

Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou na liečbu 1. línie pokročilého karcinómu ezofágu u dospelých projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 35033; ATC skupina: L01FF02; ŠÚKL kód: 0975C).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 01.02.2025*

Autori: Mgr. Alexandra Jančíková, Mgr. Filip Tomek, Mgr. Lukáš Šeliga, PhD., MUDr. Matej Palenčár, Lucia Grajcarová, M.Sc.

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo pembrolizumab (Keytruda) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň odpovede na výzvu na doplnenie, t.j. 24.9.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 25.09.2024), t.j. termín 01.02.2025. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Keytruda v predmetnej indikácii **nie je** aktuálne na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Keytruda v predmetnej indikácii je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Keytruda zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 01.02.2025** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na:

<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35033>.

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

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

Problematika

V roku 2022 bola rakovina pažeráka siedmou najčastejšou príčinou úmrtí spomedzi rakovinových ochorení (okrem nemelanómovej rakoviny kože) u oboch pohlaví. V incidencii bola rakovina pažeráka na 11. mieste na svete. Vysoká úmrtnosť je spôsobená najmä s pomalou progresiou klinických príznakov a tým oneskorenou diagnostikou ochorenia. 5-ročná miera prežitia pre karcinóm pažeráka je 49 % pre lokalizovaný tumor (bez metastáz), 28 % pre pokročilé štádium s metastázami v regionálnych lymfatických uzlinách a 6 % pre metastatické ochorenie s metastázami vo vzdialených orgánoch.

Na základe histologického typu existujú dve hlavné podskupiny rakoviny pažeráka, skvamocelulárny karcinóm (z angl. squamous-cell carcinoma, SCC) z výstelkového epitelu a adenokarcinóm (z angl. adenocarcinoma, AC) zo žľazového epitelu. Rakoviny pažeráka sa spájajú s nadmernou expresiou PD-L1 (z angl. Programmed death-ligand 1, Ligand programovanej smrti 1; proteín, ktorý funguje ako „brzda“ na udržanie imunitných reakcií tela pod kontrolou).

Zo všeobecných rizikových faktorov rakoviny pažeráka sa za hlavný rizikový faktor považuje vyšší vek. Ďalšie rizikové faktory sú mužské pohlavie, biela rasa, užívanie tabaku, achalázia (funkčná porucha svaloviny, pri ktorej dochádza k zúženiu dolnej časti pažeráka pred prechodom do žalúdka), expozícia chemikáliám na pracovisku, rádioterapia v oblasti hrudníka a stravovacie návyky.

Medzi fyzickými symptómami, sa u pacientov s rakovinou pažeráka často vyskytujú ťažkosti s prehĺtaním, bolesť, reflux, sucho v ústach, ťažkosti s vnímaním chute, kašeľ a rečové ťažkosti. Okrem zjavných prejavov sa vyskytuje aj neschopnosť dostatočného príjmu stravy a chudnutie. Neschopnosť pohodlne prehĺtať a ťažkosti s príjmom potravy môžu viesť k vyhýbaniu sa sociálnym situáciám, ktoré zahŕňajú konzumáciu jedla v spoločnosti. Ďalším prevládajúcim a pretrvávajúcim problémom u pacientov s rakovinou pažeráka je bolesť.

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

Držiteľ registrácie požiadal 28.08.2024 o úhradu lieku Keytruda (liečivo pembrolizumab) pre balenie con inf 1x4 ml/100 mg (liek.inj.skl.) v kombinácii s chemoterapiou na liečbu prvej línie s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým karcinómom ezofágu u dospelých pacientov s ďalšími podmienkami (pozri Tabuľka 1). EMA¹ odporučila použitie lieku Keytruda v predmetnej indikácii v 05/2021.

Cieľ

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

Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva pembrolizumab (liek Keytruda) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom ezofágu na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa liečivo pembrolizumab (liek Keytruda) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva pembrolizumab (liek Keytruda)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zhubný nádor pažeráka • MKCH-10²: C15.- <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • V kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a fluórpyrimidínu indikovaná ako liečba prvej línie lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického karcinómu ezofágu u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS³ ≥ 10. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • V kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a fluórpyrimidínu indikovaná ako liečba prvej línie lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického karcinómu ezofágu u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS ≥ 10, po dobu maximálne 24 mesiacov • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ). <p>MeSH⁴: Esophageal Neoplasms</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<p>Pembrolizumab v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a fluórpyrimidínu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab + 5-fluóruracil + cisplatina • Pembrolizumab + 5-fluóruracil + oxaliplatina • Pembrolizumab + kapecitabín + oxaliplatina <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (PEM) je humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (PD 1), ktorá má zosilňovať reakcie T-buniek, vrátane protinádorových reakcií, prostredníctvom blokady väzby PD-1 na PD-L1 a PD-L2, ktoré sú exprimované v bunkách prezentujúcich antigén a môžu byť exprimované nádormi alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru. Odporúčaná dávka je buď 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút. PEM sa má podávať do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity (maximálna dĺžka trvania liečby 24 mesiacov). • 5-fluóruracil (5-FU) je analóg uracilu, komponentu RNA, ktorý pravdepodobne pôsobí ako antimetabolit a zasahuje do syntézy DNA. Odporúčaná dávka sa pohybuje medzi 200 – 1000 mg/m² povrchu tela formou kontinuálnej intravenózneho infúzie po dobu niekoľkých dní a opakujú cyklicky na základe liečebného režimu. • Kapecitabín (KAPE) necytotoxický karbamát fluórpyrimidínu, ktorý účinkuje ako perorálne podávaný prekursor 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. Odporúčané dávkovanie v režime s oxaliplatinou je 2 000 mg/m² počas 14 dní a potom 7 dní pauza. • Cisplatina (CPT) je podporná chemoterapia na báze platiny. Inhibuje syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb. To má viesť k inhibícii replikácie a bunkovej smrti. Odporúčaná dávka je cisplatiny je 50 – 120 mg/m² i.v. každé 3 – 4 týždne.

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

³ CPS z angl. combined positive score, kombinované pozitívne skóre - sa vypočítava z celkového počtu buniek s PD-L1

⁴ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading - nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<ul style="list-style-type: none"> • Oxaliplatina (OPT) - je antineoplastická látka, ktorá patrí do skupiny zlúčenín na báze platiny, V kombinácii s 5-fluóruracilom sa pozorovalo synergické cytotoxické pôsobenie in vitro aj in vivo. Deriváty s obsahom vody vznikajúce biotransformáciou oxaliplatiny interagujú s DNA, a tým má dochádzať k ukončeniu syntézy DNA. Má tak cytotoxický a protinádorový účinok. Odporúčané dávkovanie v režime s 5-FU je 85 mg/m² každé 2 týždne, v režime s KAPE 130 mg/m² raz za 3 týždne. <p>MeSH: pembrolizumab, 5-fluorouracil, cisplatin, capecitabine, oxaliplatin</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • 5-fluorouracil + cisplatin • 5-fluorouracil + oxaliplatina • Kapecitabín + oxaliplatina <p>MeSH: 5-fluorouracil, oxaliplatin, cisplatin, capecitabine</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁵ a dotazníky špecifické pre ochorenie <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁵ **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.

Metodický postup

Úvod

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

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶, SÚKL⁷).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁸, IQWiG⁹, CAD¹⁰, HAS¹¹, ZIN¹²).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

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

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

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

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

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

¹⁰ [CADTH](#) z angl. Canada's Drug Agency.

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

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

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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