

Liečivá trifluridín a tipiracil (LONSURF) v kombinácii s bevacizumabom na liečbu pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom v 3. línii projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 33884, 33887; ATC skupina: L01BC59; ŠÚKL kód: 9410B, 9412B, 9413B, 9415B).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 05.08.2024*

Autori: Mgr. Alexandra Jančíková, Mgr. Nina Kráľovič, Lucia Grajcarová, M.Sc., MUDr. Matej Palenčár, Daniel Kozák, M.Sc.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivá trifluridín a tipiracil (Lonsurf) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 28.3.2024. V súlade s § 77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 29.3.2024), t.j. termín 5.8.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Lonsurf v predmetnej indikácii **nie je** aktuálne na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Lonsurf v predmetnej indikácii je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Lonsurf zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 05.08.2024** (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/33884> a

<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/33887>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Lonsurf. 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

Rakovina hrubého čreva a konečníka (kolorektálny karcinóm, CRC) je celosvetovo druhou najčastejšou príčinou úmrtí v rámci zhubných nádorových ochorení. Riziko ochorenia stúpa s vekom, väčšina pacientov má v čase stanovenia diagnózy viac ako 60 rokov, ale v posledných rokoch stúpa počet nových prípadov u osôb vo veku menej ako 50 rokov.

CRC najčastejšie začína ako polyp, nerakovinový výrastok, ktorý sa môže vyvinúť na vnútornej stene hrubého čreva alebo konečníka. Nájdenie a odstránenie prekancerózných polypov môže zabrániť rozvoju rakoviny. Ak sa rakovina rozšírila do vzdialených častí tela, hovoríme o metastatickom ochorení. Približne 25 % pacientov je na Slovensku diagnostikovaných v metastatickom štádiu ochorenia. 5-ročná relatívna miera prežitia v tomto neskorom štádiu je 11 %. Niekedy je možné chirurgické odstránenie metastáz, čo výrazne zvyšuje prežívanie pacientov.

Prejavy ochorenia sú spojené skôr s väčšími nádormi alebo pokročilejším ochorením. Najčastejšie prejavy ochorenia sú hnačka, zápcha, pocit nedokonalého vyprázdnenia alebo opakované nútenie na stolicu, pocit plnosti, pobolievanie brucha, plynatosť, prímies krvi v stolici (drobné krvácanie nemusí byť viditeľné). Stuhkovité zúženie stolice je typické pre nádory konečníka. Dlhodobé straty krvi sa potom môžu prejaviť anémiou so sprievodnou únavou, slabosťou, pri výraznej anémii tiež dýchavičnosťou.

Výber liečby závisí od miesta lokalizácie, rozsahu metastatického ochorenia, mutácie určitých génov, statusu ochorenia, funkčnosti orgánov, pridružených ochorení, výkonnostného stavu pacienta a predchádzajúcej liečby.

Držiteľ registrácie požiadal 28.03.2024 o úhradu lieku Lonsurf (liečivá trifluridín a tipiracil) pre balenia tbl flm20x15mg/6,14mg; tbl flm 60x15mg/6,14mg; tbl flm 20x20mg/8,19mg a tbl flm 60x20mg/8,19mg (filmom obalené tablety) v kombinácii s liečivom bevacizumab na liečbu pacientov s metastatickým karcinómom hrubého čreva a konečníka v 3. línii s ďalšími podmienkami, pozri Tabuľka 1. EMA¹ odporučila použitie lieku Lonsurf v predmetnej indikácii 22.6.2023.

Cieľ

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

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiv trifluridín a tipiracil (liek Lonsurf) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s metastatickým kolorektálnym karcinómom na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce udalosti?
2. Spĺňajú liečivá trifluridín a tipiracil (liek Lonsurf) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiv trifluridín a tipiracil (liek Lonsurf)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zhubný nádor hrubého čreva • Zhubný nádor rektosigmoidového spojenia hrubého čreva • Zhubný nádor konečníka • MKCH-10²: C18, C19, C20. <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lonsurf je indikovaný v kombinácii s bevacizumabom na liečbu dospelých pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (CRC) predtým liečených dvoma režimami protinádorovej liečby vrátane chemoterapií na báze fluoropyrimidínu, oxaliplatinu a irinotekánu, anti-VEGF látok a/alebo anti-EGFR látok. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U dospelých pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC) predtým liečených dvoma režimami protinádorovej liečby vrátane chemoterapií na báze fluoropyrimidínu, oxaliplatinu a irinotekánu, anti-VEGF látok a/alebo anti-EGFR látok. Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta ECOG 0 – 1. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ). <p>MeSH³: Colorectal Neoplasms</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Trifluridín/tipiracil (TFD/TPI) + bevacizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trifluridín je antineoplastický nukleozidový analóg založený na tymidíne a tipiracil je inhibítor tymidínfosforylázy (TPáza). TFD narúša funkciu DNA a bráni tak rozmnožovaniu buniek nádoru, čo má zabrániť rastu nádoru. TPI zas bráni rýchlej metabolickej premene TFD, čo má zvýšiť účinok TFD. Odporúčaná dávka je 35 mg/m² povrchu tela, dvakrát denne (celková denná dávka predstavuje 70 mg/m²) 1. až 5. deň a 8. až 12. deň každého 28 dňového cyklu. • Bevacizumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka. Viaže sa na vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF) čím normalizuje cievne zásobovanie nádoru a bráni tvorbe nového cievneho zásobovania nádoru a tak má blokovať rast nádoru. Podáva sa vo forme intravenózneho infúzie a pre kombináciu s trifluridínom je dávkovanie 5 mg/kg telesnej hmotnosti raz za 2 týždne. <p>MeSH: trifluridine tipiracil drug combination, bevacizumab</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Trifluridín/tipiracil monoterapia (TFD/TPI)</p> <p>Kapcitabín</p> <p>Je necytotoxický karbamát fluórpyrimidínu, ktorý účinkuje ako perorálne podávaný prekurzor cytotoxickej funkčnej skupiny 5-fluóruracilu (5-FU). Dochádza tak k poruche syntézy DNA a k inhibícii syntézy RNA a syntézy proteínov. Tým má obmedziť rast a delenie buniek. Keď sa podáva v monoterapii, odporúčaná úvodná dávka je 1 250 mg/m², podávaná dvakrát denne (ráno a večer; t.j. celková denná dávka je 2 500 mg/m²) počas 14 dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby.</p>

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

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

	<p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov metastatického kolorektálneho karcinómu na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: trifluridine tipiracil drug combination, capecitabine</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) • ORR (z angl. overall response rate; celková miera odpovede) – podiel pacientov, u ktorých najlepšou odpoveďou bola úplná alebo čiastočná odpoveď <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p> <p>Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu⁵</p>

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

⁵ Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované 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).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶, SÚKL⁷).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁸, IQWiG⁹, CADTH¹⁰, HAS¹¹, ZIN¹²).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

⁶ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

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

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

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

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

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

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

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:**Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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