

Liečivá trifluridín a tipiracil hydrochlorid (Lonsurf) v kombinácii s bevacizumabom na liečbu pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

33884, 33887

ATC skupina:

L01BC59

ŠÚKL kód:

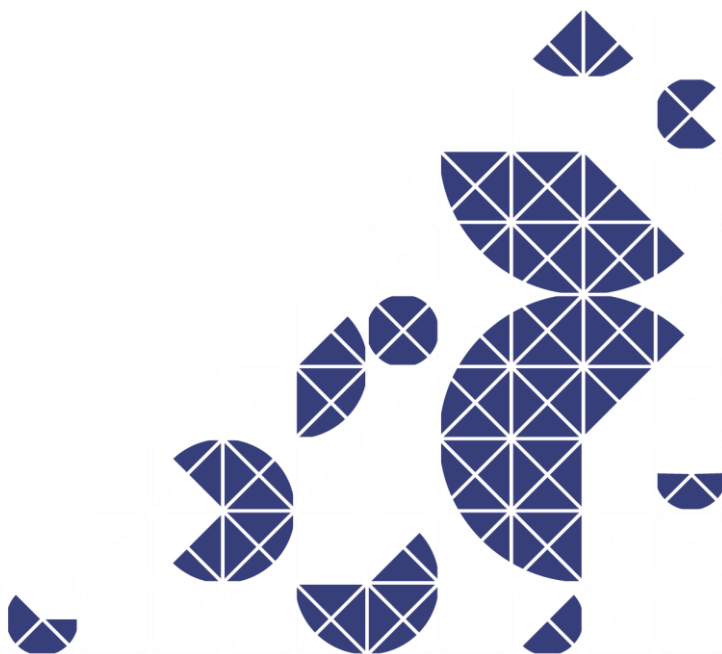
9410B, 9412B, 9413B, 9415B

Publikované dňa:

23.08.2024

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 číslo: 74

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	5
Záver odborného hodnotenia	8
Časový prehľad priebehu hodnotenia	11
1. Predmet hodnotenia	12
1.1. Výskumné otázky	12
1.2. Inklúzne kritériá	12
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)	19
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	23
3.4. Opis intervencie (B0001)	24
3.5. Registrácia technológie (A0020)	25
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	25
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)	26
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [20]	26
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	27
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	29
3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002)	31
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	32
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	32
4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	33
4.3. Výsledky účinnosti	36
4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	41
4.5. Výsledky bezpečnosti	42
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	44
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	47
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti	47
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	48
5.3. Náklady	54
5.4. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	59
5.5. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	61
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	63
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet	63
6.2. Základný scenár predložený DR	63
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	66
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	70
7.1. Etická analýza	70
7.2. Organizačné aspekty	71
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	71
7.4. Právne aspekty	72
8. Zdroje	74
9. Apendix	77
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	77
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	77
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	77
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	77
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	77

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO - Inklúzne kritériá.....	12
Tabuľka 2: Klasifikácia CRC podľa TNM klasifikácie 8. edície.....	19
Tabuľka 3: Percentuálne zastúpenie liečob v liečbe mCRC v 3.línii na Slovensku	28
Tabuľka 4: Percentuálne zastúpenie liečob v liečbe mCRC v 4. následnej línii na Slovensku.....	29
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	33
Tabuľka 6: Demografická a klinická charakteristika pacientov v štúdiu SUNLIGHT	35
Tabuľka 7: Výsledky účinnosti klinickej štúdie SUNLIGHT pre celkové prežívanie	37
Tabuľka 8: Výsledky účinnosti klinickej štúdie SUNLIGHT pre prežívanie bez progresie.....	39
Tabuľka 9: Výsledky účinnosti klinickej štúdie SUNLIGHT pre ORR a DCR	40
Tabuľka 10: Prehľad udalostí súvisiacich s bezpečnosťou v štúdiu SUNLIGHT	43
Tabuľka 11: Nežiaduce udalosti v štúdiu SUNLIGHT	43
Tabuľka 12: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS	50
Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS.....	52
Tabuľka 14: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli	53
Tabuľka 15: Prehľad hodnôt disutilít z AE použitých v ekonomickom modeli	54
Tabuľka 16: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli ToT.....	54
Tabuľka 17: Prehľad liečob s percentuálnym zastúpením v rámci následnej liečby – t.j. v 4. línii mCRC rozdelené podľa mutácie RAS	57
Tabuľka 18: Výsledky základného scenára predloženého DR.....	59
Tabuľka 19: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	60
Tabuľka 20: Prehľad navrhovanej zľavy a požadovanej nákladovo-efektívnej úhrady pre jednotlivé balenia lieku Lonsurf	61
Tabuľka 21: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	61
Tabuľka 22: Odhad veľkosti cieľovej populácie lieku Lonsurf v indikácii mCRC v roku 2025 v SR podľa DR.....	64
Tabuľka 23: Predpokladaný podiel liečob na trhu v mCRC v 3.línii podľa prieskumu DR	64
Tabuľka 24: Výpočet počtu pacientov na Lonsurfe od 1.3.2024, ktorí potenciálne prechádzajú z monoterapie na kombináciu k 1.1.2025.....	64
Tabuľka 25: Počet pacientov liečených v 3. línii mCRC v rokoch 2025 - 2029 (všetky protinádorovej liečby) podľa DR	65
Tabuľka 26: Odhad dopadu na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky, zohľadňujúc náklady na všetky liečby....	66
Tabuľka 27: Odhad dopadu na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky.....	66
Tabuľka 28: Výpočet počtu PBVL podľa NIHO	67
Tabuľka 29: Predpokladaný počet pacientov liečených v 3. línii mCRC v rokoch 2025-2029 kombináciou Lonsurf + BEVA podľa NIHO.....	68
Tabuľka 30: Odhad dopadu na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky.....	69

Obrázky

Obrázok 1: Liečba neresekovateľného mCRC štádia IV v liečbe tretej línie a po nej podľa ESMO z 2023.	23
Obrázok 2: Celkové prežívanie v populácii ITT	37
Obrázok 3: Výsledky celkového prežívania v podskupinách pacientov v štúdiu SUNLIGHT	38
Obrázok 4: Prežívanie bez progresie v populácii ITT	39
Obrázok 5: Výsledky prežívania bez progresie v podskupinách pacientov v štúdiu SUNLIGHT	40
Obrázok 6: Prehľad extrapolácií KM dát v ramene FTD/TPI + BEVA v ukazovateli OS.....	50
Obrázok 7: Prehľad extrapolácií KM dát v ramene FTD/TPI v ukazovateli OS	51
Obrázok 8: Prehľad vybraných extrapolácií KM dát pre ramená FTD/TPI + BEVA a FTD/TPI pre ukazovateľ OS.....	51
Obrázok 9: Prehľad extrapolácií krivky KM v ramene FTD/TPI + BEVA v ukazovateli PFS	52
Obrázok 10: Prehľad extrapolácií krivky KM v ramene FTD/TPI v ukazovateli PFS	53
Obrázok 11: Prehľad extrapolácií KM krivky v ramene FTD/TPI + BEVA pre FTD/TPI pre ukazovateľ ToT	55
Obrázok 12: Prehľad extrapolácií KM krivky v ramene FTD/TPI + BEVA pre BEVA pre ukazovateľ ToT	55
Obrázok 13: Prehľad extrapolácií KM krivky v ramene FTD/TPI pre FTD/TPI pre ukazovateľ ToT	56

Použité skratky

5-FU	5-fluóruracil
AE	z angl. adverse event, nežiaduca udalosť
AFAP	atenuovaná familiárna adenomatózna polypóza
AIC	z angl. Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
anti-EGFR mAbs	monoklonálne protilátky proti receptoru epidermálneho rastového faktora
Anti-HER2	látky pôsobiace proti HER2 - receptoru 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor
ASCO	z angl. American Society of Clinical Oncology – Americká spoločnosť klinickej onkológie
BEVA	bevacizumab
BIC	z angl. Bayesian information criterion - Bayesianске informačné kritérium
BRAF	ľudský gén kódujúci serín/treonín-proteínkinázu B-Raf
BSA	z angl. Body Surface Area – plocha povrchu tela
BSC	z angl. best supportive care, najlepšia podporná starostlivosť
CA 19-9	nádorový marker
CAD	z angl. Canada's Drug Agency - Kanadská agentúra pre lieky
CEA	karcinoembryonálny antigén
CETU	cetuximab
CI	z angl. Confidence Interval – konfidenčný interval/interval spoľahlivosti
CR	z angl. Complete response - úplná odpoveď
CRC	kolorektálny karcinóm
CT	z angl. Computed Tomography – výpočtová tomografia
CTCAE	z angl. The Common Terminology Criteria for Adverse Events - Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti
DCR	z angl. Disease Control Rate – miera kontroly ochorenia
dMMR	defektný systém MMR proteínov
DNA	z angl. Deoxyribonucleic Acid - deoxyribonukleová kyselina,
DPD	dihydropyrimidíndehydrogenáza
DR	držiteľ registrácie
EAG	z angl. External Assessment Group - externá hodnotiaca skupina pre agentúru NICE
EBM	z angl. Evidence-based medicine – medicína založená na dôkazoch
ECOG	z angl. Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
EGF	z angl. epidermal growth factor - epidermálne rastové faktory
EGFR	z angl. Epidermal Growth Factor Receptor – receptor epidermálneho rastového faktora
EMA	z angl. Európska lieková agentúra - European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov
EQ-5D	z angl. The EuroQol five-dimensions – Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí
EQ-5D-5L	z angl. The EuroQol five-dimensions – Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovní odpovede
EQ-VAS	z angl. EuroQol Visual Analogue Scale - EQ-5D vizuálna analógová stupnica
ESMO	z angl. European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu
EUnetHTA	z angl. European Network for Health Technology Assessment – Európska sieť HTA agentúr
FAP	Familiárna adenomatózna polypóza
FAS	z angl. full analysis set - kompletný analytický súbor
FDG-PET	pozitronová emisná tomografia s rádiofarmakom fluorodeoxyglukóza
FER	farmako-ekonomický rozbor lieku

FISH	z angl. fluorescence in situ hybridization - fluorescenčná in situ hybridizácia
FTD	trifluridín
GIST	gastrointestinálny stromálny nádor
HER2	z angl. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – receptor 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor
HR	z angl. Hazard ratio - pomer rizík
HRQoL	z angl. Health Related Quality of Life – kvalita života súvisiaca so zdravím
HTA	z angl. Health Technology Assessment – hodnotenie zdravotníckych technológií
CHMP	z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use - Výbor pre lieky na humánne použitie
ChT	chemoterapia
IBD	z angl. Inflammatory Bowel Disease - zápalové ochorenia čriev
ICI	z angl. Immune checkpoint inhibitor – inhibítory imunitných kontrolných bodov
ICUR	z angl. Incremental Cost-Utility Ratio – pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IHC	imunohistochemia
IO	indikačné obmedzenie
IQWiG	z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen - Inštitút kvality a efektívnosti v zdravotníctve
IR	irinotekán
ITT	z angl. Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
JPS	Syndróm juvenilnej polypózy
KAPE	kapecitabín
KM dáta	Kaplan-Meierove údaje
KRAS	z angl. Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue - onkogén proteínu K-Ras
LSM	z angl. Least Squares Mean – priemer zistený metódou najmenších štvorcov
mAbs	z angl. monoclonal antibodies - monoklonálne protilátky
MAP	polypóza spojená s génom MUTYH
mCRC	metastatický kolorektálny karcinóm
MEA	z angl. Managed Entry Agreement - dohoda o riadenom vstupe – na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku
MeSH	z angl. Medical Subject Headings – nadpisy medicínskych pojmov
mGC	metastatický karcinóm žalúdka
MID	z angl. Minimal important difference - minimálny dôležitý rozdiel
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MMR	z angl. mismatch repair - oprava nesúladu DNA
MRI	z angl. Magnetic Resonance Imaging – zobrazovanie magnetickou rezonanciou
MSI	z angl. microsatellite instability - mikrosatelitná instabilita
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCCN	z angl. National Comprehensive Cancer Network - Národná onkologická sieť
NCI	z angl. National Cancer Institute - Národný onkologický inštitút
NICE	z angl. The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva v Anglicku
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	z angl. network meta-analysis - sieťová meta-analýza
NRAS	z angl. Neuroblastoma RAS viral oncogene homologue - onkogén proteínu N-Ras
ONK	onkológ
ORR	z angl. Overall response rate - miera celkovej odpovede
OS	z angl. Overall survival - celkové prežívanie
p	z angl. p-value - p-hodnota
PANI	panitumumab
PBVL	pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu
PD	z angl. Progressive Disease - progresia ochorenia
PD-1	z angl. Programmed cell death protein 1 - proteín programovanej bunkovej smrti 1
PET	z angl. positron emission tomography – pozitronová emisná tomografia

PFS	z angl. Progression-free survival – prežívanie bez progresie ochorenia
PICO	z angl. population, intervention, comparator, outcomes - populácia, intervencia, komparátor, výsledky
PJS	Peutzov-Jeghersov syndróm
PR	z angl. partial response - čiastočná odpoveď
PS	z angl. Performance Status – výkonnostný stav pacienta
PSK	Primárna skriningová kolonoskopia
PSM	z angl. partition survival model - model rozdeleného prežívania
PSVL	pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu
QALY	z angl. Quality-Adjusted Life Year – rok života v štandardizovanej kvalite
RAS	gén kódujúci Ras GTP-ázu (Rat sarcoma virus)
RCTs	z angl. Randomised Controlled Trials – randomizované kontrolované klinické štúdie
RECIST	z angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – kritériá na posúdenie odpovede solídnych nádorov na liečbu
RNA	z angl. Ribonucleic acid – ribonukleová kyselina
SAE	z angl. serious adverse events – závažné nežiaduce udalosti
SK	Skriningová kolonoskopia
SMC	z angl. Scottish Medicines Consortium – Škótske konzorcium pre lieky
SPC	z angl. Summary of Product Characteristic – súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	z češ. Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠÚKL	Štátny ústav kontroly liečiv
TNM	z angl. Primary Tumour, Nodal, distant Metastasis – klasifikačný systém zhubných nádorov podľa veľkosti a charakteru primárneho nádoru (T), postihnutia regionálnych lymfatických uzlín (N) a prítomnosti metastáz (M)
TOKS	test na okultné krvácanie
ToT	z angl. Time on Treatment – čas na liečbe
TPáza	tymidínfosforyláza
TPI	tipiracil
ÚZP	úhrada zdravotnou poisťovňou
VEGF	vaskulárny endoteliálny rastový faktor
VŠZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
VZP	verejné zdravotné poistenie
wt	z angl. wild type – divoký typ (mutácie génu)
Z. z.	Zbierka zákonov
ZIN	z hol. Zorginstituut Nederland – Holandský inštitút zdravotnej starostlivosti
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	zdravotná poisťovňa

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 Lonsurf v indikácii s bevacizumabom na liečbu dospelých pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom v 3. línii, **pokiaľ držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady jednotlivých balení lieku nasledovne** (uvedené so zľavou voči maximálnej úhrade zdravotnou poisťovňou (ÚZP) vo verejnej lekárni):
- pre **Lonsurf 20x15 mg/6,14 mg** úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči ÚZP (531 €) a zľavu ■■■ % z navrhovanej dôvernej úhrady DR (■■■ €),
- pre **Lonsurf 60x15 mg/6,14 mg** úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči ÚZP (1 732 €) a zľavu ■■■ % z navrhovanej dôvernej úhrady DR (■■■ €),
- pre **Lonsurf 20x20 mg/8,19 mg** úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči ÚZP (706 €) a zľavu ■■■ % z navrhovanej dôvernej úhrady DR (■■■ €),
- pre **Lonsurf 60x20 mg/8,19 mg** úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči ÚZP (2 299 €) a zľavu ■■■ % z navrhovanej dôvernej úhrady DR (■■■ €).

Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z. z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou 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 DR navyše adekvátnu dodatočnú zľavu, ktorá zníži túto neistotu (nad rámec nákladovo efektívnej úhrady). Najväčším zdrojom neistoty je modelovanie klinického prínosu v celkovom prežívaní (v angl. overall survival, OS), ktorý nadhodnocuje prínos kombinácie trifluridín/tipiracil (liek Lonsurf, FTD/TPI) s BEVA voči monoterapii FTD/TPI.

Vzhľadom na veľkosť neistoty pri modelovaní prínosu v OS a preferenciu NIHO zohľadniť úhrady liekov podľa centrálneho nákupu zdravotných poisťovní sme informatívne pripravili dva alternatívne scenáre modelovania.

V alternatívnom scenári modelovania OS by bola potrebná zľava ■■■ % (pre 20 tbl. balenie) alebo ■■■ % (pre 60 tbl. balenie) z ÚZP (viac v časti 5.2.4).

V alternatívnom scenári úhrady BEVA podľa centrálneho nákupu by bola potrebná zľava z ÚZP za liek Lonsurf ■■■ % pre 20 tbl. balenia, ■■■ % pre 60x15 mg balenia a ■■■ % pre 60x20 mg balenia. Daná úhrada by zodpovedala zľave cca ■■■ % z požadovanej úhrady DR za všetky balenia (viac v časti 5.3).

Odporúčame zvážiť úpravu indikačného obmedzenia podľa návrhu NIHO nižšie (pridaný text vyznačený podčiarknutím), DR deklaroval, že s uvedeným doplnením súhlasí:

- „Hradená liečba sa môže indikovať: v kombinácii s bevacizumabom u dospelých pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC) **v 3. línii** 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.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Metastatický kolorektálny karcinóm (mCRC) je v súčasnosti nevyliciteľné ochorenie, ktoré výrazne skracuje život a zhoršuje kvalitu života pacientov. S progresiou ochorenia klesá pacientom miera pohyblivosti a vitality. Náročná starostlivosť o pacienta kladie veľkú záťaž aj na jeho blízkych. V Európe je incidencia CRC ako aj mortalita CRC na 2. mieste v rámci onkologických ochorení. Na Slovensku je CRC v incidencii na 1. mieste. Približne 25 % pacientov je na Slovensku diagnostikovaných v metastatickom štádiu ochorenia. 5-ročná relatívna miera prežitia v tomto štádiu je 11 %. Prejavy zahŕňajú zmeny stolice, bolesť brucha, anémiu a únavu. Výber liečby závisí od individuálnych

charakteristík pacienta a predchádzajúcej liečby. Aktuálne hrazená liečba mCRC nezodpovedá najnovším medzinárodným postupom, čo môže spôsobovať frustráciu u klinických odborníkov.

- Hodnotený liečebný režim:
 - **FTD/TPI = trifluridín/tipiracil + BEVA=bevacizumab**
- Komparátorom je režim:
 - **FTD/TPI = trifluridín/tipiracil**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Pridanie BEVA k FTD/TPI preukázalo v klinickej štúdii SUNLIGHT štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy v mortalite a morbidite oproti samotnému FTD/TPI v liečbe mCRC v 3. línii.**
- **Celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival):** medián OS v ramene FTD/TPI + BEVA bol v populácii ITT 10,8 mesiaca a v ramene s FTD/TPI 7,5 mesiaca, **OS HR = 0,61** (95 % CI 0,49 – 0,77).
- **Prežívanie bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival):** medián prežívania bez progresie (PFS) v ramene FTD/TPI + BEVA bol v ITT populácii 5,6 mesiaca a v ramene s FTD/TPI 2,4 mesiaca, **HR PFS = 0,44** (95 % CI 0,36 – 0,54).
- **Bezpečnosť:** kombinácia FTD/TPI + BEVA je spojená s vyšším výskytom závažných nežiaducich udalostí (stupňa \geq 3) oproti liečbe FTD/TPI, ktoré ale boli manažovateľné. Najčastejšou nežiaducou udalosťou bola neutropénia. Neboli hlásené žiadne úmrtia súvisiace s liečbou.
- **Kvalita života:** rozdiely v kvalite života nie sú po pridaní BEVA k FTD/TPI klinicky významné.
- **Výsledky štúdie SUNLIGHT považujeme na základe vysokého výskytu udalostí za dostatočne zrelé a výpovedné.** Neistota výsledkov štúdie súvisí s otvoreným dizajnom štúdie, čo mohlo ovplyvniť hodnotenie progresie ochorenia, ako aj kvalitu života pacientov. Dôkaz prínosu v OS a PFS zo štúdie SUNLIGHT je pre výkonnosť stav skóre ECOG 0 – 1, čo je v súlade s navrhovaným indikačným obmedzením.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Lonsurf pri požadovaných výškach úhrad za jednotlivé balenia nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahla kombinácia FTD/TPI + BEVA ICUR voči FTD/TPI vo výške ■■■ €/QALY, pričom prahová hodnota bola 40 415 €/QALY. Požadovaná úhrada DR predstavuje približne ■■■ % až ■■■ % zľavu voči maximálnej ÚZP v závislosti od veľkosti balenia. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- **Podľa NIHO nastavenia dosahuje kombinácia FTD/TPI + BEVA ICUR voči FTD/TPI 42 450 €/QALY, pričom prahová hodnota je 40 415 €/QALY.** FTD/TPI + BEVA dosahuje klinický prínos voči komparátoru FTD/TPI ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch ■■■ €.

Aby Lonsurf bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada ZP za jednotlivé balenia musí nasledovať:

- pre **Lonsurf 20x15 mg/6,14 mg** úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči ÚZP (531 €) a zľavu ■■■ % z navrhovanej dôvernej úhrady DR (■■■ €),
- pre **Lonsurf 60x15 mg/6,14 mg** úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči ÚZP (1 732 €) a zľavu ■■■ % z navrhovanej dôvernej úhrady DR (■■■ €),
- pre **Lonsurf 20x20 mg/8,19 mg** úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči ÚZP (706 €) a zľavu ■■■ % z navrhovanej dôvernej úhrady DR (■■■ €),
- pre **Lonsurf 60x20 mg/8,19 mg** úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči ÚZP (2 299 €) a zľavu ■■■ % z navrhovanej dôvernej úhrady DR (■■■ €).
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty,** že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na § 7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., odporúčame preto požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ % - ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu.

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	28.03.2024
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	29.03.2024
Zverejnenie projektového protokolu	24.05.2024
Prerušenie konania č. 1	1.6.2024 – 24.6.2024 (31.05.2024 zverejnenie Výzvy na opravu č. 1, 24.06.2024 odpoveď DR)
Vydanie odporúčania	23.08.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	124 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiv trifluridín a tipiracil hydrochlorid v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa trifluridín a tipiracil hydrochlorid zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva trifluridín a tipiracil hydrochlorid?

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"> • Zhubný nádor hrubého čreva • Zhubný nádor rektosigmoidového spojenia hrubého čreva • Zhubný nádor konečníka • MKCH-10¹: 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>MeSH²: Colorectal Neoplasms</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Trifluridín/tipiracil (FTD/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 bráni rýchlej metabolickej premene FTD, čo má zvýšiť účinok FTD. 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 endotelálny 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 intravenózne

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>infúzie a pre kombináciu s trifluridínom je dávkovanie 5 mg/kg telesnej hmotnosti raz za 2 týždne.</p> <p>MeSH: trifluridine tipiracil drug combination, bevacizumab</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Trifluridín/tipiracil monoterapia (FTD/TPI)</p> <p>MeSH: trifluridine tipiracil drug combination</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<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"> • 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-5D³ a dotazníky špecifické pre ochorenie
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 prístupu⁴</p>

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.

⁴ 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.

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 ESMO a odporúčania NCCN.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵, IQWiG⁶, CDA⁷).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- 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).
- SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

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

⁵ NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁶ IQWiG z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁷ CDA z angl. Canadian Drugs Agency.

hodnotenia a ďalej sa viac zamerat' na literat'uru, ktor'á bola k t'eme publikovan'á nesk'ôr. Budovanie na systematick'ych hodnoteniach in'ych HTA in'stitu'ci' je štandardnou praxou aj v zahrani'ci'.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uzn'ávan'á eur'opska HTA in'stitu'cia, ktor'á publikuje metodicky ve'lmi kvalitn'e a rozsiahle hodnotenia v anglichtine (tzv. „committee papers“ obsahuj'ú zvyčajne stovky strán anal'ýzy relevantn'ych aspektov).
- SÚKL hodnotenia s'ú Slovensku kontextovo najpr'ibuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiol'ógii aj legislat'ivnym prvkom.
- Ďalšie in'stitu'cie boli vybrané na z'áklade pouz'ívanej metodiky, rozsahu inform'áci' v publikovan'ych hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA in'stitu'cie sa štandardne vyjadruj'ú k ot'ázkam nastavenia ekonomick'eho modelu, ktor'é s'ú plne relevantn'e aj pre slovensk'ú z'iadost'. NICE napríklad často na z'áklade svojej h'lbkovej expert'ízy a kapacit' identifikuje z'ávažn'é nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktor'é hodnovernejšie zodpoved'á očk'ávanému v'ývoju. Opravy relevantn'ych nedostatkov m'ôžu ovplyvniť v'ýsledky nákladovej efekt'ívnosti, poukázať na v'yššiu potrebn'ú z'lavu a teda priniesť úsporu verejn'ych prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavuj'ú tipy, na ktor'é aspekty modelovania máme klásť z'výšený d'ôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení z'iadosti.

2.3. Prehľad literat'ury, anal'ýza a syntéza

Dňa 10.5.2024 bol vypracovan'ý prehľad hodnotení zahrani'nych HTA in'stitu'ci'í. Ako hlavn'ý relevantn'ý podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE číslo ID6298.

Za cieľom identifikovania v'setk'ych ukon'čen'ych (a nezverejn'en'ych) a prebiehaj'ucich klinick'ych št'udi'í bol 10.5.2024 vypracovan'ý prehľad medic'inskeho registru clinicaltrials.gov na z'áklade MeSH termínov uveden'ych v tabuľke PICO (Tabuľka 1). Bola n'ájden'á jedna relevantn'á klinick'á št'udia.

Na vypracovanie hodnotenia boli pouz'ité tri druhy dát. D'áta od drz'iteľa registr'ácie, d'áta z registrov klinick'ych sk'úšan'í, d'áta z publik'áci'í v medic'inskych datab'ázach. D'áta boli spracovan'é AJ a kontrolovan'é ved'úcimi (NK, LG, MP, DK).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej št'údie bolo prebrané z hodnotenia CDA a IQWiG.

2.4. Osloven'í odborn'íci a patientske organiz'ácie

Projektov'ý protokol k hodnoteniu bol publikovan'ý na webe niho.sk dňa 24.5.2024.

V rámci zapojenia odborn'íkov boli 24.5.2024 osloven'é relevantn'é lek'árske odborn'é spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkolog'ickej spoločnosti. Do hodnotenia sme nedostali vstup od odborn'íkov.

Pacientske organiz'ácie boli vyhľadan'é ru'čne a prvotne kontaktovan'é 26.4.2024. Celkovo sme so z'iadost'ou o zapojenie do hodnotenia oslovili 2 organiz'ácie (Asoci'ácia na ochranu pr'áv pacienta a Liga proti rakovine). Do hodnotenia sa nezapojila ani jedna organiz'ácia.

Vstupy od pacientov sme pouz'ili od organiz'ácie Bowel Cancer UK z hodnotenia NICE číslo ID6298 [39].

Vysvetlenie k pouz'ívan'iu za'čiernenia niektor'ych údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vy'čierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia pouz'ívame za účelom dosiahnutia v'ýhodnejš'ich podmienok úhrady nov'ého lieku na Slovensku a tiez' pre zn'íženie neist'ôt v hodnotení. Je zahrani'čným štandardom mať oddelen'é verejn'é a neverejn'é inform'ácie o v'ýške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispoz'ícii 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 privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení 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 eur 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 vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme 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

Kolorektálny karcinóm (CRC) je rakovina, ktorá sa vyvíja v hrubom čreve a v konečníku. Väčšina kolorektálnych karcinómov (kolon, najdlhšia časť hrubého čreva) sa nachádza v hrubom čreve, približne jedna tretina CRC sa nachádza iba v konečníku (rektum, posledná priama časť hrubého čreva končiacia v análnom otvore)[1].

Väčšina CRC je typom nádoru nazývaného adenokarcinóm, čo je rakovina buniek vo výstelke hrubého čreva a konečníka. Iné typy rakoviny, ktoré môžu začať v hrubom čreve alebo konečníku, zahŕňajú neuroendokrinný nádor gastrointestinálneho traktu, gastrointestinálny stromálny nádor (GIST), malobunkový karcinóm a lymfóm.

CRC najčastejšie začína ako polyp, nerakovinový výrastok. Nájdenie a odstránenie prekancerózných polypov môže zabrániť CRC [2]. Postupne CRC metastázuje primárne lymfogénne – do lokálnych lymfatických uzlín, neskôr do vzdialenejších lymfatických uzlín a hematogénne najčastejšie do pečene a pľúc. Ochorenie v pokročilých štádiách sa môže šíriť po peritoneu a vzniká karcinomatóza peritonea. Karcinóm rekta má tendenciu prerastať do okolitých orgánov, ako je vagína, maternica, vaječníky, močovody, močový mechúr i krížová kosť. Metastatický proces a komplikácie s ním súvisiace môžu byť niekedy odhalené skôr ako samotný CRC. [3]

CRC je v počte nových prípadov 2. najčastejšou rakovinou v Európe a tretou najbežnejšou rakovinou na celom svete. Na Slovensku je s počtom cez 4 000 nových prípadov v roku 2022 na 1. mieste (13,6 %). Popri vysokej a rastúcej incidencii má toto ochorenie aj vysokú mortalitu. V roku 2022 bol CRC na 2. mieste príčiny úmrtia zo všetkých úmrtí na onkologické ochorenia na Slovensku. CRC je častejší u mužov ako u žien [4].

Podľa MKCH-10 [5] pod CRC spadajú diagnózy:

- C18 Zhubný nádor hrubého čreva,
- C19 Zhubný nádor rektosigmoidového spojenia hrubého čreva,
- C20 Zhubný nádor konečníka.

Rizikové faktory ochorenia [1,6]

Osoba s priemerným rizikom CRC má asi 5 % pravdepodobnosť, že celkovo ochorie na CRC. Vo všeobecnosti sa väčšina CRC (asi 95 %) považuje za sporadické, čo znamená, že genetické zmeny sa vyvinú náhodne po narodení človeka, takže neexistuje riziko prenosu týchto genetických zmien na deti. Zdedené CRC sú zriedkavé. Až 30 % CRC je diagnostikovaných u ľudí s rodinnou anamnézou rakoviny hrubého čreva alebo konečníka, ale bez známeho dedičného ochorenia. Často nie je známa príčina CRC. Nasledujúce faktory však môžu zvýšiť riziko vzniku CRC a/alebo sú predpokladom horšej prognózy pacientov:

- **Vek** – riziko stúpa so zvyšujúcim sa vekom, priemerný vek stanovenia diagnózy je 62-69 rokov; miera incidencie sa však zvýšila u dospelých mladších ako 55 rokov.
- **Pohlavie** – muži majú vyššie riziko vzniku CRC ako ženy.
- **Rodinná anamnéza CRC** – riziko vzniku ochorenia je takmer dvojnásobné, ak sa CRC vyskytol v rodine u prvostupňových príbuzných alebo iných členov rodiny, najmä ak im bolo ochorenie diagnostikované do 60 rokov; 5 – 10 % prípadov CRC je spojených s dedičnými genetickými mutáciami ako:
 - Lynchov syndróm, tiež nazývaný dedičný nepolypózny CRC (HNPCC),
 - Muir-Torreev syndróm, podtyp Lynchovho syndrómu,
 - Familiárna adenomatózna polypóza (FAP),
 - Atenuovaná familiárna adenomatózna polypóza (AFAP), podtyp FAP,
 - Gardnerov syndróm, podtyp FAP,
 - Turcotov syndróm, podtyp FAP a Lynchovho syndrómu,
 - Syndróm juvenilnej polypózy (JPS),
 - Polypóza spojená s génom MUTYH (MAP),
 - Peutzov-Jeghersov syndróm (PJS).
- **Zápalové ochorenia čriev (IBD)** – ako ulcerózna kolitída alebo Crohnova choroba, chronický zápal čreva môže časom spôsobiť dyspláziu (chorobné usporiadanie buniek vo vnútornej výstelke čreva), ktorá sa časom môže zmeniť na karcinóm.
- **Adenomatózne polypy (adenómy)** – môžu sa časom vyvinúť na CRC, môžu byť často úplne odstránené pomocou nástroja počas kolonoskopie, čo môže zabrániť vzniku CRC. Ľudia, ktorí mali adenómy, majú vyššie riziko ďalších polypov a CRC a mali by byť pravidelne podstupovať skriningové testy.
- **Osobná anamnéza určitých typov rakoviny** – ľudia s diagnózou rakoviny vaječníkov alebo maternice majú vyššie riziko vzniku CRC, alebo ak bol už CRC predchádzajúcou liečbou úplne odstránený, je zvýšené riziko vzniku v inej časti hrubého čreva.
- **Fyzická nečinnosť a obezita** – neaktívny životný štýl, teda žiadne pravidelné cvičenie a veľa sedenia, nadváha alebo obezita môžu zvýšiť riziko rakoviny hrubého čreva a konečníka.
- **Jedlo/diéta** – konzumácia väčšieho množstva červeného mäsa a spracovaného mäsa a/alebo strava s nízkym obsahom vlákniny je spojená s vyšším rizikom vzniku CRC.
- **Fajčenie** – fajčenie zvyšuje riziko vzniku veľkých kolorektálnych polypov.
- **Diabetes** – ľudia s cukrovkou 2. typu majú zvýšené riziko CRC.
- **Mutácia BRAF V600E** – je silným negatívnym prognostickým faktorom pri mCRC [7].
- **Výkonnostný stav pacienta** – pacienti s vyšším výkonnostným stavom (PS) Eastern Cooperative Oncology Group majú horšiu prognózu, čo môže byť spôsobené pokročilým štádiom ochorenia pri diagnóze a/alebo tým, že nie sú vhodní na aktívnu liečbu [7].

Závažnosť a symptómy [6, 8]

Keď sa CRC zistí včas, často sa dá vyliečiť. Miera prežitia pri CRC sa líši v závislosti od niekoľkých faktorov. Patria sem štádium rakoviny, vek a celkový zdravotný stav osoby a úspešnosť liečby.

Podľa ASCO (z angl. American Society of Clinical Oncology) 5-ročná relatívna miera prežitia pri lokalizovanom štádiu CRC je 91 %. Ak sa rakovina rozšírila do okolitých tkanív alebo orgánov a/alebo regionálnych lymfatických uzlín, 5-ročná relatívna miera prežitia je 73 %. Ak sa rakovina rozšírila do vzdialených častí tela, 5-ročná relatívna miera prežitia je 14 %. 5-ročná relatívna miera prežitia sa výrazne zlepšuje u pacientov, ak majú len 1 alebo niekoľko nádorov, ktoré sa rozšírili z hrubého čreva alebo konečníka do pľúc alebo pečene a je možné vykonať ich chirurgické odstránenie.

Na Slovensku je incidencia CRC vysoká, ale väčšina pacientov je diagnostikovaná vo včasnom štádiu (štádium I až III) a uvedení pacienti sú vhodní na kuratívnu liečbu, avšak približne 25 % novodiagnostikovaných prípadov CRC je

metastatických (mCRC). U zostávajúcich prípadov dochádza v 50 % v priebehu času k vzniku mCRC. Miery prežívania sú v prípade metastatickej choroby (IV. štádium) nepriaznivé – približne 11 % pacientov je nažive po 4 rokoch metastatického ochorenia (podľa údajov zo Slovenska z roku 2016) [8].

Symptómy sú spojené skôr s väčšími nádormi alebo pokročilým ochorením. CRC je v skorom štádiu často bez príznakov. Medzi symptómy patria dlhodobejšie zmeny charakteru stolice prejavujúcej sa hnačkou, zápchou, pocitom nedokonalého vyprázdnenia alebo opakovaným nútením na stolicu, rektálnym syndrómom. Stúžkovité zúženie stolice je typické pre nádory konečníka. Typickým symptómom je prímes krvi v stolici. Drobné krvácanie sa vôbec nemusí prejaviť farebnou zmenou stolice a pacient ho tak sám nemusí vôbec zistiť. Dlhodobé drobné straty krvi sa potom prejavujú sideropenickou anémiou so sprievodnou únavnosťou, slabosťou, pri výraznej anémii tiež dýchavičnosťou. Bežným príznakom je brušný diskomfort s pocitom plnosti, pobolievaním brucha, plynatosťou alebo horším odchodom plynov. Porucha pasáže môže vyústiť do obštrukčného ileu. Ďalším nešpecifickým symptómom je váhový úbytok bez jasného dôvodu. V neskorších štádiách môžu byť prítomné aj iné symptómy v závislosti od oblasti, do ktorej ochorenie metastázovalo. Prítomnosť a množstvo symptómov má významný vplyv na kvalitu života pacientov.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Pre klasifikáciu CRC sa používajú 2 klasifikačné systémy – TNM a Dukes.

TNM klasifikácia [9]

TNM klasifikácia je systém popísania anatomického rozsahu ochorenia, ktorý je zložený z 3 zložiek: T – rozsah primárneho nádoru, N – prítomnosť či neprítomnosť a rozsah metastáz v regionálnych lymfatických uzlinách, M – prítomnosť či neprítomnosť vzdialených metastáz. TNM klasifikácia pre CRC je uvedená v tabuľke nižšie (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Klasifikácia CRC podľa TNM klasifikácie 8. edície

Štádium	TNM	Definícia	Kategória
Štádium 0	TiSN0M0	Karcinóm in situ: zhubný nádor ohraničený na sliznicu - mukózu a nezasahuje do submukózy.	Lokalizovaný CRC
Štádium I	T1-2N0M0	Nádor prerastá do submukózy a/alebo tunica muscularis externa.	
Štádium IIa	T3N0M0	Nádor prerastá do subserózy alebo susedných tkanív vo vnútri peritonea.	
Štádium IIb	T4aN0M0	Nádor prerastá do viscerálneho peritonea.	
Štádium IIc	T4bN0M	Nádor prerastá cez viscerálne peritoneum a/alebo priamo prerastá do orgánov alebo štruktúr v intraperitoneálnom priestore.	
Štádium IIIa	T1-2N1-2aM0	Nádor vytvoril metastázu v regionálnych lymfatických uzlinách. Nádor prerastá do subserózy alebo muscularis propria rozšíril sa do 1 – 3 regionálnych lymfatických uzlín.	
Štádium IIIb	T3-T4aN1M0 T2-T3N2aM0 T1-2N2bM0	Nádor prerastá do subserózy, viscerálneho peritonea alebo susedných orgánov a rozšíril sa do 1 – 3 regionálnych lymfatických uzlín.	
Štádium IIIc	T4aN2aM0 T3-4aN2bM0 T4bN1-2M0	Nádor sa šíri, nezávisle od stupňa lokálnej invázie, do 4 a viac lymfatických uzlín.	
Štádium IVa	TnNm1a	Nádor sa šíri do vzdialených orgánov, metastázy sú obmedzené na 1 orgán (pečeň, pľúca, vaječníky, neregionálne lymfatické uzliny) bez peritoneálnych metastáz.	Metastatický CRC

Štádium IVb	TnNm1b	Nádor sa šíri do vzdialených orgánov, metastáza je vo viac ako jednom orgáne.	Metastatický CRC
Štádium IVc	TnNm1c	Nádor sa šíri do vzdialených orgánov, metastáza do pobrušnice s alebo bez postihnutia iných orgánov.	
<p>Vysvetlivky:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T = tumor (Tis = karcinom in situ, T1 = submukóza, T2 = muscularis propria, T3 = subseróza, perikolické či perirektálne tkanivá, T4a = viscerálne peritoneum, T4b = iné orgány alebo štruktúry) • N = postihnutie regionálnych lymfatických uzlín (N0 = bez postihnutia LU, N1a = 1 regionálna uzlina, N1b = 2–3 regionálne uzliny, N1c = satelity bez regionálnych uzlín, N2a = 4–6 regionálnych LU, N2b = 7 a viac regionálnych LU, Nx = nezistené množstvo postihnutých uzlín – vyšetrenie menej než 12 LU z resekátu čreva) M = vzdialené metastázy (M0 = bez vzdialených metastáz, M1a = 1 orgán (pečeň, pľúca, vaječník, neregionálna lymfat. uzlina), M1b = viac než 1 orgán, M1c = peritoneum s alebo bez postihnutia iných orgánov) 			

Zdroj: [9, 1]

Histopatologický stupeň diferenciácie (grading - G) [10]

Tento stupeň diferenciácie buniek popisuje, do akej miery rakovinové bunky vyzerajú ako zdravé bunky pri pohľade pod mikroskopom. Ak nádor vyzerá podobne ako zdravé tkanivo a má rôzne bunkové zoskupenia, nazýva sa „diferencovaný“ alebo nádor nízkeho stupňa. Ak nádorové tkanivo vyzerá odlišne od zdravého tkaniva, nazýva sa „zle diferencovaný“ alebo nádor vysokého stupňa. Vo všeobecnosti platí, že čím nižší je stupeň nádoru, tým lepšia je prognóza.

Stupne diferenciácie:

- GX – stupeň diferenciácie sa nedá vyhodnotiť
- G1 – dobre diferencovaný
- G2 – stredne diferencovaný
- G3 – nízko diferencovaný
- G4 - nediferencovaný

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Podľa slovenskej príručky pre pacientov s CRC Európskej spoločnosti pre klinickú onkológiu (ESMO) z roku 2016 [1] a doplnením podľa najnovších odporúčaní z roku 2022 [7] stanovenie diagnózy CRC je založené na nižšie uvedených vyšetreniach:

Klinické vyšetrenie

Pozostáva z vyšetrenia brucha a konečníka. Prehmataním brucha lekár zisťuje, či nádor spôsobil zväčšenie pečene a či sa vyskytuje hromadenie tekutiny v dutine brušnej (ascites). Pri vyšetrení konečníka lekár vyšetruje vnútornú časť análneho otvoru a konečníka, aby zistil abnormálne zhrubnutie alebo stopy krvi.

Endoskopické vyšetrenie

Počas endoskopického vyšetrenia hrubého čreva sa cez análny otvor zavádza tenký osvetlený tubus s kamerou do hrubého čreva. Zasunutie tenkých nástrojov cez endoskop umožňuje lekárovi vykonať biopsiu z abnormálnej oblasti alebo, ak sa v čreve nachádza polyp, aj jeho kompletne odstránenie. Odobraté tkanivo je podrobené histopatologickému vyšetreniu.

Rádiologické vyšetrenie

CT kolonografia - CT vnútornej steny hrubého čreva (CT z ang. Computed tomography, výpočtová tomografia)

Táto metóda sa nazýva aj virtuálna kolonoskopia a môže byť užitočná v prípade, ak je komplikované vykonať kolonoskopiu, napríklad pri nádoroch, ktoré upchávajú hrubé črevo a konečník. Taktiež môže pomôcť zistiť presné umiestnenie nádoru pred operáciou.

Rádiologické vyšetrenia môžu okrem diagnostiky tiež pomôcť určiť rozsah nádoru a prítomnosť metastáz. V praxi sú využívané najmä:

- *Výpočtová tomografia hrudníka a brucha* sa štandardne vykonáva predoperačne za účelom zistenia metastázovania nádoru.
- *Peroperačná ultrasonografia* pečene môže pomôcť v upresnení prítomnosti a rozsahu pečenej metastázy a v rozhodnutí, či je možná ich resekcia (chirurgické odstránenie).
- *Magnetická rezonancia (MRI z angl. magnetic resonance imaging)* je vhodná pre presnú vizualizáciu rozsahu šírenia nádoru a zistenie alebo potvrdenie prítomnosti metastáz. MRI konečníka je štandardné vyšetrenie pri karcinóme konečníka s cieľom určenia štádia ochorenia.
- *Endoskopická ultrasonografia* sa môže použiť ako alternatíva k MRI vo včasnom štádiu karcinómu konečníka na posúdenie rozsahu nádoru.
- *Pozitronová emisná tomografia (PET z angl. positron emission tomography)* sa nevykonáva ako štandardné vyšetrenie, ale môže pomôcť zobrazovaniu metastáz. PET môže pomôcť rozhodnúť, či je vzdialené ložisko malígne), zvlášť pokiaľ sa kombinuje s CT.

Laboratórne vyšetrenia

Vyšetrenia krvi pozostávajú z vyšetrenia krvného obrazu, pečenej testov a testov obličkových funkcií s cieľom detekcie nádorových markerov. Spolu s výsledkami rutinných vyšetrení môžu nádorové markery pomôcť zavčas diagnostikovať rekurenciu karcinómu po počítačovej liečbe, alebo sledovať vývoj karcinómu počas, alebo po ukončení liečby. Špecifický nádorový marker pre CRC s výnimkou karcinoembrionálneho antigénu (CEA, pozri nižšie), ktorý môže byť užitočný vo vybraných situáciách, nie je doposiaľ dostupný.

- **Karcinoembryonálny antigén (CEA)** - bunky CRC môžu produkovať CEA, ktoré je možné zistiť vyšetrením krvi. Nie všetky karcinómy hrubého čreva a konečníka produkujú CEA a hodnoty CEA môžu byť zároveň tiež zvýšené pri iných karcinómoch, benígnych nádoroch žľazových ciest, zápalových ochoreniach hrubého čreva a iných ďalších ochoreniach. Preto sa využívajú na diagnostiku CRC len v korelácii s klinickým obrazom a výsledkami zobrazovacích metód. Ich využitie je najmä v sledovaní účinku terapie.

Histopatologické vyšetrenie

Laboratórne vyšetrenie nádorového tkaniva na bioptickej vzorke alebo polype získanom pri endoskopii. Histopatologické informácie potvrdia diagnózu CRC a odhalia špecifické charakteristiky nádoru. Histopatologicky sa vyšetrí nielen nádor samotný, ale aj lymfatické uzliny a tiež nádorom napadnuté orgány, ak boli pri operácii chirurgicky odstránené. Histopatológia je súčasťou diagnostického procesu nazývaného staging - určenie štádia ochorenia do akého CRC napadol orgány alebo spôsobil metastázy. Údaje získané histopatologickým vyšetrením:

- *Histologický typ lézie* – informuje o type buniek tvoriacich léziu. Väčšina CRC sú adenokarcinómy (hlienotvorné-mucinózne alebo tvaru pečatného prsteňa). Ostatné zriedkavejšie typy CRC sú skvamocelulárny, adenoskvamózny, nediferencovaný a medulárny karcinóm. Neuroendokrinné karcinómy sú karcinómy, ktoré sa vyvinú z neuroendokrinných buniek hrubého čreva a konečníka. Tieto karcinómy sa správajú odlišne, čo vyžaduje iné spôsoby liečby.
- *Stupeň zhubnosti (malignity)* je podmienený tým, ako rozdielne sú nádorové bunky oproti normálnym bunkám nachádzajúcim sa za normálnych okolností v stene čreva. Abnormálne znaky určujú rýchlosť, akou sa bunky delia a stupňom schopnosti prerastania. Pri CRC sa rozlišujú štyri stupne. Pre stupeň 1 sú nádorové bunky veľmi podobné normálnemu tkanivu hrubého čreva a konečníka, kým pre stupeň 4 vyzerajú nádorové bunky veľmi abnormálne. Stupeň 2 a 3 sú prechodné stupne. Karcinómy s bunkami pečatného prsteňa, malobunkové karcinómy a nediferencované karcinómy sú zaradené do skupiny s vysokým stupňom zhubnosti (stupeň 3 – 4).
- *Stupeň invázie malígnych kolorektálnych polypov* – „miera prerastania (invázie)“ zodpovedajúca tomu, do akej hĺbky karcinóm prerastá do štruktúry polypu. Pri stopkatých polypoch (polypy sú prirastené k stene čreva tenkou dlhou stopkou) boli definované štyri úrovne prerastania. Pri sesilných polypoch (polypy bez stopky) boli definované tri úrovne invázie. Ostatné histologické nálezy predpovedajúce agresívny výsledok predstavujú prítomnosť rakovinových buniek v okrajoch odrezaného polypu, prerastanie nádorových buniek do ciev alebo lymfatických ciev a tzv. lézie s vysokým stupňom malignity.

Molekulárne profilovanie

Molekulárne profilovanie je technika odhaľujúca celú skupinu génov, ktoré sú funkčné v bunke alebo tkanive. Porovnanie týchto takzvaných molekulárnych profilov medzi karcinómami a ich spojením s klinickými informáciami pomáha lekárom pochopiť pôvod karcinómu, jeho potenciál k metastázovaniu, jeho odpoveď na liečbu a pravdepodobnosť opätovného výskytu karcinómu (rekurencie). Pre karcinóm hrubého čreva bolo opísaných viacero mutácií (zmeny v sekvencii DNA génu), napr. RAS mutácie, BRAF mutácia, MLH1 mutácia,

chromozómová instabilita (poškodenie chromozómov) a mikrosatelitná instabilita (MSI z angl. microsatellite instability, zmeny v dĺžke špecifických opakujúcich sa sekvencií DNA).

Testovanie stavu MMR (z angl. mismatch repair, nesúlad opravy DNA) a mutácií KRAS, 2., 3. a 4. exónu NRAS a BRAF sa podľa ESMO odporúča u všetkých pacientov v čase diagnózy mCRC (rozhoduje o výbere liečby v 1.línii). Testovanie RAS mutácie je povinné pred liečbou anti-EGFR mAbs (monoklonálne protilátky proti receptoru epidermálneho rastového faktora) a môže sa vykonať buď na primárnom nádore, alebo na iných metastatických miestach. Mutačný stav BRAF by sa mal hodnotiť súčasne s hodnotením RAS, pre prognostické hodnotenie a pre možnosť liečby cetuximab-enkorafenibom (mutácia BRAF je silným negatívnym prognostickým faktorom pri mCRC). Testovanie nedostatočnej opravy nesúladu (dMMR/MSI) pri mCRC môže pomôcť pri genetickom poradenstve pre Lynchov syndróm. Stav dMMR/MSI sa tiež odporúča ako počiatočné molekulárne vyšetrenie pri metastatickom ochorení pre výber pacientov na inhibíciu imunitného kontrolného bodu (ICI – z angl. immune checkpoint inhibition). Identifikácia zosilnenia HER2 (receptor 2 ľudského epidermálneho rastového faktora) pomocou (imunohistochemie (IHC z ang. immunohistochemistry) alebo FISH (z angl. fluorescence in situ hybridization, fluorescenčná in situ hybridizácia) je odporúčané u pacientov s RAS-wt (divoký typ RAS mutácie) na zistenie tých, ktorí môžu mať prospech z HER2 blokády (využiteľné v 2. a neskoršej línii). Pred začatím chemoterapie na báze 5-FU (5-fluóruracil a kapecitabín) sa musí vykonať testovanie na nedostatok DPD (dihydropyrimidíndehydrogenázy) [7].

Staging sa vykonáva predovšetkým pomocou zobrazovacích techník, ako je kontrastné CT hrudníka, brucha a panvy. MRI pečene sa odporúča na charakterizáciu netypických pečeneových lézií na CT skenoch alebo keď sa pečeneové metastázy zdajú byť resekovateľné alebo potenciálne resekovateľné. FDG-PET sken (pozitronová emisná tomografia s rádiofarmakom fluorodeoxyglukóza) môže byť užitočný najmä u pacientov so zvýšenými nádorovými markermi bez dôkazu metastatického ochorenia alebo na definovanie rozsahu metastatického ochorenia na potenciálne referovateľných metastázach. [7].

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Súčasťou diagnostiky CRC je komunikácia s pacientom a podrobná anamnéza (terajšie ochorenie, rodinná anamnéza), V rámci fyzikálneho vyšetrenia je to vyšetrenie per rectum (konečník, hmatateľné rezistencie sa nachádzajú max do 8 cm od análneho otvoru). Z laboratórnych parametrov je relevantný obraz anémie, prípadne inej patológie.

Zo zobrazovacích vyšetrení sa využívajú okrem kompletnej kolonoskopie, ultrasonografia brušnej dutiny, röntgenové zobrazenie hrudníka, MRI, CT, PET CT a v prípade rektálneho karcinómu je to rektoskopia (vyšetrenie konečníka rektoskopom) a endorektálna ultrasonografia (zavedenie sonografickej sondy cez konečník).

Pri diagnostike CRC sa využíva aj stanovenie onkomarkerov CEA (karcinoembryonálny antigén) a CA 19-9. Keďže tieto onkomarkery nie sú špecifické pre stanovenie CRC (zvýšené hodnoty sa vyskytujú aj pri zápalových nezhubných ochoreniach), ich pozitívne hodnoty by mali byť brané len v korelácii s klinickým nálezom a výsledkami zobrazovacích vyšetrení. Využitie onkomarkerov je hlavne v sledovaní ich dynamiky v priebehu ochorenia [11].

Skríning CRC na Slovensku [12]

Na Slovensku sa vykonáva, podľa schváleného Štandardného postupu na výkon prevencie CRC - metódou populačného skríningu, skríning CRC. Ten pomocou niekoľkých vybraných metód dokáže jasne odhaliť adenomatózne polypy a CRC vo včasnom štádiu a má byť nákladovo efektívnym a život predlžujúcim preventívnym programom. Vybranými metódami sú:

- Test na okultné krvácanie (TOKS) – realizuje ho všeobecný lekár pre dospelých, v dvojročných intervaloch, od 50 rokov,
- Primárna skríningová kolonoskopia (PSK) – vykonávajú ju určené pracoviská, raz za 10 rokov, vo veku od 50 rokov,
- Skríningová kolonoskopia (SK) – indikované pri pozitívnom TOKS.

Ak bol TOKS negatívny, je možné postupovať nasledovne:

- a) vykonať PSK o 2 roky,
- b) vykonať TOKS o 2 roky.

Výkony PSK a SK môžu vykonávať lekári v odbore gastroenterológia, chirurgia a vnútorné lekárstvo (s príslušným certifikátom).

Skríning sa vykonáva vo veku 50 – 75 rokov, nad 75 rokov iba u tých ľudí, ktorým nebol predtým skríning robený.

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

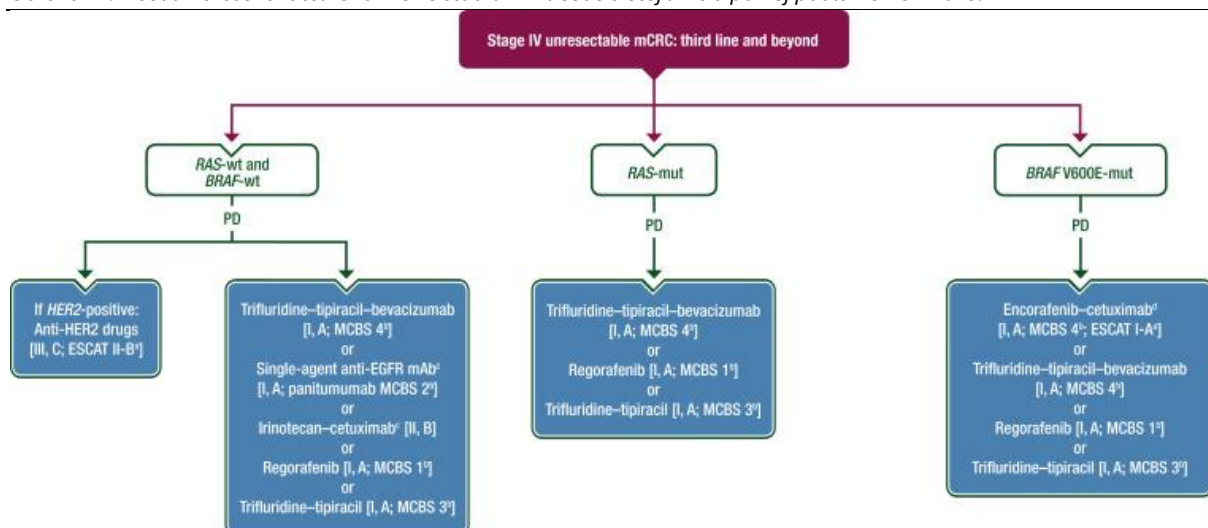
3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Existuje viacero režimov, národných aj medzinárodných guidelinov, ktoré sú schválené resp. odporúčané na liečbu mCRC. Vo všeobecnosti sa u novodiagnostikovaných, predtým neliečených pacientov s mCRC používa konvenčná chemoterapia a cielená terapia. Výber terapie závisí od miesta lokalizácie a extenzie metastatického ochorenia, statusu ochorenia, funkčnosti orgánov, komorbidít a výkonnostného stavu pacienta [8].

Vzhľadom na cieľovú populáciu tohto hodnotenia nižšie popisujeme odporúčania ESMO a NCCN pre liečbu pacientov s mCRC v 3. línii.

Európske odporúčania ESMO pre pacientov s mCRC aktualizované 11/2023 [7]: Navrhované liečebné stratégie pre tretie a ďalšie línie mCRC sú znázornené nižšie (Obrázok 1):

Obrázok 1: Liečba nerezekovateľného mCRC štádia IV v liečbe tretej línie a po nej podľa ESMO z 2023.



Bordovou farbou: všeobecné kategórie alebo stratifikácia; modrou farbou: systémová protirakovinová liečba; bielou: iné aspekty riadenia.

Zdroj [7]

Liečba tretej a ďalšej línie

Opätovné začatie úvodnej indukčnej liečby možno zvážiť po liečbe druhej línie, pokiaľ pacient neprogredoval počas indukčnej kúry prvolínieovej chemoterapie.

Bez ohľadu na RAS a BRAF mutácie sa odporúčajú kombinácia trifluridín–tipiracil–bevacizumab, regorafenib a trifluridín–tipiracil.

Kombinácia **trifluridín–tipiracil–bevacizumab** sa odporúča u pacientov predliečených fluórpyrimidínmi, oxaliplatinou, irinotekánom a biologickými liekmi, ak sú dostupné, alebo v skorších líniách liečby po zlyhaní režimu oxaliplatinu a irinotekánu.

Regorafenib sa odporúča u pacientov predliečených fluórpyrimidínmi, oxaliplatinou, irinotekánom a biologickými liekmi, ak sú k dispozícii, alebo v skorších líniách liečby po zlyhaní režimu oxaliplatinu a irinotekánu.

Trifluridín–tipiracil sa odporúča u pacientov predliečených fluórpyrimidínmi, oxaliplatinou, irinotekánom a biologickými liekmi, ak sú k dispozícii, alebo v skorších líniách liečby po zlyhaní režimu oxaliplatinu a irinotekánu.

Pacienti s RAS-wt a BRAF-wt

U pacientov s RAS-wt a BRAF-wt, ktorí predtým neboli liečení inhibítormi EGFR, sa odporúčajú aj **cetuximab** a **panitumumab** ako samostatné látky. U pacientov refraktérnych na irinotekán sa odporúča **cetuximab-irinotekán** pred samotným cetuximabom.

U pacientov, ktorí si udržuju stav RAS-wt, môže byť u vybraných pacientov možnosťou opätovného nasadenia anti-EGFR monoklonálnymi protilátkami. Podávanie alternatívnej protilátky proti EGFR, ak je pacient refraktérny na jednu z iných protilátok proti EGFR, sa neodporúča.

U HER2-positívnych pacientov s mCRC sa voliteľne odporúča liečba duálnou blokádou HER2, najmä u nádorov RAS-wt.

BRAF V600E-mutovaný

Pre pacientov s predliečeným mCRC s mutáciou BRAF V600E sa ako možnosť v tretej línii odporúča aj **enkorafenib-cetuximab**.

Follow-up – sledovanie pacientov

U pacientov, ktorí dostávajú aktívnu liečbu, by sa malo každých 8 – 12 týždňov vykonávať rádiologické vyšetrenie, vrátane (vo väčšine prípadov) CT alebo MRI, ako aj merania hladín CEA.

Americké odporúčania NCCN pre pacientov s mCRC [13]:

NCCN taktiež odporúča na liečbu refraktérneho mCRC v ďalších líniiach liečby kombináciu trifluridín/tipiracil + bevacizumab.

3.3.2 Klinická prax na Slovensku

Na Slovensku sa v liečebnej praxi na liečbu metastatického CRC používajú v 3. a neskoršej línii podľa prieskumu DR od spoločnosti IQVIA z 09/2021 najmä liečivá trifluridín/tipiracil, kapecitabín, panitumumab, cetuximab, cetuximab s irinotekánom, 5-fluorouracil a regorafenib. V súčasnosti po kategorizácii trifluridínu/tipiracilu od 1.3.2024 predpokladáme väčšinové zastúpenie trifluridín/tipiracilu. Viac v časti 3.9.

3.4. Opis intervencie (B0001)

Intervencia je kombinácia lieku LONSURF (trifluridín + tipiracilhydrochlorid) a liečiva bevacizumab.

Trifluridín (FTD) je antineoplastický nukleozidový analóg založený na tymidíne a **tipiracilhydrochlorid** (TPI) je inhibítor tymidínfosforylázy (TPÁza). Po vychytaní nádorovými bunkami je trifluridín fosforylovaný tymidínkinázou, ďalej metabolizovaný v bunkách na substrát kyseliny deoxyribonukleovej DNA a je priamo inkorporovaný do DNA, čím narúša funkciu DNA a bráni proliferácii buniek. Trifluridín je však rýchlo degradovaný TPÁzou a po perorálnom podaní sa ihneď metabolizuje efektom prvého prechodu (first-pass), pridaný inhibítor TPÁzy, tipiracilhydrochlorid zabraňuje degradácii. Trifluridín/tipiracilhydrochlorid (FTD/TPI) má mať protinádorovú aktivitu proti bunkovým líniiam CRC senzitívnym a rezistentným voči 5-fluorouracil (5-FU).

LONSURF sa užíva perorálne vo forme tabliet, dvakrát denne 1. až 5. deň a 8. až 12. deň každého 28 dňového cyklu v dávke 35 mg/m² povrchu tela pacienta (celková denná dávka predstavuje 70 mg/m²). DR uvažuje o dávkovaní podľa SPC. Liečba má trvať až do progresie ochorenia [14].

Bevacizumab (BEVA) je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka vytvorená DNA technológiou v ováriálnych bunkách čínskeho škrečka. Bevacizumab sa viaže na vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF), čo je kľúčový aktivátor vaskulogenézy a angiogenézy, čím inhibuje väzbu VEGF na receptory Flt-1 (VEGFR-1) a KDR (VEGFR-2) na povrchu endoteliálnych buniek. Neutralizácia biologickej aktivity VEGF spôsobuje regresiu vaskularizácie nádorov, normalizuje zvýšené cievne zásobovanie nádoru a bráni tvorbe nového cievneho zásobovania nádoru a tak má inhibovať rast nádoru. Liečivo sa podáva vo forme intravenózneho infúzie a pre kombináciu s trifluridínom je dávkovanie 5 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná raz za 2 týždne [15]. DR uvažuje o dávkovaní podľa SPC.

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek LONSURF bol registrovaný na európskej úrovni v 25/04/2016. Jeho použitie v kombinácii s BEVA v liečbe mCRC bolo odporúčané výborom EMA (European Medicines Agency) pre lieky na humánne použité (CHMP z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use) 22.6.2023 [16].

Liek LONSURF nemá v indikácii mCRC status lieku určeného na ojedinelé ochorenia [17].

Aktuálne znenie indikácie v SPC [14]:

- Kolorektálny karcinóm
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, oxaliplatiny a irinotekánu, anti-VEGF látok a/alebo anti-EGFR látok.
 Lonsurf je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom predtým liečených dostupnými liečbami vrátane chemoterapií na báze fluoropyrimidínu, oxaliplatiny a irinotekánu, anti-VEGF a anti-EGFR látkami, alebo ktorí sa nepovažujú za vhodných kandidátov pre uvedené typy liečby.
- Karcinóm žalúdka
 Lonsurf je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka vrátane adenokarcinómu gastroezofageálneho spojenia, ktorí už boli liečení najmenej dvomi predchádzajúcimi systémovými liečebnými režimami pre pokročilé štádium ochorenia.

Pod pojmom monoterapia rozumieme použitie lieku Lonsurf (čo je kombinácia liečiv trifluridín s tipiracilom) samostatne.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku je liek Lonsurf kategorizovaný od 1.3.2024 v indikáciách:

a) metastatický kolorektálny karcinóm (mCRC), predtým liečený dostupnými liečbami vrátane chemoterapií na báze fluoropyrimidínu, oxaliplatiny a irinotekánu, anti-VEGF a anti-EGFR látkami, alebo u pacientov, ktorí sa nepovažujú za vhodných kandidátov pre uvedené typy liečby. Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnosť stav pacienta ECOG 0 – 1.

b) metastatickým karcinómom žalúdka (mGC) vrátane adenokarcinómu gastroezofageálneho spojenia v tretej línii liečby, ktorí už boli liečení dvomi predchádzajúcimi systémovými liečebnými režimami pre pokročilé štádium ochorenia.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne [18].

Držiteľ registrácie (DR) má s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) uzatvorenú zmluvu o podmienkach úhrady lieku (v angl. managed Entry Agreement, MEA) pre úhradu lieku Lonsurf v indikácii na liečbu mCRC v monoterapii [19]. Zmluvne stanovené úhrady pre jednotlivé balenia s výškou zľavy voči maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne pre konkrétne balenie, uvedenej v Zozname kategorizovaných liekov s platnosťou od 1.8.2024 sú nasledovné:

- pre balenie lieku Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obalené tablety, tbl flm 20x15 mg/6,14 mg (blis.AI/Al), ŠÚKL kód: 9410B úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ %,
- pre balenie lieku Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obalené tablety, tbl flm 60x15 mg/6,14 mg (blis.AI/Al), ŠÚKL kód: 9412B úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ %,
- pre balenie lieku Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obalené tablety, tbl flm 20x20 mg/8,19 mg (blis.AI/Al), ŠÚKL kód: 9413B úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ %,
- pre balenie lieku Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obalené tablety, tbl flm 60x20 mg/8,19 mg (blis.AI/Al), ŠÚKL kód: 9415B úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ %.

Osobitné spôsoby úhrady

Od roku 2018 je liek Lonsurf hradený zdravotnými poisťovňami osobitnými spôsobmi úhrady po vopred udelenom súhlase pre liek, ktorý nie je zaradený v zozname kategorizovaných liekov podľa zákona 363/2011 Z. z. §88 ods. 7 a) [20].

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

Anglicko

V Anglicku nie je v predmetnej indikácii Lonsurf hradený [21]. Predmetná indikácia je v procese hodnotenia agentúrou NICE (Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva), vydanie odporúčania sa očakáva v 07/2024 [22].

Česko

Liek Lonsurf v kombinácii s bevacizumabom nie je hradený na liečbu mCRC v Českej republike zo zdravotného poistenia [23]. Nie je verejne dostupná informácia, či sa predmetná indikácia hodnotí v rámci SÚKL (Státní ústav kontroly léčiv) [24].

Vzhľadom na nedostupnosť vyjadrení SÚKL a NICE uvádzame stav posudzovania alebo úhrady predmetnej indikácie v ďalších krajinách:

Škótsko

Škótska HTA agentúra SMC (Scottish medicine consortium) momentálne hodnotí predmetnú indikáciu [25].

Nemecko

Nemecká agentúra IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) vydala hodnotenie prínosu trifluridínu/tipiracilu v kombinácii s bevacizumabom, kde konštatuje značný pridaný prínos v porovnaní s monoterapiou FTD/TPI. [26].

Kanada

CDA (Canada's Drugs Agency) v 03/2024 odporučil úhradu lieku LONSURF s bevacizumabom so zľavou oproti verejnej cene [27].

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [20]

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu štyroch balení lieku v Lonsurf v tabletovej forme určený na perorálne podanie. Maximálne úhrady zdravotnej poisťovne (ÚZP) podľa Zoznamu kategorizovaných liekov platného od 1.8.2024 [18] sú nasledovné:

- pre balenie lieku Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obalené tablety, tbl flm 20x15 mg/6,14 mg (blis.Al/Al), ŠÚKL kód: 9410B úhrada 531,32 €/balenie,
- pre balenie lieku Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obalené tablety, tbl flm 60x15 mg/6,14 mg (blis.Al/Al), ŠÚKL kód: 9412B úhrada 1 732,27 €/balenie,
- pre balenie lieku Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obalené tablety, tbl flm 20x20 mg/8,19 mg (blis.Al/Al), ŠÚKL kód: 9413B úhrada 706,01 €/balenie,
- pre balenie lieku Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obalené tablety, tbl flm 60x20 mg/8,19 mg (blis.Al/Al), ŠÚKL kód: 9415B úhrada 2 298,91 €/balenie.

DR vo farmakoekonomickom rozbere (FER) predloženom prostredníctvom neverejnej zóny navrhuje v indikácii mCRC v kombinácii s bevacizumabom v 3. línii liečby nasledujúce úhrady balení lieku:

- pre balenie lieku Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obalené tablety, tbl flm 20x15 mg/6,14 mg (blis.Al/Al), ŠÚKL kód: 9410B úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči ÚZP,

- pre balenie lieku Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obalené tablety, tbl flm 60x15 mg/6,14 mg (blis.Al/Al), ŠÚKL kód: 9412B úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči ÚZP,
- pre balenie lieku Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obalené tablety, tbl flm 20x20 mg/8,19 mg (blis.Al/Al), ŠÚKL kód: 9413B úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči ÚZP,
- pre balenie lieku Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obalené tablety, tbl flm 60x20 mg/8,19 mg (blis.Al/Al), ŠÚKL kód: 9415B úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči ÚZP.

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia [20]:

„Hradená liečba sa môže indikovať:

- b) v kombinácii s bevacizumabom u dospelých pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC) predtým liečených dvoma režimami protinádorovej liečby vrátane chemoterapií na báze fluoropyrimidínu, oxaliplatiny 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).

Návrh spôsobu úhrady: I

Navrhované znenie IO je v súlade s indikáciou uvedenou v SPC a doplnené o podmienku dobrého výkonnostného stavu pacienta.

Z navrhovaného indikačného obmedzenia vyplýva, že pacienti podstúpili práve 2 režimy protinádorovej liečby, a teda ide o liečbu v 3. línii mCRC, čo potvrdil aj DR emailovou komunikáciou. Pre jednoznačnosť znenia IO navrhujeme doplniť informáciu o 3. línii aj do znenia IO. Návrh znenia IO:

„Hradená liečba sa môže indikovať:

- b) v kombinácii s bevacizumabom u dospelých pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC) **v 3. línii** predtým liečených dvoma režimami protinádorovej liečby vrátane chemoterapií na báze fluoropyrimidínu, oxaliplatiny 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.“

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, považujeme za relevantný komparátor liečivo, ktoré sa aktuálne používa na Slovensku v terapii mCRC v 3. línii: **trifluridín/tipiracil v monoterapii**. DR pôvodne považoval za komparátor režimy panitumumab v monoterapii (PANI), cetuximab v monoterapii (CETU), kombináciu cetuximab s irinotekanom (CETU + IR) a najlepšiu podpornú liečbu. Podrobnú diskusiu k výberu komparátorov uvádzame nižšie.

Trifluridín/tipiracil monoterapia (FTD/TPI)

Liek Lonsurf je kategorizovaný na Slovensku v monoterapii na liečbu mCRC.

Viac informácií vyššie v časti 3.4.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

Súhlasíme s komparátorom (FTD/TPI v monoterapii), ktorý je navrhnutý DR. Zdôvodnenie výberu jednotlivých komparátorov a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- FTD/TPI v monoterapii je odporúčaný v 3. a neskoršej línii pre mCRC podľa ESMO odporúčaní aktualizovaných v 11/2023.
- Podľa NCCN odporúčaní je už odporúčaná kombinácia FTD/TPI s BEVA (nie monoterapia).
- DR k žiadosti predložil prieskum od spoločnosti IQVIA vytvorený pre spoločnosť Servier (pozri tabuľky Tabuľka 3 a Tabuľka 4) [28]. Zber dát bol realizovaný v septembri 2021 zo vzorky 30 onkológov z centier aj regiónov (výber lekárov bol stratifikovaný náhodným výberom). Rozdiel výberu liečiv je podľa línie liečby a podľa mutácie RAS génu. Podľa predloženého prieskumu bolo možné považovať kapecitabín v monoterapii za relevantný komparátor napriek tomu, že sa neodporúča podľa ESMO odporúčaní (v prieskume dosahuje zastúpenie nad 20 % pre RAS mut v 3. línii). V súlade s Metodickou príručkou k vyhláske Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru

lieku [29] (ďalej len metodická príručka) je intervencia, ktorá má zastúpenie v liečebnej praxi viac ako 20 %, považovaná za relevantný komparátor, aj keď nie je odporúčaná v rámci národných alebo medzinárodných odporúčaní. Z tohto dôvodu bol DR vyzvaný na doplnenie komparátora – kapecitabín. V odpovedi na Výzvu č. 1 však DR uviedol aktuálny prieskum od 10 lekárov z 9 pracovísk na Slovensku, ktorý bol realizovaný formou riadeného interview v termíne 5. – 20.6.2024. Podľa vyjadrenia opytovaných lekárov sa už kapecitabín v 3. línii pre výkonnosť stav podľa ECOG 0 – 1 nepoužíva. Od kategorizovania FTD/TPI v monoterapii (liek Lonsurf) od 1.3.2024 lekári na Slovensku podľa vyjadrenia DR postupujú v liečbe mCRC v 3. línii podľa ESMO odporúčaní.

- DR bol emailom z 28.6.2024 v žiadosti o súčinnosť požiadaný o aktuálny prieskum liečby mCRC v 3. línii pre pacientov s ECOG 0 – 1. DR nový prieskum nedoložil. Podľa vyjadrenia DR lekári na Slovensku sa v liečbe 3. línii mCRC riadia ESMO odporúčaniami. Na Slovensku sú z ESMO odporúčaní pre 3. línii mCRC kategorizované intervencie: FTD/TPI monoterapia, PANI, CETU a CETU+IR. DR predpokladá nasledujúce percentuálne zastúpenie spomenutých liečob: ■ % FTD/TPI monoterapia a ostatné 3 intervencie rovnomerne zastúpené, čo predstavuje približne ■ %. Toto percentuálne zastúpenie nie je možné overiť. Podľa dát NCZI o spotrebe liečiv na diagnózy C18 – C20 pre všetky línii liečby za rok 2022 majú CETU a PANI nízke percentuálne zastúpenie (pod 10 %). Predpokladáme, že od zaradenia liečiva FTD/TPI v monoterapii do Zoznamu kategorizovaných liekov od 1.3.2024 sa nezvýšila spotreba liečob PANI, CETU a CETU + IR. Pre nízke percentuálne zastúpenie liečob PANI, CERU a CETU + IR vo všetkých líniiach liečby mCRC (a teda aj v 3. línii mCRC) nepovažujeme tieto liečby za relevantné komparátory v súlade s metodickou príručkou.

Tabuľka 3: Percentuálne zastúpenie liečob v liečbe mCRC v 3.línii na Slovensku

3.línia			
RAS wt		RAS mut	
liečivo	percentuálne zastúpenie	liečivo	percentuálne zastúpenie
Trifluridín/Tipiracil	■	Trifluridín/Tipiracil	■
Kapecitabín mono	■	Kapecitabín mono	■
Panitumumab mono	■	Irinotekán mono	■
Cetuximab mono	■	iné	■
Regorafenib mono	■	XELOX	■
Irinotekán + Cetuximab	■	Kapecitabín + MMC	■
Irinotekán mono	■	XELIRI	■
Oxaliplatina + 5FU-L	■	Regorafenib mono	■
FOLFIRI	■		
IFL	■		
iné	■		
Kapecitabín + MMC	■		
Irinotekán + B	■		
XELOX	■		
IFL + B	■		
XELIRI	■		

Vysvetlivky:
 5-FU-L = 5-fluorouracil; FOLFIRI = 5-fluorouracil + leukovorín a irinotekán; IFL = irinotekán + 5-fluorouracil + leukovorín;
 XELOX = kapecitabín + oxaliplatina; XELIRI = kapecitabín + irinotekán; MMC = mitomycín C

Zdroj: [28]

Tabuľka 4: Percentuálne zastúpenie liečob v liečbe mCRC v 4. následnej línii na Slovensku

4.línia			
RAS wt		RAS mut	
liečivo	percentuálne zastúpenie	liečivo	percentuálne zastúpenie
Kapecitabín mono	■	Kapecitabín mono	■
Trifluridín/Tipiracil	■	5FU-L	■
Irinotekán mono	■	Irinotekán mono	■
Panitumumab mono	■	Trifluridín/Tipiracil	■
XELIRI	■	Kapecitabín + MMC	■
Cetuximab mono	■	iné	■
XELOX	■		
FOLFIRI	■		
Kapecitabín + MMC	■		
FOLFOX	■		
iné	■		
Regorafenib mono	■		

Vysvetlivky:
 5FU-L = 5-fluorouracil, XELIRI = kapecitabín + irinotekán; XELOX = kapecitabín + oxaliplatina; FOLFIRI = 5-fluorouracil + leukovorín a irinotekán; FOLFOX = 5-fluorouracil + leukovorín + oxaliplatina; MMC = mitomycín C

Zdroj: [28]

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, **nepovažujeme** za relevantné komparátory kapecitabín, panitumumab, cetuximab, kombináciu cetuximab s irinotekanom, regorafenib, kombináciu enkorafenib s cetuximabom, anti-HER2 liečivá a najlepšiu podpornú starostlivosť.

Kapecitabín (KAPE) [30]

Kapecitabín je necytotoxický karbamát fluórpyrimidínu, ktorý účinkuje ako perorálne podávaný prekurzor cytotoxickej funkčnej skupiny 5-fluóruracilu (5-FU). Dochádza tak k poruche syntézy kyseliny deoxyribonukleovej (DNA). Inkorporácia 5-FU taktiež vedie k inhibícii syntézy kyseliny ribonukleovej (RNA) a syntézy proteínov. Tým sa má obmedziť rast a delenie buniek.

KAPE je hrađený zo zdravotného poistenia [18], terapeutická indikácia podľa SPC zahŕňa liečbu mCRC. Nie je uvedený v rámci ESMO odporúčaní na liečbu mCRC v 3. línii a podľa aktuálneho prieskumu od DR (z 06/2024) ho už lekári na Slovensku v liečbe mCRC v 3.línii nepoužívajú.

Panitumumab (PANI) [31]

PANI je rekombinantná, plne humánna IgG2 monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže s vysokou afinitou a špecifickosťou na ľudský EGFR. Viaže sa na doménu EGFR viažucu ligand a inhibuje receptorovú autofosforyláciu indukovanú všetkými známymi ligandami EGFR. Naviazanie panitumumabu na EGFR má spôsobiť internalizáciu receptora, inhibíciu bunkového rastu, indukciu apoptózy a zníženie produkcie interleukínu 8 a vaskulárneho endotelového rastového faktora.

Liek s obsahom panitumumabu je kategorizovaný a podlieha indikačnému obmedzeniu: na liečbu pacientov s mCRC s génom RAS (exóny 2, 3 a 4 génov KRAS a NRAS) divokého typu ako monoterapia po zlyhaní chemoterapie obsahujúcej fluoropyrimidín, oxaliplatínu a irinotekán [18].

PANI je v rámci ESMO odporúčaní odporúčaný okrem 3. a vyššej línii aj v 1., a 2. línii. Podľa dát NCZI o spotrebe liečiv na diagnózy C18-C20 za rok 2022 má PANI nízke percentuálne zastúpenie (pod 10 %), pričom tieto dáta sú sumárne za všetky línii liečby. DR nedodal aktuálny prieskum liečby v 3. línii mCRC. Nie je predpoklad navýšenia spotreby PANI od zaradenia liečiva FTD/TPI v monoterapii do Zoznamu kategorizovaných liekov od 1.3.2024. Z uvedených dôvodov nepovažujeme PANI za relevantný komparátor.

Cetuximab (CETU) [32]

CETU je chimérická monoklonálna IgG1 protilátka, ktorá je špecifická proti receptoru epidermálneho rastového faktora (EGFR). Blokuje naviazanie endogénnych ligandov na EGFR, čo vedie k inhibícii funkcie receptora. To má spôsobiť inhibíciu bunkového rastu, indukciu apoptózy a zníženie produkcie interleukínu 8 a vaskulárneho endotelového rastového faktora.

CETU je kategorizovaný a indikovaný na liečbu pacientov s mCRC s divokým nezmutovaným typom génov RAS s expresiou EGFR ako samostatne podávaný liek u pacientov, u ktorých zlyhala liečba na základe oxaliplatiny a irinotekánu a ktorí trpia neznášanlivosťou na irinotekán. Liečba podlieha schváleniu zdravotnou poisťovňou.

CETU je podľa ESMO odporúčaný pre 1., 2., 3. a vyššie línie. Podľa dát NCZI o spotrebe liečiv na diagnózy C18 – C20 za rok 2022 má CETU nízke percentuálne zastúpenie (pod 10 %), pričom tieto dáta sú sumárne za všetky línie liečby. DR nedodal aktuálny prieskum liečby v 3. línii mCRC. Nepredpokladáme navýšenie spotreby CETU od zaradenia liečiva FTD/TPI v monoterapii do Zoznamu kategorizovaných liekov od 1.3.2024. Z uvedených dôvodov CETU nepovažujeme za relevantný komparátor.

Cetuximab + irinotekán (CETU + IR) [33]

Cetuximab (pozri vyššie) sa môže kombinovať s chemoterapiou na báze irinotekánu.

IR je polosyntetickým derivátom kamptotecínu. Je to antineoplastická látka, ktorá pôsobí ako špecifický inhibítor DNA topoizomerázy I a tým blokuje replikáciu DNA a množenie buniek.

IR v kombinácii s CETU je indikovaný na liečbu pacientov s receptorom pre epidermálny rastový faktor (EGFR)-exprimujúceho mCRC s génom RAS divokého typu, ktorí neboli predtým liečení na metastatické ochorenie alebo u ktorých došlo k zlyhaniu cytotoxickej liečby obsahujúcej IR. Lieky s obsahom liečiva IR sú kategorizované, bez indikačného obmedzenia a nepodliehajú predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

IR je odporúčaný podľa ESMO odporúčaní v 1. a 2. línii mCRC, v 3. línii v kombinácii s CETU. Percentuálne zastúpenie IR je podľa dát NCZI za rok 2022 pre diagnózy C18 – C20 síce vyššie ako percentuálne zastúpenie CETU alebo PANI, ale nakoľko je IR odporúčaný v 3. línii len v rámci kombinácie s CETU, je podľa spotreby CETU táto kombinácia málo používaná.

Spotrebu kombinácie CETU + IR nie je možné overiť aktuálnym prieskumom liečby 3. línie mCRC a zároveň nepredpokladáme navýšenie spotreby po zaradení FTD/TPI v monoterapii do kategorizácie od 1.3.2024. Z týchto dôvodov nepovažujeme CETU + IR za relevantný komparátor.

Regorafenib [34]

Regorafenib je perorálna látka s protinádorovým účinkom, ktorá účinne blokuje viaceré proteínkinázy, vrátane kináz podieľajúcich sa na angiogenéze nádoru (VEGFR1, -2, -3, TIE2), na onkogenéze (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF V600E), metastázach (VEGFR, PDGFR, FGFR) a imunitě tumoru (CSF1R).

Liek s účinnou látkou regorafenib je kategorizovaný. Podľa SPC lieku je indikovaný aj na mCRC, ale podľa indikačného obmedzenia je hrađený z verejného zdravotného poistenia len na hepatocelulárny karcinóm.

Podľa ESMO odporúčaní z 11/2023 je regorafenib odporúčaný na liečbu v 3. a neskoršej línii pre RAS mutovaný mCRC, avšak na Slovensku nie je kategorizovaný s indikáciou mCRC, preto jeho použitie v praxi je minimálne (iba v rámci osobitných spôsobov úhrady – podľa dát NCZI) [35].

Enkorafenib + cetuximab [36]

Enkorafenib je silný a vysoko selektívny ATP-kompetitívny inhibítor malej molekuly kinázy RAF. Potláča signálnu dráhu RAF/MEK/ERK v nádorových bunkách vykazujúcich niekoľko zmutovaných foriem kinázy BRAF (V600E, D a K). Má špecificky inhibovať rast buniek CRC s mutáciou BRAF V600 E.

Enkorafenib je podľa SPC indikovaný v kombinácii s cetuximabom na liečbu dospelých pacientov s mCRC s mutáciou V600E génu BRAF, ktorí predtým dostávali systémovú liečbu.

Podľa odporúčania ESMO z 11/2023 [7] je kombinácia enkorafenib s cetuximabom odporúčaná pre BRAF V600E mutáciu, ale na Slovensku je podľa indikačného obmedzenia hrađený iba na neresekovateľný alebo metastatický melanóm, aj keď indikácia mCRC je registrovaná. Podľa prieskumu DR z 09/2021 sa táto kombinácia nepoužíva. Podľa dát NCZI za rok 2022 bol enkorafenib hrađený na diagnózy C18 a C20 pre 6 pacientov v rámci osobitných spôsobov úhrady, jeho využitie v praxi je minimálne [35].

Najlepšia podporná starostlivosť (BSC z angl. best supportive care)

Zahŕňa monitoring pacienta a starostlivosť spojená s koncom života.

BSC nie je uvádzaná v rámci ESMO odporúčaní a poskytuje sa zväčša u pacientov v horšom výkonnostnom stave, ako je navrhovaný v indikačnom obmedzení (ECOG 0-1), preto tento komparátor nepovažujeme za relevantný.

Anti-HER2

Anti-HER2 liečivá (ako napr. trazstuzumab, pertuzumab, lapatinib, tucatinib) sú podľa ESMO odporúčaní a NCCN odporúčaní odporúčané na liečbu mCRC v 3. a neskoršej línii ak je pozitivita HER2. Na Slovensku nie sú tieto liečivá kategorizované na indikáciu mCRC. V praxi sa pre CRC podľa dát NCZI používajú minimálne v rámci osobitných spôsobov úhrady [35].

3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002)

DR predpokladá prínos trifluridínu s tipiracilom (FTD/TPI) v kombinácii s bevacizumabom na základe výsledkov klinickej štúdie SUNLIGHT (NCT04737187), v ktorej bola kombinácia FTD/TPI s bevacizumabom porovnávaná s monoterapiou FTD/TPI. Prínos liečby má spočívať v znížení rizika úmrtia v porovnaní s monoterapiou FTD/TPI a prinášať dlhšie zotrvanie pacientov v stave bez zhoršenia ochorenia (progresie). Kombinovaná terapia má zachovávať kvalitu života a predlžovať čas do zhoršenia výkonnostného stavu pacienta. Podľa DR sú nežiaduce účinky kombinovaného režimu zvládnuteľné a porovnateľné s nežiaducimi účinkami u oboch jednotlivých zložiek. DR predpokladá prínos FTD/TPI + BEVA voči ostatným komparátorom na základe nepriameho porovnania formou sieťovej meta-analýzy. Prínos má spočívať v znížení rizika úmrtia v porovnaní s panitumumabom v monoterapii, s kombináciou cetuximab s irinotekánom, s cetuximabom v monoterapii a v porovnaní s najlepšou podpornou liečbou. Ešte vyšší prínos má priniesť kombinácia FTD/TPI s BEVA pri dlhšom zotrvaní pacientov v stave bez zhoršenia ochorenia (progresie) voči spomenutým komparátorom [20].

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 bevacizumabu (BEVA) ku trifluridínu/tipiracilu (FTD/TPI) preukázalo v klinickej štúdii SUNLIGHT štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy v mortalite a morbidite oproti samotnému FTD/TPI v liečbe metastatického kolorektálneho karcinómu v 3. línii.

Pri mediáne dĺžky sledovania 14,2 mesiaca bol v populácii ITT **medián OS v ramene FTD/TPI + BEVA 10,8 mesiaca a v ramene s FTD/TPI 7,5 mesiaca, OS HR = 0,61 (95 % CI 0,49 – 0,77)**. Miera 18-mesačného OS v ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA predstavuje 28 %, a v ramene s FTD/TPI 15 %. Prínosy v celkovom prežívaní kombinácie FTD/TPI + BEVA boli pozorované vo všetkých podskupinách pacientov.

Pri mediáne dĺžky sledovania 14,2 mesiaca bol v ITT populácii **medián PFS v ramene FTD/TPI + BEVA 5,6 mesiaca a v ramene so samotným FTD/TPI 2,4 mesiaca, HR PFS = 0,44 (95 % CI 0,36 – 0,54)**. Miera 12-mesačného PFS bola pre pacientov v ramene FTD/TPI + BEVA 16 % a v ramene FTD/TPI 1 %. Prínosy v prežívaní bez progresie kombinácie FTD/TPI + BEVA boli pozorované vo všetkých podskupinách pacientov. Celková miera nádorovej odpovede a miera kontroly ochorenia bola vyššia u pacientov v ramene FTD/TPI + BEVA.

Z hľadiska bezpečnosti je kombinácia FTD/TPI + BEVA spojená s **vyšším výskytom závažných nežiaducich udalostí** (stupňa ≥ 3) oproti liečbe FTD/TPI, ktoré ale boli manažovateľné. Neboli hlásené žiadne úmrtia súvisiace s liečbou.

Štatisticky významný je rozdiel v čase zhoršenia výkonnostného stavu na ECOG 2: medián zhoršenia v ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA bol 8,54 mesiaca oproti 4,7 mesiaca v ramene s FTD/TPI, HR ECOG 2 = 0,54 (95 % CI 0,43 – 0,67).

Rozdiely v kvalite života nie sú po pridaní BEVA k FTD/TPI klinicky signifikantné.

Výsledky štúdie SUNLIGHT považujeme na základe vysokého výskytu udalostí za dostatočne zrelé a výpovedné. Neistota výsledkov štúdie súvisí s otvoreným dizajnom štúdie, čo mohlo ovplyvniť hodnotenie progresie ochorenia, ako aj kvalitu života pacientov. Dôkaz prínosu v OS a PFS zo štúdie SUNLIGHT je pre výkonnostný stav skóre ECOG 0 – 1, čo je v súlade s navrhovaným indikačným obmedzením.

4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s mCRC v 3. línii, u ktorých bol podávaný FTD/TPI v kombinácii s BEVA a niektorý z komparátorov. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Bola nájdená jedna štúdia, ktorá zodpovedala kritériám (Tabuľka 5).

DR v žiadosti predložil aj sieťovú meta-analýzu (z angl. network meta-analysis, ďalej len NMA) vypracovanú spoločnosťou PRECISIONheor pre spoločnosť Servier v 08/2023, ktorou dokazuje účinnosť kombinácie FTD/TPI + BEVA voči intervenciám PANI, CETU, CETU + IR a BSC, ktoré NIHO nepovažuje za relevantné komparátory. NMA sme nezahrnuli do hodnotenia klinickej účinnosti.

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT04737187	SUNLIGHT	FTD/TPI + BEVA	FTD/TPI	246 : 246	ukončená

Vysvetlivky: FTD/TPI = trifluridín s tipiracil hydrochlorid, BEVA = bevacizumab

Zdroj: [37]

4.2.1 Základná charakteristika štúdií

Štúdia SUNLIGHT [37]

Štúdia SUNLIGHT bola medzinárodná, prospektívna, randomizovaná, nezaslepená, aktívne kontrolovaná štúdia fázy 3, ktorá zahŕňala pacientov s refraktérnym mCRC. V intervenčnom ramene bola podávaná kombinácia FTD/TPI s BEVA a v kontrolnom ramene bol podávaný FTD/TPI samostatne. Pacienti boli náhodne rozdelení do ramien v pomere 1 : 1. Randomizácia bola stratifikovaná podľa geografickej oblasti (Severná Amerika, Európska únia alebo zvyšok sveta), času od diagnózy prvej metastázy (< 18 mesiacov alebo ≥ 18 mesiacov) a stavu mutácie RAS (divoký alebo mutovaný typ).

FTD/TPI sa podával perorálne dvakrát denne v dávke 35 mg/m² plochy povrchu tela v dňoch 1 až 5 a v dňoch 8 až 12 každých 28 dní. BEVA v dávke 5 mg na kilogram telesnej hmotnosti bol podávaný intravenózne v dňoch 1 a 15. Liečba v kombinácii pokračovala do progresie ochorenia, kým sa nevyskytli neprijateľné toxické účinky alebo kým nebol odvolaný súhlas pacienta. Pacienti boli považovaní za pacientov na liečbe, pokiaľ pokračovali v liečbe FTD/TPI, monoterapia BEVA nebola povolená.

Sponzorom štúdie boli Servier a Taiho Oncology.

4.2.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita [20]

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. OS bolo sledované v štúdiu SUNLIGHT ako primárny ukazovateľ.

Morbidita [20,38]

PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie bez progresie) je čas od zaradenia pacienta do štúdie po progresiu ochorenia alebo smrti z akejkoľvek príčiny. **Progresia ochorenia (angl. progressed disease, PD)** je definovaná pomocou rádiologických kritérií RECIST 1.1 (response evaluation criteria in solid tumors, kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch). Za progresiu ochorenia je považované zvýšenie súčtu priemerov cieľových lézií najmenej o 20 %, najmenej o 5 mm oproti najmensej hodnote v priebehu liečby hodnotenou intervenciou. Hodnotenie progresie v štúdiu SUNLIGHT bolo založené na posúdení skúšajúceho.

ORR (z angl. overall response rate; celková miera odpovede) je definovaná ako podiel pacientov s objektívnym dôkazom kompletnej odpovede (CR z angl. complete response) alebo čiastočnej odpovede (PR z angl. partial response) podľa kritérií RECIST 1.1.

DCR (z angl. disease control rate; miera kontroly ochorenia) je definovaná ako podiel pacientov s objektívnym dôkazom CR alebo PR alebo stabilného ochorenia (SD z angl. stable disease; stabilné ochorenie v trvaní najmenej 6 týždňov od randomizácie) podľa kritérií RECIST verzie 1.1.

Kvalita života

EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 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 päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0 (teoreticky je možné aj nižšie skóre reprezentujúce stav horší ako smrť); vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav.

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.

4.2.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií [37, 38]

Do štúdie boli zaradení pacienti vo veku ≥ 18 rokov s histologicky potvrdeným neresekovateľným adenokarcinómom hrubého čreva alebo konečníka s vopred určeným stavom mutácie RAS génu. Pacienti museli absolvovať 2 predchádzajúce terapeutické režimy na liečbu pokročilého CRC s preukázaným progresívnym ochorením alebo s intoleranciou na posledný režim. Predchádzajúce režimy museli zahŕňať: fluórpyrimidín, irinotekán, oxaliplatinu, monoklonálnu protilátku proti VEGF a/alebo monoklonálnu protilátku proti EGFR pre pacientov divokého typu s RAS. Výkonnosť stav pacientov v štúdiu podľa škály ECOG bol ≤ 1 .

Do štúdie neboli zaradení pacienti, ak mali niektoré iné závažné ochorenia ako infekcie, diabetes, kardiovaskulárne, pneumologické ochorenia a pod. Nemohli byť zaradení pacienti s nestabilnými symptomatickými metastázami centrálného nervového systému; s imunosupresívnou liečbou; s inými zhubnými nádormi, ktoré neboli v remisii viac ako 5 rokov; po predchádzajúcej rádioterapii v čase 4 týždňov pred randomizáciou. Do štúdie taktiež nemohli byť zaradení pacienti, ktorí predtým dostávali FTD/TPI, alebo majú známu alergiu alebo precitlivosť na zložky podávaných skúšaných liekov. Predchádzajúca liečba BEVA nebola exklúznym kritériom štúdie.

Opis populácie zo štúdií [37]

Do každého ramena bolo zaradených celkovo 246 pacientov. Demografické a klinické charakteristiky pacientov na začiatku liečby medzi týmito dvoma ramenami zobrazuje Tabuľka 6. Najviac pacientov (64,0 %) bolo z Európskej únie. Čas od diagnózy prvej metastázy do randomizácie bol 18 mesiacov alebo dlhšie u 57,5 % pacientov a 30,7 % malo ochorenie RAS divokého typu.

Väčšina pacientov (92,1 %) dostala **dva predchádzajúce liečebné režimy** pre metastatické ochorenie; avšak 4,5 % pacientov v ramene FTD/TPI + BEVA a 6,1 % v ramene FTD/TPI dostalo iba jeden režim prvej línie tripletov a 2,6 % pacientov v skúšaní dostalo tri alebo viac predchádzajúcich liečebných režimov na metastatické ochorenie. Takmer všetci pacienti dostávali predchádzajúcu liečbu na báze fluórpyrimidínu, irinotekánu a oxaliplatinu. 72,0 % dostalo

predchádzajúcu liečbu anti-VEGF a 93,7 % pacientov s ochorením divokého typu RAS dostalo predchádzajúcu liečbu anti-EGFR (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Demografická a klinická charakteristika pacientov v štúdii SUNLIGHT

	FTD/TPI + BEVA (n = 246)	FTD/TPI (n = 246)
Vek; roky		
Medián	62	64
Rozsah	20 – 84	24 – 90
Pohlavie – počet (%)		
Muži	122 (49,6)	134 (54,5)
ženy	124 (50,4)	112 (45,5)
Geografická oblasť – počet (%)		
Severná Amerika	8 (3,3)	8 (3,3)
Európska únia	158 (64,2)	157 (63,8)
Iné krajiny (zvyšok sveta)	80 (32,5)	81 (32,9)
Primárny tumor – počet (%)		
Hrubé črevo	180 (73,2)	181 (73,6)
Konečník	66 (26,8)	65 (26,4)
Lokalizácia primárneho tumoru – počet (%)		
Pravá strana	62 (25,2)	77 (31,3)
Ľavá strana	184 (74,8)	169 (68,7)
Medián trvania ochorenia (rozsah) – roky	2,0 (0,3 – 15,4)	2,1 (0,6 – 9,1)
Čas od diagnózy prvej metastázy – počet (%)		
< 18 mesiacov	104 (42,3)	105 (42,7)
≥ 18 mesiacov	142 (57,7)	141 (57,3)
Počet miest metastáz – počet (%)		
1 alebo 2	152 (61,8)	141 (57,3)
≥ 3	94 (38,2)	105 (42,7)
RAS status – počet (%)		
mutovaný	171 (69,5)	170 (69,1)
divoký	75 (30,5)	76 (30,9)
BRAF status – počet (%)		
mutovaný	8 (3,3)	11 (4,5)
divoký	159 (64,6)	156 (63,4)
neznámy	79 (32,1)	79 (32,1)
ECOG skóre – počet (%)		
0	119 (48,4)	106 (43,1)
1	127 (51,6)	139 (56,5)
2	0	1 (0,4)*

Počet predchádzajúcich režimov pre metastatické ochorenie – počet (%)		
1	11 (4,5)	15 (6,1)
2	229 (93,1)	224 (91,1)
≥ 3	6 (2,4)	7 (2,8)
Prechádzajúca liečba – počet/celkový počet (%)		
Fluoropyrimidíny	246 (100,0)	246 (100,0)
Irinotekán	246 (100,0)	245 (99,6)
Oxaliplatina	241 (98,0)	243 (98,8)
Anti-VEGF monoklonálne protilátky	178 (72,4)	176 (71,5)
Anti-EGFR monoklonálne protilátky	67/71 (94,4)**	66/71 (93,0)**

* Pacient mal pri randomizácii ECOG 1, ale v prvý deň prvého cyklu bolo ECOG skóre 2

** Celkový počet pacientov (v skupine anti-EGFR) uvádza tých, ktorí mali zdokumentovaný divoký typ RAS v elektronickej správe

Zdroj: [37]

4.2.4 Čas analýzy dát

Medián dĺžky sledovania v štúdiu SUNLIGHT bol 14,2 mesiaca (rozsah 12,6 až 16,4) v ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA a 13,6 mesiaca (rozsah 12,7 až 15,9) v ramene FTD/TPI.

Medián trvania liečby bol 5,0 mesiacov (rozsah 0,1 až 18,5) v ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA a 2,1 mesiaca (rozmedzie 0,6 až 14,3) v ramene FTD/TPI.

V čase analýzy dát štúdie SUNLIGHT 13,0 % pacientov v ramene FTD/TPI + BEVA a 1,6 % pacientov v ramene FTD/TPI stále dostávalo liečbu.

Dáta boli analyzované pre populáciu pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT, z angl. intention to treat) [37].

4.3. Výsledky účinnosti

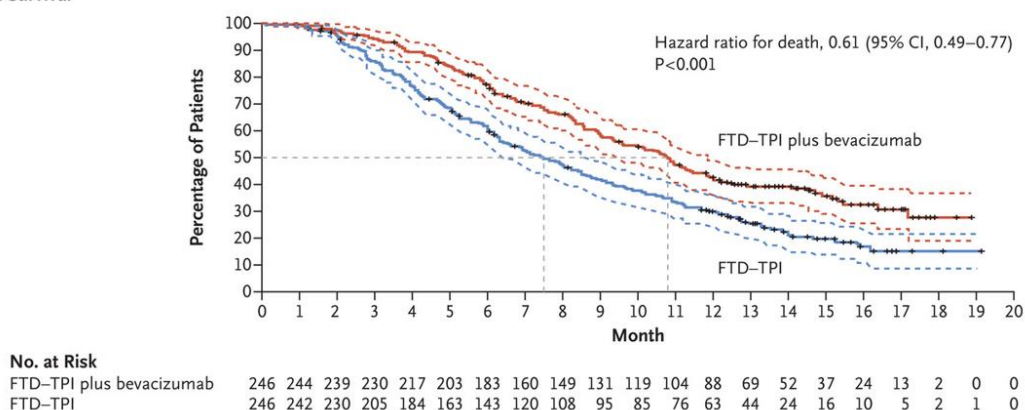
4.3.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [37]

Medián OS bol 10,8 mesiaca, 95 % interval spoľahlivosti (CI, z angl. confidence interval): 9,4 – 11,8 v ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA a 7,5 mesiaca (95 % CI: 6,3 – 8,6) v ramene so samotným FTD/TPI. Pomer rizík (HR, z angl. hazard ratio) predstavuje 0,61 (95 % CI: 0,49 – 0,77; $p < 0,001$). Zobrazenie kriviek OS v oboch ramenách je na nasledujúcom obrázku (Obrázok 2).

Obrázok 2: Celkové prežívanie v populácii ITT

A Overall Survival



Zdroj: [37]

Miera OS, vyjadrená cez počet pacientov nažive v danom čase, predstavovala po 6 mesiacoch 77 % v ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA a 61 % v ramene FTD/TPI; po 18 mesiacoch 28 % a 15 %, v uvedenom poradí. Prehľad výsledkov účinnosti OS je v nasledujúcej tabuľke (Tabuľka 7).

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti klinickej štúdie SUNLIGHT pre celkové prežívanie

	FTD/TPI + BEVA (n=246)	FTD/TPI (n=246)
OS celkové prežívanie		
počet úmrtí	148 (60,2 %)	183 (74,4)
Medián OS v mesiacoch	10,8 (95 % CI 9,4 – 11,8)	7,5 (95 % CI 6,3 – 8,6)
HR	0,61 (95 % CI 0,49 – 0,77)	
hodnota p	< 0,001	
Pravdepodobnosť prežitia		
po 6 mesiacoch (95 % CI)	77 % (72 – 82)	61 % (55 – 67)
po 12 mesiacoch (95 % CI)	43 % (36 – 49)	30 % (34 – 36)
po 18 mesiacoch (95 % CI)	28 % (19 – 37)	15 % (9 – 22)

zdroj: [20]

Prínosy v OS kombinácie liečiv FTD/TPI + BEVA boli pozorované vo všetkých podskupinách, bez ohľadu na vek, pohlavie, lokalizáciu primárneho ochorenia, počet a umiestnenie metastáz, stav mutácie RAS, klinický stav ECOG, alebo predchádzajúce použitie BEVA (Obrázok 3).

Obrázok 3: Výsledky celkového prežívania v podskupinách pacientov v štúdiu SUNLIGHT

Subgroup	FTD/TPI Plus Bevacizumab Group	FTD/TPI Group	FTD/TPI Plus Bevericumab Group	FTD/TPI Group	Hazard Ratio
	No. of events/total no.		Median overall survival (95% CI)		
Region					
European Union	97/158	121/157	10.6 (9.0–11.8)	7.0 (6.0–8.5)	0.61 (0.47–0.80)
North America	0/8	4/8	—	6.0 (4.2–NE)	<0.01 (<0.01–NE)
Rest of the world	51/80	58/81	10.7 (8.5–14.2)	8.5 (6.3–10.7)	0.70 (0.48–1.02)
Time from diagnosis of first metastasis					
<18 months	65/104	82/105	10.8 (8.8–12.5)	6.1 (5.1–7.4)	0.52 (0.37–0.72)
≥18 months	83/142	101/141	10.8 (9.0–12.1)	8.6 (7.2–10.6)	0.70 (0.53–0.94)
RAS status					
Mutant	103/171	128/170	10.6 (9.0–11.3)	7.5 (6.3–8.6)	0.62 (0.48–0.81)
Wild	45/75	55/76	11.9 (9.0–14.9)	7.1 (5.9–10.9)	0.64 (0.43–0.96)
Location of primary disease					
Left	106/184	120/169	10.7 (9.3–12.2)	8.2 (6.7–9.3)	0.65 (0.50–0.85)
Right	40/62	63/77	10.8 (8.5–11.9)	6.2 (5.2–8.0)	0.59 (0.40–0.87)
ECOG PS					
0	70/119	74/106	10.8 (8.8–14.5)	9.3 (7.7–11.6)	0.74 (0.53–1.02)
≥1	78/127	109/140	10.8 (9.0–11.9)	6.3 (5.4–7.5)	0.54 (0.41–0.73)
Sex					
Female	79/124	85/112	10.7 (9.0–11.4)	6.9 (6.0–9.0)	0.62 (0.46–0.85)
Male	69/122	98/134	10.8 (9.0–14.6)	7.8 (6.5–9.4)	0.62 (0.45–0.84)
Age, years					
<65	89/146	94/129	10.7 (8.5–12.1)	7.5 (6.3–9.3)	0.65 (0.48–0.87)
≥65	59/100	89/117	11.0 (9.4–12.9)	7.2 (6.0–8.8)	0.69 (0.42–0.81)
No. of metastatic sites					
1 or 2	83/152	97/141	11.9 (10.7–15.1)	8.8 (7.5–10.5)	0.62 (0.46–0.83)
≥3	65/94	86/105	8.5 (6.7–10.6)	6.0 (5.2–7.1)	0.66 (0.47–0.91)
Neutrophil:lymphocyte ratio					
<3	66/128	75/115	14.2 (10.8–16.4)	11.0 (8.7–12.5)	0.67 (0.48–0.93)
≥3	81/117	108/131	9.0 (7.5–10.6)	6.0 (5.1–6.8)	0.58 (0.44–0.78)
No. of prior metastatic drug regimens					
1	6/11	11/15	9.9 (8.1–NE)	5.1 (3.9–8.0)	0.35 (0.12–1.0)
≥2	142/235	172/1231	10.8 (9.4–11.9)	7.8 (6.5–8.9)	0.64 (0.51–0.80)
BRAF status					
Mutant	4/8	7/11	11.4 (4.7–NE)	5.9 (3.2–NE)	0.69 (0.20–2.41)
Wild	91/159	116/156	10.8 (9.0–12.2)	7.8 (6.3–9.1)	0.59 (0.45–0.78)
MMR/MSI status					
MSI high/MMR deficient	6/13	7/8	NE (8.6–NE)	5.5 (2.3–13.3)	0.33 (0.11–0.99)
MSI stable or low/MMR proficient	85/139	114/145	10.7 (9.0–11.4)	7.0 (6.0–8.2)	0.57 (0.43–0.76)
Prior bevacizumab					
No	30/68	48/69	15.1 (12.1–NE)	8.1 (6.3–9.7)	0.40 (0.25–0.63)
Yes	118/178	135/177	9.0 (8.3–10.8)	7.1 (6.0–8.5)	0.72 (0.56–0.92)
Prior surgical resection					
No	99/153	113/152	9.0 (8.3–10.8)	6.3 (5.6–7.9)	0.67 (0.51–0.87)
Yes	49/93	70/94	11.9 (10.9–16.4)	9.0 (7.2–10.7)	0.54 (0.37–0.78)
Overall	148/246	183/246	10.8 (9.4–11.8)	7.5 (6.3–8.6)	0.62 (0.50–0.77)

zdroj:[37]

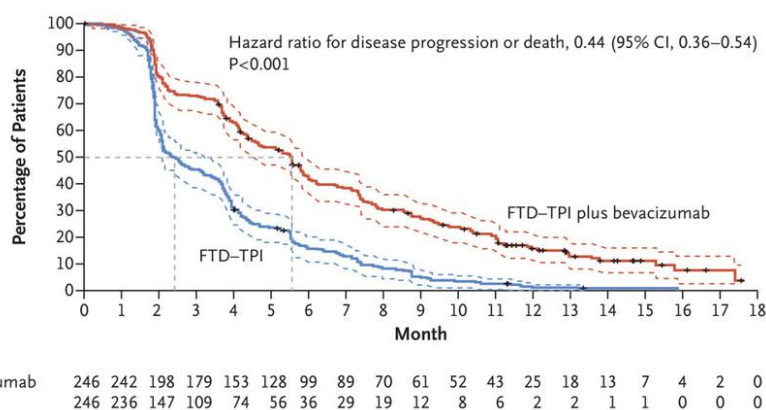
4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Prežívanie bez progresie (PFS) [37]

Medián PFS bol 5,6 mesiaca (95 % CI: 4,5 - 5,9) v ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA a 2,4 mesiaca (95 % CI: 2,1 - 3,2) v ramene FTD/TPI. HR PFS predstavuje 0,44 (95 % CI: 0,36 - 0,54). Zobrazenie kriviek PFS v oboch ramenách je na nasledujúcom obrázku (Obrázok 4).

Obrázok 4: Prežívanie bez progresie v populácii ITT

B Progression-free Survival



zdroj:[37]

Miera PFS predstavovala po 3 mesiacoch 73 % v ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA a 45 % v ramene s FTD/TPI. 6-mesačné prežívanie bez progresie bolo 43 % v ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA a 16 % v ramene FTD/TPI; 12-mesačné prežívanie bez progresie bolo 16 % a 1 % v uvedenom poradí (pozri Tabuľka 8).

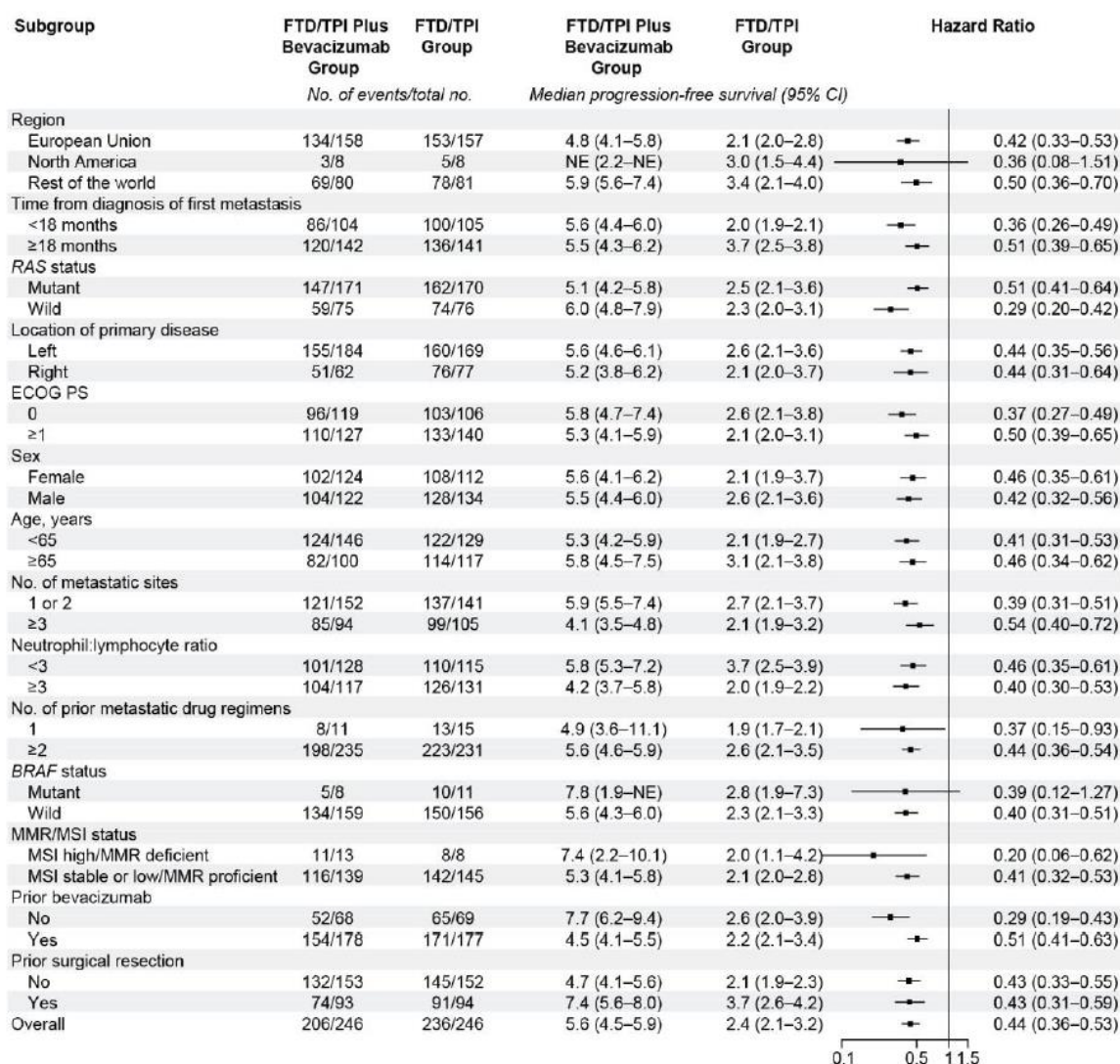
Tabuľka 8: Výsledky účinnosti klinickej štúdie SUNLIGHT pre prežívanie bez progresie

	FTD/TPI + BEVA (n=246)	FTD/TPI (n=246)
PFS		
počet progresií alebo úmrtí	206 (83,7%)	236 (95,9%)
medián PFS v mesiacoch	5,6 (95 % CI 4,5 – 5,88)	2,4 (95 % CI 2,07 – 3,22)
HR PFS	0,44 (95 % CI 0,36 – 0,54)	
hodnota p	<0,001	
Pravdepodobnosť prežitia bez progresie		
po 3 mesiacoch (95 % CI)	73 % (67 – 78)	45 % (39 – 51)
po 6 mesiacoch (95 % CI)	43 % (37 – 49)	16 % (11 – 21)
po 9 mesiacoch (95 % CI)	28 % (22 – 34)	5 % (3 – 9)
po 12 mesiacoch (95 % CI)	16 % (12 – 21)	1 % (0 – 3)

zdroj: [20]

Prínosy v PFS kombinácie liečiv FTD/TPI + BEVA boli pozorované vo všetkých podskupinách bez ohľadu na vek, pohlavie, lokalizáciu primárneho ochorenia, počet a umiestenie metastáz, stav mutácie RAS, klinický stav ECOG alebo predchádzajúce použitie BEVA (pozri Obrázok 5).

Obrázok 5: Výsledky prežívania bez progresie v podskupinách pacientov v štúdiu SUNLIGHT



zdroj: [37]

Celková miera odpovede (ORR) [37]

ORR bola významne vyššia u pacientov v ramene s kombinovanou liečbou (6,1 %; 95 % CI: 3,5% – 9,9%) v porovnaní s ramenom s FTD/TPI (1,2 %; 95 % CI: 0,3 % – 3,5 %). Rozdiel medzi ramenami v ORR bol 4,9 % (95 % CI: 1,59 – 8,17, p = 0,007); t.j. pri kombinovanom režime ide o pätnásobné zvýšenie ORR. V ramene s kombinovanou liečbou dosiahlo 15 pacientov PR a v ramene s FTD/TPI to boli 2 pacienti. CR dosiahol 1 pacient v ramene FTD/TPI a žiadny pacient v ramene FTD/TPI + BEVA (pozri Tabuľka 9).

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti klinickej štúdie SUNLIGHT pre ORR a DCR

	FTD/TPI + BEVA (n=246)	FTD/TPI (n=246)
Nádorová odpoveď		
CR – úplná odpoveď, n (%)	0 (–)	1 (0,4)
PR – čiastočná odpoveď, n (%)	15 (6,1)	2 (0,8)
Stabilné ochorenie, n (%)	156 (63,4)	100 (40,7)
ORR, n (%)	15 (6,1)	3 (1,2)
DCR, n (%)	171 (69,5)	103 (41,9)

zdroj: [20]

Miera kontroly ochorenia (DCR) [20]

DCR bola vyššia v ramene s kombinovanou liečbou v porovnaní s ramenom FTD/TPI. U 69,51 % pacientov liečených kombináciou FTD/TPI + BEVA bolo ochorenie pod kontrolou, kým v ramene s monoterapiou FTD/TPI to bolo u 41,87 % pacientov (pozri Tabuľka 9 vyššie).

4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Výsledky o kvalite života zo štúdie SUNLIGHT neboli dodané držiteľom v rámci podania žiadosti o kategorizáciu v danom IO a taktiež neboli reportované vo zverejnenej publikácii k štúdiu SUNLIGHT. Podklady k vyhodnoteniu kvality života čerpáme z kanadského hodnotenia agentúry CDA.

Kvalita života na základe dotazníka EORTC QLQ-C30 a EQ-5D-5L [27]

V štúdiu SUNLIGHT boli analýzy pre EORTC QLQ-C30 a EQ-5D-5L vykonané u pacientov z kompletného analytického súboru (z angl. full analysis set, FAS) s aspoň 1 položkou dotazníka na začiatku a počas obdobia štúdie. Vyššie skóre v celkovom zdravotnom stave EORTC QLQ-C30 a užitočnosti EQ-5D-5L a vizuálnej analógovej škále EQ (VAS) naznačovali lepšiu kvalitu života, pričom pozitívna zmena oproti východiskovej hodnote indikovala prínos a negatívna zmena oproti východiskovej hodnote indikovala zhoršenie. Skóre bolo prepočítavané pomocou štatistickej metódy zmena priemeru najmenších štvorcov (LSM)[38].

V **skóre celkového zdravotného stavu podľa dotazníka EORTC QLQ-C30** bola zmena LSM oproti východiskovej hodnote $-2,85$ (95 % CI: $-5,92$ až $0,22$) pre rameno FTD/TPI + BEVA a $-6,62$ (95 % CI: $-10,36$ až $-2,88$) pre rameno so samotným FTD/TPI. Rozdiel LSM v zmene oproti východiskovej hodnote pre celkový zdravotný stav bol $3,77$ (95 % CI: $0,22$ - $7,32$; $p = 0,038$) v prospech ramena s FTD/TPI + BEVA. Rozdiely neboli klinicky významné.

Počet pacientov v populácii FAS s definitívnym zhoršením 10 a viac bodov bol 62 (25,2 %) v ramene FTD/TPI + BEVA a 72 (29,3 %) v ramene so samotným FTD/TPI.

Medián času do definitívneho zhoršenia celkového zdravotného stavu bol 8,54 mesiaca (95 % CI: 7,49 - 10,94) v ramene FTD/TPI + BEVA a 4,70 (95 % CI: 4,01 - 5,78) v ramene so samotným FTD/TPI ($p < 0,001$).

Podľa dotazníka **EQ-5D-5L** bola zmena LSM oproti východiskovej hodnote $-0,01$ (95 % CI: $-0,03$ - $0,01$) pre rameno FTD/TPI + BEVA a $-0,03$ (95 % CI: $-0,06$ až $-0,01$) pre rameno so samotným FTD/TPI. Rozdiel LSM v zmene oproti základnej hodnote pre užitočnosť EQ-5D-5L bol $0,02$ (95 % CI: $0,00$ - $0,05$; $p = 0,070$). V rámci vizuálnej analógovej stupnice (z angl. EuroQol Visual Analogue Scale, EQ-VAS), ktorá je súčasťou dotazníka EQ-5D-5L, bola zmena LSM oproti východiskovej hodnote $-0,87$ (95 % CI: $-3,74$ - $2,00$) pre rameno FTD/TPI + BEVA a $-5,34$ (95 % CI: $-8,75$ až $-1,92$) pre samotný FTD/TPI. Rozdiel LSM v zmene od základnej hodnoty pre EQ-VAS bol $4,46$ (95 % CI: $1,11$ až $7,81$; $P = 0,009$).

4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť FTD/TPI v kombinácii s BEVA bola hodnotená na základe klinickej štúdie SUNLIGHT, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2.

Hodnotené ukazovatele [38]

Nežiaduce udalosti (z angl. adverse events, AE) boli definované ako akýkoľvek nežiaduci zdravotný výskyt u osoby, ktorá sa zúčastňuje klinickej štúdie, bez ohľadu na to, či existuje alebo neexistuje príčinná súvislosť s liečbou a/alebo experimentálnymi postupmi, vyskytujúci sa alebo zistený odo dňa, keď pacient podpíše formulár s informáciami a súhlasom, bez ohľadu na obdobie štúdie.

Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events, **SAE**) boli definované ako AE, ktoré pri akejkoľvek dávke: vedú k úmrtiu, sú život ohrozujúce, vyžadujú hospitalizáciu v nemocnici alebo predĺženie už existujúcej hospitalizácie; vedú k pretrvávajúcej alebo významnej invalidite či nespôsobilosti.

Klasifikácia nežiaducich udalostí

Závažnosť všetkých AE bola hodnotená podľa Spoločných terminologických kritérií pre AE (z angl. The Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) Národného onkologického inštitútu (z angl. National Cancer Institute, NCI) na päťbodovej stupnici (stupeň 1 až 5):

- stupeň 1: mierne AE – bez symptómov alebo mierne príznaky, len klinické alebo diagnostické pozorovanie, intervencia nie je indikovaná;
- stupeň 2: stredné AE – indikovaný minimálny, lokálny alebo neinvazívny zásah; obmedzenie aktivít každodenného života veku primerané (týkajú sa prípravy jedál, nakupovania, používania telefónu, hospodárenia s peniazmi);
- stupeň 3: ťažké AE alebo medicínsky významné AE, ale nie bezprostredne život ohrozujúce – je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; znefunkčnenie alebo obmedzenie sebaobsluhy (ako obliekanie, umývanie, používanie toalety, bez pripútania na lôžko);
- stupeň 4: závažné AE – život ohrozujúce následky AE, indikovaný je urgentný zásah;
- stupeň 5: smrť súvisiaca s AE.

Výkonnostný stav ECOG

Čas do zhoršenia výkonnostného stavu podľa skóre ECOG sa analyzoval vo FAS s použitím Kaplan-Meierovej metodológie a porovnával sa medzi ramenami pomocou stratifikovaného logrank testu. Zhoršenie bolo považované, ak ECOG sa zvýšil aspoň o jednu kategóriu a aspoň na minimálnu hodnotu výkonnostného stavu 2. Pacienti bez zhoršenia ECOG boli cenzurovaní pri poslednom zaznamenanom hodnotení ECOG.

4.5. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [37]

AE z akejkoľvek príčiny sa vyskytli u 98,0 % pacientov v každom ramene. Ťažké AE (severe AE) (stupeň ≥ 3) boli hlásené u 72,4 % pacientov v ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA a u 69,5 % pacientov v ramene FTD/TPI. SAE (stupeň ≥ 4) boli hlásené u 24,8 % (kombinácia FTD/TPI + BEVA) a 31,3 % (samotný FTD/TPI).

Celkovo malo 89,8 % pacientov v ramene s kombináciou a 81,3 % v ramene FTD/TPI AE, ktoré skúšajúci pripísal FTD/TPI, a 48,4 % pacientov v ramene s kombináciou malo AE súvisiace s bevacizumabom.

Neboli hlásené žiadne úmrtia súvisiace s liečbou.

AE z akejkoľvek príčiny, ktoré viedli **k prerušeniu liečby**, boli hlásené u 12,6 % pacientov v ramene s kombináciou aj v ramene FTD/TPI. 2,4 % týchto udalostí súviselo s liečbou kombináciou FTD/TPI + BEVA a v 2,0 % súviseli s liečbou samotným FTD/TPI.

Zníženie dávky bolo potrebné u 16,3 % pacientov v ramene s kombináciou a u 12,2 % v ramene s FTD/TPI; oneskorenie dávky u 69,5 % a 53,3 %, v uvedenom poradí.

Prehľad udalostí súvisiacich s bezpečnosťou je v tabuľke nižšie (Tabuľka 10).

Najčastejšie AE, ktoré sa vyskytli počas obdobia liečby v oboch ramenách boli neutropénia, nauzea a anémia (Tabuľka 11). V tabuľke sú zobrazené AE z akejkoľvek príčiny, ktoré sa vyskytli najmenej u 10 % pacientov v ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA počas obdobia liečby. Údaje sú zahrnuté pre všetkých pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku skúšanej liečby.

Udalosti, ktoré boli **častejšie v ramene s kombináciou** ako v ramene s FTD/TPI, boli hypertenzia (u 10,2 % pacientov v ramene s kombináciou a 2,0 % v ramene s FTD/TPI), nauzea (u 37,0 % a 27,2 %, v uvedenom poradí) a neutropénia (u 62,2 % a 51,2 %, v uvedenom poradí), vrátane závažnej (stupeň ≥ 3) neutropénie (u 43,1 % a 32,1 %, v uvedenom poradí).

Medián času do zhoršenia výkonnostného stavu podľa škály ECOG na 2 a viac bol v ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA 9,3 mesiaca a v ramene so samotným FTD/TPI 6,3 mesiaca (pozri Tabuľka 10).

Tabuľka 10: Prehľad udalostí súvisiacich s bezpečnosťou v štúdiu SUNLIGHT

	FTD/TPI + BEVA (n=246)	FTD/TPI (n=246)
Nežiadúce udalosti	98 %	
závažné AE stupeň ≥ 3	72,40 %	69,50 %
podávanie podporných rastových faktorov	29,30 %	19,50 %
zníženie dávky	16,30 %	12,20 %
prerušenie súvisiace s liečbou	2,40 %	2,00 %
prerušenie z akejkoľvek príčiny	12,60 %	
Zhoršenie ECOG na 2 a viac		
medián v mesiacoch	9,3 (95 % CI 8,3 – 10,6)	6,3 (95 % CI 5,6 - 7,2)
HR	0,54 (95 % CI 0,43 - 0,67)	

zdroj: [20]

Tabuľka 11: Nežiaduce udalosti v štúdiu SUNLIGHT

Udalosť*	FTD/TPI+ BEVA		FTD/TPI	
	(n=246)		(n=246)	
	akýkoľvek stupeň závažnosti	stupeň 3 alebo 4	akýkoľvek stupeň závažnosti	stupeň 3 alebo 4
	počet pacientov (percentá)			
neutropénia	153 (62,2)	106 (43,1)	126 (51,2)	79 (32,1)
nevoľnosť	91 (37,0)	4 (1,6)	67 (27,2)	4 (1,6)
anémia	71 (28,9)	15 (6,1)	78 (31,7)	27 (11,0)
slabosť	60 (24,4)	10 (4,1)	55 (22,4)	10 (4,1)
únavu	53 (21,5)	3 (1,2)	40 (16,3)	9 (3,7)
hnačka	51 (20,7)	2 (0,8)	46 (18,7)	6 (2,4)
znížená chuť do jedla	50 (20,3)	2 (0,8)	38 (15,4)	3 (1,2)
zvracanie	46 (18,7)	2 (0,8)	36 (14,6)	4 (1,6)
trombocytopenia	42 (17,1)	7 (2,8)	28 (11,4)	3 (1,2)
zníženie počtu neutrofilov	34 (13,8)	22 (8,9)	17 (6,9)	13 (5,3)
bolesť brucha	29 (11,8)	5 (2,0)	27 (11,0)	4 (1,6)
zápcha	27 (11,0)	0	28 (11,4)	2 (0,8)
stomatitída	27 (11,0)	1 (0,4)	9 (3,7)	0
hypertenzia	25 (10,2)	14 (5,7)	5 (2,0)	3 (1,2)

* Nežiadúce udalosti akejkoľvek príčiny, ktoré sa vyskytli najmenej u 10 % pacientov v ramene s kombináciou (FTD/TPI + BEVA) počas obdobia liečby. Údaje sú zahrnuté pre všetkých pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku skúšanej liečby.

zdroj: [37]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [25,38]

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva FTD/TPI (tablety) bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta. Úprava dávkovania môže byť z dôvodu individuálnej bezpečnosti a tolerancie. Povoľené sú maximálne 3 zníženia dávky na minimálnu dávku 20 mg/m².

Po znížení dávky už nie je dovolené zvyšovanie. Prerušenie liečby je potrebné v prípade hematologickej a/alebo nehematologickej toxicity.

V prípade predávkovania FTD/TPI je primárnou očakávanou komplikáciou supresia kostnej drene.

Zníženie dávky pre nežiaduce reakcie BEVA sa neodporúča. Ak je to indikované, liečba sa má buď natrvalo prerušiť, alebo dočasne prerušiť. Ak sa rozvinie zdravotný stav, ktorý si vyžaduje trvalé vysadenie BEVA, pacient môže pokračovať v liečbe samotným FTD/TPI.

BEVA sa nemá podávať samostatne v prípade oneskorenia dávky z dôvodu toxicity FTD/TPI. Cyklus sa oneskorí a bevacizumab sa znovu začne podávať v rovnakom čase ako FTD/TPI.

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.6.1 Validita klinických dát

Interná validita [26, 27]

Klinická štúdia SUNLIGHT

Validita štúdie SUNLIGHT bola opísaná aj na základe hodnotení HTA agentúr CDA [27] a IQWiG [26].

Štúdiu SUNLIGHT považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie FTP/TPI + BEVA voči samotnej liečbe FTP/TPI.

Riziko skreslenia výsledkov je v štúdiu SUNLIGHT hodnotené ako nízke. Randomizácia bola stratifikovaná podľa geografickej oblasti, času od prvej metastázy a stavu RAS. Pacientske charakteristiky medzi jednotlivými ramenami, ako aj v rámci podskupín ako vek, pohlavie, čas od 1. metastázy, lokalizácia primárneho tumoru, považujeme za vyvážené. Nenašli sme významné nedostatky v dizajne štúdie, randomizácii, v reportovaní výsledkov. OS a PFS boli zahrnuté do štatistického hierarchického testovania a boli vhodnými kľúčovými koncovými ukazovateľmi vzhľadom na povahu ochorenia.

IQWiG vo svojej hodnotiacej správe spochybňuje prezentované údaje o AE a vyhodnotil ich ako nevhodné pre hodnotenie prínosu. Dôvodom bolo nejasné zohľadnenie aj udalostí súvisiacich s ochorením (napr. progresiou) [26].

Dizajn otvorenej (nezaslepenej) štúdie a znalosti pacientov a skúšajúcich o pridelenej liečbe môžu skresľovať vykazovanie dotazníkov o kvalite života súvisiacej so zdravím (HRQoL), ako aj hodnotenie progresie ochorenia, nakoľko hodnotenie progresie nebolo vykonané nezávislou komisiou.

Štatistické testovanie pre výsledky z dotazníka EORTC QLQ-C30 nebolo vykonané, preto sa výsledky považujú za podporný dôkaz. V hodnotení kvality života podľa CDA chýbali podstatné údaje od liečebného cyklu 1 až po cyklus 10, ktoré môžu ovplyvniť prognostickú rovnováhu liečebných skupín. V literatúre boli identifikované hodnoty minimálneho dôležitého rozdielu (z angl. minimal important difference, MID) 5,53 až 6,36 (vážené 5,86) pre zlepšenie a -9,21 až -6,81 (vážené -8,13) pre zhoršenie [27].

Externá validita

Klinická štúdia SUNLIGHT

Externú validitu štúdie považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. V rámci IO, v súlade so štúdiou SUNLIGHT, je liečba kombináciou FTD/TPI + BEVA navrhovaná pre 3. líniu mCRC. Väčšina pacientov v štúdiu SUNLIGHT mala 2 predchádzajúce liečby mCRC. Predpokladáme, že populácia pacientov zo štúdie bola do značnej miery reprezentatívna pre očakávanú populáciu pacientov na Slovensku. Veľká časť pacientov zaradená do štúdie bola z Európskej únie. Podľa autorov štúdie bolo percento pacientov s mutáciami RAS (69,3 %) vyššie ako v bežnej populácii pacientov s mCRC, čo potenciálne odrážalo preferenčné odporúčanie pacientov s nádormi divokého typu RAS do klinických štúdií anti-EGFR liečby. Zastúpenie mutácie RAS pre mCRC v slovenskej populácii nie je jasné. Avšak výsledky v OS a PFS v podskupinách pacientov s RAS mut a RAS wt naznačujú, že liečba kombináciou je účinná bez ohľadu na stav mutácie RAS.

V dôsledku exklúzyvnych kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi, bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby, ako boli pozorované v štúdiu. Do štúdie neboli zaradení pacienti, ktorí mali iné ochorenia (autoimunitné; imunodeficientné; ochorenia centrálného nervového systému; iné malignity; ochorenia pľúc; kardiovaskulárne ochorenia alebo príhody; predchádzajúca rádioterapia), ktoré mohli ovplyvniť výsledky štúdie alebo pravdepodobnosť, že pacient dokončí štúdiu. Do štúdie taktiež neboli zaradení pacienti s akútnou infekciou.

4.6.2 Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.6.3 Limitácie hodnotenia

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

4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Kombinácia FTD/TPI s BEVA preukázala v štúdiu SUNLIGHT štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy oproti samotnej liečbe s FTD/TPI v mortalite aj morbidite. Výsledky mortality a morbidity v populácii ITT považujeme na základe vysokého výskytu udalostí za dostatočne zrelé.

Pacienti užívajúci kombináciu FTD/TPI + BEVA dosiahli na základe štúdie SUNLIGHT **lepšie výsledky celkového prežívania** ako pacienti užívajúci iba samotný FTD/TPI. Pri mediáne sledovania 14,2 mesiaca bol medián OS v populácii ITT v ramene FTD/TPI + BEVA 10,8 mesiaca (95 % CI: 9,4 – 11,8) a v kontrolnom ramene 7,5 mesiaca (95 % CI: 6,3 – 8,6). OS HR = 0,61 (95 % CI: 0,49 – 0,77). Miera 6-mesačného OS v ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA predstavuje 77 % a v ramene FTD/TPI 61 %. 12-mesačné OS bolo v ramene s kombináciou 43 % oproti 30 % v ramene so samotným FTD/TPI, a 18-mesačné prežívanie bolo 28 % a 15 %, v uvedenom poradí. Na základe posledného data cut-off zomrelo 60,2 % pacientov v ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA a 74,4 % pacientov v ramene s FTD/TPI. Prínosy v celkovom prežívaní kombinácie FTD/TPI + BEVA boli pozorované vo všetkých podskupinách pacientov, bez ohľadu na vek, pohlavie, lokalizáciu primárneho ochorenia, počet a miesta metastáz, stav mutácie RAS alebo predchádzajúcu liečbu BEVA.

Výsledky **prežívania bez progresie** v populácii ITT sú **v prospech ramena s kombináciou FTD/TPI + BEVA**. Pri mediáne dĺžky sledovania 14,2 mesiaca bol medián PFS v ramene FTD/TPI + BEVA 5,6 mesiaca (95 % CI: 4,5 – 5,9), a v ramene FTD/TPI 2,4 mesiaca (95 % CI: 2,1 – 3,2). HR PFS predstavuje 0,44 (95 % CI: 0,36 – 0,54). Miera 6-mesačného PFS bola pre pacientov v ramene FTD/TPI + BEVA 43 % a v ramene FTD/TPI 16 %. Miera 12-mesačného PFS bola pre pacientov v ramene FTD/TPI + BEVA 16 % a v ramene FTD/TPI 1 %. Na základe posledného data cut-off udalosť nastala u 83,7 % pacientov v ramene FTD/TPI + BEVA a 95,9 % pacientov v ramene FTD/TPI. Prínosy v prežívaní bez progresie kombinácie FTD/TPI + BEVA boli pozorované vo všetkých podskupinách pacientov, bez ohľadu na vek, pohlavie, lokalizáciu primárneho ochorenia, počet a miesta metastáz, stav mutácie RAS alebo predchádzajúcu liečbu BEVA.

Celková miera odpovede bola vyššia u pacientov v ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA (6,1 %) oproti ramenu so samotným FTD/TPI (1,2 %). V ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA dosiahlo 15 pacientov čiastočnú odpoveď a žiadny pacient úplnú odpoveď a v ramene so samotným FTD/TPI dosiahol 1 pacient úplnú odpoveď a 2 pacienti čiastočnú odpoveď.

Lepšie výsledky dosiaholo rameno s kombinovanou liečbou FTD/TPI + BEVA aj **v miere kontroly ochorenia**. U 69,51 % pacientov liečených kombináciou FTD/TPI + BEVA bolo ochorenie pod kontrolou oproti ramenu so samotným FTD/TPI – 41,87 % pacientov.

Kvalita života pacientov v ramene s kombinovanou liečbou FTD/TPI + BEVA **nebola klinicky signifikantne lepšia** ako kvalita života pacientov v ramene so samotným FTD/TPI.

V hodnotení kvality života podľa CDA chýbali podstatné údaje od liečebného cyklu 1 až po cyklus 10, ktoré môžu ovplyvniť prognostickú rovnováhu liečebných skupín. V literatúre boli identifikované hodnoty minimálneho dôležitého rozdielu (z angl. minimal important difference, MID) 5,53 až 6,36 (vážené 5,86) pre zlepšenie a -9,21 až -6,81 (vážené -8,13) pre zhoršenie. Bodový rozdiel medzi ramenami bol 3,77, čo nedosahuje hodnoty MID pre zmenu kvality života.

Počet pacientov s definitívnym zhoršením 10 a viac bodov v rámci vyhodnotenia kvality života bol v ramene FTD/TPI + BEVA 25,2 % oproti ramenu so samotným FTD/TPI 29,3 %.

Z pohľadu bezpečnosti sa v ramene s kombináciou vyskytlo **viac AE závažného stupňa** (≥ 3). AE z akejkoľvek príčiny sa vyskytli u 98,0 % pacientov v každom ramene. Neboli hlásené žiadne úmrtia súvisiace s liečbou.

V ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA boli AE závažného stupňa u 72,4 % pacientov a v ramene so samotným FTD/TPI to bolo u 69,5 % pacientov. Taktiež v ramene s kombináciou sa u väčšieho množstva pacientov podávali podporné epidermálne rastové faktory (z angl. EGF, epidermal growth factor) (29,30 % v ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA oproti 19,50% v ramene FTD/TPI) z dôvodu AE (neutropénie). Zníženie dávky bolo častejšie v ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA u 16,3 % pacientov oproti 12,2 % pacientov v ramene so samotným FTD/TPI. Celkovo malo 89,8 % pacientov v ramene s kombináciou a 81,3 % v ramene FTD/TPI AE, ktoré skúšajúci pripísal FTD/TPI, a 48,4 % pacientov v ramene s kombináciou malo udalosti súvisiace s BEVA.

Najčastejšie AE, ktoré sa vyskytli počas obdobia liečby v oboch ramenách, boli neutropénia, nauzea a anémia. Udalosti, ktoré boli **častejšie v ramene s kombináciou** ako v ramene s FTD/TPI, boli hypertenzia (u 10,2 % pacientov v ramene s kombináciou a 2,0 % v ramene s FTD/TPI), nauzea (u 37,0 % a 27,2 %, v uvedenom poradí) a neutropénia (u 62,2 % a 51,2 %, v uvedenom poradí), vrátane závažnej (stupeň ≥ 3) neutropénie (u 43,1 % a 32,1 %, v uvedenom poradí).

Medián času do zhoršenia výkonnostného stavu na 2 a viac podľa škály ECOG bol v ramene s kombináciou FTD/TPI + BEVA **dlhší** – 9,3 mesiaca oproti ramenu so samotným FTD/TPI – 6,3 mesiaca, čo predstavuje predĺženie času do zhoršenia skóre ECOG na 2 o 3 mesiace.

Štúdiu SUNLIGHT považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie FTD/TPI + BEVA voči samotnej liečbe FTD/TPI. Dizajn štúdie aj zrelosť dát hodnotíme ako dostatočné, riziko skreslenia výsledkov je nízke. Neistota výsledkov štúdie vyplýva najmä z otvoreného dizajnu štúdie. Vedomosť pacientov, ako aj skúšajúcich mohla ovplyvniť výsledky v hodnotení kvality života, ako aj progresie ochorenia. Efekt liečby môže byť v reálnej praxi horší, ako bol pozorovaný v štúdiu vzhľadom na rozsiahle exklúzne kritériá, vďaka ktorým sa nezaradili pacienti, ktorí potenciálne budú dostávať liečbu v terapeutickú praxi. Podmienka výkonnostného stavu ECOG 0 – 1 je navrhovaná v rámci indikačného obmedzenia v súlade so štúdiou SUNLIGHT.

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

Lonsurf pri požadovaných výškach úhrad za jednotlivé balenia nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahla kombinácia FTD/TPI + BEVA ICUR voči FTD/TPI vo výške ■■■ €/QALY, pričom prahová hodnota bola 40 415 €/QALY. Požadovaná úhrada DR predstavuje približne ■■■ % až ■■■ % zľavu voči maximálnej úhrade ZP v závislosti od veľkosti balenia. V predloženom základnom scenári sme identifikovali nedostatky, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok kombinácie voči komparátoru. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje kombinácia FTD/TPI + BEVA ICUR voči FTD/TPI 42 450 €/QALY, pričom prahová hodnota je 40 415 €/QALY. FTD/TPI + BEVA dosahuje klinický prínos voči komparátoru FTD/TPI ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch ■■■ €. Aby Lonsurf bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada ZP za jednotlivé balenia musí nasledovať:

- pre **Lonsurf 20x15 mg/6,14 mg** úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči ÚZP (531 €) a zľavu ■■■ % z navrhovanej dôvernej úhrady DR (■■■ €),
- pre **Lonsurf 60x15 mg/6,14 mg** úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči ÚZP (1 732 €) a zľavu ■■■ % z navrhovanej dôvernej úhrady DR (■■■ €),
- pre **Lonsurf 20x20 mg/8,19 mg** úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči ÚZP (706 €) a zľavu ■■■ % z navrhovanej dôvernej úhrady DR (■■■ €),
- pre **Lonsurf 60x20 mg/8,19 mg** úhrada ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči ÚZP (2 299 €) a zľavu ■■■ % z navrhovanej dôvernej úhrady DR (■■■ €).

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. To znamená, **že odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu**, ktorá zníži túto neistotu v súlade s §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z.

- Neistota vyplýva predovšetkým z výberu extrapolácií KM dát zo štúdie s log-logistickým rozdelením pre OS, ktoré nekorelujú s predpokladaným klinickým prínosom, že po 5 rokoch liečby už nebudú na liečbe takmer žiadni pacienti. Zvolenie tejto extrapolácie zvýhodňuje kombináciu FTD/TPI + BEVA a nadhodnocuje jej prínos.
- Druhá najvhodnejšia extrapolácia so zovšeobecným gama rozdelením lepšie projektuje počet živých pacientov, avšak kvôli kríženiu kriviek zrejme podhodnocuje prínos intervencie. **V alternatívnom scenári OS** so zovšeobecným gama rozdelením by bola potrebná zľava ■■■ % (pre 20 tbl. balenia) a ■■■ % (pre 60 tbl. balenia) z ÚZP (viac v časti 5.2.4).

V alternatívnom scenári úhrady BEVA podľa centrálného nákupu by bola potrebná zľava z ÚZP za liek Lonsurf ■■■ % pre 20 tbl. balenia a ■■■ % pre 60x15 mg balenia a ■■■ % pre 60x20 mg balenie. Daná úhrada by zodpovedala zľave cca ■■■ % z požadovanej dôvernej úhrady DR za všetky balenia (viac v časti 5.3).

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

5.2.1 Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť. Dĺžka jedného cyklu je 7 dní. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie SUNLIGHT pri mediáne sledovania 14,2 mesiaca. Intervencia sa porovnáva s komparátorom FTD/TPI (zo štúdie SUNLIGHT) a s komparátormi PANI, CETU, CETU + IR a BSC (z NMA). Prínos voči FTD/TPI je modelovaný extrapoláciou Kaplan-Meierových (KM) dát zo štúdie SUNLIGHT pre každé rameno samostatne. Prínos voči ďalším komparátorom je modelovaný naviazaním HR z NMA na extrapolované krivky intervencie zo štúdie SUNLIGHT.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme predložený typ ekonomického modelu. Model obsahuje pre hodnotenie všetky relevantné komparátory. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- PSM model je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach.
- Externá hodnotiacia skupina HTA agentúry NICE (EAG, z angl. external assessment group) taktiež akceptovala nastavenie modelu [39, str. 310].
- Za relevantný komparátor považujeme iba FTD/TPI. Ostatné komparátory v modeli (PANI, CETU, CETU + IR, BSC) považujeme za nerelevantné (pozri bližšie diskusiu v časti 3.9). V ďalších častiach sa preto vyjadrujeme iba k porovnaniu s komparátorom FTD/TPI.

5.2.2 Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatkový vek model predpokladá v skupine pacientov ITT 61,68 roka (zo štúdie SUNLIGHT) a bol prevzatý z ramena intervencie, v ramene s komparátorom FTD/TPI bol mierne vyšší (64 rokov). Zvolený bol časový horizont 15 rokov a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady. Podiel žien je v skupine ITT 47,97 %. Priemerná hodnota BSA v štúdiu bola 1,83 m², priemerná váha v štúdiu bola 74 kg. Model pracuje s úmrtnostnou tabuľkou, kde zohľadňuje pomer mužov a žien. Údaje v úmrtnostných tabuľkách sú z roku 2022.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme predložené údaje, použili sme aktuálne údaje pre úmrtnostné tabuľky. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použitý počiatkový vek. Zmena na počiatkový vek 64 rokov podľa ramena komparátora má zanedbateľný dopad na ICUR.
- **Akceptujeme** zvolený časový horizont. DR nepoužil celoživotný časový horizont (do 100 rokov). Časový horizont 15 rokov akceptujeme z dôvodu rýchlej progresie ochorenia a predpokladu, že po 5 rokoch liečby už nebudú takmer žiadni pacienti nažive (po 5 rokoch liečby je nažive ■■■ % pacientov, po 15 rokoch liečby ■■■ % pacientov).
- **Neakceptujeme** použité úmrtnostné tabuľky, aktualizovali sme ich o údaje z roku 2023. Zmena má zanedbateľný dopad na ICUR.
- **Akceptujeme** zvolenú diskontáciu. Použitá diskontácia 5 % je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.

5.2.3 Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Prínos intervencie FTD/TPI s bevacizumabom v porovnaní s FTD/TPI je odvodený zo štúdie SUNLIGHT pri mediáne sledovania 14,2 mesiaca. Do ekonomického modelu vstupujú nežiadúce účinky odvodené z výsledkov štúdie SUNLIGHT, do úvahy DR berie AE stupňa 3 a viac, ak sa vyskytli v jednom ramene aspoň u 5 % pacientov. Trvanie AE je podľa údajov zo štúdie SUNLIGHT.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme s neistotou údaje o účinnosti a bezpečnosti použité v modeli. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** modelovanie prínosov, ktoré vychádzajú zo štúdie SUNLIGHT.
- **Akceptujeme** zdroje pre modelovanie typu AE a frekvencie AE.
- Neistotu prináša otvorený dizajn štúdie, kde pacienti aj skúšajúci vedeli o liečbe, ktorú pacient dostáva. Hodnotenie progresie ochorenia nebolo hodnotené komisiou, ale skúšajúcim, čo mohlo ovplyvniť výsledky hodnotenia progresie v prospech intervencie.

5.2.4 Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

DR pri OS v základnom scenári používa extrapoláciu KM dát ramien FTD/TPI + BEVA a FTD/TPI pomocou log-logistického rozdelenia, modelovanú osobitne pre obe ramená. Podľa štatistického fitu pomocou AIC a BIC kritérií je pre rameno FTD/TPI + BEVA najvhodnejšou voľbou extrapolácia s log-logistickým rozdelením, pre rameno FTD/TPI je to log-normálne rozdelenie. Pre rameno FTD/TPI je druhou najvhodnejšou voľbou podľa AIC kritérií extrapolácia so zovšeobecneným gama rozdelením. Zvolená extrapolácia s log-logistickým rozdelením je podľa AIC kritérií až na 3. mieste. V ramene FTD/TPI + BEVA je druhým najvhodnejším rozdelením podľa AIC kritérií zovšeobecnená gama. Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 12), grafické znázornenie je na obrázkoch nižšie (Obrázok 6 a

Obrázok 7). Krivky OS sú limitované všeobecnou mortalitou.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme s neistotou zvolené nastavenia. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

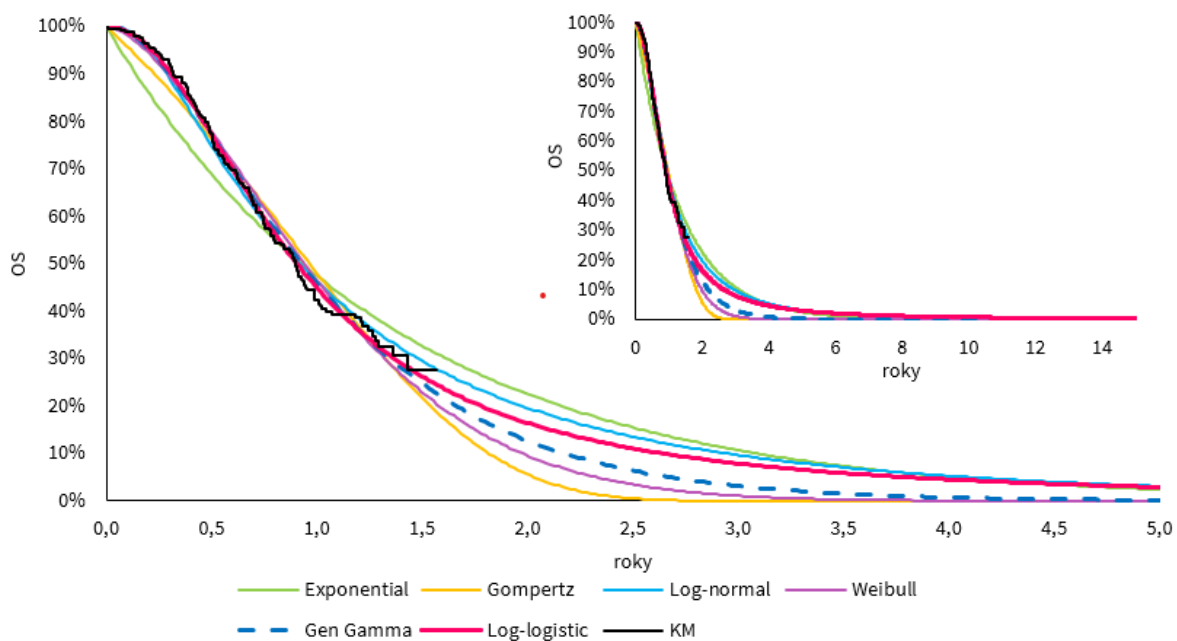
- **Akceptujeme s neistotou** výber extrapolácie OS pre obe ramená.
 - Použitie extrapolácie s log-logistickým rozdelením pre obe ramená je spojené s neistotou, nakoľko v čase 5 rokov je podľa tejto extrapolácie nažive v ramene intervencie ešte stále vysoké percento pacientov (■ %). Klinický expert EAG pre NICE predpokladal, že po piatich rokoch nebude nažive takmer žiadny pacient [39, str. 316].
 - Z klinického hľadiska by bolo vhodnejšie použitie extrapolácie so zovšeobecneným gama rozdelením, ktorá lepšie kopíruje strmosť krivky zo začiatku liečby, zároveň v čase 5 rokov je na liečbe minimálny počet pacientov (■ %). Pre rameno FTD/TPI je extrapolácia so zovšeobecneným gama rozdelením podľa kritérií AIC/BIC taktiež vhodná. Rozdiel v štatistickom fite podľa AIC kritérií extrapolácií so zovšeobecneným gama rozdelením a log-normálnym rozdelením je malý. Pri použití extrapolácie zovšeobecnená gama pre obe ramená v 4. roku (3,08 roka) dochádza ku kríženiu kriviek, ako vidieť na obrázku nižšie (Obrázok 8). V tomto prípade by po 3 rokoch dosahoval komparátor vyšší prínos než intervencia, čo považujeme za klinicky neplauzibilné. EAG pre NICE zvolil použitie extrapolácie OS so zovšeobecneným gama rozdelením kvôli predpokladanému kratšiemu celkovému prežívaniu. Podľa EAG dochádza ku kríženiu kriviek intervencie s komparátorom po 4 rokoch, kedy je na liečbe už veľmi malé percento pacientov (v 5 rokoch < 1 %), a teda kríženie má zanedbateľný dopad na získané roky života [39, str.316]. V modeli, ktorý máme k dispozícii s rovnakým mediánom sledovania dát, však pozorujeme kríženie už v 3 rokoch s relatívne vysokým počtom pacientov nažive (cca ■ % pacientov). Neidentifikovali sme príčinu tohto rozdielu v interpretácii voči EAG.
 - **V alternatívnom scenári NIHO by výber extrapolácie so zovšeobecneným gama rozdelením zvýšil ICUR o 18,4-tisíc €/QALY oproti základnému scenáru DR.** Pri zohľadnení všetkých ostatných zmien v nastavení NIHO (časť 5.4.2) by bola potrebná zľava ■ % (pre 20 tbl. balenia) a ■ % zľava pre balenie 60x15 mg/6,14 a ■ % zľava pre balenie 60x20 mg/8,19 mg z ÚZP v ZKL.
 - Z uvedených dôvodov **akceptujeme nastavenie extrapolácie s log-logistickým rozdelením** pre obe ramená s neistotou, **toto nastavenie je vzhľadom na výsledok optimistické.**
- **Akceptujeme** limitáciu prínosu v OS všeobecnou mortalitou v súlade s Metodickou príručkou MZ SR [29].

Tabuľka 12: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS

OS	FTD/TPI + BEVA		FTD/TPI	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1121 (6)	1124 (6)	1231 (6)	1234 (6)
Generalized gamma	1084 (2)	1095 (3)	1183 (2)	1194 (3)
Gompertz	1100 (5)	1107 (5)	1216 (5)	1223 (5)
Log-logistic	1079 (1)	1086 (1)	1185 (3)	1192 (2)
Log-normal	1093 (4)	1100 (4)	1181 (1)	1188 (1)
Weibull	1085 (3)	1092 (2)	1196 (4)	1203 (4)

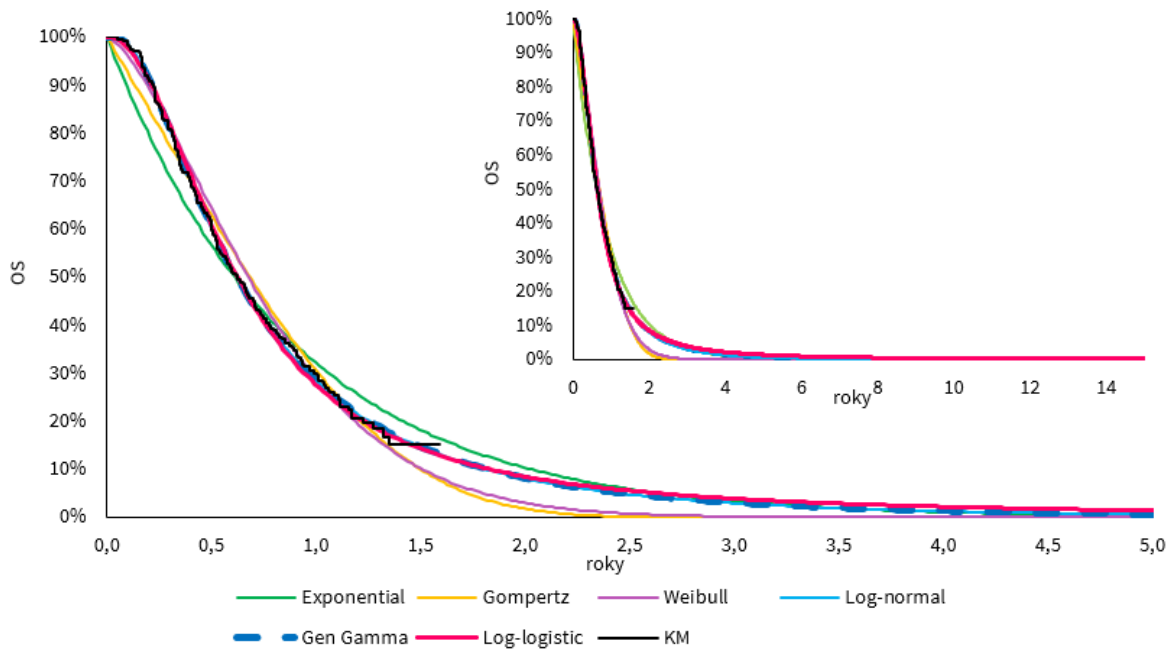
Zdroj: [40]

Obrázok 6: Prehľad extrapolácií KM dát v ramene FTD/TPI + BEVA v ukazovateli OS



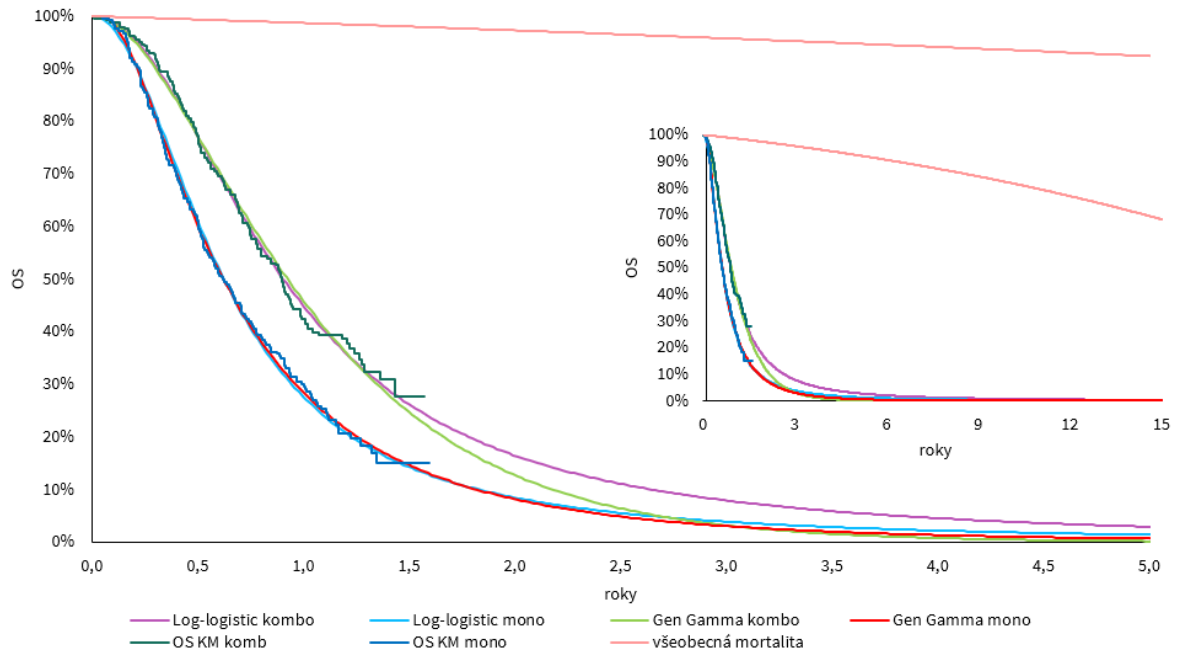
Zdroj: [40]

Obrázok 7: Prehľad extrapolácií KM dát v ramene FTD/TPI v ukazovateli OS



Zdroj: [40]

Obrázok 8: Prehľad vybraných extrapolácií KM dát pre ramená FTD/TPI + BEVA a FTD/TPI pre ukazovateľ OS



Pozn.: krivka všeobecnej mortality sa s krivkami OS ani jedného ramena nepretnie, vo veku 80 + rokov už nie je nažive ani jeden pacient

Zdroj: [40]

Prežívanie bez progresie

DR v základnom scenári pri prežívaní bez progresie zvolil extrapoláciu kriviek FTD/TPI+ BEVA a FTD/TPI s log-normálnym rozdelením pre obe ramená, modelované samostatne. Pri zohľadnení AIC a BIC kritérií vychádza log-normálne rozdelenie najpriaznivejšie pre rameno FTD/TPI + BEVA, pre rameno FTD/TPI je najlepšie rozdelenie zovšeobecnené gama rozdelenie (pozri tabuľku Tabuľka 13). Grafické znázornenie je na obrázkoch nižšie (Obrázok 9 a Obrázok 10).

Počet pacientov v stave PFS je limitovaný počtom pacientov, ktorí sú nažive.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme výber extrapolácie s log-normálnym rozdelením pre obe ramená. Podrobnú diskusiu uvádzame v bode nižšie:

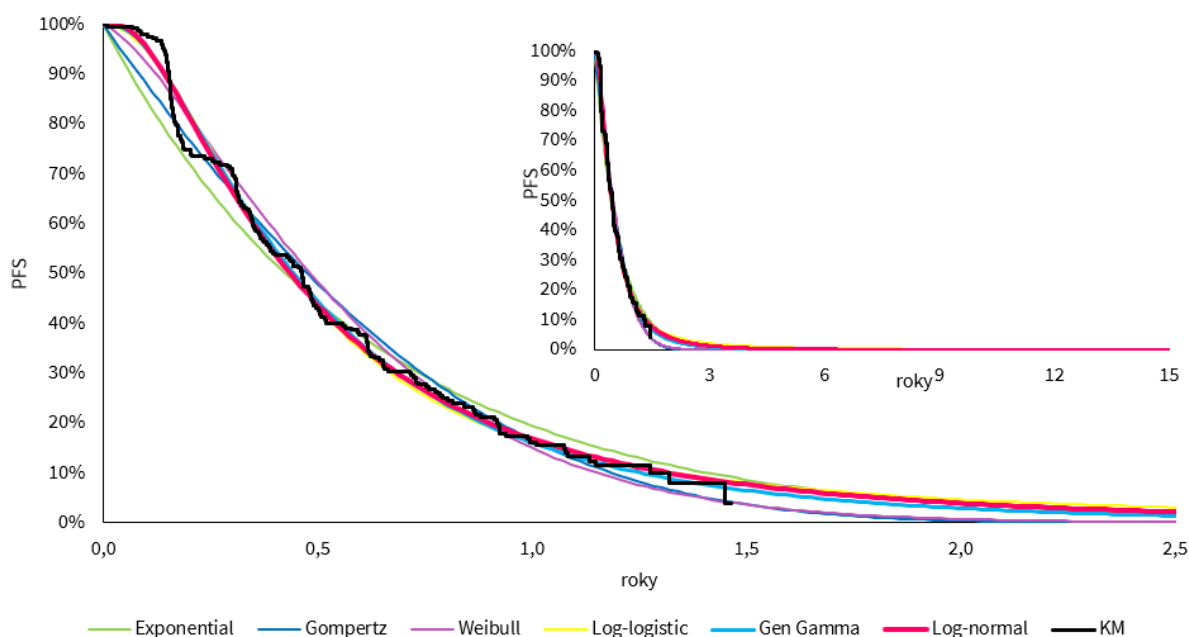
- **Akceptujeme** použité extrapolácie. Ako druhé v poradí pre rameno FTD/TPI je vhodné log-normálne rozdelenie. Pre rameno FTD/TPI + BEVA je druhým najvhodnejším rozdelením zovšeobecnené gama rozdelenie, pričom rozdiel v hodnotách AIC je malý. Pre obe ramená by tak podľa AIC kritérií bola vhodné aj zovšeobecnené gama rozdelenie. Extrapolácia kriviek oboch ramien so zovšeobecným gama rozdelením má zanedbateľný dopad na ICUR. Graficky majú obe krivky v oboch ramenách dobrý fit na KM dáta, sú si veľmi podobné a čiastočne sa prekrývajú. Z uvedeného dôvodu akceptujeme nastavenie DR.
- **Akceptujeme** limitáciu PFS krivkou OS.

Tabuľka 13: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS

PFS	FTD/TPI + BEVA		FTD/TPI	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1235 (6)	1239 (6)	1095 (6)	1099 (6)
Generalized gamma	1196 (2)	1206 (3)	975 (1)	986 (1)
Gompertz	1226 (5)	1233 (5)	1076 (5)	1084 (5)
Log-logistic	1196 (3)	1203 (2)	990 (3)	997 (3)
Log-normal	1195 (1)	1202 (1)	981 (2)	988 (2)
Weibull	1208 (4)	1215 (4)	1035 (4)	1042 (4)

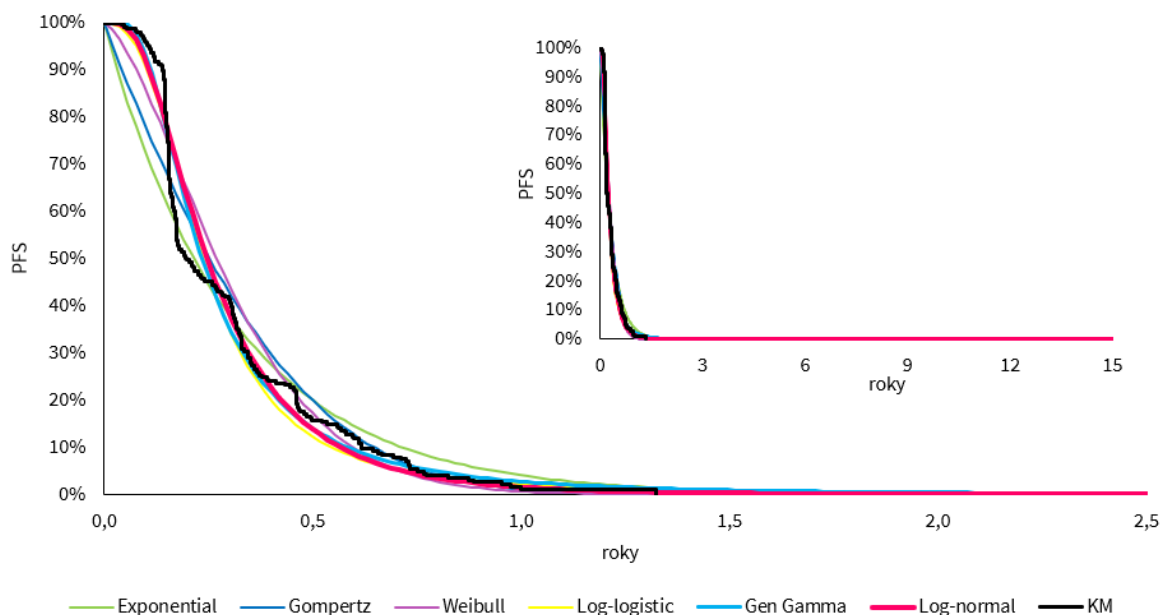
Zdroj: [40]

Obrázok 9: Prehľad extrapolácií krivky KM v ramene FTD/TPI + BEVA v ukazovateli PFS



Zdroj: [40]

Obrázok 10: Prehľad extrapolácií krivky KM v ramene FTD/TPI v ukazovateli PFS



Zdroj: [40]

Vyrchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári nepočíta s vyrchaním prínosu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme nezahrnutie vyrchania prínosu. Vzhľadom na výrazne zrelé dáta z klinickej štúdie a relatívne krátke prežívanie pacientov predpokladáme, že vyrchanie prínosu je už v dátach zohľadnené. S neistotou je spojený výber extrapolácie, ktorý je diskutovaný vyššie.

5.2.5 Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty kvality života (utilít) odvodené z údajov zo štúdie SUNLIGHT upravené v regresnom modeli (pozri nižšie Tabuľka 14), hodnoty sú rovnaké pre obe ramená a líšia sa v závislosti od stavu pacienta (pred progresiou a po progresii). Údaje boli zozbierané dotazníkom EQ-5D-5L, hodnoty boli pretransformované na EQ-5D-3L (pozn.: v NICE 3L verzia dočasne ostáva preferovaným prístupom z metodických dôvodov).

Hodnoty utilít sa so zvyšujúcim vekom počas trvania modelu znižujú pomerovo podľa znižovania kvality života s rastúcim vekom vo všeobecnej populácii podľa publikácie Ara & Brazier, 2010 [41].

Hodnoty a dĺžka trvania disutilít z dôvodu nežiadúcich udalostí boli vyhodnotené zo štúdie SUNLIGHT samostatne pre každé rameno (pozri nižšie Tabuľka 15) a v modeli sú zahrnuté iba v 1. cykle.

Tabuľka 14: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
Pred progresiou	0,759
Po progresii	0,681

Zdroj: [40]

Tabuľka 15: Prehľad hodnôt disutilít z AE použitých v ekonomickom modeli

Rameno liečby	Disutility z AE
FTD/TPI + BEVA	-0,00215
FTD/TPI	-0,00206

Zdroj: [40]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme nastavenie DR pre hodnoty utilít a disutilít z AE. DR počítal s hodnotami utilít podľa regresného modelu, ktorý preferovala aj EAG [39, str.332]. Pre porovnanie, použité hodnoty utilít v 3. línii liečby mCRC sú v oboch stavoch podľa očakávania v klinickej praxi konzistentne nižšie než preferované hodnoty v 1. línii mCRC v hodnotení č. 51 Keytruda [42]: 0,781 v stave pred progresiou a 0,703 v stave po progresii.

5.3. Náklady

Čas na liečbe (z angl. time on treatment, ToT)

Pre modelovanie času na liečbe boli použité dáta zo štúdie SUNLIGHT s mediánom dĺžky sledovania 14,2 mesiaca v ramene FTD/TPI + BEVA a 13,6 mesiaca v ramene FTD/TPI. Pre extrapolovanie KM kriviek zotrvania na liečbe v ramene FTD/TPI + BEVA bolo použité Weibullovo rozdelenie pre obe liečivá. Pre extrapolovanie KM kriviek ToT v ramene FTD/TPI bolo použité zovšeobecnené gama rozdelenie. Hodnoty AIC/BIC pre FTD/TPI a BEVA v ramene kombinácie, ako aj hodnoty AIC/BIC pre FTD/TPI, sú uvedené v Tabuľka 16. Zobrazenie extrapolovaných kriviek je na obrázkoch nižšie (Obrázok 11, Obrázok 12, Obrázok 13).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme nastavenie DR. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

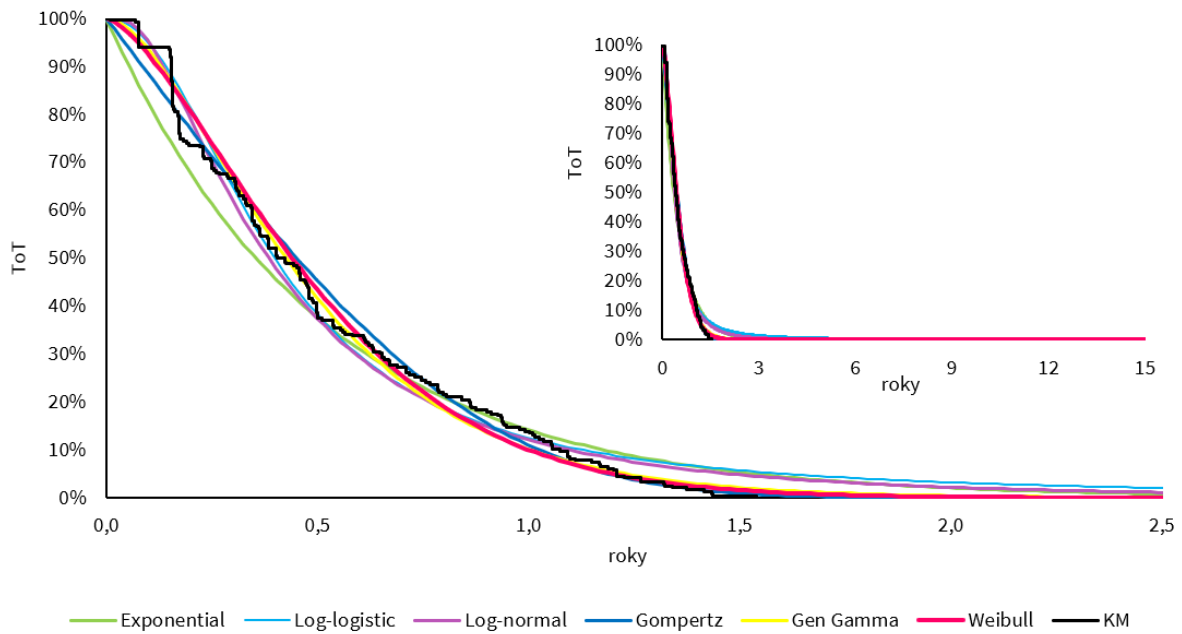
- Weibullovo rozdelenie má najlepšie hodnoty AIC pre ToT FTD/TPI v ramene intervencie. Pre BEVA v ramene intervencie je Weibullovo rozdelenie na druhom mieste, ale s minimálnym rozdielom oproti hodnotám AIC pre zovšeobecnené gama rozdelenie, ktoré má najlepšie hodnoty. Vizuálne sa krivky takmer prekrývajú.
- Pre ToT komparátora FTD/TPI je podľa AIC hodnôt najlepšie zovšeobecnené gama rozdelenie, Weibullovo rozdelenie je až na 4. mieste.
- Štandardne preferujeme rovnaké nastavenie rozdelenia pre všetky krivky ToT. Keďže extrapolácia všetkých 3 kriviek podľa zovšeobecného gama rozdelenia by v informatívnom nastavení mala zanedbateľný dopad na ICUR, akceptujeme nastavenie DR.

Tabuľka 16: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli ToT

ToT	FTD/TPI v ramene FTD/TPI + BEVA		BEVA v ramene FTD/TPI + BEVA		FTD/TPI	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1386 (6)	1389 (6)	1376 (6)	1379 (6)	1099 (6)	1103 (6)
Generalized gamma	1339 (2)	1350 (2)	1331 (1)	1342 (2)	984 (1)	995 (2)
Gompertz	1349 (3)	1356 (3)	1343 (3)	1350 (3)	1076 (5)	1083 (5)
Log-logistic	1360 (5)	1367 (5)	1349 (5)	1356 (5)	997 (3)	1004 (3)
Log-normal	1354 (4)	1361 (4)	1344 (4)	1351 (4)	987 (2)	994 (1)
Weibull	1339 (1)	1346 (1)	1332 (2)	1339 (1)	1036 (4)	1043 (4)

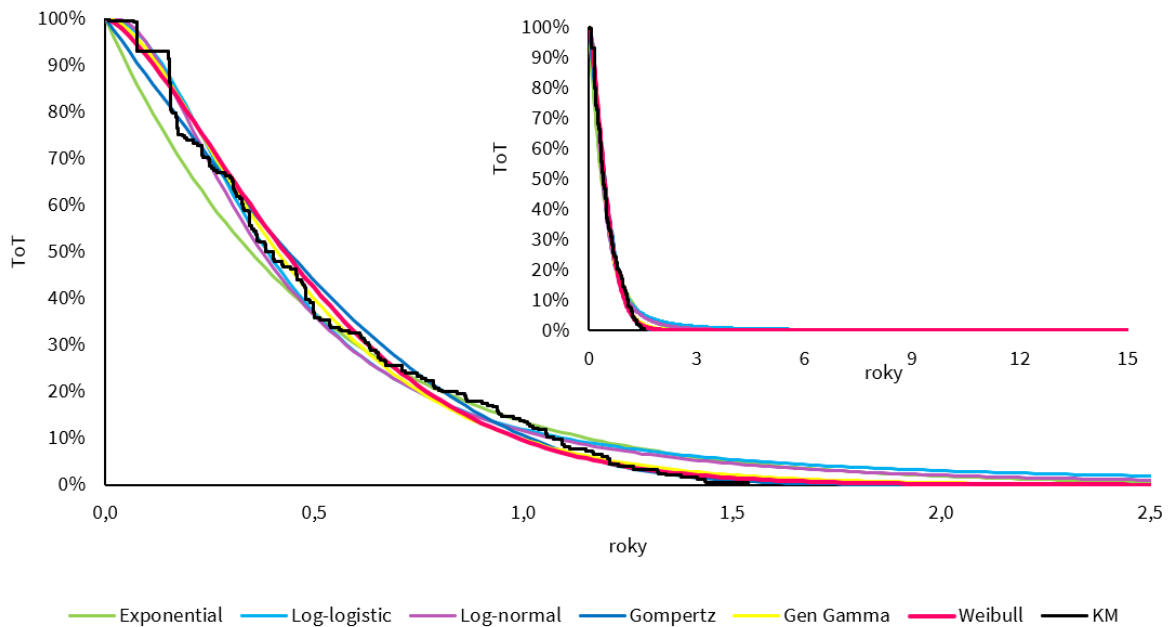
Zdroj: [40]

Obrázok 11: Prehľad extrapolácií KM krivky v ramene FTD/TPI + BEVA pre FTD/TPI pre ukazovateľ ToT



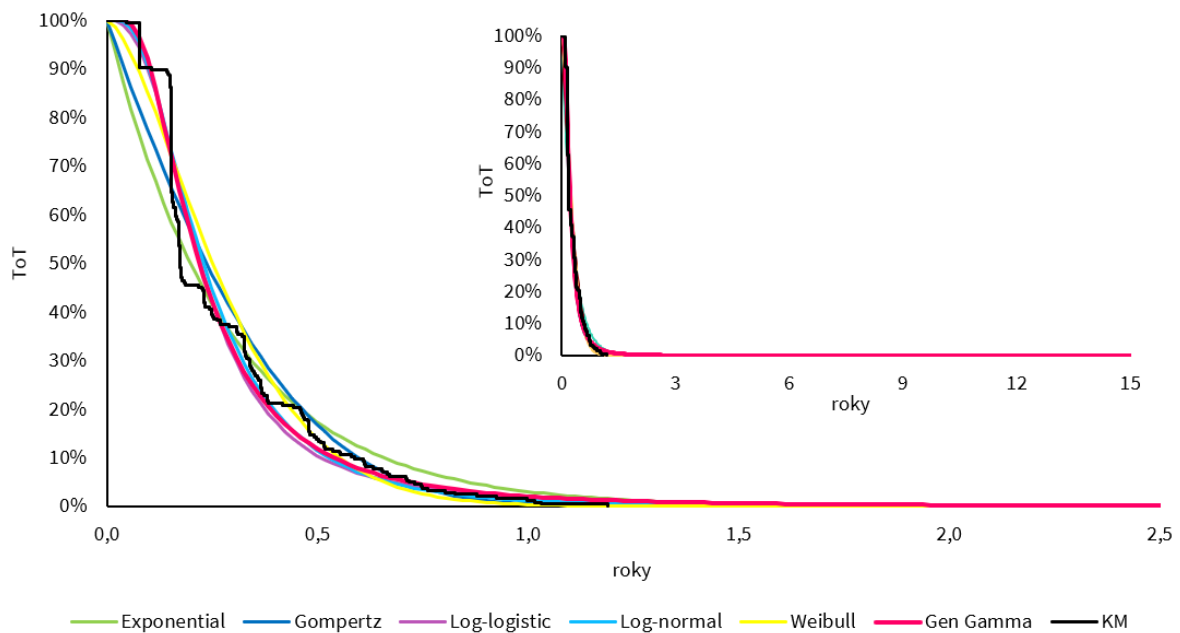
Zdroj: [40]

Obrázok 12: Prehľad extrapolácií KM krivky v ramene FTD/TPI + BEVA pre BEVA pre ukazovateľ ToT



Zdroj: [40]

Obrázok 13: Prehľad extrapolácií KM krivky v ramene FTD/TPI pre ukazovateľ ToT



Zdroj: [40]

Náklady na lieky

DR použil náklady na balenia lieku Lonsurf podľa navrhovanej dôvernej úhrady pre kombináciu alebo pre monoterapiu, pri lieku s účinnou látkou BEVA počíta s cenou z centrálného nákupu lieku Vegzelma Všeobecnej zdravotnej poisťovne (VšZP).

Náklady na lieky sú vypočítané na základe dávkovania uvedeného v SPC. Pre FTD/TPI je dávka 35 mg/m² dvakrát denne 10 dní z 28 dňového cyklu. Náklad pre FTD/TPI je započítaný raz za 4 týždne. Priemerný náklad na FTD/TPI je vypočítaný pomocou lognormálneho rozdelenia BSA pacientov zo štúdie SUNLIGHT. Pre BEVA je dávkovanie 5 mg/m² raz za 2 týždne. Náklad na BEVA je v modeli započítaný raz za 2 týždne. Priemerný náklad je vypočítaný na základe lognormálneho rozdelenia hmotnosti pacientov zo štúdie SUNLIGHT.

DR v základnom scenári počíta s relatívnou intenzitou dávky (z angl. relative dose intensity, RDI). Hodnoty RDI sú prevzaté zo štúdie SUNLIGHT: pre FTD/TPI v rámci intervencie počíta DR s RDI 85 %, pre BEVA v rámci intervencie 86,9 % a pre FTD/TPI v rámci komparátora 87,25 %.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR **neakceptujeme**. Diskusia je uvedená v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použitie dôvernej úhrady pre liek Lonsurf.
 - DR žiada o kategorizovanie lieku Lonsurf v kombinácii s BEVA, ktorá nahrádza liečbu liekom Lonsurf v monoterapii, [REDACTED].
- **Neakceptujeme** použitie úhrady BEVA z centrálného nákupu VšZP. V modeli sme použili úhrady zo Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) platných k 1.8.2024. V súlade s požiadavkami MZ SR v nastavení NIHO pracujeme len s úhradami podľa ZKL alebo dôvernými úhradami podľa zmlúv MEA uzavretých s MZ SR. Zmena nákladu na BEVA navýšila ICUR o 0,9-tisíc €/QALY.
 - Rozšírenou praxou je, že zdravotné poisťovne (ZP) majú s DR špecificky dojednané úhrady (napr. centrálny nákup (CN), zmluvy v prípade výnimkových režimov, atď.). MZ SR pri rozhodovaní štandardne nepožaduje zohľadnenie úhrad liekov podľa CN. S týmto princípom nestotožňujeme, keďže snahou NIHO je použiť dáta, ktoré čo najviac zodpovedajú reálnym nákladom. Preto sme pripravili alternatívny scenár NIHO (tzv. alternatívny scenár CN), v ktorom uvádzame výsledok analýzy nákladovej efektívnosti s reálnymi dojednanými úhradami. V predmetnom hodnotení v

danom scenári používame úhrady podľa verejných informácií o centrálnom nákupe VŠZP, resp. z dát NCZI o úhradách ZP.

- V predmetnom hodnotení **v alternatívnom scenári CN** pre všetky balenia liekov obsahujúcich liečivo BEVA aplikujeme úhrady podľa CN VŠZP a podľa NCZI pre zvyšné ZP, prípadne podľa ZKL, ak sú úhrady podľa NCZI vyššie. Výsledné úhrady sú váženým priemerom podľa spotreby jednotlivých balení v troch ZP. V modeli bola aplikovaná úhrada ■■■ € za 100 mg balenie a ■■■ € za 400 mg balenie. Táto zmena zvyšuje ICUR o 2,1-tisíc €/QALY. Pri zohľadnení všetkých ostatných zmien v nastavení NIHO (časť 5.4.2) by bola potrebná zľava z ÚZP za liek Lonsurf ■■■ % pre 20 tbl. balenia, ■■■ % pre 60x15 mg balenia a ■■■ % pre 60x20 mg balenia. Daná úhrada by zodpovedala zľave cca ■■■ % z požadovanej úhrady DR za všetky balenia.
- **Akceptujeme** použitie dávkovania podľa SPC.
- **Akceptujeme** započítanie nákladu na FTD/TPI na začiatku 28-dňového cyklu. Pacient dostane raz za 28 dní liek vo forme tabliet, ktorý užíva doma.
- **Akceptujeme** započítanie nákladu na BEVA raz za 14 dní. Je to v súlade s dávkovaním a aplikáciou lieku vo forme infúzie.
- **Akceptujeme** započítanie RDI, nakoľko je to v súlade aj s SPC (zníženie dávky pri AE, alebo vynechanie dávky).

Náklady na následnú liečbu

DR do nákladov na následnú liečbu započítal náklady na jednotlivé liečby, ktoré sú podávané v 4. línii na základe prieskumu od 3 lekárov v 2Q/2022 na Slovensku (pozri nižšie Tabuľka 17). Podľa spôsobu podania sú v rámci nákladov započítané náklady na konkrétne lieky a ich podanie podľa dávkovania uvedeného v SPC a pri dlhšom kontinuálnom podávaní infúzií hospitalizácie s úhradou podľa základných sadzieb a DRG (z angl. Diagnoses Related Group, skupiny súvisiacich diagnóz) podľa Databázy jednotkových nákladov MZ SR [43]. Úhrady za jednotlivé lieky sú prevzaté zo ZKL.

Dĺžka trvania liečby je 2 mesiace pre obe ramená. Výška nákladov je tiež rovnaká pre obe ramená (vypočítaná na 1 309,27 €/2 mesiace). Dĺžka trvania je nastavená podľa NICE hodnotenia pre enkorafenib s cetuximabom. Každému pacientovi, ktorý sa dostane do stavu progresie, sa náklady na následnú liečbu započítajú jednorazovo.

Tabuľka 17: Prehľad liečob s percentuálnym zastúpením v rámci následnej liečby – t.j. v 4. línii mCRC rozdelené podľa mutácie RAS

Liečba pacientov s mCRC s mutáciou RAS v 4. línii	% podiel pacientov na danej liečbe
Chemoterapia na báze kapecitabínu/irinotekánu/5-FU alebo mitomycínu	■■■
Trifluridín/tipiracil	■■■
BSC	■■■
Regorafenib	■■■
Liečba pacientov s mCRC s génom RAS wt v 4. línii	% podiel pacientov na danej liečbe
Chemoterapia na báze kapecitabínu / irinotekánu/ 5-FU alebo mitomycínu	■■■
Panitumumab (s alebo bez chemoterapie)	■■■
Cetuximab (s alebo bez chemoterapie)	■■■
Trifluridín/tipiracil	■■■
BSC	■■■
Folfox	■■■

Zdroj: [44]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme nastavenie modelu: akceptujeme použitý prieskum, dávkovanie podľa SPC, úhrady za lieky podľa úhrad uvedených v ZKL, úhrady za hospitalizácie podľa základných sadzieb a DRG, ako aj dĺžku následnej liečby.

Zmeny v dĺžke trvania následnej liečby napr. na 6 mesiacov (podľa priemernej dĺžky zotrvania pacientov v stave po progresii) má zanedbateľný vplyv na ICUR. Zmena výšky nákladov následnej liečby má taktiež zanedbateľný vplyv na ICUR.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli neaplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch a prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme neaplikovanie korekcie na polovicu cyklu, nakoľko dĺžka trvania cyklu je krátka – 7 dní.

Ostatné náklady

DR pre určenie celkových nákladov počíta aj s nákladmi na monitoring pacienta, s nákladmi na podanie lieku, s nákladmi, ktoré súvisia s AE a s nákladmi na konci života.

Náklady na podanie lieku

DR počíta v modeli v základnom scenári aj s nákladmi na podanie lieku. Náklad na podanie lieku je započítaný pri BEVA, ktorý sa podáva infúziou a je to úhrada za výkon infúzie. Náklady na podanie FTD/TPI nie sú započítané, nakoľko si tieto lieky vo forme tabliet podáva pacient sám doma.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme nastavenie modelu.

Náklady na monitoring pacienta

Náklady na monitoring pacienta sú rozdielne v stave pred progresiou (■ €/týždeň) a po progresii (■ €/týždeň). Náklady sú vypočítané na základe prieskumu od 3 lekárov z 2Q/2022 na Slovensku, ktorí uviedli frekvencie výkonov, aj podávanie diietických potravín a príslušné percentuálne podiely pacientov. Jednotkové náklady sú odvodené z Databázy jednotkových nákladov MZ SR [43].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme s neistotou nastavenie modelu.

- Náklady na monitoring boli predložené v značne disagregovanej forme, čo umožňuje dôkladnejšie preskúmanie. V rámci skúmania nastavení sme upravili množstvo dietik Forticare, ktorý má definovaný množstevný limit 2 balenia na mesiac (DR počíta s 2,5 baleniami na mesiac v stave pred progresiou a s 4 baleniami na mesiac v stave po progresii). Pri aplikácii tejto zmeny by v informatívnom scenári náklady na monitoring pacienta pred a po progresii boli takmer rovnaké a ICUR by sa znížil o 0,9-tisíc €/QALY.
- Pre porovnanie náklady na monitoring v hodnotení NIHO č. 51 [3] v mCRC v 1. línii boli v stave bez progresie 34 €/týždeň a v stave po progresii (teda 2. línia) 221 €/týždeň. Pri predpoklade, že náklady sa vo vyšších líniiach neznížia, sme aplikovali náklady 221,33 €/týždeň pre oba zdravotné stavy pri 3. línii mCRC. Pri tomto nastavení by sa v informatívnom scenári ICUR zvýšil o 11,9-tisíc €/QALY. Náklady predložené v hodnotení č. 51 však boli výraznejšie agregované, čo znemožnilo ich dostatočné overenie. Výrazné rozdiely v predmetných hodnotách však do výsledku modelu vnášajú neistotu.

Náklady na AE

Náklady na AE sú počítané samostatne za každé rameno. Náklady sú započítané jednorazovo v 1. cykle. Výška nákladov je vypočítaná na základe úhrady za výkony, ktoré sú vykonávané pri manažovaní jednotlivých AE. DR na základe prieskumu určil počty a frekvencie výkonov. Do nákladov na AE boli pre intervenciu a komparátor započítané nasledujúce AE: bolesť brucha, anémia, dehydratácia, hnačka, únava, hypertenzia, neutropénia, znížený počet neutrofilov. Dĺžka trvania AE je zo štúdie SUNLIGHT.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme nastavenie modelu. Zmena nákladov na AE má malý dopad na ICUR.

Náklady na konci života

DR počíta náklady na konci života ako náklady za posledný mesiac života (30 dní). Náklady sú vypočítané z výkonov, hospitalizácii alebo inej ústavnej starostlivosti (hospic). Počty a percentuálny podiel pacientov sú z prieskumu 3 lekárov z 2Q/2022 na Slovensku. Náklady sú započítané jednorazovo v nasledujúcom cykle po úmrtí pacienta v predošlom cykle a sú rovnaké pre obe ramená.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme nastavenie modelu. Zmena nákladov na konci života má malý dopad na ICUR.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR v základnom scenári počíta so zahrnutím odpadu. DR predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov sa vyhadzujú, resp. nespotrebojú. Náklad na liek Lonsurf je započítaný raz za 28 dní, v prípade ukončenia liečby lieky vo forme tabliet ostávajú pacientovi ako nespotrebované balenie. BEVA je podávaný vo forme infúzie raz za 2 týždne, v prípade ukončenia liečby sa už ďalšie podanie liečby nerealizuje.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme nastavenie modelu.

5.3.1 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý je prehľadný a jednoducho spracovaný. Pri zmenách nastavení model prepočítava výsledky rýchlo.

5.4. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.4.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme ekonomický model dodaný DR v rámci žiadosti. Výsledky základného scenára podľa nastavenia DR sú v nasledujúcej tabuľke (Tabuľka 18).

Tabuľka 18: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	FTD/TPI + BEVA	FTD/TPI
Roky života (nediskontované)	1,35	0,95
QALY		
pred progresiou	0,47	0,24
po progresii	0,43	0,40
zníženie kvôli AE	-0,00215	-0,00206
spolu	0,90	0,63
Náklady		
PFS lieky		
PFS podanie liekov	223,54 €	0,00 €
NÚ	127,67 €	147,78 €
PFS monitoring	1 601,10 €	800,43 €
PD lieky	1 270,20 €	1 289,54 €
PD monitoring	2 051,37 €	1 886,13 €
Koniec života	2 978,83 €	3 037,57 €
spolu		

FTD/TPI + BEVA vs.		FTD/TPI
Inkrementálne QALY		0,27
Inkrementálne náklady		
ICUR		€ /QALY
Prahová hodnota – násobok *		2
Prahová hodnota **		40 414,95 €/QALY
* doplnené NIHO		
** 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 s konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.		

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

5.4.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali nedostatky, na základe ktorých sme model upravili. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- aktualizácia úmrtnostných tabuliek na údaje z roku 2023,
- zmena úhrady BEVA na cenu podľa ÚZP v ZKL.

5.4.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 19), kombinácia FTD/TPI + BEVA dosahuje ICUR voči FTD/TPI na úrovni **42 450,38 €/QALY (prírastok QALY je ■ QALY)**, a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s FTD/TPI je 40 414,95 €/QALY).

Tabuľka 19: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	FTD/TPI + BEVA	FTD/TPI
Roky života (nediskontované)	1,35	0,95
QALY		
pred progresiou		
po progresii		
zníženie kvôli NÚ		
spolu		
Náklady		
PFS lieky		
PFS podanie liekov	223,54 €	0,00 €
NÚ	127,67 €	147,78 €
PFS monitoring	1 601,10 €	800,43 €
PD lieky	1 270,20 €	1 289,54 €
PD monitoring	2 051,37 €	1 886,13 €
Koniec života	2 978,83 €	3 037,57 €
spolu		
FTD/TPI + BEVA vs.		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne náklady		
ICUR		42 450,38 €/QALY
Prahová hodnota – násobok *		2
Prahová hodnota **		40 414,95 €/QALY
* doplnené NIHO		
** 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 s konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.		

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

V nasledujúcej tabuľke (Tabuľka 20) sú uvedené maximálne výšky ÚZP pre jednotlivé balenia lieku Lonsurf tak, aby spĺňal legislatívne požiadavky na nákladovú efektívnosť v indikácii 3. línie mCRC s ECOG 0-1. V tabuľke sú uvedené aj zľavy oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni, ako aj voči navrhovanej dôvernej úhrade podľa DR.

Výsledok NIHO je spojený s významnou neistotou v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.

Tabuľka 20: Prehľad navrhovanej zľavy a požadovanej nákladovo-efektívnej úhrady pre jednotlivé balenia lieku Lonsurf

ŠÚKL kód	názov balenia	úhrada v ZKL v €	dôverná požadovaná úhrada podľa DR v €	zľava zo ZKL pri požadovanej ÚZP	nákladovo efektívna úhrada NIHO v €	zľava zo ZKL pri nákladovo efektívnej úhrade NIHO	zľava z požadovanej ÚZP DR pri nákladovo efektívnej úhrade NIHO
9410B	Lonsurf 20x 15 mg/6,14 mg	531,32	■	■	■	■	■
9412B	Lonsurf 60x 15 mg/6,14 mg	1 732,27	■	■	■	■	■
9413B	Lonsurf 20x 20 mg/8,19 mg	706,01	■	■	■	■	■
9415B	Lonsurf 60x 20 mg/8,19 mg	2 298,91	■	■	■	■	■

Vysvetlivky:
 ÚZP = úhrada zdravotnej poisťovne
 ZKL = Zoznam kategorizovaných liekov

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

5.5. 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 21: 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 vysokú. To znamená, že vnímame 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 vypočítanej potrebnej zľavy diskutovanej v časti Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO**). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Najvýznamnejšia neistota vyplýva predovšetkým z výberu extrapolácií KM dát zo štúdie s log-logistickým rozdelením pre OS, ktoré nekorelujú s predpokladaným klinickým prínosom, že po 5 rokoch liečby už nebudú na liečbe takmer žiadni pacienti. Zvolenie tejto extrapolácie potenciálne zvýhodňuje kombináciu FTD/TPI + BEVA a nadhodnocuje jej prínos. Pre kvantifikáciu tejto neistoty sme pripravili **alternatívny scenár OS** nižšie.
- Neistota je spojená s nacením nákladov na monitoring pacienta v zdravotných stavoch, najmä v porovnaní s hodnotením NIHO č. 51 pre mCRC v 1. línii liečby.
- Hoci je kvalita údajov o účinnosti a bezpečnosti vysoká, určitá neistota je spojená s dizajnom štúdie.

Alternatívny scenár OS

- Zvolenie log-logistickej extrapolácie potenciálne zvýhodňuje kombináciu FTD/TPI + BEVA a nadhodnocuje jej prínos. Druhá najvhodnejšia extrapolácia so zovšeobecným gama rozdelením lepšie projektuje počet živých pacientov, avšak kvôli kríženiu kriviek zrejme podhodnocuje prínos intervencie. V alternatívnom scenári so zovšeobecným gama rozdelením by bola potrebná zľava ■■■ % pre 20 tbl balenia, ■■■ % zľava pre balenie 60x15 mg/6,14 a ■■■ % zľava pre balenie 60x20 mg/8,19 mg z ÚZP v ZKL (viac v časti 5.2.4).

Alternatívny scenár úhrady BEVA podľa centrálneho nákupu

- V súlade s požiadavkami MZ SR v nastavení NIHO pracujeme len s úhradami podľa ZKL, resp. dôvernými úhradami podľa zmlúv MEA uzavretých s MZ SR.
- Rozšírenou praxou je, že zdravotné poisťovne (ZP) majú s DR špecificky dojednané úhrady (napr. CN, zmluvy v prípade výnimkových režimov, atď.). Z tohto dôvodu uvádzame alternatívny informatívny scenár NIHO (tzv. alternatívny scenár CN), v ktorom uvádzame výsledok analýzy nákladovej efektívnosti s reálnymi dojednanými úhradami. V tomto scenári používame úhrady podľa verejných informácií o centrálnom nákupe VŠZP, resp. z dát NCZI o úhradách ZP.
- V predmetnom hodnotení **v alternatívnom scenári CN** pre BEVA aplikujeme úhrady podľa CN VŠZP a podľa NCZI pre zvyšné ZP. Pri zohľadnení všetkých ostatných zmien v nastavení NIHO (časť 5.4.2) by bola potrebná zľava z ÚZP za liek Lonsurf ■■■ % pre 20 tbl. balenia a ■■■ % pre 60x15 mg balenia a ■■■ % pre 60x20 mg balenie. Daná úhrada by zodpovedala zľave cca ■■■ % z požadovanej úhrady DR za všetky balenia.

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

Sumárnu úhradu VZP za liečbu liekom Lonsurf v kombinácii s BEVA v 3. línii liečby mCRC odhadujeme v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. € (z toho náklad na Lonsurf je ■ mil. €) v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Čistý dopad v tomto prípade odhadujeme vo výške ■ mil. €.

Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov vhodných na liečbu v 3. línii mCRC a z vývoja penetrácie kombinácie Lonsurf s BEVA.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

Cieľová populácia a odhad podielu na trhu

DR predpokladá rovnomerný prírastok nových pacientov v jednotlivých rokoch, odvodený z údajov NCZI (medziročný nárast incidencie = 3,22 %). Predpokladaný vstup do kategorizácie je od 1.1.2025.

Pri výpočte počtu pacientov vhodných na liečbu od 1.1.2025 DR rozdeľuje pacientov na dve skupiny:

1. Noví pacienti, pri ktorých DR vychádza z údajov o prevalencii a incidencii ochorenia.
2. Pacienti, ktorí sú od 1.3.2024 liečení monoterapiou FTD/TPI a následne od 1.1.2025 budú vhodní na zmenu liečby kombináciou FTD/TPI + BEVA (v rámci zotrvania v tretej línii liečby).

1. Noví pacienti vhodní na liečbu

Počet nových pacientov vhodných na liečbu DR odvodzuje z celkového počtu incidentných a prevalentných pacientov podľa predikcie NCZI na rok 2025. Z tohto počtu DR zahŕňa na základe publikácie od Ondrušovej a spol. [45] do cieľovej populácie pacientov v 3. štádiu ochorenia, ktorí sprogredovali do 4. štádia ochorenia a následne do 3. línii, a tiež pacientov v 4. štádiu ochorenia, ktorí sprogredovali po 2 líniiach liečby (■ % pacientov z 2. línii dostane liečbu 3. línii). Z týchto pacientov vhodných na 3. líniiu sú cieľovou skupinou iba pacienti vo výkonnostnom stave ECOG 0 - 1 (53 % v 3. línii mCRC podľa prieskumu IQVIA z roku 2021 dodaného DR). DR ďalej predpokladá ■ % penetráciu kombinácie na trh hneď od prvého roka kategorizovania kombinácie. DR predpokladá konštantný postupný nástup pacientov na liečbu v priebehu roka po týždňových cykloch.

Tabuľka 22: Odhad veľkosti cieľovej populácie lieku Lonsurf v indikácii mCRC v roku 2025 v SR podľa DR

PREVALENCIA mCRC - odhad na r. 2025		INCIDENCIA mCRC - odhad na r. 2025	
Počet pacientov		Počet pacientov	
Celková prevencia pre kolorektálny karcinóm (dg. C18 – C20)	34 116	Celková incidencia pre kolorektálny karcinóm (dg. C18 – C20)	5 146
Z toho prevencia mCRC u pacientov v 3.* a 4. štádiu ochorenia s 2 predchádzajúcimi líniami liečby	2 031	Z toho incidencia mCRC u pacientov v 3.* a 4. štádiu ochorenia s 2 predchádzajúcimi líniami liečby	423
Pacienti vhodní na liečbu v 3. línii (52 % z 2. línii)			1 276
Z nich 53 % v dobrom výkonnostnom stave podľa ECOG 0-1			676
Predpokladaná ■ % penetrácia kombinácie Lonsurf + bevacizumab v 3. línii			■

*ako je uvedené vo FER, podľa výpočtov ide o pacientov sprogredovaných z 3. do 4. línii

Zdroj: [20]

2. Pacienti, ktorí prejdú z liečby monoterapiou na liečbu kombináciou v rámci tretej línii

DR počíta s tým, že časť pacientov, ktorí sú už na monoterapii FTD/TPI od 1.3.2024, prejde na kombináciu FTD/TPI + BEVA v roku 2025. V žiadosti č. 26938 (Lonsurf monoterapia) uvádza DR počet pacientov, ktorí sú v roku 2024 vhodní na liečbu monoterapiou v 3. a 4. línii mCRC. Z toho ■ % tvoria pacienti v 3. línii a z nich 83 % (10/12 roka) začne liečbu od 1.3.2024.

DR ďalej predpokladá, že ■ % pacientov prejde z monoterapie na kombináciu v roku 2025. Tento predpoklad vychádza z odhadu slovenských odborníkov z prieskumu DR o pomere predpokladaného budúceho percentuálneho zastúpenia Lonsurf kombinácie (■ %) voči predpokladanému percentuálnemu zastúpeniu liečob Lonsurf kombinácie (■ %) + Lonsurf monoterapia (■ %) (teda ■), viac v tabuľke nižšie (Tabuľka 23). Výpočet počtu pacientov, ktorí užívajú Lonsurf v monoterapii od 1.3.2024 a sú vhodní na liečbu kombináciou Lonsurf + BEVA (t.j. 226 pacientov k 1.3.2024), je v tabuľke nižšie (Tabuľka 24). Z nich sa na liečbu kombináciou podľa predpokladu DR o zotrvaní na liečbe k 1.1.2025 reálne dostane 70 pacientov (Tabuľka 25).

Tabuľka 25 uvádza počet pacientov (noví aj prechádzajúci), ktorí začnú liečbu kombináciou Lonsurf + BEVA od roku 2025.

Tabuľka 23: Predpokladaný podiel liečob na trhu v mCRC v 3.línii podľa prieskumu DR

Riadok	Liečba	Podiel
a	Lonsurf + BEVA	■ %
b	Lonsurf monoterapia	■ %
c	Ostatné liečby	■ %
d = a/(a+b)	Pacienti prechádzajúci na liečbu z Lonsurf na Lonsurf + BEVA	■ %

Zdroj: [46]

Tabuľka 24: Výpočet počtu pacientov na Lonsurfe od 1.3.2024, ktorí potenciálne prechádzajú z monoterapie na kombináciu k 1.1.2025

Pacienti	Podiel	Počet
Počet pacientov začínajúcich liečbu monoterapiou 2024 (3. + 4. línii)	100 %	455
Z toho podiel pacientov na 3.línii	■ %	■
Z toho podiel pacientov prechádzajúcich z Lonsurf na Lonsurf + BEVA	■ %	■
Podiel mesiacov liečby v 2024 (10/12) - od 1.3.2024	83,3 %	226

Pozn.: Hodnoty nesedia s údajmi v tabuľke vstupov v modeli DR, keďže násobí počet pacientov dvomi a neskôr ich delí dvomi.

Zdroj: [20, 47]

Tabuľka 25: Počet pacientov liečených v 3. línii mCRC v rokoch 2025 - 2029 (všetky protinádorovej liečby) podľa DR

Počet liečených pacientov	od 1.1.2025	2026	2027	2028	2029
Z toho pacienti liečení kombináciou Lonsurf+bevacizumab					
pacienti začínajúci liečbu	■	■	■	■	■
pacienti pokračujúci v liečbe	■	■	■	■	■
spolu liečení pacienti	■	■	■	■	■
*Odhad počtu pokračujúcich pacientov v 3. línii mCRC, ktorí začali liečbu liekom Lonsurf v roku 2024 a v 01/2025 začnú liečbu kombináciou Lonsurf a BEVA					
** nesúlad s počtom v tabuľke 22 (Tabuľka 22) je v súlade s FER					

Zdroj: [20]

Dávkovanie a výška úhrady

Do výpočtu nákladov vstupuje dávkovanie podľa SPC. Pre liek Lonsurf DR modeluje 28-dňový cyklus a pre BEVA 14-dňový cyklus (náklad sa započíta na začiatku cyklu). Výška nákladu na liek v rámci 1 cyklu je prepočítaná cez dávkovanie (BSA, g/kg) a rozdelenie BSA alebo hmotnosti v populácii v súlade s farmako-ekonomickým modelom. DR počíta s dvomi scenármi: **scenár A** počíta s nákladmi v prípade, ak bude kombinácia Lonsurf + BEVA kategorizovaná od 1.1.2025. Do nákladov počíta náklady na Lonsurf s dôvernou úhradou pre Lonsurf v kombinácii, s nákladmi na BEVA podľa úhrady CN VŠZP pre liek Vegzelma, s nákladmi na Lonsurf v monoterapii s dôvernou úhradou pre Lonsurf v monoterapii a s nákladmi na ostatné liečby (PANI, CETU, CETU + IR) s úhradami podľa kategorizácie.

V scenári B počíta s nákladmi na liečby v prípade, že kombinácia nebude kategorizovaná. V scenári B tak počíta s nákladmi na Lonsurf v monoterapii s dôvernou úhradou pre monoterapiu a s nákladmi na ostatné liečby.

Keďže preferujeme modelovanie iba pre časť pacientov, u ktorých bude nahrádzaná liečba (a nie pre celú indikáciu = ■ nových pacientov), v časti 6.2.2 uvádzame dopad na rozpočet podľa DR iba týchto pacientov (■ nových pacientov) pre lepšie porovnanie s výsledkami podľa NIHO. Tento postup je v súlade s Metodickou príručkou k FER MZ SR: *Dopad na rozpočet má byť prezentovaný z perspektívy nového lieku, nie z celkovej perspektívy liečby indikácie. Náklady na nahrádzanú liečbu majú byť rátané iba pre pacientov, u ktorých sa predpokladá liečba novým liekom* [29].

Modelovanie nákladov

DR na výpočet nákladov používa mieru zotrvania na liečbe podľa kriviek ToT pozorovaných v štúdiu SUNLIGHT v týždňových cykloch.

Pre nových pacientov aplikuje krivky ToT pre intervenciu a komparátory.

Pre pacientov, ktorí prechádzajú z monoterapie na liečbu kombináciou, DR aplikuje najprv ToT zo štúdie SUNLIGHT pre komparátor a od 1.1.2025 aplikuje ToT pre intervenciu.

DR počíta dopad na rozpočet ako rozdiel nákladov 2 scenárov (A a B), čo má predstavovať čistý dopad na rozpočet (Tabuľka 26). DR v scenári A počíta s nasledujúci percentuálnym zastúpením liečob: ■ % Lonsurf v kombinácii, ■ % Lonsurf monoterapia a ■ % ostatné liečby. Percentuálne zastúpenie liečob v scenári B je: ■ % Lonsurf monoterapia a ■ % ostatné liečby.

Tabuľka 26: Odhad dopadu na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky, zohľadňujúc náklady na všetky liečby

Náklady	2025	2026	2027	2028	2029
Scenár A – náklady na lieky					
■ % Lonsurf + BEVA	■	■	■	■	■
■ % Lonsurf monoterapia					
■ % ostatné liečby					
Scenár B – náklady na lieky					
■ % Lonsurf monoterapia	■	■	■	■	■
■ % ostatné liečby					
Výsledný dopad na rozpočet (A - B)	■	■	■	■	■

Zdroj: [20]

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie (Tabuľka 27). Tento odhad dopadu na rozpočet nezohľadňuje náklady na ostatné liečby v scenároch A a B. Dopad na rozpočet na prvé tri ročné obdobia (plávajúce roky) je zhodný s dopadom na rozpočet podľa obdobia, pretože odhadovaná vykonateľnosť zmeny IO pripadá na 01/2025.

Tabuľka 27: Odhad dopadu na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia na intervencii	■	■	■	■	■
celkový počet pacientov	■	■	■	■	■
náklady na Lonsurf v kombinácii	■	■	■	■	■
náklady na BEVA	■	■	■	■	■
náklady na Lonsurf v monoterapii	■	■	■	■	■
náklady na ostatné liečby	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu (Lonsurf monoterapia)	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu (ostatné liečby)	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu spolu	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad	■	■	■	■	■

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 scenára predloženého DR

Cieľová populácia a odhad podielu na trhu

Akceptujeme:

- predpoklady o počte prevalentných a incidentných pacientov na rok 2025;
- percentuálne odhady počtu pacientov v jednotlivých štádiách ochorenia;
- percentuálne odhady počtu pacientov, ktorí sprogredujú do 3. línie;
- percentuálne odhady počtu pacientov, ktorí sprogredujú z 3. klinického štádia ochorenia do 4. klinického štádia;
- percentuálne odhady počtu pacientov, ktorí majú v 3. línii výkonnostný stav (ECOG 0 – 1);

- odhad penetrácie kombinácie na ■ %;
- odhad podielu pacientov, ktorí prejdú na kombináciu od 1.1.2025;
- postupný nástup pacientov na liečbu v priebehu roka rozpočítané na 7-dňové cykly.
- kategorizáciu kombinácie od 1.1.2025.

Neakceptujeme:

- predpoklady o penetrácii trhu ■ % hneď v prvom roku od kategorizovania indikácie kombinácie. V prvom roku predpokladáme ■ % penetráciu, v druhom roku ■ % a až v 3. roku predpokladáme penetráciu ■ %. Odhad ■ % penetrácie v 1. roku je vypočítaný ako odhad NIHO, že cieľová penetrácia ■ % sa v prvý rok naplní na ■ %. Odhad penetrácie ■ % v 2. roku je priemer penetrácií v 1. a 3. roku.
- výpočet pacientov vhodných na liečbu. Do počtu pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) sme zahrnuli aj pomernú časť pacientov, ktorým nie je presne diagnostikované štádium choroby (podľa percentuálneho podielu pacientov v 3. a 4. klinickom štádiu).

V nasledujúcej tabuľke (Tabuľka 28) v súlade s Metodickou príručkou MZ SR uvádzame **výpočet počtu pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL)** od 1.1.2025. Tento počet pacientov je vypočítaný z prevalentných a incidentných pacientov odhadnutých na rok 2025 od NCZI a s údajmi o percentuálnom rozdelení pacientov podľa štádií, ktoré sú uvedené v prílohe k Dopadu na rozpočet od DR: „pts flow“. Percentuálne pomery sú prevzaté od DR.

Tabuľka 28: Výpočet počtu PBVL podľa NIHO

riadok	PBVL = pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu	% podiel	počet pacientov	Zdroj
PBVL novodiagnostikovaní z incidentných pacientov				
a	Incidencia CRC na rok 2025 (odhad NCZI)		5 146	NCZI
b=32 %*a	počet pacientov v III. KŠ + pomerná časť z neurčeného KŠ	■	■	[48]
c=6 %*b	progresia z III.KŠ do IV. KŠ	■	■	[45]
d=65 %*c	počet pacientov, ktorí sprogredujú do 3.línie	■	■	[45]
e=24 %*a	počet pacientov v IV. KŠ + pomerná časť z neurčeného KŠ	■	■	[48]
f=24 %*e	počet pacientov, ktorí sprogredujú do 3.línie	■	■	[45]
g=d+f	spolu počet pacientov sprogredovaných do 3. línie z III. a IV. KŠ		■	prepočet NIHO
h=53 %*g	z toho ECOG 0 - 1 v 3. línii	53 %	■	[28]
PBVL sprogredovaní z prevalentných pacientov				
i	Prevalencia CRC na rok 2025 (odhad NCZI)		34 116	NCZI
j=i-a	Prevalentní pacienti bez incidentných (5 146)		28 970	prepočet NIHO
k=23 %*j	počet pacientov v III. KŠ + pomerná časť z neurčeného KŠ	23 %	6 707	[49]
l=4 %*k	progresia z III. KŠ do IV. KŠ	■	■	[45]
m=65 %*l	počet pacientov, ktorí sprogredujú do 3.línie	■	■	[45]
n=13 %*j	počet pacientov v IV. KŠ + pomerná časť z neurčeného KŠ	■	■	[49]
o=43 %*n	počet pacientov, ktorí sprogredujú do 3.línie	■	■	[45]
p=m+o	spolu počet pacientov sprogredovaných do 3. línie z III. a IV. KŠ		■	prepočet NIHO
q=53 %*p	z toho ECOG 0 - 1 v 3. línii	53 %	■	[28]
r=h+q	spolu počet PBVL na rok 2025		■	prepočet NIHO

Zdroj: uvedené v tabuľke

V tabuľke nižšie (Tabuľka 29) uvádzame **počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL)** v roku 2024 – t. j. sú to pacienti liečení Lonsurf monoterapiou od 1.3.2024 a od 1.1.2025 prejdú na kombináciu FTD/TPI + BEVA. Akceptujeme odvodenie počtu pacientov, ktorí prejdú z monoterapie na kombináciu podľa DR (Tabuľka 24). Pri aplikovaní zotrvania na liečbe (pozri tabuľka nižšie Tabuľka 29) prejde 1. 1. 2025 na liečbu kombináciou 74 pacientov.

Výpočet počtu pacientov, ktorí budú liečení kombináciou Lonsurf + BEVA, vychádza z počtov PBVL a PSVL a s 3,22% nárastom počtu pacientov medziročne v súlade s DR. Predpokladaný počet pacientov liečených v 3. línii mCRC kombináciou je uvedený v nasledujúcej tabuľke (Tabuľka 29). Dopad na rozpočet na prvé tri roky je zhodný s dopadom na rozpočet podľa 12-mesačného obdobia, pretože odhadovaná vykonateľnosť zmeny IO pripadá na 1. 1. 2025.

Tabuľka 29: Predpokladaný počet pacientov liečených v 3. línii mCRC v rokoch 2025-2029 kombináciou Lonsurf + BEVA podľa NIHO

	0. rok 2024	1. rok 2025	2. rok 2026	3. rok 2027	4. rok 2028	5. rok 2029
medziročný nárast počtu pacientov (odhad podľa NCZI)	-	3,22%	3,22%	3,22%	3,22%	3,22%
PBVL	■	■	■	■	■	■
penetrácia kombinácie u pacientov PBVL	■	■	■	■	■	■
počet pacientov na liečbe kombináciou z PBVL	■	■	■	■	■	■
PSVL	■	■	■	■	■	■
Celkový počet pacientov	■	■	■	■	■	■
* počet pacientov na monoterapii Lonsurf v roku 2024, ktorí budú vhodní na prechod na kombináciu						
** pacienti z 226, ktorí sú ešte na liečbe Lonsurfom a k 1.1.2025 prejdú na liečbu kombináciou Lonsurf + BEVA						

Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov pre dopad na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Dávkovanie a výška úhrady

Akceptujeme:

- použité dávkovanie, ako aj výpočet nákladu na cyklus cez prepočet rozdelenia BSA a hmotnosti populácie zo štúdie SUNLIGHT.

Neakceptujeme:

- použitie úhrady za BEVA vo výške CN VŠZP. Počítame s úhradou uvedenou v ZKL platnej od 1.8.2024.
- nezohľadňujeme náklady na ostatné liečby, ktoré neakceptujeme ako komparátory.

Modelovanie nákladov

Akceptujeme:

- zotrvanie na liečbe podľa kriviek zotrvania na liečbe zo štúdie SUNLIGHT u nových pacientov.

Neakceptujeme

- Modelovanie zotrvania na liečbe u pacientov, ktorí prejdú z monoterapie na kombináciu od 1.1.2025. Spôsob aplikovania kriviek ToT považujeme za neintuitívne, resp. nedostatočne vysvetlené, vytvorili sme preto vlastný postup. U týchto pacientov sme modelovali rovnomerný nástup 226 pacientov od 1.3.2024, pacienti ostávali na liečbe podľa krivky ToT pre Lonsurf monoterapiu do 1.1.2025. Následne ostávajúci pacienti prejdú na kombináciu, ich ďalšie zotrvanie na liečbe sa vyvíja podľa rizika z krivky ToT kombinácie. Výsledky nášho modelovania sú podobné výsledkom modelovania DR.
- Zloženie nahrádzanej liečby. DR predpokladá, že v súčasnosti (scenár B) je pomer Lonsurf monoterapia k ostatným liečbam ■, pričom po kategorizácii intervencie (scenár A) majú ostatné liečby iba ■ % zo všetkých liečených pacientov v 3. línii. Podľa spotreby liečob na C18-C20 za rok 2022 majú ostatné liečby (PANI, CETU, CETU+IR) nízke percentuálne zastúpenie a zároveň sa používajú aj v 1. a 2. línii liečby. Z tohto dôvodu je predpoklad ■ % zastúpenia týchto ostatných liečob v súčasnosti nereálny. V prípade kategorizovania kombinácie predpokladáme, že kombinácia nahradí iba liečbu Lonsurf monoterapia.

Nepredpokladáme, že kombinácia bude nahrádzať ostatné liečby. Predpokladáme, že pacienti liečení ostatnými liečbami nie sú vhodní na liečbu Lonsurf monoterapiou, inak by už boli ňou liečení aj v roku 2024. Preto nepredpokladáme zmenu percentuálneho zastúpenia ostatných liečob pred a po kategorizovaní kombinácie. Za realistickejší predpoklad považujeme: ■ % Lonsurf monoterapia a ■ % ostatné liečby v prípade, že je kategorizovaná iba monoterapia Lonsurfom. V prípade kategorizovania indikácie Lonsurf v kombinácii predpokladáme nasledujúce percentuálne zastúpenie liečob: ■ % kombinácia, ■ % Lonsurf monoterapia a ■ % ostatné liečby (PANI, CETU, CETU + IR). Podrobnejší popis sa nachádza v časti o relevantných komparátoroch (pozri kapitolu 3.8).

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Ak bude s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., odhadujeme sumárnu úhradu VZP za kombináciu FTD/TPI + BEVA v tretí rok vo výške ■ mil. € (z toho náklad na Lonsurf je ■ mil. € a náklad na BEVA ■ mil. €) a čistý dopad kombinácie FTD/TPI + BEVA vo výške ■ mil. €.

Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov na liečbu v 3. línii mCRC a vývoja penetrácie lieku Lonsurf v kombinácii.

Podrobnosti sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 30). Dopad na rozpočet na prvé tri roky je zhodný s dopadom na rozpočet podľa obdobia, pretože odhadovaná vykonateľnosť zmeny IO pripadá na 1. 1. 2025.

Tabuľka 30: Odhad dopadu na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
počet pacientov, ktorí prejdú na kombináciu k 1.1.2025	■	■	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
spolu počet pacientov	■	■	■	■	■
náklady na Lonsurf v kombinácii pri požadovanej úhrade podľa DR	■	■	■	■	■
náklady na Lonsurf v kombinácii pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■
náklady na BEVA v kombinácii	■	■	■	■	■
spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu - Lonsurf v monoterapii	■	■	■	■	■
spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■

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 ujmách 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 preukazujú prínos kombinácie FTD/TPI s BEVA v celkovom prežívaní pacienta aj v prežívaní bez progresie ochorenia, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu samotného pacienta, ako aj na jeho spoločenský okruh. Z hľadiska bezpečnosti je kombinácia FTD/TPI + BEVA spojená s vyšším výskytom závažných nežiaducich udalostí (stupňa ≥ 3) oproti liečbe FTD/TPI, ktoré ale boli manažovateľné. Neidentifikovali sme špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie. Exklúznym kritériom vykonanej klinickej štúdie SUNLIGHT je výkonnostný stav pacienta (ECOG 0 – 1), preto prístup k liečbe nebudú mať všetci pacienti v 3. línii mCRC.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Na Slovensku súčasná liečba mCRC nie je v súlade s najnovšími európskymi, ako aj medzinárodnými odporúčaniami, keďže niektoré intervencie nie sú ešte hrazené z verejného zdravotného poistenia, ako napr. kombinácia FTD/TPI + BEVA. U lekárov pracujúcich s CRC pacientmi môže nekategorizovanie lieku Lonsurf v kombinácii s BEVA podporiť frustráciu zo zaostávania za najlepším štandardom. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania tejto kombinácie na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3 Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie kombinácie FTD/TPI + BEVA ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet je diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

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

Liek Lonsurf je vo forme tabliet, ktoré si budú podávať pacienti sami doma. Bevacizumab sa podáva vo forme infúzie každé 2 týždne. Aktuálne dostupná liečba sa okrem tabliet Lonsurfu tiež podáva vo forme infúzie. Pri liečbe liekom Lonsurf je potrebná kontrola krvného obrazu každé 4 týždne na začiatku cyklu, čo predstavuje určitú záťaž pre zdravotnícky personál, ako aj pre pacienta z hľadiska dochádzania na kontroly. Pre pacientov, ktorí prejdú z liečby monoterapiou FTD/TPI na liečbu kombináciou s BEVA, bude podávanie BEVA formou infúzie dodatočnou záťažou. Liečba kombináciou FTD/TPI + BEVA je potenciálne spojená so zlepšením celkového prežívania pacientov, dá sa preto očakávať vyššia organizačná záťaž pri dlhodobom sledovaní pacienta.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia má byť liečba hrazená pacientom v 3. línii mCRC pre výkonnostný stav podľa škály ECOG 0 – 1. Liek by mal podľa DR predpisovať onkológ. Hradenie liečby má podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Podľa vyjadrenia patientskej organizácie Bowel Cancer UK v hodnotení NICE by kategorizácia kombinácie FTD/TPI + BEVA znamenala možnosť voľby liečby, predĺženie života, ako aj zotrvanie dlhšie v lepšom výkonnostnom stave. Pacienti očakávajú stabilizáciu ochorenia alebo aj zníženie metabolickej aktivity metastáz.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Nerovnosť poskytovania liečby môže vyplývať z rôznych aspektov, medzi inými z geografickej vzdialenosti pacienta od zdravotníckeho zariadenia a jeho ochoty/možností dochádzať, prípadne potreba asistencie ďalšej osoby.

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

Pokročilé štádium mCRC má výrazný vplyv na pracovný a každodenný život pacienta, ako aj jeho rodinných príslušníkov. Iba malá časť pacientov dokáže ešte pracovať. Väčšina pacientov pre príznaky ochorenia ako únava, ospalosť, problémy s pamäťou a neuropatia už pracovať nedokáže. Strata zamestnania zvyšuje finančnú záťaž a stres pre pacienta, ako aj jeho blízkych. Narušené sú domáce rutiny, zmenené rodinné roly. Neistá a zlá prognóza vedie k depresívnym a úzkostným stavom nielen pacientov, ale aj ich opatrovateľov a blízkej rodiny. Pre pacientov je budúcnosť neistá, nevedia si plánovať, zažívajú stres v očakávaní výsledkov, zmeny životných plánov, sociálnu izoláciu. Pacienti z patientskej organizácie Bowel Cancer UK v hodnotení NICE tiež zdôraznili vplyv chemoterapie

na ľudskú psychiku. Liečba kombináciou by mala priniesť pacientom väčšiu nádej na uzdravenie a predĺženie prežitia.

7.3.3 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacienti by mali najmä porozumieť, čo môžu byť nežiaduce účinky kombinovanej liečby. Ďalej je potrebné pacientom a blízkym vysvetliť, v čom im dané liečivo zlepší a skvalitní život, ako dlho bude nutné liečivo brať a aké sú mílniky a ciele liečby.

7.3.4 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Kombinácia FTD/TPI + BEVA je indikovaná dospelým pacientom. Použitie Lonsurfu sa neodporúča u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek, u pacientov s východiskovou stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene. Keďže liek obsahuje laktózu, pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Lonsurf sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu Lonsurfom. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby (a až do 6 mesiacov po liečbe bevacizumabom). Riziko pre dojčča nemožno vylúčiť, preto sa má liečba počas dojčenia prerušiť. Ženy nesmú dojčiť 6 mesiacov po poslednej dávke BEVA. Pacientom, ktorí si želajú počať dieťa, sa má pred začatím liečby Lonsurfom odporučiť reprodukčné poradenstvo a kryokonzervácia vajíčka alebo spermií.

7.4. Právne aspekty

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

Autori

Mgr. Alexandra Jančíková
Mgr. Nina Královič, PhD.
Lucia Grajcarová, M. Sc.
Daniel Kozák, M. Sc.
Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.
MUDr. Matej Palenčár

Rola autorov: AJ je autorkou hodnotenia, NK je vedúcou klinickej časti, MP poskytol supervíziu pre klinické aspekty.
LG je vedúcou ekonomickej časti, DK a LS poskytovali konzultácie pre ekonomické aspekty.

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

Jančíková A., Grajcarová L., Královič N., Kozák D., Šeliga L., Palenčár M.: Liečivá trifluridín a tipiracil hydrochlorid (Lonsurf) v kombinácii s bevacizumabom na liečbu pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom v 3. línii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 74; 2024; 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 patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

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] ESMO, Kolorektálny karcinóm – príručka pre pacientov, 2016, Dostupné z: <https://www.esmo.org/content/download/229418/3891179/1/SK-Kolorekt%C3%A1lny-Karcin%C3%B3m-Pr%C3%ADru%C4%8Dka-pre-Pacientov.pdf>
- [2] ASCO, Colorectal Cancer – Introduction. Dostupné z: <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/introduction> cit. 08.05.2024
- [3] Bacik A., Galikova K., Grajcarova L., Palencar M., Kozak D.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v monoterapii na liečbu metastatického kolorektálneho karcinómu v 1. línii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 51; 2023; Bratislava: NIHO. https://niho.sk/wp-content/uploads/2023/10/NIHO_2023_pembrolizumab-Keytruda_metastaticky-kolorektalny-karcinom_hodnotenie-51.pdf. Cit. 08.05.2024.
- [4] Cancer Today – IARC Absolute numbers, Incidence, Both sexes, in 2022, Europe/World/Slovakia. Dostupné z: <https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz> cit. 10.05.2024.
- [5] Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). Dostupné na stránke NCZI: <https://www.nczisk.sk/Standardy-v-zdravotnictve/Pages/MKCH-10-Revizia.aspx> cit. 08.05.2024
- [6] ASCO, Colorectal Cancer: Risk Factors and Prevention. Dostupné z: <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/risk-factors-and-prevention> cit. 08.05.2024
- [7] ESMO, Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 25.10.2022. Dostupné z: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04192-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04192-8/fulltext) cit. 10.5.2024
- [8] MUDr. Tomáš Šálek, Nové možnosti v 3. a 4. línii liečby metastatického kolorektálneho karcinómu. Národný onkologický ústav, Bratislava, 2017. Dostupné online z: <https://www.solen.sk/storage/file/article/cc4ff8fcde5aeef55b1660a9ffcb175.pdf>
- [9] UICC (International Union Against Cancer), TNM classification of malignant tumours, 8th Edition. Dostupné z: <https://www.uicc.org/what-we-do/sharing-knowledge/tnm/publications-and-resources> cit. 13.5.2024
- [10] SOBIN, L. H. TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 7. vydání. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2011. s. 88-92. ISBN 978-80-904259-6-5
- [11] MUDr. Ľudovít Danihel, MUDr. Matúš Rajčok, MUDr. Milan Oravský, PhD., MUDr. Vladimír Bak, PhD., MUDr. Marek Ševčík, doc. MUDr. Milan Schnorrer, CSc., III. chirurgická klinika LF UK a UNsP Milosrdní bratia, Bratislava; Súčasná možnosti diagnostiky kolorektálneho karcinómu; Solen, 2016. Dostupné online z: <https://www.solen.sk/storage/file/article/f06b68da5c178bec165753f6dfda28e9.pdf>
- [12] MZ SR, Štandardný postup na výkon prevencie kolorektálneho karcinómu - metódou populačného skríningu, 2. revízia, 1.1.2020
- [13] NCCN, Journal of the National Comprehensive Cancer Network 21, 5.5; Updates in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer, 1.6.2023. Dostupné online z: [10.6004/jnccn.2023.5012](https://www.nccn.org/journal/2023/5012)
- [14] EMA, SPC lieku LONSURF. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_sk.pdf cit. 10.5.2024
- [15] EMA, SPC lieku AVASTIN. Dostupné online z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/avastin-epar-product-information_sk.pdf cit. 10.5.2024
- [16] EMA, Lonsurf – overview. Dostupné online z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lonsurf#overview> cit. 10.5.2024
- [17] Orphanet, Search for an orphan drug. Dostupné online z: <https://www.orpha.net/en/drug/substance/543185?name=LONSURF> cit. 10.5.2024
- [18] MZSR, Kategorizácia liekov. Dostupné online z: <https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-a-ceny>
- [19] Zmluva o podmienkach úhrady lieku č. 991/2023 (MEA) lieku Lonsurf v monoterapii, 2023, <https://www.crz.gov.sk/zmluva/8675978/>
- [20] Farmakoekonomický rozbor lieku LONSURF podaný v neverejnej zóne, číslo žiadosti: 33884, 33887. Verejná zóna dostupná online: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/33884>
- [21] Cancer research UK, Targeted and immunotherapy drugs for advanced bowel cancer, Are these drugs available in the UK? Dostupné online z: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/bowel-cancer/advanced/treatment/targeted-cancer-drugs-treatment> cit. 13.5.2024

- [22] NICE, Trifluridine–tipiracil with bevacizumab for treating metastatic colorectal cancer after 2 systemic treatments [ID6298]. Dostupné online z: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11390> cit. 10.5.2024
- [23] SÚKL, Prehľad liečiv, ceny a úhrady. Dostupné online: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciva.html#/leciva/0209320 cit. 20.5.2024
- [24] SÚKL, Vyhľadavanie správnych konaní. Dostupné online z: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/index.php?data%5Bspzn%5D=&data%5Bname%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Batk%5D=&data%5Bsubstance%5D=triflurid%3%ADn&data%5Bparticipant%5D=&data%5Bstate%5D=all> cit. 10.5.2024
- [25] SMC, Medicine advice, Lonsurf. Dostupné online z: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trifluridine-tipiracil-lonsurf-full-smc2654/> cit. 13.5.2024
- [26] IQWiG, Trifluridine/tipiracil (colorectal cancer; combination with bevacizumab), Benefit assessment . Dostupné online z: https://www.iqwig.de/download/a23-85_trifluridine-tipiracil_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf cit. 13.5.2024
- [27] CDA, Reimbursement reviews, trifluridine and tipiracil. Dostupné online z: <https://www.cda-amc.ca/trifluridine-and-tipiracil> cit. 13.5.2024
- [28] IQVIA, Marketingová štúdia SK – výsledky pre spoločnosť Servier, Liečba mCRC, 09/2021
- [29] MZ SR, Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku, https://www.health.gov.sk/Zdroje?Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomickeho-rozboru-lieku.docx.
- [30] EMA, SPC lieku Kapecitabín. Dostupné online z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_sk.pdf
- [31] EMA, SPC lieku Vectibix. Dostupné online z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_sk.pdf
- [32] EMA, SPC lieku Erbitux. Dostupné online z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_sk.pdf
- [33] ŠÚKL, SPC lieku Irinotekan Accord. Dostupné online z: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00810320.pdf>
- [34] EMA, SPC lieku Regorafenib. Dostupné online z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_sk.pdf
- [35] NCZI, Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR za rok 2022 podľa ŠÚKL kódu lieku, diagnózy a pohlavia poistenca. Dostupné online z: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humane-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [36] EMA, SPC lieku Enkorafenib. Dostupné online z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_sk.pdf
- [37] Prager GW, Taieb J, Fakih M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, Cruz FM, Wyrwicz L, Stroyakovskiy D, Pápai Z, Poureau PG, Liposits G, Cremolini C, Bondarenko I, Modest DP, Benhadji KA, Amellal N, Leger C, Vidot L, Tabernero J; SUNLIGHT Investigators. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2023 May 4;388(18):1657-1667. doi: 10.1056/NEJMoa2214963. PMID: 37133585.
- [38] Protocol for: Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine–tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2023;388:1657-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2214963
- [39] NICE, Committee papers ID6298, publikované 6.6.2024, dostupné online z <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11390/documents/committee-papers>
- [40] Model analýzy nákladovej efektívnosti k farmakoekonomickému rozboru lieku Lonsurf podaný v neverejnej zóne portálu kategorizácie MZ SR, číslo žiadosti: 33884, 33887. Verejná zóna dostupná online: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/33884>.
- [41] Ara R, Brazier JE. Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health*. 2010;13(5):509-518. DOI:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x
- [42] Bacik A., Galikova K., Grajcarova L., Palencar M., Kozak D.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v monoterapii na liečbu metastatického kolorektálneho karcinómu v 1. línii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 51; 2023; Bratislava: NIHO.

[43] MZ SR, Databáza jednotkových nákladov. <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>.

[44] Príloha k farmakoekonomickému modelu – excel s názvom: „Kvantifikácia nákladov na zdravotnú starostlivosť 03.2024_ZM rozšírenie IO_Lonsurf“ podaný v neverejnej zóne portálu kategorizácie MZ SR

[45] Ondrušová, M., Suchanský, M.: Treatment strategies in metastatic colorectal cancer. Cross-sectional survey at oncological centres in the SR (preliminary report.)

[46] Model dopadu na rozpočet k farmakoekonomickému rozboru lieku Lonsurf podaný v neverejnej zóne portálu kategorizácie MZ SR, číslo žiadosti: 33884, 33887. Verejná zóna dostupná online: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/33884>.

[47] Farmakoekonomický rozbor lieku LONSURF (monoterapia) podaný v neverejnej zóne, číslo žiadosti: 26941, 26939. Verejná zóna dostupná online: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Requests>

[48] Ondrušová, M., Pšenková, M.: Vybrané epidemiologické aspekty zhubných nádorov kolorekta. Bratislava, Pharm-In 2016, ISBN 978-80-89815-05-0 (in press)

[49] Vyzula, R. a kol.: Modrá kniha ČOS. Brno 2015, 272 s. ISBN 978-80-86793-38-2.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od klinických odborníkov, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od klinických odborníkov, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

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 liečiv FTD/TPI v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. a 2 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 31.05.2024	Dátum odpovede: 24.06.2024	
Doplniť porovnanie klinickej účinnosti a bezpečnosti trifluridínu s tipiracilom v kombinácii s bevacizumabom voči relevantnému komparátoru kapecitabínu v monoterapii. Porovnanie je potrebné predložiť formou publikácie alebo neverejného reportu s primeraným štatistickým spracovaním a uvedením metodiky. Výsledky je potrebné aplikovať v ekonomickom modeli pre stanovenie nákladovej efektívnosti. Zároveň je potrebné aplikovať výsledky v modeli dopadu na rozpočet pre stanovenie vplyvu na rozpočet verejného zdravotného poistenia.	<p>Kapecitabín monoterapia nemá opodstatnenie pre použitie v 3. línii mCRC v zmysle odporúčaní ESMO (2023).</p> <p>Kapecitabín monoterapia nemá relevantné klinické štúdie, ktoré by potvrdzovali jeho účinnosť a bezpečnosť v 3. a vyšších líniiach mCRC.</p> <p>DR uskutočnil prieskum používania kapecitabínu v 3. línii mCRC od 10 lekárov na 9 pracoviskách v období 05.-20.06.2024 formou riadeného interview.</p> <p>Zistenia z prieskumu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 % zastúpenie liečby kapecitabínom v monoterapii v súčasnosti v cieľovej skupine pacientov v 3. línii mCRC, PS ECOG 0 – 1, ▪ možnosti použitia kapecitabínu u pacientov v 3. a vyššej línii liečby mCRC: iba pri horšom výkonnostnom stave, alebo v 1. a 2. línii v rámci kombinovaného režimu CAPOX, 	Odpoveď akceptujeme, nakoľko nemáme k dispozícii žiadny iný relevantný aktuálny prieskum liečby v 3. línii mCRC pre ECOG 0 – 1. Za relevantný komparátor považujeme len FTD/TPI, viac v časti o relevantných komparátoroch 3.8.

	alebo v 4+ líniiach, ak chcú byť pacienti ešte liečení.	
--	---	--

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 24.05.2024	Dátum odpovede: 24.05.2024	
Potvrdiť, či požadovaná úhrada Lonsurf v kombinácii s bevacizumabom je iba pre 3. líniu mCRC.	DR potvrdil, že kombinácia Lonsurf s bevacizumabom je vyslovene len pre 3. líniu mCRC.	Odpoveď akceptujeme. Pre ujasnenie znenia indikačného obmedzenia (IO) navrhujeme doplniť do textu IO, že sa jedná práve o 3. líniu mCRC.

Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 28.06.2024	Dátum odpovede: 08.07.2024	
Vysvetliť prieskum liečby 3. až 5. línie, ktorý je uvedený v exceli „Kvantifikácia nákladov na zdravotnú starostlivosť“ na hárku „Data liečba CRC“, konkrétne: <ul style="list-style-type: none"> a) uviesť pracovisko a odbornosť dotazovaných lekárov 1 – 3 v prieskume, b) uviesť charakteristiku pacientov podľa ECOG, ktorých sa uvedené údaje týkajú, c) vysvetliť, prečo neboli do farmako-ekonomického modelu (FEM) použité údaje o zložení liečby z prieskumu od spoločnosti IQVIA, ktorý bol vypracovaný od 30 lekárov. 	Odpoveď k uvedenému prieskumu: <ul style="list-style-type: none"> a) pracoviská: II. Onkologická klinika LFUK a NOÚ Bratislava, Onkologická klinika SZU, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosvelta, Banská Bystrica, Klinika rádioterapie a onkológie, VOÚ, a.s. Košice b) údaje o statuse ECOG v prieskume nezisťovali c) Cieľom prieskumu boli údaje do modelu pre 3+ líniu, údaje sú novšie (z 2Q/2022) ako prieskum IQVIA – z 09/2021 a okrem skladby liečby sa zisťovala aj spotreba zdrojov zdravotnej starostlivosti pre jednotlivé zdravotné stavy a pre nežiaduce účinky. Prieskum IQVIA bol použitý na odhad veľkosti populácie. 	Odpoveď akceptujeme.
Dodať aktuálny prieskum liečby mCRC v 3. a 4. línii pre výkonnostný stav ECOG 0 - 1 na Slovensku s uvedením percentuálneho zastúpenia jednotlivých liečebných režimov v každej línii zvlášť.	DR sa odvoláva na prieskum z 06/2024, ktorý preveroval len používanie kapecitabínu. Nový prieskum DR nepredložil.	Odpoveď akceptujeme s neistotou. Najnovší prieskum popiera používanie kapecitabínu v 3. línii mCRC, pričom staršie prieskumy z 2Q/2022 a 09/2021 uvádzajú zastúpenie kapecitabínu v praxi 3. línie mCRC. DR tieto staršie prieskumy používa ako vstupy do modelov.
Predložiť zdroje pre jednotkové náklady pri výpočte nákladov pre nežiaduce udalosti ako aj pri výpočte nákladov na monitoring pacienta z dôvodu overenia jednotkových cien.	DR doplnil do prílohy k modelu napojenie na zdroje jednotkových cien.	Odpoveď akceptujeme.
Vysvetliť dĺžku následnej liečby 2 mesiace pre každého pacienta (zdroj predpokladu).	Dĺžka následnej liečby je podľa hodnotenia NICE pre enkorafenib a cetuximab v indikácii mCRC (TA668).	Odpoveď akceptujeme. DR síce bližšie nevysvetlil, prečo zvolil práve 2 mesiace, ale zmena dĺžky následnej liečby má malý vplyv na ICUR.
Vysvetliť výpočet nákladov na liečbu panitumumabom s chemoterapiou, prečo je cena za liečivo panitumumab započítaná iba 1x.	DR odpovedal, že náklad na panitumumab má byť započítaný v rámci 28-dňového cyklu 2x.	Odpoveď akceptujeme.

<p>Dodať kompletnú literatúru, ktorá je uvedená v exceli „pts flow Lonsurf + bevacizumab“ a použitá pre výpočet počtu pacientov vhodných na danú liečbu.</p>	<p>DR dodal literatúru.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme. Jeden doložený zdroj nekorešpondoval so zdrojom uvedeným v zozname literatúry v exceli „pts flow Lonsurf + bevacizumab“.</p>
<p>Predložiť zdroj predpokladu ■ % penetrácie kombinácie Lonsurf s bevacizumabom na trh.</p>	<p>Zdroj predpokladu bol odhad na základe dát z medzinárodného market research organizovaného centrárou DR + kvalifikovaný odhad slovenských odborníkov z NOU, OUSA, FN Trnava, FN Trenčín, FN Banská Bystrica, FN Prešov, FN Martin.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>
<p>Vysvetliť zdroj ■ % podielu pacientov na 3. línii liečby a výpočtu tohto podielu ako pomer ■ (čo znamenajú jednotlivé hodnoty).</p>	<p>Jednotlivé hodnoty sú počty pacientov vhodných na liečbu v 3. línii mCRC pre monoterapiu v roku 2023, uvedené v žiadosti 26938 a 26941 pre Lonsurf monoterapia.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>
<p>Vysvetliť switch pacientov z monoterapie liekom Lonsurf na kombináciu lieku Lonsurf s bevacizumabom, konkrétne: I. či je switch myslený v rámci 3. línie (pacienti v 3. línii na monoterapii prejdú na kombináciu, ale zostanú v 3. línii); II. zdroj predpokladu, koľko pacientov prejde na liečbu kombináciou (■ %).</p>	<p>I. Switch je myslený v 3. línii. II. Zdroj predpokladu, koľko pacientov prejde na kombináciu je odhad odborníkov z NOU, OUSA, FN Trnava, FN Trenčín, FN Banská Bystrica, FN Prešov, FN Martin.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>
<p>Predložiť zdroj údajov o náraste počtu pacientov začínajúcich liečbu v ďalších rokoch po kategorizovaní indikácie kombinácie Lonsurf + bevacizumab.</p>	<p>Predikcia nárastu počtu pacientov podľa očakávaného vývoja epidemiológie – predpokladaný rast 3,22 %.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>
<p>Vysvetliť, či je možná progresia do stavu mCRC nielen z III. štádia, ale aj z nižších štádií ochorenia I. a II. a či sa počíta aj s takýmito pacientami do dopadu na rozpočet.</p>	<p>Pacienti v 1. a 2. štádiu, ktorí prejdú do vyšších štádií, sú započítaní v nasledujúcich rokoch.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>