



Liečivo pembrolizumab (Keytruda) na liečbu dospelých pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie
(Číslo žiadosti: 29302; ATC skupina: L01FF02; ŠÚKL kód: 0975C).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 15.12.2023*

Vedúci projektu pre klinickú časť: MUDr. Matej Palenčár

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

Autor: Mgr. Adam Bačík

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo pembrolizumab (Keytruda) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 07.08.2023. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 08.08.2023), t.j. termín 15.12.2023. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Keytruda aktuálne **nie je** v predmetnej indikácii na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Keytruda je v predmetnej indikácii práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Keytruda zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 15.12.2023** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29302>

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

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

Problematika:

Kolorektálny karcinóm (CRC, z angl. colorectal carcinoma) je zhubný nádor hrubého čreva a konečníka, jedno z najčastejších nádorových ochorení v ekonomicky rozvinutých krajinách. Celosvetovo bol v roku 2020 kolorektálny karcinóm tretím najčastejšie diagnostikovým typom rakoviny a 1. v Európe, pričom v počte úmrtí patril karcinóm pľúc celosvetovo na 2 miesto. V Európe sa KRK vyvinie približne u jedného z 20 mužov a približne u jednej z 35 žien.

Nádory nachádzajúce sa do 15 cm od análneho otvoru sa klasifikujú ako rektálne nádory (približne jedna tretina CRC), zatiaľ čo tie vzdialenejšie sa nazývajú nádory hrubého čreva (kolon, približne dve tretiny z CRC) a predstavujú 9 % všetkých typov rakoviny v Európe.

CRC začína malým nádorom v stene čreva, kde môže dochádzať k jeho zúženiu. Postupne metastázuje primárne lymfogénne – do lokálnych lymfatických uzlín, neskôr do vzdialenejších lymfatických uzlín a krvou najčastejšie do pečene a pľúc. Ochorenie v pokročilých štádiách sa môže šíriť po pobrušnici. Karcinóm rekta má tendenciu prerastať do okolitých orgánov ako je vagína, maternica, močovody, močový mechúr i krížová kosť. U žien sa často stretávame s metastázami vo vaječníkoch. Metastatický proces a komplikácie s ním súvisiace môžu byť niekedy odhalené skôr ako samotný CRC.

Pre hodnotenú indikáciu je kľúčový pojem mikrosatelitová nestabilita. Mikrosatelity sú opakujúce sa úseky DNA. V prípade, že je v nádorovom tkanive prítomná nová kratšia alebo dlhšia sekvencia mikrosatelitu, hovorí sa o tzv. mikrosatelitovej nestabilite (MSI, z angl. microsatellite instability). Vzniká v dôsledku poškodenia proteínov, zodpovedných za opravy mutácií v génoch (MMR proteíny, z angl. mismatch repair proteins). Podľa stability mikrosatelitných sekvencií sú nádory klasifikované na nádory s vysokou MSI (MSI-H), nízkou MSI (MSI-L) a mikrosatelitovo stabilné (MSS). Mikrosatelitová nestabilita je podľa publikovaných dát prítomná u 15 % všetkých CRC a 4,5 % metastázujúcich CRC.

Nekuratívne liečivo pembrolizumab (liek Keytruda) je určené pre dospelých pacientov s metastatickým CRC a MSI-H (microsatellite instability-high) alebo dMMR (mismatch repair deficient). EMA schválila použitie lieku Keytruda v krajinách Európskej únie 07/2015 (marketing authorisation). Držiteľ registrácie podal žiadosť o pridanie vyššie popisovanej indikácie do indikačných obmedzení lieku Keytruda v slovenskom kategorizačnom zozname liekov 31.7.2023 pre balenie veľkosti 1x4 ml/100 mg. Balenie obsahuje koncentrát na infúzny roztok.

Cieľ:

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

Výskumné otázky:

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva pembrolizumab (liek Keytruda) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii metastatického kolorektálneho karcinómu dospelých pacientov s MSI-H (microsatellite instability-high) alebo dMMR (mismatch repair deficient) v prvej línii na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo pembrolizumab (liek Keytruda) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva pembrolizumab (liek Keytruda)?

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kolorektálny karcinóm • MKCH-10¹: C18, C19, C20 • MeSH²: Colorectal Neoplasms <p>Populácia podľa EMA³:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s MSI-H (microsatellite instability-high) alebo dMMR (mismatch repair deficient) kolorektálnym karcinómom na liečbu prvej línie metastatického kolorektálneho karcinómu; <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s metastatickým kolorektálnym karcinómom s MSI-H (microsatellite instability-high) alebo dMMR (mismatch repair deficient) v prvej línii liečby po dobu maximálne 24 mesiacov. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (PEM) je humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1) (IgG4/izotyp kapa so stabilizujúcou úpravou sekvencie v Fc regióne). Pembrolizumab má po naviazaní sa na receptor PD-1 blokovat' jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2, čím má zosilňovat' T-bunkové odpovede, vrátane protinádorových odpovedí. • Odporúčaná dávka PEM je 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút. Pembrolizumab sa má podávať do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity (a až do maximálnej dĺžky trvania liečby 24 mesiacov). <p>MeSH: pembrolizumab</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Chemoterapeutický režim mFOLFOX6 (reprezentovaný liečivami oxaliplatina + leukovorin + 5-fluorouracil) + bevacizumab • Chemoterapeutický režim FOLFIRI (reprezentovaný liečivami leukovorin + 5-fluóruracil + irinotekan) + bevacizumab • Chemoterapeutický režim FOLFOXIRI (reprezentovaný liečivami 5-fluorouracil, leukovorin, oxaliplatina a irinotekan) + bevacizumab • Chemoterapeutický režim mFOLFOX6 (viď vyššie) + cetuximab • Chemoterapeutický režim FOLFIRI (viď vyššie) + cetuximab <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov metastatického CRC s MSI-H, alebo dMMR v prvej línii na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: oxaliplatin, leucovorin, 5-fluorouracil, folinic acid, fluorouracil, irinotecan, capecitabine, bevacizumab, cetuximab</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	<p>Klinická účinnosť</p> <p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p>

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

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

³ Európska lieková agentúra (z angl. European medicine agency)

	<ul style="list-style-type: none"> • PFS (progresion-free survival; prežívanie bez progresie) • HRQoL merané cez EORTC QLQ-C30⁴ a EORTC QLQ-PR25⁵. <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálne-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁴ EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; dotazník má 30 otázok).

⁵ EORTC QLQ-PR25 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou prostaty (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Prostate Cancer Module; dotazník má 25 otázok).

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA⁶-ESMO a odporúčania UpToDate
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁷)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁸, IQWiG⁹, CADTH¹⁰, HAS¹¹, ZIN¹²)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁶ [EHA](#) z angl. European Hematology Association.

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

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

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

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

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

¹² [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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