviedol, že tieto údaje boli prevzaté z predchádzajúcich FEM PER v indikácii mBC alebo ako výsledok extrapolácie údajov o zotrvaní na liečbe (DR neuviedol, o ktoré lieky ide, a aké údaje o zotrvaní na liečbe boli extrapolované). V prípade trastuzumab-deruxtecanu bol čas na liečbe vypočítaný z pravdepodobnosti progresie v danom stave. DR tiež uviedol, že tieto vstupy do FEM nemajú žiadny, prípadne zanedbateľný dopad na výsledok. Odhadované trvanie liečob jednotlivými liečebnými režimami je uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 15 - Tabuľka 19).

Tabuľka 15: Zloženie následnej liečby v stave NMR použité vo farmako-ekonomickom modeli

Liečebný režim	Zastúpenie	Prevážené zastúpenie	Trvanie liečby (mesiace)
i.v. TRA + chemoterapia	■	■	■
s.c. TRA + chemoterapia	■	■	■
PER + TRA (Phesgo) + chemoterapia	■	■	■
PER (Perjeta) + TRA + chemoterapia	■	■	■
Trastuzumab-emtanzín	■	■	■
TRA (+ hormonálna terapia)	■	■	■
Chemoterapia	■	■	■
Spolu	100 %	100 %	-

Zdroj: [3]

Tabuľka 16: Zloženie následnej liečby stave 1L mBC pri skorkej rekurencii použité vo farmako-ekonomickom modeli

Liečebný režim	Zastúpenie	Trvanie liečby (mesiace)
PER + TRA (Phesgo) + chemoterapia	■	■
Trastuzumab-emtanzín	■	■
Trastuzumab-deruxtekan	■	■
Spolu	100 %	-

Zdroj: [3]

Tabuľka 17: Zloženie následnej liečby v stave 1L mBC pri neskoršej rekurencii použité vo farmako-ekonomickom modeli

Liečebný režim	Zastúpenie	Prevážené zastúpenie	Trvanie liečby (mesiace)
PER + TRA (Phesgo) + chemoterapia	■	■	■
i.v. TRA + chemoterapia	■	■	■
s.c. TRA + chemoterapia	■	■	■
TRA (+ hormonálna terapia)	■	■	■
Spolu	100 %	100 %	-

Zdroj: [3]

Tabuľka 18: Zloženie následnej liečby v stave 2L+ mBC pri skoršej rekurencii použité vo farmako-ekonomickom modeli

Liečebný režim	Zastúpenie	Trvanie liečby (mesiace)
Trastuzumab-emtanzín	■	■
Trastuzumab-deruxtekan	■	■
i.v. TRA + chemoterapia	■	■
s.c. TRA + chemoterapia	■	■
Spolu	100 %	-

Zdroj: [3]

Tabuľka 19: Zloženie následnej liečby v stave 2L+ mBC pri neskoršej rekurencii použité vo farmako-ekonomickom modeli

Liečebný režim	Zastúpenie	Trvanie liečby (mesiace)
Trastuzumab-emtanzín	■	■
Trastuzumab-deruxtekan	■	■
i.v. TRA + chemoterapia	■	■
s.c. TRA + chemoterapia	■	■
Spolu	100 %	-

Zdroj: [3]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** použité náklady na lieky podľa ZKL 12/2024. Náklady sme upravili podľa najaktuálnejšieho ZKL v dobe prípravy hodnotenia platného pre 05/2025. Rovnaká zmena bola vykonaná aj pre náklady na intervenciu a komparátor. Tieto zmeny spolu spôsobili navýšenie ICUR o 1,3-tisíc €/QALY.
- **Akceptujeme** použité zloženie liečob v jednotlivých stavoch. Vzhľadom na to, že preváženie liečob je použité v oboch ramenách FEM, nepredpokladáme významný dopad tohto zjednodušenia na výsledok.
- **Akceptujeme** voľbu chemoterapie v stavoch následnej liečby.
- **Akceptujeme s neistotou** použité údaje o zotrvaní na liečbe. Neistota vyplýva z nemožnosti overenia týchto údajov a ich zdrojov. Zároveň nesúhlasíme s DR, že tieto údaje majú len zanedbateľný dopad na výsledok modelovania nákladovej efektívnosti. V exploratívnom scenári NIHO bolo zotrvanie na všetkých liečbach v každom stave arbitrárne nastavené na jeden rok (12,4 mesiacov, 18 trojtýždenných cyklov), čo spôsobilo zníženie ICUR o 13-tisíc €/QALY. Vzhľadom na nedostupnosť iných zdrojov údajov o zotrvaní na liečbe však nastavenie akceptujeme.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov sa v prípade intravenózneho podania vyhadzujú. Pri liekoch so subkutánnym podaním neuvažuje DR žiaden odpad.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Ostatné náklady

DR vo FEM počíta s nákladmi na manažment stavov ochorenia, ktoré pozostávajú z nákladov na návštevu ambulanciu, hospitalizácie, diagnostické vyšetrenia, rádioterapiu a laboratórne vyšetrenia. Náklady na terminálne štádiu pozostávajú z nákladov na hospitalizáciu, hospic a domácu starostlivosť. Údaje o využívaní zdravotnej starostlivosti boli určené na základe prieskumu medzi odborníkmi. Pri výpočte nákladov na zdravotnú starostlivosť DR vychádzal z databázy jednotkových nákladov MZ SR a sadzieb DRG pre rok 2024. Náklady na manažment stavov prepočítané na mesiac sú započítané každý cyklus, náklad na terminálne štádium jednorazovo pri smrti pacienta. DR počíta aj s jednorazovým nákladom na testovanie expresie HER2, o ktorom predpokladá, že ho využije ■ % pacientov. Použité náklady na manažment pacienta sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 20).

DR vo FEM počíta s nákladmi na manažment AE. Náklady boli určené podľa systému DRG a vo FEM započítané jednorazovo v prvom cykle.

Tabuľka 20: Náklady na manažment pacienta použité vo farmako-ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Náklad
iDFS – 1.–2. rok	51,80 €
iDFS – 3.–5. rok	26,22 €
iDFS – 6.+ rok	18,21 €
NMR	111,49 €
Remisia	89,97 €
1L mBC	553,91 €
2L+ mBC	
Terminálne štádium	1 374,88 €
Testovanie expresie HER2+	159,77 €

Zdroj: [3]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, v postupe DR sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.2.8 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu a kvalita FER

Predložený FER spĺňa požiadavky definované v metodologickej príručke MZ SR. Informácie uvedené vo FER zodpovedali predloženým nastaveniam v modeli, avšak viaceré nastavenia a aspekty modelu neboli vo FER dostatočne vysvetlené, prípadne neboli zmienené vôbec. Overovanie FEM je z týchto príčin časovo náročnejšie a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom dosiahnuteľné objaviť.

Predložený FEM bol prehľadný a dobre fungujúci. Prepočítavanie pri zmene parametrov prebiehalo automaticky a rýchlo. Vzhľadom na to, že bol FEM pôvodne dizajnovaný na modelovanie nákladovej efektívnosti pridania PER ku kombinácii TRA + chemoterapia a nie lieku Phesgo, obsahoval na viacerých miestach bunky a údaje, ktoré neboli relevantné k žiadosti podanej v SR. FEM tiež nebol prispôbený slovenským podmienkam v nastaveniach využívaných liečebných režimov. Pri niektorých vstupných údajoch nebolo možné na základe FEM a FER explicitne určiť ich pôvod. O upresnenie týchto informácií sme DR žiadali v žiadosti o súčinnosť č. 1.

Prahová hodnota

DR vo FER uvažoval s chybnou prahovou hodnotou 30 000 €/QALY, čo však nemá vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti, keďže tento údaj nevstupoval do žiadneho relevantného výpočtu. Aktuálna prahová hodnota je 67 952 €/QALY.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Tabuľka 21: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

Výsledky	Phesgo + chemoterapia	TRA + chemoterapia
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY		
iDFS	■	■
Nemetastatická recidíva	■	■
Remisia	■	■
Metastatická recidíva 1. línia	■	■
Metastatická recidíva 2. línia+	■	■
spolu	■	■
Náklady		
iDFS lieky a podanie	■	■
iDFS manažment stavu	■	■
AE	■	■
Nemetastatická recidíva	■	■
Remisia	■	■
Metastatická recidíva 1. línia	■	■
Metastatická recidíva 2. línia+	■	■
Terminálne štádium	■	■
Testovanie	■	■
spolu	■	■
Phesgo + chemoterapia vs.		
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady		■
ICUR		50 437 €/QALY
Prahová hodnota – násobok		3
Prahová hodnota ⁸		67 952 €/QALY

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti základnému scenáru predloženému DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení.

- Použitie nákladov na lieky podľa ZKL platného v 05/2025 (-1,4-tisíc €/QALY).
- Použitie celkovej doby sledovania z najnovšieho termínu DCO 01/2022 pre výpočet pravdepodobnosti úmrtia v stave iDFS (-0,8-tisíc €/QALY).
- Zapracovanie poklesu utilít vekom podľa Ara a Brazier (2010) (+1,9-tisíc €/QALY).
- Nastavenie vyprchania prínosu medzi 10. – 13. rokom (+3,8-tisíc €/QALY).

⁸ Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje liek Phesgo ICUR voči TRA + chemoterapii vo výške 46,9-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 67,9-tisíc €/QALY. Liek Phesgo dosahuje voči režimu TRA + chemoterapia klinický prínos + [redacted] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [redacted] €.

Liek Phesgo je v preferovanom NIHO nastavení nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade.

Tabuľka 22: Výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení

Výsledky	Phesgo + chemoterapia	TRA + chemoterapia
Roky života (nediskontované)	[redacted]	[redacted]
QALY		
iDFS	[redacted]	[redacted]
Nemetastatická recidíva	[redacted]	[redacted]
Remisia	[redacted]	[redacted]
Metastatická recidíva 1. línia	[redacted]	[redacted]
Metastatická recidíva 2. línia+	[redacted]	[redacted]
spolu	[redacted]	[redacted]
Náklady		
iDFS lieky a podanie	[redacted]	[redacted]
iDFS manažment stavu	[redacted]	[redacted]
AE	[redacted]	[redacted]
Nemetastatická recidíva	[redacted]	[redacted]
Remisia	[redacted]	[redacted]
Metastatická recidíva 1. línia	[redacted]	[redacted]
Metastatická recidíva 2. línia+	[redacted]	[redacted]
Terminálne štádium	[redacted]	[redacted]
Testovanie	[redacted]	[redacted]
spolu	[redacted]	[redacted]
Phesgo + chemoterapia vs.		
Inkrementálne QALY		[redacted]
Inkrementálne náklady		[redacted]
ICUR		46 884 €/QALY
Prahová hodnota – násobok		3
Prahová hodnota		67 952 €/QALY

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

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

Tabuľka 23: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú. To znamená, že vnímame stredne 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 nižšie:

- **Použitie údajov o účinnosti PER + TRA a PLA + TRA v kombinácii s chemoterapiou zo štúdie APHINITY.** Údaje o iDFS zo štúdie APHINITY nepovažujeme za dostatočne zrelé, čo vnáša neistotu do projektovania dlhodobého prínosu. Neistotu vnímame aj z hľadiska prenositeľnosti výsledkov štúdie na slovenskú klinickú prax, keďže v štúdiu neskúmala účinnosť lieku Phesgo, ale pridania PER ku kombinácii TRA + chemoterapia.
- **Možnosti prechodov medzi stavmi.** FEM neumožňuje prechod zo stavu NMR priamo do stavu 1L mBC (metastatická progresia), ktorý v klinickej praxi považujeme za možný.
- **Použitie údajov o zotrvaní na liečbe v stavoch následnej liečby.** Zdroj týchto údajov ani spôsob, akým boli získané, nebol v podaní DR opísaný a DR ho dostatočne neobjasnil ani v odpovedi na žiadosť o súčinnosť. Neistota vyplýva z nemožnosti overenia týchto údajov a ich zdrojov. Napriek tomu, že rovnaké hodnoty sú použité v oboch ramenách FEM, toto nastavenie môže mať značný dopad na výsledok nákladovej efektívnosti.
- **Použitie prechodovej pravdepodobnosti zo stavu remisie do stavu 1L mBC zo štúdie Hamilton et al. (2014).** Tento údaj môže mať potenciálne významný dopad na výsledok nákladovej efektívnosti.
- **Spôsob odvodenia pravdepodobností úmrtia a progresie v stavoch mBC.** Hlavným zdrojom neistoty sú prechodové pravdepodobnosti odvodené na základe exponenciálnej extrapolácie KM dát. Vo FEM nie je možné overiť, či táto extrapolácia predstavuje najlepšiu zhodu. Exponenciálna extrapolácia nemusí byť ani klinicky relevantná, keďže sa dá očakávať, že pravdepodobnosť úmrtia alebo progresie môže v čase klesať.
- **Použitie údajov zo štúdií EMILIA, CLEOPATRA a DESTINY-Breast03 na odvodenie pravdepodobností úmrtia a progresie v stavoch mBC.** Pri odvodení prechodových pravdepodobností v stavoch metastatickej rekurencie DR použil údaje z dodatočných štúdií, ktorých validita je zdrojom neistoty. Neistota je však znížená použitím rovnakých údajov v oboch ramenách FEM.

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 v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Phesgo v tretí rok od kategorizácie vo výške 6,8 mil. € Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške 4,6 mil. €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá spočíva najmä vo vstupných údajoch a veľkom množstve vykonaných predpokladov pri výpočte cieľovej populácie, ako aj v modelovaní zotrvania na liečbe.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR modeluje dopad na rozpočet pre roky 2025 – 2029. Kategorizáciu lieku Phesgo predpokladá od 1.9.2025. Čistý dopad na rozpočet odvodzuje DR z rozdielu nákladov na liečbu liekom Phesgo v kombinácii s chemoterapiou a nákladov na nahrádzanú liečbu. Nahrádzanou liečbou je TRA + chemoterapia. DR aplikuje podiel subkutánne a intravenózne podávaného TRA z predloženého prieskumu pre užívanie TRA v kombinácii s chemoterapiou (■% i.v., ■% s.c.). Zloženie chemoterapeutických režimov zodpovedá zloženiu použitému v analýze nákladovej efektívnosti. Pre balenia lieku Phesgo, ako aj ostatné liečivá uvažuje DR s nákladmi podľa ZKL platného v 12/2024. Analýza dopadu na rozpočet zohľadňuje len náklady na lieky bez nákladov na ich podanie. Dávkovanie jednotlivých liečiv je v súlade s dávkovaním použitým v analýze nákladovej efektívnosti.

Dopad na rozpočet je modelovaný po mesačných obdobiach. Maximálna dĺžka liečby v modeli je jeden rok v súlade s SPC lieku Phesgo aj TRA. Miera zotrvania na liečbe je ďalej limitovaná krivkami TTOT prevzatými s FEM. Pre liečbu Phesgo + chemoterapia DR použil údaje o TTOT pre PER v kombinácii s čisto taxánovou chemoterapiou z ramena PHT pre LN+ populáciu štúdie APHINITY. Pre liečbu TRA + chemoterapia použil DR údaje pre TRA v kombinácii s taxánovou chemoterapiou pre rovnakú populáciu tiež z ramena PHT.

Počet novodiagnostikovaných pacientov vhodných na liečbu liekom Phesgo odvodzuje DR z odhadu incidencie zhubných nádorov prsníka pre nasledujúce roky Národného onkologického registra SR NCZI [72]. Údaje o zastúpení HER2+ BC, zastúpení jednotlivých klinických štádií a o podiele pacientov podstupujúcich neoadjuvantnú liečbu boli získané pre novodiagnostikovaných pacientov na základe kvalitatívneho prieskumu medzi piatimi odborníkmi pôsobiacimi na onkologických klinikách na Slovensku [29]. Za pacientov s eBC pokladá DR pacientov v klinickom štádiu I – IIIa. DR predpokladá, že spomedzi pacientov iniciujúcich adjuvantnú HER2-cieľenú terapiu je na liečbu dvojitou HER2 blokáciou (liek Phesgo) vhodných ■%. Výpočet cieľovej populácie podľa DR je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 24).

DR predpokladá, že vhodní na liečbu liekom Phesgo budú aj pacienti, ktorým boli chirurgický zákrok a adjuvantná liečba indikované v minulosti, ale došlo u nich k rekurencii ochorenia. Na odhad populácie pacientov s rekurenciou DR používa údaj o 10-ročnej miere rekurencie (7,4 %) z publikácie Bradley et al. (2021) [73]. Tento údaj DR aplikuje na populáciu incidentných pacientov vhodných na liečbu z rokov 2015 – 2020 získanú postupom uvedeným v tabuľke (Tabuľka 25). DR predpokladá, že u všetkých týchto pacientov dôjde k rekurencii presne po desiatich rokoch od diagnostiky a že v tejto populácii je na liečbu dvojitou blokáciou HER2 vhodných ■% pacientov.

Tabuľka 24: Výpočet populácie novodiagnostikovaných pacientov vhodných na liečbu liekom Phesgo podľa DR

	Výpočet	Populácia pacientov	podiel	absolútne čísla z odhadu NCZI					
				2025	2026	2027	2028	2029	2030
a		Počet novodiagnostikovaných pacientov		3828	3848	3870	3893	3913	3928
b	a*podiel	Z toho pacienti s HER2+ karcinómom	■ %	■	■	■	■	■	■
c	b*podiel	Z toho pacienti v klinickom štádiu I.	■ %	■	■	■	■	■	■
d	c*podiel	Ia	■ %	■	■	■	■	■	■
e	c*podiel	Ib	■ %	■	■	■	■	■	■
f	b*podiel	Z toho pacienti v klinickom štádiu II., z toho	■ %	■	■	■	■	■	■
g	f*podiel	IIa	■ %	■	■	■	■	■	■
h	f*podiel	IIb	■ %	■	■	■	■	■	■
i	b*podiel	Z toho pacienti v klinickom štádiu III., z toho	■ %	■	■	■	■	■	■
j	i*podiel	IIIa	■ %	■	■	■	■	■	■
k	i*podiel	IIIb	■ %	■	■	■	■	■	■
l	i*podiel	IIIc	■ %	■	■	■	■	■	■
m	b*podiel	Z toho pacienti v klinickom štádiu IV.	■ %	■	■	■	■	■	■
n	a*podiel	Z toho pacienti v neznámom štádiu	■ %	■	■	■	■	■	■
o	c+f+i+j	Pacienti v klinickom štádiu I. – III.a	■ %	■	■	■	■	■	■
p	o*podiel	Z toho pacienti vhodní na neoadjuvantnú anti-HER2	■ %	■	■	■	■	■	■
r	p*podiel	Z toho nastavení na neoadjuvanciu	■ %	■	■	■	■	■	■
s	r*podiel	Z toho priamo chirurgia bez neoadjuvancie	■ %	■	■	■	■	■	■
t	s*podiel	Z toho nastavení na adjuvanciu de-novo (duálna anti-HER2)	■ %	■	■	■	■	■	■
v	o*podiel	Z toho pacienti iniciujúci len adjuvantnú anti-HER2 terapiu	■ %	■	■	■	■	■	■
u	v*podiel	Z toho pacienti vhodní na duálnu anti-HER2 terapiu	■ %	■	■	■	■	■	■
	t+u	Spolu vhodní na adjuvanciu de novo (Phesgo)		■	■	■	■	■	■

Zdroj: [3]

Tabuľka 25: Výpočet populácie rekurentných pacientov vhodných na liečbu liekom Phesgo podľa DR

kód	výpočet	Populácia pacientov	podiel	absolútne čísla z odhadu NCZI					
				Predikcia na rok					
				2025	2026	2027	2028	2029	2030
		Počet novodiagnostikovaných pacientov v roku		2015	2016	2017	2018	2019	2020
a		Počet novodiagnostikovaných pacientov		3389	3486	3545	3578	3552	3613
b	a*podiel	Z toho pacienti s HER2+ karcinómom	■ %	■	■	■	■	■	■
c	b*podiel	Z toho pacienti v klinickom štádiu I.	■ %	■	■	■	■	■	■
d	c*podiel	Ia	■ %	■	■	■	■	■	■
e	c*podiel	Ib	■ %	■	■	■	■	■	■
f	b*podiel	Z toho pacienti v klinickom štádiu II., z toho	■ %	■	■	■	■	■	■
g	f*podiel	Ila	■ %	■	■	■	■	■	■
h	f*podiel	IIb	■ %	■	■	■	■	■	■
i	b*podiel	Z toho pacienti v klinickom štádiu III., z toho	■ %	■	■	■	■	■	■
j	i*podiel	IIIa	■ %	■	■	■	■	■	■
k	i*podiel	IIIb	■ %	■	■	■	■	■	■
l	i*podiel	IIIc	■ %	■	■	■	■	■	■
m	b*podiel	Z toho pacienti v klinickom štádiu IV.	■ %	■	■	■	■	■	■
n	a*podiel	Z toho pacienti v neznámom štádiu	■ %	■	■	■	■	■	■
o	c+f+i+j	Pacienti v klinickom štádiu I. – III.a	■ %	■	■	■	■	■	■
p	o*podiel	z nich lokálna rekurencia ochorenia do 10 rokov	7,40 %	■	■	■	■	■	■
r	p*podiel	z nich vhodní na duálnu anti-HER2 terapiu	■ %	■	■	■	■	■	■
s	r*podiel	Spolu vhodní na adjuvanciu (Phesgo)		■	■	■	■	■	■

Zdroj: [3]

Za pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) podľa Metodickéj príručky MZ SR považuje DR novodiagnostikovaných pacientov (Tabuľka 24) a pacientov s rekurenciou vhodných na liečbu Phesgo (Tabuľka 25). DR predpokladá, že v čase zaradenia lieku Phesgo do ZKL bude na liečbe týmto liekom vo výnimkovom režime ■ pacientov. Týchto pacientov DR pokladá za pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL). Pri predikcii cieľovej populácie DR uvažuje s maximálnou penetráciou pre PSVL už v prvom roku od kategorizácie na úrovni 100 % a pre PBVL v treťom roku od kategorizácie na úrovni 90 %. Zhrnutie výpočtu cieľovej populácie podľa DR je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 26).

Tabuľka 26: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR rozpočítané na kalendárne roky

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
PSVL			■		
Penetrácia PSVL	100%	100%	100%	100%	100%
Počet PSVL začínajúcich liečbu Phesgo	■	0	0	0	0
PBVL	97	98	98	98	99
Penetrácia PBVL	81%	86%	90%	90%	90%
Počet PBVL začínajúcich liečbu Phesgo	79	84	88	89	89
Pacienti začínajúci liečbu Phesgo celkovo	■	84	88	89	89

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

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

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

Tabuľka 27: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov	33	80	85	88	89
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	31	69	73	75
Počet pacientov spolu	33	112	154	161	164
Náklady na Phesgo + chemoterapia (hrubý dopad)	541 543 €	3 717 873 €	4 435 392 €	4 665 672 €	4 721 306 €
Náklady na nahrádzanú liečbu (TRA + chemoterapia)	134 251 €	1 080 299 €	1 296 233 €	1 364 791 €	1 381 644 €
Spolu čistý dopad	407 292 €	2 637 575 €	3 139 158 €	3 300 881 €	3 339 662 €

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

Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	86	84	88
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	67	71
Počet pacientov spolu	86	151	159
Náklady na Phesgo + chemoterapia (hrubý dopad)	2 835 011 €	4 350 879 €	4 603 867 €
Náklady na nahrádzanú liečbu (TRA + chemoterapia)	798 908 €	1 271 490 €	1 345 545 €
Spolu čistý dopad	2 036 103 €	3 079 388 €	3 258 322 €

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 náklady použité v analýze dopadu na rozpočet. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** náklady podľa ZKL z 12/2024. Preferujeme použitie nákladov na základe najaktuálnejšieho ZKL platného v 05/2025 v súlade s analýzou nákladovej efektívnosti.
- **Neakceptujeme** použitý pomer intravenózne a subkutánnej formy TRA počas celej doby liečby. Pre liečbu TRA po skončení liečby chemoterapiou sme aplikovali podiel získaný pre toto obdobie z prieskumu DR použitý aj v analýze nákladovej efektívnosti (i.v. ■■■ %, s.c. ■■■ %).
- **Akceptujeme** ostatné predpoklady použité pri výpočte nákladov.

Neakceptujeme použité predpoklady o zotrvaní pacientov na liečbe. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použitie TTOT dát pre liečbu PER z ramena PHT štúdie APHINITY pre liečbu Phesgo + chemoterapia. Tieto dáta boli použité aj v modeli nákladovej efektívnosti.
- **Neakceptujeme** použitie TTOT dát pre liečbu TRA z ramena PHT štúdie APHINITY pre liečbu TRA + chemoterapia. Preferujeme použitie údajov pre liečbu TRA z ramena HT.
- **Neakceptujeme** použitie údajov o TTOT pre liečbu spolu s čisto taxánovou chemoterapiou. Pre oba porovnávané liečebné režimy sme použili vážený priemer TTOT dát pre režimy antracyklín → taxán a len taxán podľa ich zastúpenia v analýze nákladovej efektívnosti.
- **Neakceptujeme** spôsob zapracovania TTOT kriviek. Prístup sme opravili tak, aby použité údaje o TTOT zodpovedali údajom pozorovaným v štúdiu APHINITY. V základnom scenári DR zodpovedala miera TTOT na konci liečby miere TTOT pozorovanej v 11. cykle liečby ako dôsledok nesprávneho započítania mesiacov.

Neakceptujeme spôsob výpočtu cieľovej populácie novodiagnostikovaných a rekurentných pacientov vhodných na liečbu liekom Phesgo. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použité údaje incidencii zhubných BC v nasledujúcich rokoch, o podiele pacientov s HER2+ BC, zastúpení jednotlivých klinických štádií a podiele pacientov vhodných na neoadjuvantnú liečbu.
- **Neakceptujeme** predpoklad o časti pacientov nevhodných na duálnu HER2 cieleňú liečbu. Pri výpočte dopadu na rozpočet preferujeme uvažovať, že 100 % pacientov vhodných na HER2-cieleňú liečbu je vhodných na dvojité blokádu HER2. Preferovaný predpoklad vychádza z vyjadrenia oslovenej klinickej odborníčky, podľa ktorej je podskupina pacientov nevhodných na duálnu liečbu zanedbateľná. K názoru oslovenej odborníčky sa prikláňame z toho dôvodu, že odhady odborníkov v kvalitatívnom prieskume DR sa pri tomto údaji pohybovali v širokom intervale a skutočný podiel týchto pacientov preto nie je možné spoľahlivo určiť.

Neakceptujeme odhadované počty a spôsob výpočtu PBVL a PSVL. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** predpoklad, že medzi pacientami vhodnými na liečbu liekom Phesgo budú aj pacienti diagnostikovaní v minulosti s rekurenciou ochorenia.
- **Neakceptujeme** použitý spôsob výpočtu pacientov s rekurenciou v jednotlivých rokoch pomocou 10-ročnej miery rekurencie z publikácie Bradley et al., výpočet sme upravili. V preferovanom prístupe sme vychádzali z pravdepodobnosti prechodu zo stavu iDFS do stavu NMR z ramena HT vo FEM. V NIHO nastavení FEM boli prevzaté kumulatívne pravdepodobnosti nemetastatickej rekurencie za niekoľko po sebe nasledujúcich 12-mesačných období v stave iDFS. Pre každý rok bola príslušná 12-mesačná pravdepodobnosť (v závislosti na dĺžke času bez rekurencie) aplikovaná na počet pacientov s HER2+ eBC (Tabuľka 24 a Tabuľka 25 riadok o) z predchádzajúcich rokov.
- **Neakceptujeme** predpokladaný počet PSVL, nastavenie sme upravili. Podľa Metodickéj príručky MZ SR sú za PSVL považovaní všetci pacienti spĺňajúci v čase kategorizácie IO. Klinická odborníčka sa vyjadrila, že v prípade kategorizácie lieku Phesgo môžu na túto liečbu prejsť aj pacienti spĺňajúci IO, ktorí v tej dobe užívajú inú liečbu. Definíciu PSVL preto spĺňajú všetci pacienti, ktorí začali adjuvantnú liečbu HER2+ eBC za posledných 11 mesiacov pred kategorizáciou lieku Phesgo. Pacienti užívajúci liek Phesgo na výnimky sú tiež súčasťou PSVL.
- **Neakceptujeme** výpočet PBVL pre rok 2025, výpočet sme upravili. V súvislosti s preferovaným výpočtom PSVL považujeme za PBVL pre rok 2025 len pacientov novodiagnostikovaných a rekurentných po dátume kategorizácie lieku Phesgo.
- **Akceptujeme** predpokladanú mieru penetrácie trhu. Výsledný počet liečených pacientov v preferovanom nastavení NIHO je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 29).

Tabuľka 29: Odhadované počty liečených pacientov podľa NIHO rozpočítané na obdobia

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
PSVL	136				
Penetrácia PSVL	100%	100%	100%	100%	100%
Počet PSVL začínajúcich liečbu Phesgo	136	0	0	0	0
PBVL	116	150	151	151	152
Penetrácia PBVL	81%	86%	90%	90%	90%
Počet PBVL začínajúcich liečbu Phesgo	94	128	136	136	137
Pacienti začínajúci liečbu Phesgo celkovo	230	128	136	136	137

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

Neakceptujeme spôsob zapracovania pacientov užívajúcich liek Phesgo vo výnimkovom režime. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** predpokladaný počet ■ pacientov užívajúcich liek Phesgo vo výnimkovom režime v čase očakávanej kategorizácie 1.9.2025, čo zodpovedá prieskumu predloženému DR pri uvažovanom počte PSVL.
- **Neakceptujeme** nezapočítanie nákladov za týchto pacientov v modeli dopadu na rozpočet. Model sme upravili. Nástup pacientov na liečbu liekom Phesgo vo výnimkovom režime sme modelovali postupne po dobu 12 mesiacov pred termínom kategorizácie v súlade s SPC lieku Phesgo. Počet pacientov nastupujúcich počas tohto obdobia bol zvolený tak, aby pri aplikovaní TTOT krivky ich k 1.9.2025 na liečbe zostal počet odhadovaný DR v tomto termíne (■ pacientov).

- **Neakceptujeme** predpoklad DR, že v prípade nezariadenia lieku Phesgo do ZKL nebudú pacienti viac liek užívať vo výnimkovom režime. Model sme upravili. V preferovanom nastavení predpokladáme, že v tomto scenári budú liekom Phesgo liečení noví pacienti vo výnimkovom režime počas celého projektovaného obdobia. Pre výpočet nových pacientov vo výnimkovom režime v jednotlivých rokoch bol vypočítaný podiel počtu pacientov v tomto režime odhadovaný DR k 1.9.2025 k odhadovanému počtu novodiagnostikovaných pacientov za rok 2025. Tento podiel bol následne aplikovaný na odhadovaný počet novodiagnostikovaných pacientov v jednotlivých rokoch. Na pacientov vo výnimkovom režime sme tiež aplikovali TTOT krivku. Pacienti nastupujúci na liečbu vo výnimkovom režime boli odpočítaní od pacientov nastupujúcich na liečbu TRA + chemoterapia. Pri výpočte nákladov na nahrádzanú liečbu boli náklady na liek Phesgo vo výnimkovom režime pripočítané k nákladom na režim TRA + chemoterapia.
- Náklady na balenia lieku Phesgo sme upravili na 70 % z maximálnej úhrady vo verejnej lekární. Dôvodom je, že podľa ods. 16 písm. a) §88 zákona 363/2011 Z. z. môže zdravotná poisťovňa liek na výnimku uhradiť najviac vo výške 70 % z maximálnej úhrady vo verejnej lekární.

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Pri hodnotenej úhrade za liek Phesgo odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Phesgo v tretí rok vo výške 6,8 mil. € a čistý dopad na VZP za Phesgo v tretí rok vo výške 4,6 mil. €. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä vo vstupných údajoch a veľkom množstve vykonaných predpokladov pri výpočte cieľovej populácie, ako aj v modelovaní zotrvaní na liečbe. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 30 a Tabuľka 31).

Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientov	■	106	131	136	136
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■*	158	92	112	116
Počet pacientov spolu	168	263	223	248	253
Náklady na Phesgo + chemoterapia (hrubý dopad)	3 212 578 €	8 198 613 €	6 310 461 €	6 882 865 €	6 970 383 €
Náklady na nahrádzanú liečbu (TRA + chemoterapia) vrátane výnimiek Phesgo	951 065 €	2 759 849 €	2 087 944 €	2 264 135 €	2 291 977 €
Spolu čistý dopad	2 261 514 €	5 438 764 €	4 222 517 €	4 618 730 €	4 678 406 €

*pacienti vo výnimkovom režime

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

Tabuľka 31: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■	128	136
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■*	81	110
Počet pacientov spolu	230	209	246
Náklady na Phesgo + chemoterapia (hrubý dopad)	9 637 179 €	5 858 503 €	6 791 601 €
Náklady na nahrádzanú liečbu (TRA + chemoterapia) vrátane výnimiek Phesgo	3 120 900 €	1 945 012 €	2 235 258 €
Spolu čistý dopad	6 516 279 €	3 913 491 €	4 556 343 €

*pacienti vo výnimkovom režime

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
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?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
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?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
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 potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta naznačili prínos fixnej kombinácie PER+TRA spolu s chemoterapiou voči TRA v kombinácii s chemoterapiou v prežívaní pacientov bez invazívneho ochorenia, čo má dopad na pacienta samotného, rovnako ako aj na jeho spoločenský okruh. Prínos nebol preukázaný v celkovom prežívaní ani v kvalite života. Neboli identifikované významné potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie fixnej kombinácie PER+TRA, bezpečnostný profil bol priaznivý. Napriek tomu, že subkutánna forma podania lieku Phesgo môže spôsobovať dodatočnú nežiaducu udalosť vo forme reakcie v mieste podania, môže byť tiež spojená s vyššou kvalitou života. Preferencia pre subkutánnu formu podania bola zistená v štúdií PHranceSCa [60] a oslovená pacientska organizácia ju tiež označila za výhodu. Ako limitáciu pri identifikovaní všetkých prínosov a strát vnímame absenciu priameho dôkazu pre cieľovú populáciu pacientov s vysokým rizikom recidívy s dostatočnou štatistickou silou, ako aj

priameho dôkazu pre subkutánne podávanú fixnú kombináciu PER+TRA. Klinická štúdia bola vykonaná len na pacientoch s výkonnostným stavom ECOG 0 – 1, čo znamená, že pozorovaný účinok nemusí byť prítomný v populácii pacientov s horším výkonnostným stavom. Túto limitáciu adresujeme v navrhnutej zmene IO. Oslovená klinická odborníčka vidí v hodnotenom liečive klinický prínos a vyjadrila sa, že vysoko rizikovní pacienti po operácii by z neho mohli významne profitovať.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborníčka nešpecifikovala výzvy pre profesionálne hodnoty, etické presvedčenie a tradičné role poskytovateľov zdravotnej starostlivosti v súvislosti so zavedením lieku Phesgo do praxe a vyjadrila sa, že podávanie liečby je plne v súlade s jej presvedčením. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania fixnej kombinácie PER+TRA na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3 Rovnosť (F0012, G0007)

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

7.2. Organizačné aspekty

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

Fixná kombinácia PER+TRA je podávaná formou subkutánnej injekcie v trvaní 8 minút pri nasycovacej dávke a 5 minút pri udržiavacej dávke. Implementovanie fixnej kombinácie PER+TRA tak môže znížiť organizačnú záťaž oproti komparátoru TRA + chemoterapia, kde TRA môže byť podávaný aj intravenózne. Pacienti v súčasnosti liečení PER a TRA intravenózne môžu prejsť na liečbu liekom Phesgo. Liek má byť podávaný len zdravotníckym pracovníkom, ktorý je pripravený zvládnuť anafylaxiu. V zariadení, kde sa liek podáva, má byť k dispozícii okamžite kompletne vybavenie na resuscitáciu [3]. Podľa názoru klinickej odborníčky liečbu indikuje klinický onkológ a podáva sa v ambulantnom režime. Liečba sa má podávať len pacientom, ktorí majú HER2-pozitivitu nádoru potvrdenú pomocou IHC alebo *in situ* hybridizácie [3]. Vzhľadom na to, že rovnaké vyšetrenia sú aj podmienkou administrácie TRA, nepredpokladáme dodatočnú záťaž. Pred začiatkom liečby liekom Phesgo sa má vyšetriť LVEF, ako aj v pravidelných intervaloch počas liečby. Keďže je liečba liekom Phesgo spojená s prínosom v prežívaní bez invazívneho ochorenia, dá sa očakávať celkové zníženie organizačnej záťaže spojenej s manažmentom zdravotného stavu pacientov. Kategorizácia fixnej kombinácie PER+TRA by pre pacientov predstavovala náhradu doterajšej liečby.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa platného preskripčného obmedzenia môže liek Phesgo predpísať onkológ. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Podľa SPC sa má liečba začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov. Liečba sa má podávať len pacientom, ktorí majú HER2-pozitivitu nádoru potvrdenú pomocou IHC alebo *in situ* hybridizácie. Pacienti s eBC majú mať pred začiatkom liečby hodnotu LVEF \geq 55 % alebo, ak je ako súčasť chemoterapie podávaný antracyklín, LVEF \geq 50 % po skončení antracyklínovej terapie. Pred začatím liečby liekom Phesgo súbežne s antracyklínovou chemoterapiou je potrebné na individuálnej úrovni zvážiť kardiálne riziko a potrebu liečby [3]. Klinická odborníčka potvrdila, že liek by mal predpisovať klinický onkológ.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

OZ Amazonky uviedlo, že nimi oslovené pacientky majú skúsenosť s liekom Phesgo a sú s ním spokojné. Pacientky liek vnímajú ako významnú súčasť ich liečby. Ako výhodu oproti podaniu liekov Herceptin (TRA) a Perjeta (PER) vnímajú subkutánne injekčné podanie, ktoré oproti intravenóznym infúziám skracaje dĺžku podania a čas strávený v zdravotníckom zariadení. Podľa oslovených pacientov s liekom nie sú spojené veľmi výrazné a nepríjemné vedľajšie účinky. Pacientska preferencia pre subkutánnu formu podania fixnej kombinácie PER+TRA bola zistená aj v klinickej štúdii PHranceSCa [60].

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Klinická odborníčka uviedla, že si v súčasnosti neuvedomuje prekážky v prístupe pacientov k liečbe. OZ Amazonky tiež neuviedlo skupiny pacientov, ktoré v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám. Vzhľadom na v súčasnosti platné indikačné obmedzenie lieku Phesgo majú prístup k adjuvantnej liečbe týmto liekom hradenej z VZP len tí pacienti s HER2+ eBC, ktorí pred tým dosiahli kompletnú patologickú odpoveď na neoadjuvantnej liečbe PER a TRA v kombinácii s chemoterapiou a v čase zahájenia liečby mali postihnuté lymfatické uzliny alebo sú ER negatívni.

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

OZ Amazonky uviedlo, že žiadna z opýtaných pacientov nepocítila veľmi výrazný vplyv liečiva na schopnosť pracovať. Jedna oslovená pacientka pociťuje v prvých dňoch po podaní liečiva únavu a diskomfort, ale tieto nežiaduce účinky nepredstavujú prekážku v práci či v každodennom živote. OZ Amazonky tiež uviedlo, že život s ochorením predstavuje pre časť pacientov prekážku v pracovnom aj každodennom živote, niektoré pacientky sú dlhodobo práce neschopné alebo na invalidnom dôchodku. Liek Phesgo podľa vyjadrenia OZ Amazonky umožňuje pacientkam vykonávať každodenné aktivity podobne ako zdravému človeku a nemá vplyv na pracovný ani súkromný život. Liečba má tiež prínos pre príbuzných a rodinu pacientov, keďže tí nevyžadujú žiadnu špeciálnu starostlivosť.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Niektoré pacientky boli podľa OZ Amazonky onkológom informované o možných rizikách poškodenia srdca. Za informácie, ktoré je potrebné pacientom komunikovať, OZ Amazonky označilo informácie o nežiaducich účinkoch a liečebnom režime. Pacientky vo fertilnom veku by mali byť poučené, aby počas liečby a 7 mesiacov po poslednej dávke používali účinnú antikoncepciu. Ženy, ktoré počas liečby otehotnejú, majú byť poučené o možnosti poškodenia plodu. Pacientky by mali byť tiež poučené, že počas liečby a 7 mesiacov po poslednej dávke nemajú dojsť. Pri výskyte reakcií súvisiacich s podávaním injekcie alebo závratu by sa malo pacientom odporučiť, aby do ústupu príznakov nevedli vozidlo a neobsluhovali stroje [3].

7.3.5 Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

Fixná kombinácia PER+TRA je indikovaná dospelým pacientom. Bezpečnosť a účinnosť lieku Phesgo u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Liek Phesgo nebol skúmaný u pacientov s eBC s hodnotou LVEF \leq 55 %. U pacientov vo veku 65 rokov a starších nie je potrebná žiadna úprava dávky, ale existuje u nich vyššie riziko hnačky. U pacientov so závažnou poruchou obličiek sú dostupné obmedzené farmakokinetické údaje, preto pre nich nie sú dostupné odporúčania na dávkovanie. Vyššie riziko srdcovej toxicity je pozorované pri pacientoch užívajúcich chemoterapeutické režimy obsahujúce antracyklíny. Liek je kontraindikovaný pri známej precitlivenosti na PER, TRA alebo ktorúkoľvek z pomocných látok. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas 7 mesiacov po poslednej dávke. Počas gravidity sa liek môže použiť len v prípade, pokiaľ možný prínos pre matku prevyšuje možné riziko pre plod. V prípade otehotnenia počas liečby alebo počas 7 mesiacov po poslednej dávke sa odporúča, aby žena bola pod dohľadom viacerých špecialistov.

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

Autori

Mgr. Daniel Dobrovodský, Ph.D.

Mgr. Viktor Varga, PhD.

Mgr. Filip Tomek

Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

Rola autorov: DD je prvým autorom hodnotenia; VV je druhým autorom hodnotenia; FT poskytol supervíziu pre medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); LŠ poskytol supervíziu pre ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci: MUDr. Bela Mriňáková, PhD., MPH, MHA

Pacientske organizácie: OZ Amazonky

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Dobrovodský D., Varga V., Tomek F., Šeliga L.: Liečivá pertuzumab a trastuzumab (Phesgo) v kombinácii s chemoterapiou na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s včasným HER2+ karcinómom prsníka s vysokým rizikom recidívy. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L148; 2025; 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 s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo 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 Appendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. 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 EUnetHTA (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] American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2017.
- [2] ESMO; Karcinóm prsníka – ESMO príručka pre pacientov; Dostupné na: www.noisk.sk/files/2019/2019-06-25-23_53_esmo_pg_breast_rgb_slovak_web.pdf. Použitie dňa: 13.01.2025.
- [3] Držiteľ registrácie. Farmako-ekonomický rozbor lieku Phesgo a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 35851 a 35850 – typ ZM – Phesgo (pertuzumab+trastuzumab). Dostupné 10.12.2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35850> a <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35851>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [4] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210.
- [5] Tomek F., Colotková K., Palenčár M., Šeliga L., Kozák D.: Liečivo sacituzumab govitekan (Trodely) 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.
- [6] Colotkova K., Doanova V., Kozak D., Palencar M; Liečivo tukatinib (Tukysa) v kombinácii s trastuzumabom a kapecitabínom na liečbu HER2+ karcinómu prsníka, Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 05, 2024, Bratislava: NIHO.
- [7] Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;5(3):412-24. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.412.
- [8] Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, Huntsman D, Olivotto IA, Nielsen TO, Gelmon K. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5697-704. doi: 10.1200/JCO.2007.15.8659.
- [9] Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*. 2009 Apr;14(4):320-68. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0230. Epub 2009 Apr 3. PMID: 19346299.
- [10] Palencar M., Stanak M.: Sumár hodnotení zahraničných HTA agentúr liečiv pertuzumab a trastuzumab (Phesgo) pre pacientov s HER2+ karcinómom prsníka. Podklad pre kategorizačnú komisiu, 2022, Bratislava, NIHO.
- [11] Doanova, V.; Kozak, D.; Palencar, M.: Liečivo trastuzumab deruxtekan (Enhertu) na liečbu pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým HER2-pozitívnym karcinómom prsníka, ktorí podstúpili jeden alebo viac anti-HER2 režimov. Hodnotenie číslo 31; 2023; Bratislava: NIHO.
- [12] Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast Cancer-Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers (Basel)*. 2022 May 23;14(10):2569. doi: 10.3390/cancers14102569.
- [13] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987 Jan 9;235(4785):177-82. doi: 10.1126/science.3798106.
- [14] Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3271-7. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9820.
- [15] Strasser-Weippl K, Horick N, Smith IE, O'Shaughnessy J, Ejlersen B, Boyle F, Buzdar AU, Fumoleau P, Gradishar W, Martin M, Moy B, Piccart-Gebhart M, Pritchard KI, Lindquist D, Rappold E, Finkelstein DM, Goss PE. Long-term hazard of recurrence in HER2+ breast cancer patients untreated with anti-HER2 therapy. *Breast Cancer Res*. 2015 Apr 16;17(1):56. doi: 10.1186/s13058-015-0568-1.
- [16] Brown M, Tsodikov A, Bauer KR, Parise CA, Caggiano V. The role of human epidermal growth factor receptor 2 in the survival of women with estrogen and progesterone receptor-negative, invasive breast cancer: the California Cancer Registry, 1999-2004. *Cancer*. 2008 Feb 15;112(4):737-47. doi: 10.1002/cncr.23243.
- [17] Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakhit R, Cardoso F, Peintinger F, Hanrahan EO, Sahin A, Guray M, Larsimont D, Feoli F, Stranzl H, Buchholz TA, Valero V, Theriault R, Piccart-Gebhart M, Ravdin PM, Berry DA, Hortobagyi GN. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5700-6. doi: 10.1200/JCO.2009.23.2025.
- [18] Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989 Jan 1;63(1):181-7. doi: 10.1002/1097-0142(19890101)63:1<181::aid-cncr2820630129>3.0.co;2-h.

- [19] Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2004;9(6):606-16. doi: 10.1634/theoncologist.9-6-606.
- [20] Boster B, Patel NK, Kaushik J. Breast Cancer. In: DiPiro JT, Yee GC, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod VL, Posey L. eds. *DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 12th Edition*. McGraw Hill; 2023. Accessed January 15, 2025. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3097§ionid=268554691>
- [21] Polak P., Dugas J.: Hodnotiaca zpráva – odborné stanovisko (na účely kategorizácie liekov) k návrhu číslo (222833, 22832) Phesgo 600 mg/600 mg; 1200mg/600 mg injekčný roztok. 2022. Odborná pracovná skupina pre farmakoekonomiku.
- [22] Sobin, L H, et al. TNM Classification of Malignant Tumours. 7. Chichester : Wiley-Blackwell, 2009. 978-1-4443-3241-4.
- [23] Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, Cardoso MJ, Carey LA, Dawood S, Del Mastro L, Denkert C, Fallenberg EM, Francis PA, Gamal-Eldin H, Gelmon K, Geyer CE, Gnant M, Guarneri V, Gupta S, Kim SB, Krug D, Martin M, Meattini I, Morrow M, Janni W, Paluch-Shimon S, Partridge A, Poortmans P, Puztai L, Regan MM, Sparano J, Spanic T, Swain S, Tjulandin S, Toi M, Trapani D, Tutt A, Xu B, Curigliano G, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024 Feb;35(2):159-182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016.
- [24] WHO; WHO Classification of Tumours Online. <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>. Použité dňa: 15.01.2025.
- [25] MZ SR; Schválené nové a inovované štandardné klinické postupy v zdravotníctve. Dostupné na: <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>. Použité dňa 15.01.2025.
- [26] Ditsch N, Untch M, Thill M, Müller V, Janni W, Albert US, Bauerfeind I, Blohmer J, Budach W, Dall P, Diel I, Fasching PA, Fehm T, Friedrich M, Gerber B, Hanf V, Harbeck N, Huober J, Jackisch C, Kolberg-Liedtke C, Kreipe HH, Krug D, Kühn T, Kümmel S, Loibl S, Lüftner D, Lux MP, Maass N, Möbus V, Müller-Schimpfle M, Mundhenke C, Nitz U, Rhiem K, Rody A, Schmidt M, Schneeweiss A, Schütz F, Sinn HP, Solbach C, Solomayer EF, Stickeler E, Thomssen C, Wenz F, Witzel I, Wöckel A. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)*. 2019 Aug;14(4):224-245. doi: 10.1159/000501000.
- [27] Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, Colleoni M, Denkert C, Piccart-Gebhart M, Regan M, Senn HJ, Winer EP, Thurlimann B; Members of the St. Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019 Oct 1;30(10):1541-1557. doi: 10.1093/annonc/mdz235.
- [28] Dančíková T.: Karcinóm prsníka a kvalita života ženy. *Paliat. med. liec. boles.*, 2012, 5(2): 54–56.
- [29] Kuchar J., Šupčíková N.: Zdravotná starostlivosť u pacientov s včasným HER2+ karcinómom prsníka na Slovensku. Súhrnná správa z konzultácie s odborníkmi. 2024. Evidensa.
- [30] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Phesgo. Dostupné na <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/phesgo>. Použité dňa: 16.01.2025.
- [31] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Epirubicin Accord 2 mg/ml. Dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=20076. Použité dňa: 17.01.2025.
- [32] Piroš M., Tomek F., Grajcarov 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.
- [33] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Endoxan (obalené tablety). Dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=44172. Použité dňa: 17.01.2025.
- [34] Varga V, Kozak D, Palencar M: Liek Polivy v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (R-CHP) na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (DLBCL). Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 27; 2023; Bratislava: NIHO.
- [35] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Doxorubicin Sandoz 2 mg/ml. Dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=12663. Použité dňa: 17.01.2025.
- [36] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Paclitaxel Accord 6 mg/ml. Dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=20362. Použité dňa: 17.01.2025.
- [37] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Docetaxel Sandoz 10 mg/ml. Dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=07205. Použité dňa: 17.01.2025.

- [38] ŠÚKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Carboplatin Kabi 10 mg/ml. Dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=0070A. Použité dňa: 17.01.2025.
- [39] EMA, Phesgo. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/phesgo#authorisation-details>. Použité dňa 16.01.2025.
- [40] Orphanet. https://www.orpha.net/en/drug/trade_substance. Použité dňa: 16.01.2025.
- [41] MZ SR. Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov. Detail konania o návrhu. ID návrhu 22832. Dostupné na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/ObjectionRequestDetails/1049>. Použité dňa: 16.01.2025.
- [42] MZ SR. Kategorizácia liekov a úradné určenie cien liekov. Detail konania o námietke. ID konania K 631. Dostupné na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/ObjectionRequestDetails/1049/>. Použité dňa: 16.01.2025.
- [43] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie, Zoznam zverejnený 7.11.2024. Dostupné na: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>. Použité dňa 16.01.2025.
- [44] Union; Úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov, Registrované lieky hradené nad rámec kategorizácie od 25.09.2024. Dostupné na: <https://www.union.sk/uhrada-registrovanych-nekategorizovanych-liekov/>. Použité dňa 16.01.2025.
- [45] Dôvera; Predchádzajúci súhlas. Dostupné na: <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>. Použité dňa 16.01.2025.
- [46] NICE; Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer Technology appraisal guidance (TA569). Published: 20 March 2019.
- [47] SÚKL; Státní ústav pro kontrolu léčiv – Přehled léčiv (Phesgo 1200MG/600MG INJ SOL 1X15ML). Kód SÚKL: 0250270. Dostupné na: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0250270. Použité dňa: 16.01.2025.
- [48] SÚKL; Státní ústav pro kontrolu léčiv – Přehled léčiv (Phesgo 600MG/600MG INJ SOL 1X10ML). Kód SÚKL: 0250271. Dostupné na: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0250271. Použité dňa: 16.01.2025.
- [49] SÚKL; Rozhodnutí o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku PHESGO. Správní řízení sp. zn. SUKLS78330/2022. Dostupné na: https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&idspis=602109106. Použité dňa: 16.01.2025.
- [50] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.12.2024 – 31.12.2024 . Dostupné na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202412>. Použité dňa: 16.01.2025.
- [51] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.2.2025 – 28.2.2025 . Dostupné na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202502>. Použité dňa: 16.01.2025.
- [52] EMA, Súhrn charakteristických vlastností lieku Herceptin. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin>. Použité dňa: 20.01.2025.
- [53] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy a pohlavia poistenca, rok 2023. Dostupné na: 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. Použité dňa: 20.01.2025.
- [54] MZ SR; Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR k vyhláške č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku; Dostupné na: https://health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomickeho-rozboru-lieku.docx. Použité dňa: 28.01.2025.
- [55] Hoffmann-La Roche; A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Trastuzumab as Adjuvant Therapy in Participants With Human Epidermal Growth Receptor 2 (HER2)-Positive Primary Breast Cancer (APHINITY). Dostupné na: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01358877>. Použité dňa: 23.01.2025.
- [56] von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Levy C, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643. Epub 2017 Jun 5. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):702. doi: 10.1056/NEJMx170011.
- [57] Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, Restuccia E, Jerusalem G, Dent S, Reaby L, Bonnefoi H, Krop I, Liu TW, Pieńkowski T, Toi M, Wilcken N, Andersson M, Im YH, Tseng LM, Lueck HJ, Colleoni M, Monturus E, Sicoe M, Guillaume S, Bines J, Gelber RD, Viale G, Thomssen C; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2021 May 1;39(13):1448-1457. doi: 10.1200/JCO.20.01204.

- [58] Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, Parlier D, Winer E, Bergh J, Gelber RD, Restuccia E, Im YH, Huang CS, Dalenc F, Calvo I, Procter M, Caballero C, Clark E, Raimbault A, McConnell R, Monturus E, de Azambuja E, Gomez HL, Bliss J, Viale G, Bines J, Piccart M; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: Third Interim Overall Survival Analysis With Efficacy Update. *J Clin Oncol*. 2024 Nov;42(31):3643-3651. doi: 10.1200/JCO.23.02505.
- [59] Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, De Laurentiis M, Pierga JY, Jung KH, Schem C, Hoge A, Badovinac Crnjec T, Heeson S, Shivhare M, Kirschbrown WP, Restuccia E, Jackisch C; FeDeriCa study group. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021 Jan;22(1):85-97. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30536-2. Epub 2020 Dec 21. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):e42. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00010-3.
- [60] O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, Cvetanovic A, Wilks S, Ribeiro L, Burotto M, Klingbiel D, Messeri D, Alexandrou A, Trask P, Fredriksson J, Machackova Z, Stamatovic L; PHranceSCa study group. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study. *Eur J Cancer*. 2021 Jul;152:223-232. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.047.
- [61] F. Hoffmann-La Roche Ltd.; Protocol for: A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer. Dostupné na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1703643>. Použité dňa: 29.01.2025.
- [62] Bines J, Clark E, Barton C, Restuccia E, Procter M, Sonnenblick A, Fumagalli D, Parlier D, Arahmani A, Baselga J, Viale G, Reaby LL, Frank E, Gelber RD, Piccart M, Jackisch C, Petersen JA. Patient-reported function, health-related quality of life, and symptoms in APHINITY: pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive early breast cancer. *Br J Cancer*. 2021 Jul;125(1):38-47. doi: 10.1038/s41416-021-01323-y.
- [63] F. Hoffmann-La Roche Ltd.; Protocol for: A phase III, randomized, multicenter, open-label, two-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of subcutaneous administration of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab in combination with chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03493854#more-information>. Použité dňa: 30.01.2025.
- [64] NICE; Single Technology Appraisal, Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer [ID1192] Committee Papers, 2018. Dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta569/evidence>. Použité dňa: 31.01.2025.
- [65] Helsinki University Central Hospital; Adjuvant Trastuzumab, Pertuzumab Plus Docetaxel in the Treatment of Early HER2-positive Breast Cancer (BOLD-1). Dostupné na: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02625441>. Použité dňa: 30.01.2025.
- [66] Hoffmann-La Roche; A Study of Trastuzumab Emtansine Versus Capecitabine + Lapatinib in Participants With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (EMILIA). Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00829166>. Použité dňa: 07.04.2025.
- [67] Genentech, Inc.; A Study to Evaluate Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel in Previously Untreated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (CLEOPATRA). Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00567190>. Použité dňa: 07.04.2025.
- [68] Daiichi Sankyo; DS-8201a Versus T-DM1 for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03]. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03529110>. Použité dňa: 07.04.2025.
- [69] Hamilton SN, Tyldesley S, Li D, Olson R, McBride M. Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Apr 1;91(5):977-85. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.051.
- [70] Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006 Sep 18;95(6):683-90. doi: 10.1038/sj.bjc.6603326.
- [71] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.
- [72] Odhad incidencie zhubných nádorov (podľa NCZI). Národný onkologický register Slovenskej republiky. Dostupné na: [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22M%22,%22Z%22\],%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:\[%227%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22M%22,%22Z%22],%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:[%227%22]}). Použité dňa: 11.04.2025.
- [73] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):1139-1150. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00288-6.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup klinického odborníka

Liečivá pertuzumab a trastuzumab v kombinácii s chemoterapiou na adjuvantnú liečbu včasného HER2-pozitívneho karcinómu prsníka u pacientov s vysokým rizikom recidívy

<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 www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	MUDr. Bela Mriňáková, PhD., MPH, MHA
Názov organizácie	Onkologický ústav sv. Alžbety, Heydukova 10, 812 50 Bratislava
Pracovná pozícia	klinický onkológ
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou	1. Relevantnými ukazovateľmi v adjuvantnej liečbe Ca prsníka sú prežívanie bez invazívneho relapsu, prežívanie bez vzdialeného relapsu a celkové prežívanie pacientov. 2. V adjuvantnej liečbe akýkoľvek rozdiel v prežívaní bez relapsu ochorenia nad 3% sa dá považovať za vysoko klinicky významný prínos. V prípade dobre tolerovanej biologickej liečby je klinickým prínosom aj nižší ale štatisticky signifikantný pokles relapsov ochorenia, v prípade metastatického relapsu je nutná už

<p>predmetného ochorenia na Slovensku?</p> <p>4. Ako by ste definovali včasný karcinóm prsníka?</p> <p>5. Aké chemoterapeutické režimy predpokladáte, že môžu byť používané spolu s hodnoteným liečivom?</p> <p>6. Považujete nasledovné chemoterapeutické režimy (a – i) za zameniteľné? Ak nie, ktoré režimy majú inú účinnosť?</p> <p>a. 5-fluóouracil + epirubicín + cyklofosamid nasledované docetaxelom</p> <p>b. 5-fluóouracil + doxorubicín + cyklofosamid nasledované docetaxelom</p> <p>c. epirubicín + cyklofosamid nasledované docetaxelom</p> <p>d. doxorubicín + cyklofosamid nasledované docetaxelom</p> <p>e. epirubicín + cyklofosamid nasledované paklitaxelom</p> <p>f. doxorubicín + cyklofosamid nasledované paklitaxelom</p> <p>g. Karboplatina + docetaxel</p> <p>h. Docetaxel</p> <p>i. Paklitaxel</p>	<p>celoživotná liečba, ktorá je pri HER2 pozitívnych nádoroch nákladná.</p> <p>3. Áno vidím klinický prínos pre hodnotené liečivo. Aktuálne sa pri HER2 pozitívnom nádore prsníka najmä ak ide o väčší tumor, alebo je prítomné postihnutie lymfatických uzlín preferuje neoadjuvantná chemoterapia a podanie plesgo v neoadjuvantnej intencii. U pacientok to klinicky niekedy vyzerá na nižšie štádium a vyššie štádium sa potvrdí až po operácií, práve tieto rizikové pacientky by mohli významne profitovať vlastne z rovnakej terapie ale v adjuvantnej intencii.</p> <p>4. Ako včasný karcinóm prsníka hodnotím nádor, ktorý je operovateľný aj bez neoadjuvantnej liečby, je to primárny nádor, ktorý nie je inflamatórny, resp. nemá prerastanie do hrudnej steny a kožného krytu a má maximálne N1 lymfadenopatiu. Keď je nádor väčší ako 5cm hodnotíme ho ako lokálne pokročilý aj pri N1 lymfadenopatii.</p> <p>5. Sekvencia antracyklín + CFA (režimy AC/EC), následne taxán+ hodnotené liečivo, alebo taxán + karboplatina + hodnotené liečivo.</p> <p>6. epirubicín + cyklofosamid nasledované docetaxelom doxorubicín + cyklofosamid nasledované docetaxelom epirubicín + cyklofosamid nasledované paklitaxelom doxorubicín + cyklofosamid nasledované paklitaxelom Karboplatina + docetaxel Docetaxel Paklitaxel</p>
<p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p> <p>3. Ako by ste definovali pacienta s vysokým rizikom recidívy?</p>	<p>1. Maximálne 150 pacientok, predpokladám však aj menej, keďže u niektorých pacientok, ktoré by boli kandidátky na operáciu s následnou adjuvantnou liečbou sa bude preferovať neoadjuvantné podanie.</p> <p>2. Nie</p> <p>3. Prítomnosť rizikových faktorov: veľkosť primárneho tumoru, postihnutie lymfatických uzlín, vysoký grade, symptomatické ochorenie, lymfovaskulárna propagácia, vysoká proliferácia, negativita hormonálnych receptorov, nízky vek pacientky.</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>V diagnóze karcinómu prsníka si neuvedomujem žiadne takéto indikácie. Ako klinický onkológ podávam liečbu prísne v súlade s SPC</p>
<p>A0025, A0024, B0001</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>1. Veľká časť prípadov zachytená počas skríningu a preventívnych vyšetrení, zvyšok na základe klinických prejavov ochorenia s následnými cieľenými vyšetreniami.</p> <p>2. V rámci adjuvantnej liečby pri nedostupnosti hodnoteného liečiva podáme v kombinácii s vyššie uvedenými chemoterapiami</p>

<p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Aké chemoterapeutické režimy sa v súčasnosti používajú v adjuvantnej liečbe včasného HER2-pozitívneho karcinómu prsníku?</p> <p>4. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>5. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>trastuzumab i.v., resp s.c., alebo kombináciu trastuzumab i.v./s.c. plus pertuzumab i.v.</p> <p>3. Uvedené v úseku B0002- 6, pri T1N0 ochorení možná kombinácia paklitaxel + trastuzumab avšak nie je v tomto prípade komparátorom, vzhľadom na to, že ide o iné štádium. Pacientky predliečené neoadjuvantnou liečbou pokračujú v biologickej liečbe trastuzumab+pertuzumab v prípade dosiahnutia pCR a trastuzumab emtanzínom pri nedosiahnutí pCR- tiež nejde o komparatívne režimy, keďže tieto pacientky absolvovali neoadjuvantnú liečbu.</p> <p>4. Postupujeme na základe medzinárodných odporúčaní v súlade s výsledkami klinického výskumu a SPC. Odporúčaný manažment napríklad na strane 57: https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-webapp/toc/index.php?subjectAreaID=8&loadPdf=1</p> <p>5. Nasledujúca línia je v tomto prípade relaps a liečba metastatického ochorenia, v závislosti od bezrelapsového obdobia možnosť chemoterapia a trastuzumab+ pertuzumab, alebo trastuzumab deruxtecan, v prípade kontraindikácie trastuzumab emtanzín.</p>
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Liečbu indikuje klinický onkológ, podanie v ambulantnom režime v 21 dňovom intervale, začína sa s chemoterapiou, následne pokračovanie sólo liečiva s.c., zvyčajne dobrá tolerancia liečby. V prípade netolerovania liečby duálnou blokádou prechod na trastuzumab sólo.</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Neuvedomujem si prekážky liečby.</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (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 je plne v súlade s mojím presvedčením. Vzhľadom na deklarované signifikantné výsledky je dostupná v zahraničí, kde je už dlhodobo štandardom.</p>
<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>klinický onkológ</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nevidím v liečbe problémy, v klinickej praxi by sme liečivo privítali • •

Hlavná správa
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Možnosť adjuvantnej biologickej liečby vysokorizikových pacientok s postihnutím LU, ktoré neabsolvovali neoadjuvantnú liečbu. • Noninferiorita oproti i.v. podaniu pertuzumab plus trastuzumab potvrdená skúšaním FeDeriCa • V klinickej praxi by sme preferovali možnosť subkutánnej aplikácie
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>

Následná komunikácia s klinickou odborníčkou

Odborníčku, ktorá poskytla vstup do hodnotenia, sme následne oslovili so žiadosťou zodpovedať nám špecifické dodatočné otázky:

Otázka	Odpoveď odborníčky
<p>Dátum zaslania: 02.04.2025</p> <p>Vo Vašom vstupe ste uviedli, že chemoterapeutické režimy FEC → DOC a FAC → DOC nie sú zameniteľné s nasledujúcimi chemoterapeutickými režimami: EC → DOC, AC → DOC, EC → paklitaxel, AC → paklitaxel, KPt + DOC, DOC, paklitaxel.</p> <p>Považujete režimy obsahujúce 5-fluorouracil za viac účinné? Prípadne v čom spočíva nezameniteľnosť týchto režimov s ostatnými?</p>	<p>Dátum odpovede: 03.04.2025</p> <p>Režimy FAC a FEC. nasledované taxánom považujem za nevhodné a nemali by predstavovať viac ako 2% používaných režimov v klinickej praxi- sú uvedené preto, že išlo o historické režimy, ktoré sú uvádzané v starších klinických skúšaniach a chcela som práve zdôrazniť, že tieto režimy už nie sú odporúčané a nie sú vhodným komparátorom.</p>
<p>Myslíte si, že existuje skupina pacientov, ktorí sú v adjuvantnej liečbe vhodní na HER2-cielenú liečbu, ale nie sú vhodní na dvojitú blokádu HER2?</p>	<p>Takáto podskupina pacientov- ktorí by z pohľadu tolerancie nezvládali liečbu duálnou blokádu, ale zvládali liečbu len trastuzumabom je minimálna a považujem ju za zanedbateľnú.</p>
<p>Predpokladáte, že v prípade kategorizácie lieku Phesgo v predmetnej indikácii (adjuvantná liečba HER2+ včasného karcinómu prsníka v kombinácii s chemoterapiou) by na liečbu týmto liekom mohli prejsť pacienti, ktorí by v danom čase boli na liečbe trastuzumabom v kombinácii s chemoterapiou?</p>	<p>V prípade splnenia indikačných kritérií liečby by bolo vhodné, aby pacienti mohli mať vymenený trastuzumab za phesgo. Časť pacientov môže už vo výnimkovom režime dostávať trastuzumab a i.v. pertuzumab-perjeta.</p>

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

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

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup patientskej organizácie

Liečivá pertuzumab a trastuzumab v kombinácii s chemoterapiou na adjuvantnú liečbu včasného HER2- pozitívneho karcinómu prsníka

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.

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 *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.

O Vás

Vaše meno	MVDr. Markéta Derdáková, PhD
Názov organizácie	OZ Amazonky
Pracovná pozícia	Členka predsedníctva OZ Amazonky, zodpovedná za patientskú advokáciu, vzdelávanie, odbornú informovanosť členiek organizácie formou „evidence based“ medicíny a najnovších vedeckých poznatkov
Krátky opis organizácie	Občianske združenie na pomoc pacientkam s onkologickým ochorením prsníka. OZ Amazonky organizuje činnosť členiek občianskeho združenia, zabezpečuje prene 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. Sme členmi Európskeho združenia pre pacientky s karcinómom prsníka Europa Donna.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Skúsenosti a informácie od pacientiek s HER2 pozitívnym karcinómom prsníka z nášho združenia, ktorým bol liek Phesgo indikovaný onkológom, štúdiom odborných článkov najnovších výskumov ohľadom inovatívnych liečiv pre HER 2 pozitívny 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).

Život s ochorením

A0005, A0004, H0200 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?	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.
--	--

	<p>Väčšina pacientiek udáva dlhodobú únavu, v závislosti od stavu ochorenia, ale aj typu liečby sú niektoré dlhodobu PN, na invalidnom dôchodku, iné pracujú na skrátenej úväzok, časť pacientiek ostalo vykonávať pracovné aktivity ako pred ochorením, aj keď sa u nich prejavuje výrazná únavu, práca a normálne fungovanie v bežnom živote pre nich predstavuje určitú formu odpútania sa od ochorenia. Uvádzame konkrétne prípady vybraných 3 pacientok, ktoré dostávajú liek Phesgo.</p> <p>Pacientka Iveta posudzované liečivo berie na liečbu denovo diagnostikovaného metastatického HER2 pozitívneho karcinómu prsníka. Pred liečbou nemala žiadne príznaky, sama si našla hrčku. Počas liečby je viac unavená a má vedľajšie účinky, ako je hnačka, bolesť brucha, suchosť slizníc, bolesť v oblasti prsníka, na hrudi, ekzém. Po aplikácii injekcie do stehna pociťuje bolesť jeden až dva dni. Inak sa cíti dobre.</p> <p>Pacientka Oľga berie liek Phesgo ako adjuvantnú liečbu. Jej život sa zmenil a nedokáže vykonávať všetky predošlé aktivity, ktoré vykonávala. Dokáže sa však o seba v plnej miere postarať. Žiadneho odborníka doteraz nevyhľadala, informácie získava na poradni nášho OZ.</p> <p>Pacientka Katarína berie liek tiež ako adjuvantnú liečbu. Život s ochorením sa sa v porovnaní so životom bez ochorenia zmenil, viac oddychuje a prešla z plného pracovného úväzku na 6 hodinový pracovný čas, manžel viac zabezpečuje logistiku detí. Nebolo potrebné vyhľadať pomoc odborníka. Všetky tri pacientky získavajú podporu aj na poradni nášho OZ.</p>
<p>H0002 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 skrátol pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>Pacientkam väčšinou pri starostlivosti pomáhajú príbuzní, väčšinou počas liečby, keď pacientky nedokážu zvládať bežné aktivity (varenie, nakupovanie, umývanie, vychádzky z domu, atď). Takýto opatrovatelia často si znižujú pracovné úväzky. Sú to partneri, deti, rodičia, alebo iní rodinní príslušníci. Pacientke Ivete pomoc zabezpečuje syn, ktorý je študent, väčšinou pár dní po aplikácii liečby, keď je unavená, alebo má žalúdočné problémy. Tieto ťažkosti trvajú len pár dní. Chodí na nákupy, alebo ju sprevádza k lekárovi, na úrady. Cestovania na vyšetrenia do Bratislavy sú pre ňu často náročné, odvoz jej zabezpečuje syn. Inak je sebestačná, nepotrebuje pomoc pri obliekaní, jedení a ani iných činnostiach. Pomáha jej len syn, nakoľko žije len s ním, je samoživiteľka. V čase jej diagnostikovania mal necelých 17 rokov. Počas obdobia prvých vyšetrení chodil s ňou k lekárom, ako aj na prvotné podania chemoterapie Ich vzájomný vzťah sa veľmi nezmenil. Museli sa však sami vysporiadať s novou situáciou. Na začiatku mal syn problém prijať, že ochorela, bál sa, čo bude ďalej. Nemal sa s kým o tom porozprávať, často nevedel, ako jej má pomôcť. Chýbali jej informácie, čo sa dá robiť, aké sú možnosti liečby, na koho sa môžu obrátiť pre prípadnú pomoc, či už psychologickú, alebo finančnú.</p>
<p>Diagnostika a cesta pacienta</p>	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Gynekologické vyšetrenie, UZV prsníka, biopsia prsníka, mamografické vyšetrenie, CT a MRI vyšetrenie. Dĺžka od nájdenia hrčky, prípadne podozrivého nálezku počas preventívneho skríningu po stanovenie diagnózy trvá od jedného (v prípade pacientky Kataríny) až niekoľkých týždňov po jeden mesiac, niekedy aj dlhšie napríklad v ojedinelých prípadoch aj rok v závislosti od regiónu, prípadne zdravotníckeho zariadenia, či menežmentu medzi lekárom primárnej starostlivosti (gynekológ) a konkrétnym onkologickým centrom, či špecializovaným oddelením v nemocnici. U pacientky Ivety trvalo stanovenie diagnózy jeden mesiac.</p>

<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<p>Cesta pacienta sa líši v závislosti od štádia ochorenia, biologických vlastností tumoru ako aj zdravotníckeho zariadenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vo všeobecnosti špecialisti diagnostikujú ochorenie-radiológ, patológ, mamológ, klinický onkológ, 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 mesiace po á 1 rok a aj viac. Nami dotazované pacientky chodia pravidelne pred liečbou na odbery krvi, aplikáciu liečby a v závislosti od štádia ochorenia niektoré chodia raz za tri mesiace na kontrolné CT, po určitom počte aplikácii ieku Phesgo. K ďalším vyšetreniam patri echo, UZV a mri prsníkov a keď sú pacientky aj na hormonálnej liečbe, tak k vyšetreniam pribúda aj denzitometria kostí. 2. Je veľmi široké portfólio liekov na liečbu HER2 pozitívnych nádorov, väčšinou je to chemoterapia spolu s anti-HER2 liečbou (herceptin, perjeta, phesgo kadcyla, enhertu). Nami dotazované pacientky užívali/jú chemoterapiu a Phesgo spolu s ďalšími liekmi na podporu krvotvorby, prípadne zmiernenie vedľajších účinkov liečby. 3. Všetky nami dotazované pacientky tolerujú liečbu dobre. Injekcia je mierne bolestivá, ale po podaní nie sú žiadne problémy. Vedľajšie účinky – mierna únava, hnačka, krvácanie slizníc nosa, bolesť na hrudi a v oblasti prsníka, bolesť stehna / nohy po aplikácii, mierny opuch - max. dva dni, niekedy nechutenstvo, žalúdočné problémy, únava.
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Nami dotazované pacientky majú prístup k liečivu.</p>
<p>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</p>	
<p>H0100 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>Pacientky sú s liečivom spokojné, vnímajú ho ako významnú súčasť ich liečby, keďže napríklad pacientka Katarína na samotnú chemoterapiu nereagovala a zmenšenie nádoru prišlo až po podaní Phesga. Pacientka Iveta je tiež veľmi spokojná s týmto liekom a verí, že bude aj naďalej dostupný pre všetky pacientky, ktoré ho potrebujú</p> <p>Liek sa jednoducho a rýchlo aplikuje a nie sú s ním spojené veľmi výrazné a nepríjemné vedľajšie účinky. Navyše odpadá podanie infúzie ako je to pri podaní Herceptinu a Perjety. Výhodou je injekčné podanie pod kožu, ktoré významne skracaje dĺžku podania a čas strávený v zdravotníckom zariadení.</p>
<p>D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient</i></p>	<p>Pacientkam liečivo poisťovňa schválila, v prípade metastatickej pacientky Ivety jej liečivo schvaľuje poisťovňa, na základe výsledkov CT, vždy po aplikácii 5 dávok lieku.</p>

<p>nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</p>	
<p>C0005 , F0005 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>Niektorí onkológovia informovali pacientky o možných rizikách poškodenia srdca ako známkov toxicity liečiva.</p>
<p>H0203 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>Na druhej strane ďalšej pacientke onkológ nepodal informácie týkajúce sa vedľajších účinkov, liečebného režimu a potrebné informácie pacientka získala zo zahraničných zdrojov .</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	
<p>Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva</p>	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>U žiadnej z dotazovaných pacientok nemalo liečivo veľmi výrazný vplyv na schopnosť pracovať. Pacientka Iveta je SZČO a dokáže popri liečbe pracovať. V prvých dňoch po podaní liečiva pociťuje únavu a mierny diskomfort, dlhšiu dobu ekzém, ale nie je to prekážka v práci, ani pri vykonávaní každodenných činností. Pacientka Katarína nemá žiadne obmedzenie v práci a ďalšie pacientky sú už na dôchodku.</p>
<p>D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplyva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>Toto liečivo umožňuje pacientkám vykonávať každodenné aktivity podobne, ako zdravému človeku, čo je veľkým prínosom.</p>
<p>F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?</p>	<p>Tým, že užívanie tohto lieku nemá vplyv na pracovný, súkromný život, má aj prínos pre príbuzných a rodinu, keďže pacienti nevyžadujú žiadnu špeciálnu starostlivosť.</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu</p>	<p>V spojitosti s týmto liečivom žiadne.</p>

<p>napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.</p>	
<p>Hlavná správa</p>	
<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"> • Liek je mimoriadne efektívny pre HER2 pozitívne pacientky a výrazne zlepšuje ich prognózy. • Má minimálne vedľajšie účinky. • Krátka doba aplikácie, pacient v podstate hneď odchádza domov. • Injekcia sa vpichuje iba do stehna pod kožu, čiže nie do žíl, tým pádom sa neoslabujú žily a je to v podstate bezbolestná procedúra. • Liek by mal byť dostupný pre všetky pacientky, ktoré spĺňajú jeho indikáciu a nielen na výnimku. 	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

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 lieku Phesgo v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 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.

Žiadosť o súčinnosť č. 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 02.04.2025	Dátum odpovede: 09.04.2025	
Objasnenie dôvodu použitia váženého zastúpenia chemoterapeutických režimov vo farmako-ekonomickom (FE) modeli, konkrétne prečo medzi použitými režimami chýbajú režimy docetaxel a paklitaxel obsiahnuté v prieskume predloženom DR o využívaní zdravotnej starostlivosti na Slovensku v predmetnej indikácii. Zároveň Vás žiadame o objasnenie metodiky, ktorou boli údaje prevážené.	DR uviedol, že pri zbere údajov o zastúpení liečebných alternatív neprihliadal na štruktúru globálneho farmako-ekonomického modelu. Pri adaptácii modelu na Slovensku DR aplikoval zjednodušujúce predpoklady o zložení chemoterapie, keďže globálny model neumožňoval zahrnúť niektoré režimy používané v slovenskej praxi (samotný docetaxel, samotný paklitaxel). DR uviedol, že toto zjednodušenie má zanedbateľný vplyv na výsledok.	Odpoveď akceptujeme.
Objasnenie významu a zdroja hodnoty „■“, použitej pri výpočte mesačnej pravdepodobnosti úmrtia v stave iDFS vo FE modeli na hárku iDFS Events v bunkách M54 a N54.	DR uviedol, že použitý údaj zodpovedá obdobiu sledovania v mesiacoch zo staršieho termínu DCO. Aktuálna hodnota tohto údaju je podľa DR 100,8 mesiacov.	Odpoveď akceptujeme.
Odôvodnenie výberu chemoterapeutických režimov v stavoch následnej liečby vo FE modeli.	DR uviedol, že voľba chemoterapie v týchto stavoch predstavuje zjednodušujúci predpoklad, aby sa zabránilo prílišnej komplexnosti modelovania a v prípade docetaxelu vychádza z SPC lieku Phesgo a trastuzumabu. DR uviedol, že toto zjednodušenie má zanedbateľný vplyv na výsledok.	Odpoveď akceptujeme.
Objasnenie zdroja údajov o zotrvaní na následnej liečbe v stavoch metastatickej rekurencie použitých vo FE modeli pri výpočte nákladov na liečbu v týchto stavoch.	DR uviedol, že použité údaje boli prevzaté s predchádzajúcich modelov nákladovej efektívnosti pertuzumabu v indikácii mBC alebo v prípade lieku Enhertu vychádzajú z pravdepodobností progresie ochorenia v danej línii liečby. DR uviedol, že tieto údaje slúžia len na informatívne odhadnutie nákladov na danú líniiu liečby a majú zanedbateľný vplyv na výsledok.	Odpoveď akceptujeme s neistotou. Nesúhlasíme s DR, že tieto údaje majú zanedbateľný dopad na výsledok.