

## Kombinácia liečiv dabrafenib (Tafinlar) a trametinib (Mekinist) na adjuvantnú liečbu melanómu v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii

### Hodnotenie zdravotníckej technológie

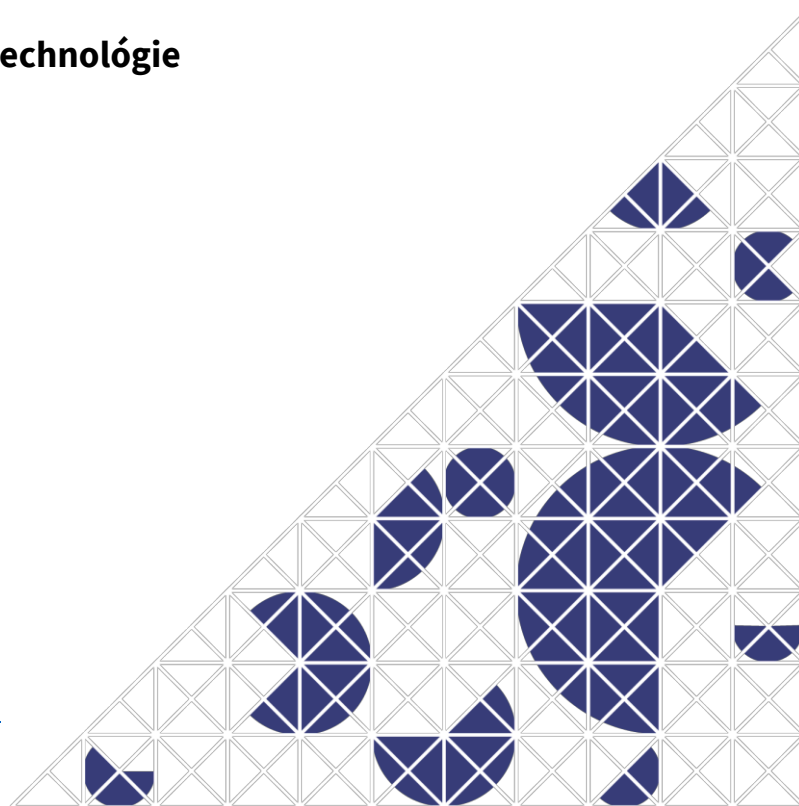
**Číslo žiadosti:**  
26188, 26189

**ATC skupina:**  
L01EC02, L01EE01

**ŠÚKL kód:**  
6956A, 0781B

**Publikované dňa:**  
24.01.2023

**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  
<http://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: 17/2022

## Obsah

Záver odborného hodnotenia .....	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia .....	7
1. Predmet hodnotenia .....	8
1.1. Výskumné otázky .....	8
1.2. Inklúzne kritéria .....	8
2. Metóda .....	10
2.1. Výskumné podotázky.....	10
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....	10
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....	11
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie .....	11
3. Úvod .....	13
3.1. Zdravotný problém a klinická prax .....	13
3.2. Opis a technické vlastnosti technológie .....	19
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	22
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu .....	22
4.2. Klinická účinnosť.....	22
4.3. Bezpečnosť.....	27
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	31
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	33
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	33
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	33
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	38
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti .....	40
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	41
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	41
6.2. Základný scenár predložený DR .....	41
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	42
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	44
7.1. Etická analýza .....	44
7.2. Organizačné aspekty .....	45
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	45
7.4. Právne aspekty.....	46
8. Zdroje.....	48
9. Apendix .....	51
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov.....	51
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov .....	51
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	53

9.4. Vstupy patientských organizácií s konfliktom záujmov .....	53
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	54

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria (pacienti vhodní na ASCT).....	8
Tabuľka 2 Predpokladaná populácia pacientov s malígnym melanómom kože v Slovenskej republike .....	14
Tabuľka 3 ABCD pravidlo.....	15
Tabuľka 4 Navrhovaná úhrada za lieky Tafinlar a Mekinist.....	21
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií pre klinickú účinnosť .....	23
Tabuľka 6 Výsledky klinickej štúdie COMBI-AD v ukazovateli mortalita .....	24
Tabuľka 7 Výsledky klinickej štúdie COMBI-AD v ukazovateli prežívanie bez relapsu. ....	25
Tabuľka 8 Výsledky štúdie COMBI-AD v ukazovateli prežívanie bez vzdialených metastáz.....	25
Tabuľka 9 Prehľad relevantných klinických štúdií pre bezpečnosť .....	27
Tabuľka 10 Rozdiely v manažmente pyrexie medzi klinickými štúdiami COMBI-APlus a COMBI-AD. ....	27
Tabuľka 11 Vedľajšie účinky v štúdii COMBI-AD.....	29
Tabuľka 12 Porovnanie výskytu rizikových udalostí spojených s pyrexiou medzi štúdiami COMBI-Aplus a COMBI-AD. ....	30
Tabuľka 13 Vedľajšie účinky v štúdii COMBI-APlus.....	30
Tabuľka 14 Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli .....	35
Tabuľka 15 Podiely pacientov medzi jednotlivými liečivami v 1. línii liečby metastatického melanómu.....	36
Tabuľka 16 Podiely pacientov medzi jednotlivými liečivami v 2. línii liečby metastatického melanómu.....	36
Tabuľka 17 Výsledky základného scenára predloženého DR .....	38
Tabuľka 18: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO .....	39
Tabuľka 19: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....	40
Tabuľka 20: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR.....	42
Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky (zaradenie k 05/2023) .....	42
Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia (zaradenie k 05/2023) .....	42
Tabuľka 23 Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky (zaradenie k 05/2023).....	43
Tabuľka 24 Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia (zaradenie k 05/2023) .....	43

## Obrázky

Obrázok 1 Adjustovaná priemerná hodnota (95 % CI) EQ-5D-3L VAS skóre počas 12-mesačnej liečebnej fázy a dlhodobých období sledovania (15–48 mesiacov).....	26
Obrázok 2 Adjustovaná priemerná hodnota (95 % CI) EQ-5D-3L utility skóre počas 12-mesačnej liečebnej fázy a dlhodobých období sledovania (15–48 mesiacov).....	26

## Použité skratky

<b>AIC</b>	Akaike information criterion
<b>AJCC</b>	Americký spoločný výbor pre rakovinu
<b>BIC</b>	Bayesian information criterion
<b>BASCSN</b>	British Association of Skin Cancer Specialist Nurses
<b>OS</b>	celkové prežívanie, z angl. overall survival
<b>ČR</b>	Česká republika
<b>DAB</b>	dabrafenib
<b>EQ-5D-3L</b>	dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire)

<b>DR</b>	držiteľ registrácie
<b>EUnetHTA</b>	European network for Health Technology Assessment
<b>ESMO</b>	Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu, z angl. European Society for Medical Oncology
<b>FER</b>	farmako-ekonomický rozbor
<b>HRQoL</b>	health-related quality of life
<b>HTA</b>	hodnotenie zdravotníckych technológií, z angl. health technology assessment
<b>ICER</b>	incremental cost-effectiveness ratio
<b>ICUR</b>	incremental cost-utility ratio
<b>LR</b>	lokoregionálna rekurencia, z angl. Locoregional recurrence
<b>HCG</b>	ľudský choriogonadotropín
<b>MeSH</b>	medical subject heading
<b>MKCH-10</b>	Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia
<b>MZ SR</b>	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCZI</b>	Národné centrum zdravotníckych informácií
<b>NIHO</b>	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
<b>NOR</b>	Národný onkologický register
<b>NOÚ</b>	Národný onkologický ústav
<b>NICE</b>	Národný ústav pre klinickú excelenciu, z angl. National Institute for Health and Care Excellence
<b>FFR</b>	neprítomnosť relapsu, z angl. freedom from relapse
<b>ONK</b>	onkológ
<b>HR</b>	pomer rizík, z angl. hazard ratio
<b>PICO</b>	population, intervention, comparator, outcome(s)
<b>BSA</b>	povrch tela, z angl. body surface area
<b>RFS</b>	prežívanie bez relapsu, z angl. relaps-free survival
<b>DMFS</b>	prežívanie bez vzdialených metastáz, z angl. distant metastasis free survival
<b>QALY</b>	quality-adjusted life year
<b>RCT</b>	randomizovaná kontrolovaná štúdia
<b>RDI</b>	relatívna intenzita dávky, z angl. relative dose intense
<b>SR</b>	Slovenská republika
<b>SÚKL</b>	Státní ústav pro kontrolu léčiv
<b>SPC</b>	súhrn charakteristických vlastností lieku
<b>TRA</b>	trametinib
<b>VZP</b>	verejné zdravotné poistenie
<b>VAS</b>	visual analogue scale
<b>VŠZP</b>	Všeobecná zdravotná poisťovňa
<b>2L-DR</b>	vzdialená rekurencia – druhá línia liečby
<b>1L-DR</b>	vzdialená rekurencia – prvá línia liečby
<b>ZKL</b>	zoznam kategorizovaných liekov

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **vyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Tafinlar** v požadovanej indikácii „v kombinácii s trametinibom u dospelých pacientov na adjuvantnú liečbu melanómu v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii.“
- **vyhovieť žiadosti o kategorizovanie lieku Mekinist** v požadovanej indikácii „v kombinácii s dabrafenibom u dospelých pacientov na adjuvantnú liečbu melanómu v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii.“

### Odôvodnenie

- Malígny melanóm v III. štádiu zahŕňa postihnutie regionálnych lymfatických uzlín a/alebo prítomnosť blízkych metastáz a po diagnostike sa pristupuje k jeho resekcii. Adjuvantná terapia slúži na odstránenie možných nádorových buniek, ktoré sa mohli rozšíriť mimo oblasť nádoru. Kvalitu života pacientov s malígnym melanómom ovplyvňuje vedomie možnosti rekurencie a metastázovania akokoľvek dlho od odstránenia primárneho tumoru. Aktuálne nie je na Slovensku v adjuvantnej terapii melanómu v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF po kompletnej resekcii kategorizované žiadne liečivo, čo prispieva k frustrácii u klinických odborníkov.
- **Kombinácia liečiv dabrafenib a trametinib (DAB+TRA) preukázala štatisticky významné prínosy v ukazovateľoch morbidít aj mortality.** Pacienti užívajúci DAB+TRA mali dlhšie prežívanie bez relapsu (pomer rizík (HR, z angl. hazard ratio) je 0,51; CI 95%, 0,42-0,61) aj prežívanie bez vzdialených metastáz (HR 0,55; 95% CI, 0,44-0,70) pri mediáne sledovania 60 mesiacov. **V ukazovateľoch mortality boli signifikantne lepšie výsledky pri liečbe DAB+TRA oproti placebo** (celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival) HR= 0,57, 95% CI, 0,42-0,79; P=0,0006). Nakoľko novšie dáta neboli ešte analyzované a štúdia ešte prebieha, **výsledky mortality sú nezrelé. Kvalita života na základe výsledkov dotazníka EQ-5D-3L sa zdá byť približne rovnaká v porovnaní s placebo.** Vedľajšie účinky sa vyskytli pri 97% pacientov užívajúcich DAB+TRA a 88% pacientov v skupine s placebo. **Výrazne viac vedľajších účinkov 3. alebo 4. stupňa sa vyskytlo u pacientov s kombináciou DAB+TRA oproti placebo (41% vs. 14%). Vedľajšie účinky liečby sú manažovateľné.**
- **Kombinácia liekov DAB+TRA pri požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** Držiteľ registrácie predložil ekonomický model, v ktorom kombinácia DAB+TRA dosiahla voči pozorovaniu ICUR na úrovni 27,9-tisíc eur / 1 rok života v štandardizovanej kvalite (QALY, z angl. quality-adjusted life year). V predloženej modeli sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok DAB+TRA voči komparátorom. Tieto nedostatky sme upravili, aby model bližšie zodpovedal klinickej praxi (podrobnosti sú v časti 5.3 hodnotenia). Na základe NIHO hodnotenia dosahuje DAB+TRA voči pozorovaniu pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (ICUR z angl. incremental cost-utility ratio) vo výške            eur / 1 QALY, pričom prahová hodnota je 54,1-tisíc eur. Štandardne by sme konštatovali strednú až vysokú mieru neistoty v prípade, ak by ICUR sa nachádzal pri alebo za prahovou hodnotou. Avšak s ohľadom na veľmi priaznivý ICUR výsledok vo vzťahu k prahovej hodnote považujeme neistotu za miernu. **Kombinácia liekov DAB+TRA preukázala v NIHO nastavení klinický prínos voči pozorovaniu bez aktívnej liečby (+ 1,54 QALY),** kategorizovanie kombinácie liekov Tafinlar a Mekinist by preto predstavovalo pokrok v adjuvantnej liečbe pacientov s malígnym melanómom v III. štádiu po kompletnej resekcii.
- Pri navrhovanej výške úhrady 5 239,06 eur za balenie Tafinlar cps dur 120x75 mg a 3 977,14 eur za balenie Mekinist tbl flm 30x2 mg predpokladáme sumárnu úhradu VZP v tretí rok od kategorizácie vo výške 7,3 mil. eur.  
Mieru neistoty pri dopade na rozpočet hodnotíme ako vysokú, pramení z neistoty pri odhade podielu pacientov vhodných na liečbu kombináciou DAB+TRA.
- Kritéria nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

### Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	28.07.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	28.07.2022 (deň doplnenia dokumentov na portál kategorizácie)
Zverejnenie projektového protokolu	16.09.2022
Prerušenie konania	11.10.2022-9.11.2022 a 29.11.2022-20.12.2022
Vydanie odporúčania	24.01.2023
Celkové trvanie hodnotenia	130 dní

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

1. Je kombinácia liečiv dabrafenib (liek TAFINLAR) a trametinib (liek MEKINIST) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých pacientov s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii, účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo kombinácia liečiv dabrafenib (liek TAFINLAR) a trametinib (liek MEKINIST) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady kombinácia liečiv dabrafenib (liek TAFINLAR) a trametinib (liek MEKINIST)?

## 1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria (pacienti vhodní na ASCT)

Populácia (z angl. Population)	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii.</li> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: C43</li> <li>• MeSH<sup>2</sup>: melanoma</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adjuvantná liečba dospelých pacientov s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii. Adjuvantná liečba je hradená do rekurencie ochorenia alebo do objavenia nezvládnuteľnej toxicity, maximálne však po dobu 12 mesiacov.</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ)</li> </ul>
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dabrafenib</b> je inhibítor kináz RAF, ktorý má inhibovať rast buniek v melanómových bunkových líniiach s mutáciou V600 génu BRAF.</li> <li>• <b>Trametinib</b> je reverzibilný, vysoko selektívny, alosterický inhibítor aktivácie mitogénom aktivovanej kinázy 1 regulovanej extracelulárnym signálom (MEK1) a MEK2 a kinázovej aktivity. Má inhibovať aktiváciu a kinázovú aktivitu MEK, čím má viesť k inhibícii rastu buniek v melanómových bunkových líniiach s mutáciou V600 génu BRAF.</li> <li>• Kombinácia liečiv dabrafenib a trametinib má poskytovať súbežnú inhibíciu dráhy, ktorá bez potlačenia vedie k invazívnemu rastu buniek.</li> </ul> <p>MeSH: dabrafenib, trametinib</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pozorovanie pacienta bez aktívnej liečby.</li> <li>• V klinickej praxi na Slovensku zatiaľ nie je kategorizované žiadne liečivo na adjuvantnú liečbu melanómu v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF po resekcii.</li> </ul> <p>MeSH: standard of care</p>
Ukazovatele	

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

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



(z angl. <b>Outcomes</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS (overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RFS (relaps-free survival; prežívanie bez relapsu)</li> <li>• FFR (freedom from relapse; neprítomnosť relapsu)</li> <li>• DMFS (distant metastasis free survival; prežívanie bez vzdialených metastáz)</li> </ul> <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL merané cez EQ-5D-3L.</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs)</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p>

## 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 UpToDate, Modrej knihy Českej onkologickej spoločnosti 2022.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií, PubMed.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL).
- Vstupy klinických odborníkov.

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- SPC a ďalšie zdroje.
- Klinické postupy vypracované ESMO.

#### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- Vstupu od klinických odborníkov; klinické postupy vypracované ESMO; SPC a ďalšie zdroje.

#### Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov; SPC; výsledky hodnotenia; a ďalšie zdroje.
- Vstup anglickej organizácie British Association of Skin Cancer Specialist Nurses (BASCSN), použitá v hodnotení NICE [39]

#### 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 hodnotených a jazyku hodnotení.

*Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?*

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

### 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 20.09.2022 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 28.09.2022 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Boli nájdené dve relevantné klinické štúdie.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (JB) a kontrolované vedúcimi projektu (MP, DK).

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

### 2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 16.09.2022.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (27.09.2022) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme Slovenskú onkologickú spoločnosť. Do hodnotenia sa zapojil klinický odborník so skúsenosťou v liečbe malígneho melanómu.

- Patientske organizácie boli vyhľadane ručne a prvotne kontaktované 16.09.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 4 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, Združenie pacientov s dermatologickými malignitami, projekt Sunsafe pracovisko). Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia. V hodnotení sme využili vstup anglickej organizácie British Association of Skin Cancer Specialist Nurses (BASCSN), spracovaný v hodnotení NICE [39].

### **Vysvetlenie ku používaniu začernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO**

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené 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 hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

*Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

- Štandardne 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. Za účelom ochrany MEA sú niektoré informácie začlenené aj vo verzii hodnotenia určenej pre DR. Týka sa to informácií, na základe ktorých by si DR dokázal odvodiť neverejnú výšku úhrady napríklad komparátora alebo následnej liečby. V prípade hodnotenia Tafinlar a Mekinist sú to informácie, podľa ktorých by DR získal informáciu o reálnej výške úhrady lieku Keytruda.

*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. Úvod

### 3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0004	Aký je prirodzený priebeh ochorenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre 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	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

#### 3.1.1. Ochorenie a cieľová populácia

##### Predmetné ochorenie (A0002) [1,2]

Malígny melanóm je nádorové ochorenie melanocytov – buniek kože obsahujúcich pigment a produkujúcich melanín. Tvorí približne 4% malígnych nádorov, schopných metastázovať do pľúc, mozgu a srdca. Melanóm môže mať rôzne mutácie génov, najčastejšia je však mutácia BRAF génu, ktorá sa vyskytuje pri 45 – 50 % prípadov a vedie k poškodeniam v signálnych dráhach využívajúcich kinázové proteíny. Mutácie BRAF sa vyskytujú pri včasnom invazívnom melanóme a vedú k expanzii a progresii nádoru. Tieto mutácie podporujú onkogenézu prostredníctvom podpory bunkového rastu a inhibície apoptózy.

##### Cieľová populácia (A0007, A0023)

Držiteľ registrácie (DR) požaduje úhradu pre dospelých pacientov na adjuvanú liečbu melanómu v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii. K resekcii melanómu sa pristupuje krátky čas po tom, ako je pacientovi diagnostikované III. štádium ochorenia. Za takéhoto pacienta DR považuje buď pacienta novodiagnostikovaného v III. štádiu alebo pacienta s regionálnou rekurenciou, teda pacienta, ktorý do III. štádia sprogredoval z nižších štádií (I. - II.) [3,4].

DR predpokladá nasledujúce počty pacientov (Tabuľka 2):

- Čo sa týka novodiagnostikovaných pacientov, podľa odhadov Národného onkologického registra (NOR) bude 960 nových prípadov s malígnym melanómom v roku 2022, nezávisle od veku a klinického štádia. Podľa najaktuálnejších údajov z Národného onkologického registra (NOR) publikovaných na stránke Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI), bolo v SR v roku 2012 v celej skupine C43 podľa MKCH-10 (Malígny melanóm kože) zaznamenaných 814 nových prípadov malígnych melanómov. Najviac prípadov bolo hlásených v klinickom štádiu I. (58,97%, n=480) a v štádiu II. (22,73%; n=185), III. a IV. štádium boli zastúpené rovnako s podielom 9,09% (n=74) [5,6]. Ak sa tento podiel pacientov v jednotlivých klinických štádiách aplikuje na odhad novodiagnostikovaných pacientov podľa NOR (960 pacientov), počet pacientov v III. štádiu malígneho melanómu pri podiele 9,09% bude 88.
- Podľa Ondrušová a Kyselicová [7] sa ku koncu roka 2021 na Slovensku odhaduje prevalencia na úrovni 8 095 pacientov, pričom tento údaj získali autori na vyžiadanie z NCZI. Po aproximácii podielových zastúpení klinických štádií zistených v ČR na prevalentnú populáciu v SR (n=8 095 pacientov) autorom

vyšlo 7 261 pacientov spolu v I.-II. štádiu, 396 v III. štádiu, 189 v IV. štádiu a 249 v neznámom klinickom štádiu.

DR na základe zahraničného zdroja uvádza, že v priebehu jedného roka sprogreduje 1,4% pacientov z I.-II. klinického štádia do III. klinického štádia (na základe objavenia sa regionálnej alebo intrazitnej rekurencie, ktorú podľa 8. edície stagingu Amerického spoločného výboru pre rakovinu (AJCC-8) zaraďujeme do III. štádia malígneho melanómu) [8]. Uvedená štúdia pri mediáne sledovania miery rekurencie ochorenia 6 rokov zaznamenala u 300 pacientov regionálnu rekurenciu a u 86 pacientov intrazitnú rekurenciu malígneho melanómu, čo dokopy predstavuje 386 pacientov z celkovo analyzovaných 4 726. Z toho vychádza, že 8,2% pacientov malo progresiu do III. štádia malígneho melanómu počas 6 rokov, čo na jeden rok predstavuje 1,4% pacientov. Pri predpokladaných 7 261 pacientoch s malígnym melanómom v štádiu I.-II. žijúcich ku koncu roka 2021 v SR by 1,4% predstavovalo 102 novosprogredovaných pacientov z I.-II. klinického štádia do III. štádia za rok.

- Z toho vyplýva, že u všetkých novodiagnostikovaných aj sprogredovaných pacientov (dokopy 190 pacientov ročne) sa bude zvažovať resekcia nádoru. Podľa prieskumu Novartis [9], ktorý bol uskutočnený na 7 vybraných pracoviskách v Slovenskej republike, z celkového počtu 149 pacientov ročne, ktorí podstúpia kompletnú resekciu, je podiel pacientov s malígneho melanómu s mutáciou V600 BRAF v III. štádiu 42,3%. Zo 190 novodiagnostikovaných a sprogredovaných pacientov to v prepočte znamená 80 pacientov, ktorým by po chirurgickom odstránení melanómu mohla byť indikovaná čo najskôr (podľa prieskumu Novartis 7,2 týždňa) adjuvantná liečba [3,4].

Tabuľka 2 Predpokladaná populácia pacientov s malígnym melanómom kože v Slovenskej republike

<b>Populácia pacientov s malígnym melanómom kože (dg. C43) v SR</b>		
	<b>NOVODIAGNOSTIKOVANÍ</b> počas r. 2022	<b>PREVALENCIA</b> ku koncu r. 2021
	<b>960<sup>1</sup></b>	<b>8 095<sup>2</sup></b>
<i>Z toho:</i>		
Klinické štádium I.	(58,97%) <sup>3</sup> 567	spolu I.+ II. (89,70%) <sup>2</sup> <b>7 261</b>
Klinické štádium II.	(22,73%) <sup>3</sup> 218	
Klinické štádium III.	(9,09%) <sup>3</sup> <b>88</b>	(4,89%) <sup>2</sup> 396
Klinické štádium IV.	(9,09%) <sup>3</sup> 88	(2,33%) <sup>2</sup> 189
Ročné progresie do štádia III (zo štádia I. a II.) = regionálna rekurencia	-	(1,4%) <sup>4</sup> z prevalentných v štádiu I. a II. <b>102</b>
Zvažovanie chirurgickej resekcie nádoru v štádiu III/rok	<b>88</b> (novodiagnostikovaní v štádiu III.)	<b>102</b> (sprogredovaní do štádia III.)
Celkový potenciál pacientov v III. štádiu vhodných na kompletnú resekciu/rok	<b>190</b> (88 + 102)	
<i>Z nich:</i>		
Pacienti s BRAF V600 mutáciou malígneho melanómu v III. štádiu, ktorí podstupujú resekciu/rok	(42,3%) <sup>5</sup> <b>80</b>	
Z nich vhodní na adjuvantnú liečbu/rok	(100%)* <b>80</b>	
<b>Celkový ročný potenciál pacientov vhodných na adjuvantnú liečbu kombináciou TAFINLAR + MEKINIST</b>	(100%)** <b>80 pacientov</b>	

Zdroj: [3,4]

\*konzervatívny predpoklad

\*\*odhad

Zdroj:

- 1) (NCZI, NOR 2022)
- 2) (Ondrušová M., Kyselíková A., 2022)
- 3) (Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2012. NCZI, 2020)
- 4) (Francken AB., Accortt NA., et al., 2008)
- 5) (Prieskum Novartis, 2022)

Odhad považujeme za neistý, lebo z výsledkov cieľovej populácie nie je jasné, odkiaľ čerpajú autori článku (Ondrušová, Kyselicová, 2022) podielové zastúpenia klinických štádií zistených v ČR a počet pacientov v prieskume Novartis, ktorí podstúpia kompletnú resekciu, nie je overiteľný. NIHO nenašlo indície, ktoré by viedli k výrazne rozdielnemu výsledku, preto odhad akceptujeme.

Klinický odborník odhaduje ročne do 100 pacientov vhodných na liečbu DAB+TRA, pričom pôjde výhradne o pacientov s mutáciou BRAF.

### 3.1.2. Charakteristika ochorenia

#### Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1,3,4]

Pri vzniku malígneho melanómu sú dôležité genetické aj negenetické faktory. Pacienti s pozitívnou rodinnou anamnézou majú 5 až 10% riziko vzniku melanómov. Z negenetických faktorov sú to rizikové ultrafialové žiarenie, imunosupresívna liečba, chemoterapia alebo imunoterapia, jedinci so svetlou farbou kože, svetlou farbou vlasov a modrými či zelenými očami).

#### Prirodzený priebeh ochorenia (A0004) [10, 11, 12, 13]

Väčšina melanómov vzniká ako povrchové nádory, vyskytujúce sa na pokožke, kde zostávajú niekoľko rokov. Počas tohto štádia je melanóm takmer vždy liečiteľný iba chirurgickým odstránením. V určitom bode, pravdepodobne v reakcii na postupnú akumuláciu genetických abnormalít, sa melanóm premení, presiahne bazálnu membránu a preniká do hlbších vrstiev kože. Niektoré povrchovo invazívne malígne melanómy zostávajú vysoko liečiteľné samotným chirurgickým zákrokom, ale tie, ktoré infiltrujú hlboko do kože, majú metastatický potenciál. Medzi najdôležitejšie rizikové faktory pre recidívu ochorenia patria hĺbka invázie, prítomnosť ulcerácie, mitotická aktivita a pozitivita lymfatických uzlín. Predpokladá sa, že ulcerácia tumoru a mitotická aktivita sú asociované s lokalizovaným melanómom, kým hĺbka invázie vplyva na lokoregionálnu recidívu a vzdialené metastázy. Počas IV. štádia ochorenia malígne melanómy metastázuje krvnou alebo lymfatickou cestou. Metastázy sa rozdeľujú na regionálne a vzdialené. Regionálne metastázy sa môžu objaviť v mieste primárneho tumoru, ako mikrometastázy v regionálnych lymfatických uzlinách, do 2 cm od primárneho tumoru, pričom sa môžu objaviť súčasne s primárnym tumorom alebo až po resekcii nádoru. Vzdialené metastázy sa objavujú v koži, pľúcach, pečeni, kostiach, centrálnom nervovom systéme (najmä v mozgu) a v srdci. Prognóza pacientov úzko súvisí od rozšírenia ochorenia. Miera 10-ročného melanóm-špecifického prežívania pacientov s melanómom sa pohybuje od 98% v lokálnom štádiu IA až po 24% u pacientov s melanómom v štádiu IIID. Miera 5-ročného melanóm-špecifického prežívania sa pohybuje u podskupín štádia III sa pohybuje od 93% po 32%. Pacienti s melanómom IV. štádia majú zlú prognózu s mediánom prežitia od času diagnózy IV. štádia 6–7,5 mesiaca a 5-ročným prežívaním menším než 10 %.

#### Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0200) [1,11, 14]

Malígne melanómy patria medzi najagresívnejšie nádorové ochorenia s relatívne rýchlym metastázovaním lymfatickou a krvnou cestou do vzdialených orgánov. Aj keď nepatrí na Slovensku medzi malígne nádory s najvyššou incidenciou, zachytené je strojnásobenie jeho výskytu za posledných 30 rokov. Závažnosť ochorenia spočíva aj v relatívne vysokej mortalite, najmä v prípade, ak je zachytený v neskorších štádiách ochorenia. Skorý melanóm vzniká na povrchu pokožky a sú preň špecifické nasledujúce znaky: je asymetrický, má nepravidelné hranice, nepravidelná farba (prítomnosť viacerých odtieňov červenej, modrej, čiernej, šedej alebo bielej), má priemer väčší ako 6 mm a má tendenciu meniť veľkosť, tvar, farbu, prípadne vznikne nová lézia. Tento typ rozlišovania medzi atypickými pigmentovými léziami a raným melanómom sa nazýva tzv. ABCDE pravidlo (Tabuľka 3).

Tabuľka 3 ABCD pravidlo

Pravidlo	Znak
A (asymmetry)	asymetrický
B (irregular border)	nepravidelné hranice
C (irregular colour)	nepravidelné farby
D (diameter over 6 mm)	priemer väčší ako 6 mm
E (evolúcia)	mení veľkosť, tvar, farbu, prípadne vzniká nová lézia

Zdroj: [14]

Symptómy ochorenia sa odvíjajú od štádia. Podľa AJCC stagingu sa potom nasledujúce štádiá rozdeľujú na základe zohľadnenia veľkosti primárneho nádoru a invázie okolitého tkaniva (T), napadnutia regionálnych lymfatických uzlín (N) a prítomnosti distálnych metastáz (M). Podľa TNM klasifikácie sa štádiá melanómu kategorizujú ako:

- lokálne ochorenie (štádium I – II),
- ochorenie s pozitívnymi uzlinami (štádium III) - regionálne metastázy sú prítomné v prípade, že sa nádorové bunky rozšíria z primárneho tumoru do regionálnych lymfatických uzlín, prípadne aj do ciev a lymfatických ciest. Patologické štádium sa určuje na základe počtu metastatických lymfatických uzlín, nádorového zaťaženia (mikroskopické – detegované histopatologicky, makroskopické – detegované makroskopicky a overené mikroskopicky), vlastnosťami primárneho nádoru a prítomnosťou metastáz. Toto štádium je možné rozdeliť do štyroch podskupín (IIIA, IIIB, IIIC, IIID podľa kritérií AJCC-8), pričom miera prežívania je medzi podskupinami signifikantne rozdielna.
- pokročilé alebo metastatické ochorenie (štádium IV).

### 3.1.3. Cesta pacienta

#### Diagnostika ochorenia (A0024) [1,3,4,14]

Odhaduje sa, že citlivosť klinickej diagnózy skúsených dermatológov voľným okom je približne 70%. Avšak použitie diagnostických pomôcok, ako je dermoskop, výrazne zlepšuje citlivosť a špecifickosť klinickej diagnózy. Diagnóza začína anamnézou so zameraním sa na výskyt melanómu a početných pigmentových névov u príbuzných, spôsob opaľovania, údaje o opakovanom spálení kože v minulosti, pobyt v soláriu a realizácia invazívneho výkonu v postihnutej oblasti, prípadne imunosupresívna liečba v minulosti. Sleduje sa tiež fenotyp pacienta, pričom rizikovní pacienti sú fototypy so svetlou pleťou, červené a blond vlasy, svetlá farba očí, prítomnosť veľkého počtu melanocytových névov a prítomnosť atypických melanocytových névov. Následne sa posudzuje lézia pomocou dermatoskopu – jej veľkosť, tvar a následne sa vykonáva palpačné vyšetrenie lymfatických uzlín. Hlavným cieľom dermatoskopického vyšetrenia je odlišenie melanocytovej lézie od nemelanocytovej, odlišenie benígnej lézie od malígnej a u pacientov s mnohopočetnými klinicky atypickými névami rozhodnúť, ktorý je potrebné preventívne odstrániť.

Definitívna diagnóza melanómu sa stanovuje histopatologickým vyšetrením po resekcii tumoru. Výsledok vyšetrenia obsahuje makroskopický popis lézie (napr. dĺžka, šírka, hrúbka, krvácanie, krusty, symetria, či ide o primárny alebo sekundárny typ – rekurencia, metastáza). Mikroskopický popis obsahuje definitívnu diagnózu a určenie TNM klasifikácie. Súčasťou histologického nálezu je aj základné imunohistochemické vyšetrenie.

Vyšetrenie V600 mutácie v BRAF géne je indikované u pacientov s metastatickým alebo neresekovateľným nádorom.

#### Cesta pacienta s predmetným ochorením (A0025) [1, 15]

Liečba melanómu závisí od štádia, pričom zahŕňa základnú liečbu primárneho melanómu v dobe stanovenia diagnózy, adjuvantnú liečbu v prípadoch pokročilých vysoko rizikových nádorov a aj terapiu metastazujúceho melanómu. Adjuvantná liečba malígneho melanómu je indikovaná v III. štádiu ochorenia po kompletnej resekcii. Odporúčaná je z dôvodu, že u pokročilých melanómov existuje riziko, že pred resekciou nádoru došlo k rozšíreniu malého množstva nádorových buniek lymfatickou či krvnou cestou mimo oblasť nádoru do regionálnych uzlín alebo do distálnych orgánov. Adjuvantná liečba napomáha odstráneniu týchto zatiaľ nedetekovateľných mikrometastatických ložísk, oddialeniu relapsu/recidívy ochorenia a zvýšeniu počtu pacientov, u ktorých relaps možno nikdy nenastane.

Následná liečba v prípade objavenia sa neresekovateľného malígneho melanómu v III./IV. štádiu pri pacientoch s mutáciou BRAF podľa ESMO postupov z roku 2019 a 2020 uvádza:

- pri pacientoch vhodných na imunoterapiu v prvej línii je v prvej línii odporúčaná liečba monoterapiou nivolumabom alebo pembrolizumabom, nivolumab v kombinácii s ipilimumabom, pre skupinu pacientov v štádiu IIIB a IVM1a (podľa AJCC 7. vydania) je tiež možné indikovať liečbu intralezinálnym talimogén laherparepvekom; v druhej línii je odporúčaná kombinácia BRAF inhibítorov (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) s MEK inhibítormi (cobimetinib, trametinib, binimetinib); v tretej línii je možné zväziť klinickú štúdiu, alebo opakovanie imunoterapie
- pri pacientoch nevhodných na imunoterapiu v prvej línii je v pvej línii je odporúčaná kombinácia BRAF inhibítormi (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) s MEK inhibítormi (cobimetinib, trametinib,



binimetinib); v druhej línii je odporúčaná liečba monoterapiou nivolumabom alebo pembrolizumabom, nivolumab v kombinácii s ipilimumabom, pre skupinu pacientov v štádiu IIIB a IVM1a (podľa AJCC 7. vydania) je tiež možné indikovať liečbu intralezinálnym talimogén laherparepvekom; v tretej línii je možné zvážiť klinickú štúdiu, alebo opakovanie imunoterapie [16,17].

Na Slovensku je momentálne pre BRAF+ pacientov dostupná liečba monoterapiou alebo kombináciou BRAF/MEK inhibítorov, konkrétne sú dostupné: BRAF inhibítory vemurafenib, dabrafenib, enkorafenib a MEK inhibítory kobimetinib, trametinib, binimetinib.

V texte sa budeme ďalej venovať len adjuvantnej liečbe v III. štádiu ochorenia.

### Medzinárodné odporúčania

**ESMO** v postupoch z roku 2019 odporúča u pacientov s resekovanými melanómami štádia III adjuvantnú liečbu. Medzi preferované možnosti adjuvantnej liečby v III. štádiu melanómu po kompletnej resekcii zahŕňa nivolumab, pembrolizumab a hodnotenú kombináciu dabrafenib a trametinib (DAB+TRA). Všetky tri možnosti získali v hodnotení klinického prínosu skóre A. Nivolumab, pembrolizumab aj kombinácia DAB+TRA majú EMA registráciu, v hodnotenej indikácii nie sú na Slovensku kategorizované [17,18].

V roku 2020 ESMO v špeciálnom vydaní uviedlo usmernenie, kde uvádza, že absolútny prínos prežitia 5 % po 5 rokoch by sa mal považovať za dôležitý dôkaz na odporúčanie adjuvantnej liečby v štádiu III melanómu. Avšak tiež upozorňuje, že v súčasnosti nie je dostatok dôkazov na podporu rutinného používania adjuvantnej liečby pri melanóme v štádiu IIIA. Okrem toho môžu existovať niektoré podskupiny pacientov v štádiu IIIA s vyšším rizikom relapsu, pričom u týchto pacientov treba zvážiť zníženie rizika relapsu oproti dlhodobým vedľajším účinkom adjuvantnej liečby. Otázka, ako poradiť pacientom s melanómom v štádiu IIIA, považujú za obzvlášť náročnú z niekoľkých dôvodov: Tri randomizované štúdie, ktoré viedli k schváleniu adjuvantnej liečby (nivolumab, pembrolizumab aj kombinácia dabrafenib a trametinib), boli založené na systéme AJCC-7. Avšak, v roku 2018 bol systém upravený na AJCC-8, pričom zahŕňa ďalšiu podskupinu štádia III (štádium IIID) a upravil kritériá pre ostatné štádiá, čo viedlo k významnému zlepšeniu pridelenej prognózy u pacientov v štádiu IIIA. Okrem toho kľúčové štúdie vyžadovali minimálnu veľkosť metastázy lymfatických uzlín s priemerom 1 mm pre pacientov s pozitívnou sentinelárnou lymfatickou uzlinou (tzn. s obsahom buniek melanómu). Štúdie vyžadovali, aby mali pacienti s pozitívnou sentinelárnou lymfatickou uzlinou kompletnú lymfadenektómiu, čo už nie je štandardnou starostlivosťou. To by mohlo viesť k tomu, že niektorí pacienti mohli byť preradení zo štádia IIIA do IIIB alebo vyššieho štádia podľa patologických nálezov po dokončení lymfadenektómie [18].

Štúdie EORTC 1325 (skúmajúca pembrolizumab versus placebo) aj COMBI-AD (skúmajúca dabrafenib plus trametinib versus placebo) boli opätovne analyzované pomocou AJCC-8 stagingu. V oboch štúdiách zostalo v ramenách štúdie maximálne 50 pacientov s ochorením v štádiu IIIA, čo negatívne ovplyvnilo spoľahlivosť záverov. Obidve štúdie nepreukázali významný prínos prežívania bez relapsu pre pacientov v štádiu IIIA podľa stagingu AJCC8. Vzhľadom na nízky počet pacientov zostávajúcich v týchto kohortách ESMO uznalo, že pri dlhšom sledovaní sa to pravdepodobne nezmení [18].

Držiteľ registrácie požaduje úhradu pre pacientov v štádiu III bez ohľadu na podskupiny A, B, C, D. Keďže podľa ESMO vyjadrenia v súčasnosti nie je dostatok dôkazov na podporu rutinného používania adjuvantnej liečby pri melanóme v štádiu IIIA, tým by sa počet liečených pacientov v hodnotenej indikácii mohol zmenšiť, čo je spojené s určitou neistotou v celkovom počte liečených pacientov hodnotenou kombináciou liekov.

**Modrá kniha Českej onkologickej spoločnosti 2022** v adjuvantnej liečbe pacientov v III. štádiu melanómu odporúča ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab a hodnotenú kombináciu dabrafenib+trametinib [19].

### Klinická prax na Slovensku

V klinickej praxi na Slovensku zatiaľ nie je kategorizované žiadne liečivo na adjuvantnú liečbu III. štádia melanómu po kompletnej resekcii.

Klinický odborník uvádza, že primárne je ochorenie diagnostikované cestou samovyšetrenia kože pacientom alebo iným lekárom, ktorý odošle pacienta k špecialistovi (dermatovenerológovi). V prípade, ak ide o kožný melanóm,

pacient absolvuje vyšetrenie na chirurgii. Nasleduje resekcia melanómu. Zaužívaná následná štandardná liečba v jednotlivých štádiách je odvodená z postupov ESMO a NCCN. Podľa klinického odborníka je momentálnou štandardnou liečbou v SR observácia.

## 3.2. Opis a technické vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
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?
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?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

### 3.2.1. Opis technológie a komparátorov

#### Predmetná technológia (B0001) [20, 21]

TAFINLAR (dabrafenib, DAB) je inhibítor kináz, ktoré pri vzniku melanómu vedú k zvýšenému bunkovému rastu. Dabrafenib má inhibovať rast buniek v melanómových bunkových líniiach s mutáciou V600 génu BRAF.

MEKINIST (trametinib, TRA) je inhibítor signálnych dráh proteínov, ktoré sú súčasťou kinázových dráh. Pri melanóme je táto dráha často aktivovaná zmutovanými formami génu BRAF. Trametinib má inhibovať aktiváciu a kinázovú aktivitu týchto dráh, čím by mal viesť k inhibícii rastu buniek v melanómových bunkových líniiach s mutáciou V600 génu BRAF.

Kombinácia liečiv DAB+TRA má poskytovať súbežnú inhibíciu dráhy, ktorá bez potlačenia vedie k invazívnemu rastu buniek. Preukázala protinádorovú účinnosť v melanómových bunkových líniiach pozitívnych na mutáciu V600 génu BRAF.

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu balenia Tafinlar 120x 75 mg tvrdých kapsúl určených na perorálne použitie a balenie Mekinist 30x2 mg filmom obalených tabliet určených na perorálne použitie. Kombinácia liečiv sa má u pacientov podávať v dávkach:

- Tafinlar: 150 mg 2x denne (spolu 300 mg/deň)
- Mekinist: 2 mg 1x denne

Dávka trametinibu jedenkrát denne sa má užívať každý deň v rovnakom čase buď s rannou, alebo s večernou dávkou dabrafenibu. Pred začatím užívania DAB+TRA sa musí u pacientov validovaným testom potvrdiť prítomnosť mutácie V600 génu BRAF v nádorových bunkách. Adjuvantnou liečbou melanómu majú byť pacienti liečení po dobu 12 mesiacov okrem prípadov návratu ochorenia alebo vzniku neprijateľnej toxicity.

#### Komparátory (B0001) [3,4]

V klinickej praxi na Slovensku zatiaľ nie je kategorizované žiadne liečivo na adjuvantnú liečbu III. štádia melanómu po resekcii. DR preto za komparátora zvolil pozorovanie pacienta bez aktívnej liečby. Predložený komparátor akceptujeme.

### 3.2.2. Administrácia technológie – personál a priestory (B0004, B0008) [20,21]

Liečbu dabrafenibom aj trametinibom má začať a viesť len lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov. Vzhľadom ku každodennej a perorálnej aplikácii hodnotených liekov predpokladáme, že liečivá budú administrované predovšetkým v domácom prostredí.

### 3.2.3. Registrácia technológie (A0020) [22, 23]

Liek Tafinlar s liečivom dabrafenib bol registrovaný v Európskej liekovej agentúre (EMA, z angl. european medicine agency) pod číslom EMEA/H/C/002604 dňa 26. augusta 2013 a dátum posledného predĺženia registrácie je 8. mája 2018. Je schválený v nasledovných indikáciách:

- Dabrafenib v monoterapii alebo v kombinácii s trametinibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF.
- Dabrafenib v kombinácii s trametinibom je indikovaný na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii.
- Dabrafenib v kombinácii s trametinibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600 génu BRAF.

Liek Mekinist s liečivom trametinib bol registrovaný v EMA pod číslom EMEA/H/C/002643 dňa 30. júna 2014 a dátum posledného predĺženia registrácie je 14. februára 2019. Je schválený v nasledovných indikáciách:

- Trametinib v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF. Klinický účinok trametinibu v monoterapii sa nepreukázal u pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej liečby inhibítorom BRAF.
- Trametinib v kombinácii s dabrafenibom je indikovaný na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii.
- Trametinib v kombinácii s dabrafenibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600 génu BRAF.

Ani jeden z hodnotených liekov nemá orphan dezignáciu v predmetnej indikácii.

### 3.2.4. Navrhovaná indikácia (A0001) [3, 4]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

L01EC02 Dabrafenib p.o. 75 mg (120 ks) – Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s trametinibom u dospelých pacientov na adjuvantnú liečbu melanómu v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii. Adjuvantná liečba je hradená do rekurencie ochorenia alebo do objavenia nezvládnuteľnej toxicity, maximálne však po dobu 12 mesiacov.

- Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
- Preskripčné obmedzenie: ONK

L01EE01 Trametinib p.o. 2 mg (30 ks) – Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s dabrafenibom u dospelých pacientov na adjuvantnú liečbu melanómu v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii. Adjuvantná liečba je hradená do rekurencie ochorenia alebo do objavenia nezvládnuteľnej toxicity, maximálne však po dobu 12 mesiacov.

- Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
- Preskripčné obmedzenie: ONK

Klinický odborník uviedol, že DAB+TRA je v praxi používaný nad rámec SPC (tzv. off label) pri pacientoch s BRAF-mutovanými glioblastómami, karcinóm štitnej žľazy, karcinóm pľúc, BRAF-mutované nádory determinované na základe NGS (next-generation sequencing).

### 3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021) [3, 4, 24, 25, 26]

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu za lieky Tafinlar a Mekinist nasledovne (Tabuľka 4):

Tabuľka 4 Navrhovaná úhrada za lieky Tafinlar a Mekinist

ATC	Názov	Doplňok	Navrhovaná úhrada na úrovni maximálnej ceny lieku vo verejnej lekárni odvodená z úradne určenej ceny lieku.
L01EC02	dabrafenib (Tafinlar)	p.o. 75 mg (120 ks)	5 239,06
L01EE01	trametinib (Mekinist)	p.o. 2 mg (30 ks)	3 977,14

Zdroj: [3, 4]

V Anglicku NICE v 10/2018 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu v prípade dodržania dohodnutej zľavy. Na základe pozitívneho odporúčania sa dá predpokladať úhrada pre anglických pacientov.

V Českej republike sú liečivá kategorizované v hodnotenej indikácii, s obmedzením pacientov, ktorí vykazujú prítomnosť primárneho okulárneho melanómu.

V Slovenskej republike sú aktuálne hradené obe liečivá v indikáciách:

- Dabrafenib p.o. 75 mg (120 ks) v monoterapii alebo v kombinácii s trametinibom na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF, ktorí nie sú predliečení kombináciou inhibítorov BRAF a MEK. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
- Trametinib p.o. 2 mg (30 ks) v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF, ktorí nie sú predliečení kombináciou inhibítorov BRAF a MEK. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

### 3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [3, 4]

DR očakáva, že adjuvantne podávaná kombinácia liekov TAFINLAR a MEKINIST odďaľuje recidívu ochorenia, zvyšuje podiel pacientov, u ktorých relaps možno nikdy nenastane.

Klinický odborník uvádza, že predpokladá významný klinický prínos hodnoteného liečiva v porovnaní s momentálnym štandardom zdravotnej starostlivosti.

## 4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
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 so 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 frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

### 4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

**Kombinácia DAB+TRA preukázala štatisticky významné prínosy v ukazovateľoch morbidity.** Pacienti užívajúci DAB+TRA mali dlhšie prežívanie bez relapsu (HR= 0,51; CI 95%, 0,42-0,61) aj prežívanie bez vzdialených metastáz (HR 0,55; 95% CI, 0,44-0,70) pri mediáne sledovania 60 mesiacov. **V ukazovateli mortalita boli signifikantne lepšie výsledky pri liečbe DAB+TRA oproti placebo** (OS HR= 0,57, 95% CI, 0,42-0,79; P=0,0006). Nakoľko novšie dáta neboli ešte analyzované a štúdia ešte prebieha, **výsledky mortality sú nezrelé. Kvalita života na základe výsledkov dotazníka EQ-5D-3L sa zdá byť približne rovnaká v porovnaní s placebom.** Vedľajšie účinky sa vyskytli pri 97% pacientov užívajúcich DAB+TRA a 88% pacientov v skupine s placebom. Vedľajšie účinky 3. alebo 4. stupňa sa vyskytli u 41% pacientov s kombináciou DAB+TRA a 14% pacientov s placebom. **Vedľajšie účinky liečby sú manažovateľné.**

### 4.2. Klinická účinnosť

#### 4.2.1. Hodnotené ukazovatele [27]

Pri hodnotení klinickej účinnosti boli v súlade s PICO hodnotené tieto parametre:

- Prežívanie bez relapsu (RFS, z angl. relaps-free survival) – čas od randomizácie po relaps ochorenia (lokálna recidíva, vzdialená recidíva, druhý primárny melanóm) alebo smrť z akejkoľvek príčiny
- Celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival) – čas od randomizácie do smrti, bez ohľadu na príčinu smrti
- Prežívanie bez vzdialených metastáz (DMFS, z angl. distant metastasis-free survival) – čas od randomizácie do rozvoja prvej vzdialenej metastázy alebo do smrti, podľa toho, čo nastane skôr
- Kvalita života – meraná pomocou dotazníka EORTC QLQ-C30.

#### 4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie [28,27]

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s ochorením malígnym melanómom v III. štádiu, ktorým bola kombinácia DAB+TRA podávaná ako adjuvantná liečba po kompletnej resekcii. Komparátorom v štúdiu mohlo byť v súlade s PICO placebo. Sumár výsledku vyhľadávania je k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 5). Ako relevantná klinická štúdia bola identifikovaná štúdia COMBI-AD [27], ktorú DR predložil vo farmako-ekonomickom rozbere.

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií pre klinickú účinnosť

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Primárny dátum ukončenia
NCT01682083	COMBI-AD	DAB+TRA	placebo	870 (z toho 438 v skupine DAB+TRA)	06/2017

Zdroj: [27]

## Popis klinickej štúdie COMBI-AD (hlavná štúdia v predložennom farmako-ekonomickom rozbere)

### Základná charakteristika štúdie

- COMBI-AD je dvojramenná, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy III dabrafenibu v kombinácii s trametinibom oproti dvom placebám v adjuvantnej liečbe melanómu po chirurgickej resekcii. Štúdia sa uskutočnila v 169 centrách v 26 krajinách.
- Do štúdie boli zaradení pacienti s kompletne resekovým, histologicky potvrdeným, vysoko rizikovým kožným melanómom s potvrdenou mutáciou V600E/K génu BRAF (štádiom IIIA-C podľa AJCC-7 stagingu).
- Pacienti boli liečení počas 12 mesiacov až do rekurencie alebo neprijateľnej toxicity, odvolania súhlasu alebo smrti. Sledovanie relapsu ochorenia pokračovalo až po spozorovanie prvej recidívy, pričom následne bolo sledované prežívanie pacientov.

### Kritériá zaradenia pacientov do štúdie:

- Dospelí pacienti (vo veku  $\geq 18$  rokov)
- Kompletne resekován histologicky potvrdený vysoko rizikový kožný melanóm v štádiu IIIA (pacienti s metastázou lymfatických uzlín väčšou ako 1 mm), IIIB alebo IIIC podľa kritérií AJCC-7 s potvrdenou mutáciou V600E/K génu BRAF. Pacienti s počiatočnou recidívou resekovateľných lymfatických uzlín po diagnóze melanómu štádia I alebo II sú vhodní. Mutácia BRAF V600 bola potvrdená v tkanive primárneho nádoru alebo lymfatických uzlín centrálnym referenčným laboratóriom.
- Pacienti bez predchádzajúcej systémovej protirakovinovej liečby (t.j. chemoterapia, imunoterapia, vakcinačná terapia, cielená alebo experimentálna liečba) alebo rádioterapie melanómu.
- Pacienti s kompletnou lymfadenektómiou bez klinických alebo rádiografických dôkazov reziduálneho ochorenia regionálnych uzlín v priebehu 12 týždňov pred randomizáciou.
- Pacienti zotavení z definitívneho chirurgického zákroku (napr. žiadne nekontrolované infekcie rany alebo trvalé drény).
- Index 0-1 podľa Eastern Cooperative Oncology Group (na 5-bodovej škále s vyšším skóre indikujúcim väčšie postihnutie)
- Adekvátne hematologická, hepatálna, renálna a srdcová funkcia.
- Ženy vo fertillnom veku s negatívnym tehotenským testom na  $\beta$ -HCG v sére do 7 dní od prvej dávky experimentálnej liečby a súhlas s používaním účinnej antikoncepcie 14 dní pred randomizáciou, počas celého obdobia liečby a 4 mesiace po poslednej dávke experimentálnej liečby.
- Pacienti s počiatočným relapsom resekovateľných lymfatických uzlín po diagnóze melanómu v I. a II. štádiu
- Do štúdie nemohli byť zaradení pacienti so slizničným alebo očným melanómom; s neznámym primárnym melanómom; so známym vírusom ľudskej imunodeficiencie; tehotné a dojčiace ženy; pacienti s anamnézou inej malignity (vrátane melanómu) alebo súbežnej malignity (výnimky zahŕňali pacientov, ktorí boli bez ochorenia  $\geq 5$  rokov po akomkoľvek inom malignom nádore bez potvrdenej mutácie RAS, a pacientov s anamnézou kompletne resekovanej nemelanómovej rakoviny kože, pacientov s úspešne liečeným *in situ* karcinómom alebo s viacerými súbežnými primárnymi melanómami); pacienti so známou okamžitou alebo oneskorenou hypersenzitivitou alebo idiosynkratickou reakciou na lieky chemicky súvisiace s liečbou v rámci štúdie, ich pomocné látky a/ alebo dimetylsulfoxid; pacienti s akýmkoľvek závažným alebo nestabilným predchádzajúcim zdravotným stavom; pacienti, ktorí pred randomizáciou dostali experimentálny protirakovinový liek do 28 dní alebo 5 polovičných cyklov alebo ak očakávali užívanie neschválených liekov (iné protirakovinové terapie, iné experimentálne lieky, antiretrovírusové lieky, bylinné prípravky a lieky, ktoré sú silnými inhibítormi alebo induktormi CYP3A a CYP2C8).

### Hlavné ukazovatele štúdie

- Primárnym ukazovateľom štúdie je RFS

- Sekundárnymi ukazovateľmi štúdie sú: OS, DMFS, bezpečnosť
- Vopred špecifikovaný exploračný ukazovateľ štúdie: kvalita života, meraná pomocou dotazníka Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (EORTC QLQ-C30, z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire)

#### Opis populácie

- Medián veku populácie bol 50,5 roka (18-89).
- Zastúpenie mužov bolo 55%.
- Spomedzi 870 zaradených pacientov malo 154 (18 %) ochorenie v štádiu IIIA, 356 (41 %) ochorenie v štádiu IIIB a 347 (40 %) ochorenie v štádiu IIIC; 13 (1 %) nešpecifikované štádium III.
- Z 870 pacientov malo 792 (91 %) mutáciu BRAF V600E a 78 (9 %) mutáciu BRAF V600K.
- V následnej liečbe absolvovalo 47% pacientov hocijakú protinádorovú terapiu, z toho 6% chemoterapiu, 27% imunoterapiu (z toho 21,5% pacientov anti-PD-1 a 17,5% pacientov anti-CTLA-4 terapiu), 2,5% biologickú liečbu a 27,5% cielenú liečbu.

#### Čas analýzy dát

- Primárna analýza mala medián sledovania 34 mesiacov (2,8 roka)
- 5-ročná analýza mala medián sledovania 60 mesiacov (5 rokov)
- Medián trvania liečby bol 11,0 mesiacov pre dabrafenib aj trametinib a 10,0 mesiacov placebo

### 4.2.3. Výsledky

#### Mortalita (D0001) [28, 29, 30]

V kombinácii DAB+TRA bol pozorovaný nižší počet úmrtí v porovnaní s placebom. Podiel pacientov, ktorí zomreli z akejkoľvek príčiny, bol 14% v skupine s DAB+TRA a 22% v skupine s placebom, čo predstavuje HR 0,57 (95% CI, 0,42-0,79; P=0,0006). Finálna analýza mortality ešte nebola vyhodnotená, keďže cut-off je naplánovaný pri počte úmrtí 299, pričom pri cut-off v 60. mesiaci (11/2019) bolo celkovo nahlásených 216 úmrtí. Nezrelosť dát preto predstavuje čiastočnú neistotu. Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT, z angl. intention to treat) vid' Tabuľka 6. Relaps alebo úmrtie na melanóm a všetky úmrtia z iných príčin sa považovali za udalosti. Malignity vznikajúce pri liečbe, iné ako druhé melanómy, sa nepovažovali za udalosti a straty sa pri sledovaní cenzurovali.

Tabuľka 6 Výsledky klinickej štúdie COMBI-AD v ukazovateli mortalita.

	Primárna analýza	
	DAB+TRA (n=438)	Placebo (n=432)
Čas analýzy*	34 mesiacov	
Smrť, n(%)	60 (14%)	93 (22%)
OS HR; (CI; p)	0,57; 95% CI, 0,42-0,79; P=0,0006	

\* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania  
n=počet pacientov

Zdroj: [28]

#### Morbidita (D0005, D0006, D0011) [29,30,31]

##### Prežívanie bez relapsu

- Primárna analýza poukázala signifikantne dlhší čas prežívania bez relapsu, pričom zastúpenie udalosti bolo 38% v skupine s DAB+TRA a 57% v skupine s placebom, čo predstavuje pomer rizík 0,47 (95% CI, 0,39-0,58; P<0,001).
- 5-ročná analýza poukázala signifikantné predĺženie prežívania bez relapsu, pričom zastúpenie udalostí bolo 43% v skupine s DAB+TRA a 60% v skupine s placebom, čo predstavuje pomer rizík 0,51 (CI 95%, 0,42-0,61, p nereportované).
- Výsledky prežívania bez relapsu vid' Tabuľka 7.



Tabuľka 7 Výsledky klinickej štúdie COMBI-AD v ukazovateli prežívanie bez relapsu.

	Primárna analýza		5-ročná analýza	
	DAB+TRA (n=438)	Placebo (n=432)	DAB+TRA (n=438)	Placebo (n=432)
Čas analýzy*	34 mesiacov		60 mesiacov	
Počet udalostí, n(%)	166 (38)	248 (57)	190 (43)	262 (60)
HR	0,47; 95% CI, 0,39-0,58; P<0,001		0,51; CI 95%, 0,42-0,61	

\* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania  
n=počet pacientov/udalostí

Zdroj: [28,30]

#### Prežívanie bez vzdialených metastáz

- V primárnej analýze došlo k rozvoju vzdialených metastáz alebo smrti v signifikantne menšom zastúpení u pacientov liečených DAB+ TRA (25%) oproti pacientom s placebom (35%), pričom pomer rizík je 0,51 (95% CI, 0,40-0,65; P<0,001).
- V 5-ročnej analýze došlo k rozvoju vzdialených metastáz alebo smrti v signifikantne menšom zastúpení u pacientov liečených DAB+ TRA (29%) oproti pacientom s placebom (37%), pričom pomer rizík je 0,55 (95% CI, 0,44-0,70; p nereportované)
- Výsledky prežívania bez vzdialených metastáz vid' Tabuľka 8.

Tabuľka 8 Výsledky štúdie COMBI-AD v ukazovateli prežívanie bez vzdialených metastáz.

	Primárna analýza		5-ročná analýza	
	DAB+TRA (n=438)	Placebo (n=432)	DAB+TRA (n=438)	Placebo (n=432)
Čas analýzy*	34 mesiacov		60 mesiacov	
Počet udalostí, n (%)	110 (25)	152 (35)	126 (29)	159 (37)
DMFS HR; (CI, p)	0,51; 95% CI, 0,40-0,65; P<0,001		0,55; 95% CI, 0,44-0,70	

\* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania  
n=počet pacientov/udalostí

Zdroj: [28,30]

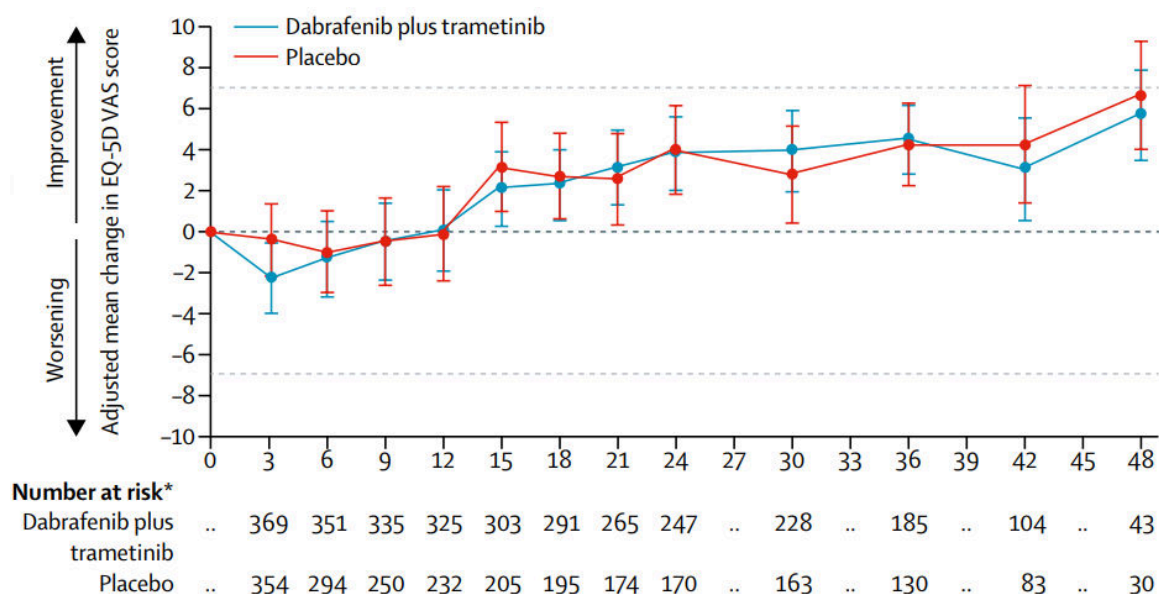
#### Kvalita života (D0012, D0013) [32]

Medián sledovania bol 34 mesiacov. Podiel pacientov, ktorí vyplnili dotazník EQ-5D-3L, v oboch skupinách bol viac ako 95 % na začiatku, viac ako 90 % po 36 mesiacoch a viac ako 75 % po 48 mesiacoch.

- Na začiatku boli priemerné výsledky vizuálneho analógového skóre (VAS, z angl. visual analogue scale) dotazníka EQ-5D-3L a utilita medzi skupinami podobné.
- Po 12 mesiacoch hlásil vyšší podiel pacientov v skupine DAB+TRA ako v skupine s placebom problémy s pohyblivosťou (15% vs 8%) a bežnými aktivitami (19% vs. 13%), zatiaľ čo vyšší podiel pacientov v skupine s placebom hlásil úzkosti alebo depresie oproti skupine DAB+TRA (27% vs. 22%).
- Od 15 do 48 mesiacov zostali adjustované priemerné skóre VAS aj utilita medzi skupinami podobné.
- Post-hoc analýza väčšiny vedľajších účinkov neukázala rozdiely v skóre EQ-5D-3L.

- Hodnoty VAS dotazníka dotazníka EQ-5D-3L a utility vid' Obrázok 1 a Obrázok 2.

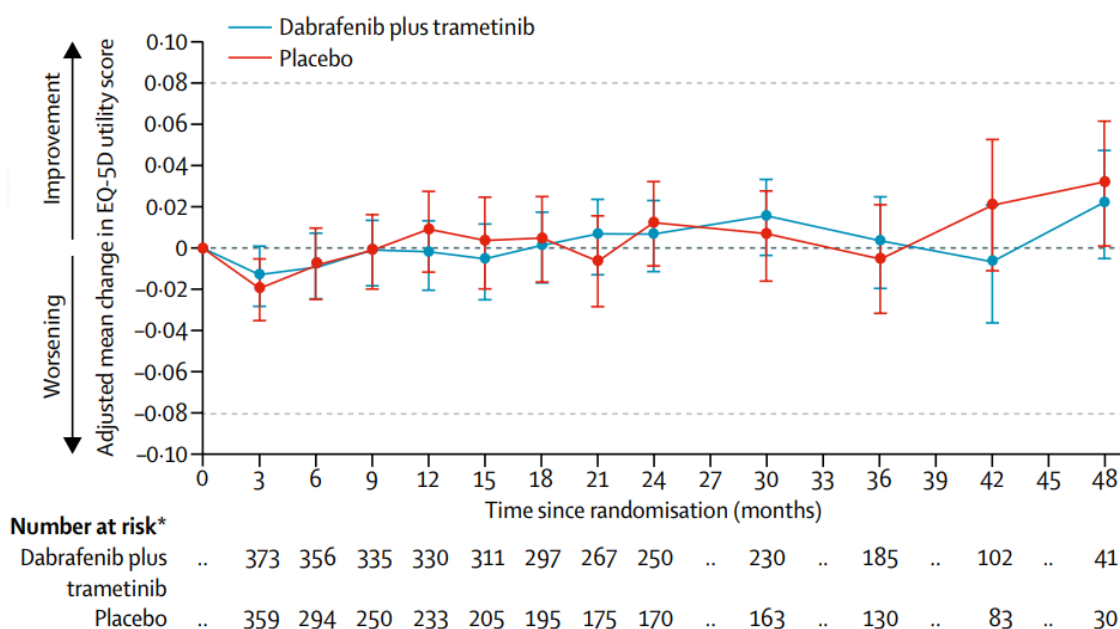
Obrázok 1 Adjustovaná priemerná hodnota (95 % CI) EQ-5D-3L VAS skóre počas 12-mesačnej liečebnej fázy a dlhodobých období sledovania (15–48 mesiacov).



Prerušované čiary predstavujú prah pre klinicky významnú zmenu oproti východiskovej hodnote. Zlepšené skóre je označené kladnou hodnotou; zhoršené skóre je označené zápornou hodnotou. \*Počet pacientov so všetkými dostupnými kovariátmi v každom časovom bode.

Zdroj: [32]

Obrázok 2 Adjustovaná priemerná hodnota (95 % CI) EQ-5D-3L utility skóre počas 12-mesačnej liečebnej fázy a dlhodobých období sledovania (15–48 mesiacov).



Prerušované čiary predstavujú prah pre klinicky významnú zmenu oproti východiskovej hodnote. Zlepšené skóre je označené kladnou hodnotou; zhoršené skóre je označené zápornou hodnotou. \*Počet pacientov so všetkými dostupnými kovariátmi v každom časovom bode.

Zdroj: [32]

## 4.3. Bezpečnosť

### 4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiadúce účinky.
- Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

### 4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie [27,33]

Bezpečnosť DAB+TRA kombinácie v porovnaní s placebom bola hodnotená na základe dvoch štúdií, COMBI-AD a COMBI-APlus (Tabuľka 9). DR vo FER uvádza iba štúdiu COMBI-AD. Štúdia COMBI-AD je bližšie opísaná v podkapitole 4.2.

Tabuľka 9 Prehľad relevantných klinických štúdií pre bezpečnosť

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Primárny dátum ukončenia
NCT01682083	COMBI-AD	DAB+TRA	placebo	870	06/2017
NCT03551626	COMBI-APlus	DAB+TRA	historické výsledky z COMBI-AD	552	10/2020

Zdroj: [27,33]

### Popis klinickej štúdie COMBI-APlus [34]

Základná charakteristika štúdie

- COMBI-APlus je otvorená jednoramenná štúdia fázy IIIb s dabrafenibom v kombinácii s trametinibom v adjuvantnej liečbe melanómu po kompletnej resekcii na vyhodnotenie vplyvu adaptačného algoritmu na manažment pyrexie, ako aj na bezpečnosť, účinnosť a výsledky súvisiace so zdravím.
- V COMBI-AD bola pyrexia najčastejším nežiaducim účinkom, ktorý sa vyskytol u pacientov liečených kombináciou DAB+TRA. Preto bola táto štúdia modelovaná na zlepšenie manažmentu pyrexie, ktorý by mohol pomôcť zmierniť vplyv ťažkej pyrexie a umožniť väčšiemu počtu pacientov pokračovať v užívaní dabrafenibu plus trametinib počas celých 12-mesačného priebehu adjuvantnej liečby.
- Táto štúdia pozostáva z dvoch období: obdobie liečby, kedy boli subjekty liečené po dobu 12 mesiacov a obdobie sledovania, kedy boli subjekty sledované počas 24 mesiacov od dátumu prvej dávky po relaps ochorenia a do konca štúdie na celkové prežívanie.
- Rozdiely v manažmente pyrexie medzi štúdiami vid' Tabuľka 10.

Tabuľka 10 Rozdiely v manažmente pyrexie medzi klinickými štúdiami COMBI-APlus a COMBI-AD.

	COMBI-APlus	COMBI-AD
Definícia pyrexie	≥38.0°C	≥38.5°C
Manažment pyrexie	Prerušenie liečby DAB aj TRA	Prerušenie liečby DAB (TRA pokračuje v tej istej dávke)
Dodatočný manažment pyrexie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Začatie liečby antipyretikami s nesteroidnými antiflogistikami alebo paracetamolom</li> <li>• Zváženie použitia kortikosteroidov pri pacientoch, kde pyrexia neklesla účinkom antipyretík</li> </ul>	
Pokračovanie v liečbe	Po poklese pyrexie pokračovanie liečby DAB+TRA	Po poklese pyrexie pokračovanie liečby DAB

Zdroj: [34]

Kritériá zaradenia pacientov do štúdie:

- Dospelí pacienti (vo veku ≥ 18 rokov)

- Kompletne resekovaný histologicky potvrdený vysoko rizikový kožný melanóm v štádiu IIIA (pacienti s metastázou lymfatických uzlín väčšou ako 1 mm), IIIB, IIIC alebo IIID podľa kritérií AJCC-8 s potvrdenou mutáciou V600E/K génu BRAF. Pacienti s počiatočnou recidívou resekovateľných lymfatických uzlín po diagnóze melanómu štádia I alebo II sú vhodní.
- Pacienti, ktorí mali v minulosti III. štádium melanómu nie sú vhodní.
- Pacienti zotavení z definitívneho chirurgického zákroku (napr. žiadne nekontrolované infekcie rany alebo trvalé drény).
- Index 0-1 podľa Eastern Cooperative Oncology Group (na 5-bodovej škále s vyšším skóre indikujúcim väčšie postihnutie)
- Do štúdie nemohli byť zaradení pacienti so slizničným alebo očným melanómom; s neznámym primárnym melanómom; pacienti s iným metastatickým ochorením vrátane neresekovateľných intrazitných melanómov; pacienti, ktorí užívali adjuvantnú alebo neoadjuvantnú liečbu, vrátane, ale nie výlučne, chemoterapiu, inhibítory kontrolných bodov, cieľnú terapiu (napr. inhibítory BRAF a/alebo MEK), biologickú terapiu, vakcínovú terapiu, experimentálnu liečbu alebo rádioterapiu melanómu
- Maligne ochorenie iné ako to, ktoré sa liečilo v danej štúdii. Výnimky zahŕňali nasledovné: zhubné nádory, ktoré boli liečené kuratívne a neopakovali sa v priebehu 2 rokov pred študovanou liečbou; kompletne resekované bazocelulárne a spinocelulárne karcinómy kože a akýkoľvek kompletne resekovaný karcinóm *in situ*
- Anamnéza alebo súčasný dôkaz kardiovaskulárneho rizika
- Anamnéza alebo súčasný dôkaz/riziko oklúzie retinálnej vény alebo centrálnej seróznej retinopatie

#### Hlavné ukazovatele štúdie

- Primárnym ukazovateľom štúdie sú miera pyrexie 3. alebo 4. stupňa (ťažká alebo potenciálne život ohrozujúca), hospitalizácie v dôsledku pyrexie, a/alebo trvalé ukončenie liečby v dôsledku pyrexie v porovnaní s historickou kontrolou z COMBI-AD.
- Sekundárnym ukazovateľom štúdie sú: RFS, bezpečnosť

#### Opis populácie

- Priemerný vek populácie bol 53 rokov (18-82).
- Zastúpenie mužov bolo 53.8%.
- Spomedzi 552 zaradených pacientov malo 59 (10,7 %) ochorenie v štádiu IIIA, 176 (31,9 %) ochorenie v štádiu IIIB, 304 (55,1 %) ochorenie v štádiu IIIC a 12 (2,2%) ochorenie v štádiu IIID.
- Z 552 pacientov malo 520 (94,2%) mutáciu BRAF V600E, 31 (5,6%) mutáciu BRAF V600K a 1 (0,2%) mutáciu V600D.

#### Čas analýzy dát

- Medián sledovania bol 18,1 mesiaca.
- Medián trvania liečby bol 11 mesiacov.

Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby.

### 4.3.3. Výsledky

#### Komparatívna bezpečnosť (C0008) [28,34]

Výsledky štúdie COMBI-AD po 34 mesiacoch:

- Najmenej jeden nežiaduci účinok bol hlásený u 422 pacientov (97 %) v skupine s kombinovanou terapiou a u 380 pacientov (88 %) v skupine s placebom.
- Najčastejšími nežiaducimi účinkami (nad 10% pacientov) boli v DAB+TRA skupine pyrexia (akýkoľvek stupeň: 63 %; 3. alebo 4. stupeň: 5 %), únava (akýkoľvek stupeň, 47 %; 3. alebo 4. stupeň: 4 %) a nevoľnosť (akýkoľvek stupeň, 40 %; 3. alebo 4. stupeň: < 1 %).
- Závažné nežiaduce udalosti sa vyskytli u 155 pacientov (36 %) v skupine s kombinovanou terapiou a u 44 pacientov (10 %) v skupine s placebom. V skupine s kombinovanou terapiou bola hlásená jedna smrteľná závažná nežiaduca udalosť (pneumónia). Nový primárny melanóm bol hlásený u 11 pacientov (3 %) v skupine s kombinovanou terapiou a u 10 (2 %) v skupine s placebom.

- V skupine s kombinovanou terapiou malo 114 pacientov (26 %) nežiaduce udalosti vedúce k trvalému vysadeniu skúšaného lieku, 167 (38 %) malo nežiaduce udalosti vedúce k zníženiu dávky a 289 (66 %) malo nežiaduce udalosti vedúce k prerušeniu liečby v porovnaní s 12 (3 %), 11 (3 %) a 65 (15 %) v skupine s placebom.
- Výsledky vid' Tabuľka 11.

Tabuľka 11 Vedľajšie účinky v štúdiu COMBI-AD.

Vedľajší účinok	DAB+TRA (n=435)		Placebo (n=432)	
	Hocijaký stupeň	3. alebo 4. stupeň	Hocijaký stupeň	3. alebo 4. stupeň
	počet pacientov (percento)			
Hocijaký vedľajší účinok	422 (97)	180 (41)	380 (88)	61 (14)
Pyrexia	273 (63)	23 (5)	47 (11)	2 (<1)
Únava	204 (47)	19 (4)	122 (28)	1 (<1)
Nevoľnosť	172 (40)	4 (1)	88 (20)	0
Bolesť hlavy	170 (39)	6 (1)	102 (24)	0
Zimnica	161 (37)	6(1)	19 (4)	0
Hnačka	144 (33)	4 (1)	65 (15)	1 (<1)
Vracanie	122 (28)	4 (1)	43 (10)	0
Artralgia	120 (28)	4 (1)	61 (14)	0
Vyrážka	106 (24)	0	47 (11)	1 (<1)
Kašeľ	73 (17)	0	33 (8)	0
Bolesť svalov	70 (16)	1 (<1)	40 (9)	0
Zvýšená alanínaminotransferáza	67 (15)	16 (4)	6 (1)	1 (<1)
Ochorenie podobné chrípke	67 (15)	2 (<1)	29 (7)	0
Zvýšená aspartátaminotransferáza	63 (14)	16 (4)	7 (2)	1 (<1)
Bolesť v končatine	60 (14)	2 (<1)	38 (9)	0
Asténia	58 (13)	2 (<1)	42 (10)	1 (<1)
Periférny edém	58 (13)	1 (<1)	19 (4)	0
Suchá koža	55 (13)	0	32 (7)	0
Akneiformná dermatóza	54 (12)	2 (<1)	10 (2)	0
Zápcha	51 (12)	0	27 (6)	0
Hypertenzia	49 (11)	25 (6)	35 (8)	8 (2)
Znížený apetít	48 (11)	2 (<1)	25 (6)	0
Erytém	48 (11)	0	14 (3)	0
Vedľajšie účinky vedúce k prerušeniu liečby	289 (66)		65 (15)	
Vedľajšie účinky vedúce k zníženiu dávok	167 (38)		11 (3)	
Vedľajšie účinky vedúce k vyhodneniu zo štúdie	114 (26)		12 (3)	

Zdroj: [28]

Výsledky štúdie COMBI-AD po 60 mesiacoch:

- Medzi skupinou s kombinovanou terapiou a skupinou s placebom nebol žiadny klinicky významný rozdiel vo výskyte alebo závažnosti závažných nežiaducich účinkov hlásených počas obdobia sledovania (po doužívaní kombinácie DAB+TRA).

Výsledky štúdie COMBI-APlus

- Štúdia COMBI-Aplus splnila svoj primárny ukazovateľ vo forme zlepšenia výskytu rizikových udalostí spojených s pyrexiou v porovnaní s historickou kontrolou z COMBI-AD. Výsledky vid' Tabuľka 12.

Tabuľka 12 Porovnanie výskytu rizikových udalostí spojených s pyrexiou medzi štúdiami COMBI-Aplus a COMBI-AD.

	COMBI-Aplus	COMBI-AD
Celkové komplikácie v súvislosti s pyrexiou	8%	20%
Pyrexia 3. alebo 4. stupňa	3,8%	5,3%
Hospitalizácia	4,3%	10,6%
Prerušenie liečby	2,4%	8,7%

Zdroj: [34]

- Medián trvania do prvého nástupu pyrexie bol 22 dní a medián trvania prvej pyrexie boli 2 dni.
- Podľa SPC oboch liečiv pri teplote  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  má byť liečba prerušená, v prípade prípadu recidívy možno liečbu prerušiť aj pri prvom príznaku pyrexie. Ak je pacient bez príznakov najmenej 24 hodín, liečba sa môže znovu nasadiť [20,21].
- Nežiaduce účinky v štúdiu COMBI-Aplus sú zobrazené na Obrázku 5. Celkovo 541 pacientov (98%) malo nežiaduce účinky a 226 pacientov (40,9%) malo nežiaduce účinky 3. stupňa. Najčastejšie nežiaduce udalosti (nad 20% pacientov) boli pyrexia (67,8%), bolesť hlavy (31,7%), asymptomatické zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi (27,9%), hnačka (27%), triaška (26,4%), únava (25,7%), asténia (23,6%), nauzea (23,4%), vyrážka (21,4%) a artralgia (21%).
- V štúdiu bolo hlásených celkovo 23 úmrtí (4,2%). Príčinou 20 úmrtí (3,6%) bola progresia melanómového ochorenia. Dvaja pacienti (0,4%) zomreli počas liečby, jeden v dôsledku progresie ochorenia a jeden v dôsledku sepsy, o ktorej sa zistilo, že nesúvisí s liečbou.
- Výsledky vid' Tabuľka 13.

Tabuľka 13 Vedľajšie účinky v štúdiu COMBI-Aplus.

Vedľajší účinok	Hocijaký stupeň	3. alebo 4. stupeň
	počet pacientov (percento)	
Hocijaký vedľajší účinok	541 (98)	226 (40,9)
Pyrexia	374 (67,8)	21 (3,8)
Bolesť hlavy	175 (31,7)	2 (0,4)
Zvýšená kreatínfosfokináza	154 (27,9)	32 (5,8)
Hnačka	149 (27,0)	7 (1,3)
Zimnica	146 (26,4)	2 (0,4)
Únava	142 (25,7)	6 (1,1)
Asténia	130 (23,6)	2 (0,4)
Nevoľnosť	129 (23,4)	0
Vyrážka	118 (21,4)	3 (0,5)
Artralgia	116 (21,0)	2 (0,4)
Vracanie	84 (15,2)	2 (0,4)
Bolesť svalov	83 (15,0)	3 (0,5)
Kašeľ	79 (14,3)	1 (0,2)
Zvýšená alanínaminotransferáza	75 (13,6)	10 (1,8)
Zvýšená asparátaminotransferáza	74 (13,4)	8 (1,4)
Zvýšená lipáza	71 (12,9)	39 (7,1)
Ochorenie podobné chrípke	67 (12,1)	2 (0,4)
Periférny edém	65 (11,8)	1 (0,2)
Hocijaký vedľajší účinok spojený s liečbou	515 (93,3)	166 (30,1)

Zdroj: [34]

### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [20,21]

Liečbu dabrafenibom aj trametinibom má začať a viesť len lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov. Vzhľadom ku každodennej a perorálnej aplikácii hodnotených liekov predpokladáme, že liečivá budú administrované predovšetkým v domácom prostredí. V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, že by bolo nevyhnutné podávanie zdravotníckym pracovníkom alebo si administrácia vyžadovala mimoriadne zaškolenie.

## 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

### 4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Kombinácia DAB+TRA preukázala štatisticky významné prínosy v ukazovateľoch morbidity. Pacienti užívajúci DAB+TRA mali dlhšie prežívanie bez relapsu (HR= 0,51; CI 95%, 0,42-0,61) aj prežívanie bez vzdialených metastáz (HR 0,55; 95% CI, 0,44-0,70) pri mediáne sledovania 60 mesiacov. V ukazovateli mortalita boli signifikantne lepšie výsledky pri liečbe DAB+TRA oproti placebo (OS HR= 0,57, 95% CI, 0,42-0,79; P=0,0006). Nakoľko novšie dáta neboli ešte analyzované a štúdia ešte prebieha, výsledky mortality sú nezrelé. Kvalita života na základe výsledkov dotazníka EQ-5D-3L sa zdá byť približne rovnaká v porovnaní s placebom. Vedľajšie účinky sa vyskytli pri 97% pacientov užívajúcich DAB+TRA a 88% pacientov v skupine s placebom. Vedľajšie účinky 3. alebo 4. stupňa sa vyskytli u 41% pacientov s kombináciou DAB+TRA a 14% pacientov s placebom. Vedľajšie účinky liečby sú manažovateľné.

### 4.4.2. Validita klinických dát [18,24]

#### Interná validita

##### Klinická štúdia COMBI-AD

Randomizovaný, dvojito zaslepený štúdiu COMBI-AD považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie DAB+TRA oproti placebo. Kvalita dôkazu je vysoká. NIHO konštatuje mieru neistoty v nezrelosti dát, nakoľko novšie dáta z mortality ešte neboli merané.

Určitá miera neistoty spočíva v predefinovaní III. štádia melanómu, ktoré podľa AJCC-8 stagingu zahŕňa novú podskupinu IIID a zahŕňa iné rozloženie pacientov v skupinách IIIA-C. NICE vo svojom hodnotení uvádza, že nová podskupina IIID je len rozdelením skupiny IIIC, preto boli títo pacienti zahrnutí do štúdie, preto pokladá COMBI-AD za reprezentatívnu štúdiu. ESMO uvádza, že podľa nového stagingu AJCC-8 v súčasnosti nie je dostatok dôkazov na podporu rutinného používania adjuvantnej liečby pri melanóme v štádiu IIIA. Uvádza, že COMBI-AD bola opätovne analyzovaná pomocou AJCC-8 stagingu, pričom v DAB+TRA ramene štúdie ostalo do 50 pacientov s ochorením v štádiu IIIA, čo negatívne ovplyvnilo spoľahlivosť záverov. Po prerátaní štúdie nepreukázala významný prínos RFS pre pacientov v štádiu IIIA podľa stagingu AJCC8. Vzhľadom na nízky počet pacientov zostávajúcich v týchto kohortách ESMO uznalo, že pri dlhšom sledovaní sa to pravdepodobne nezmení. Okrem toho kľúčové štúdie vyžadovali minimálnu veľkosť metastázy lymfatických uzlín s priemerom 1 mm pre pacientov s pozitívnou sentinelárnou lymfatickou uzlinou (tzn. s obsahom buniek melanómu). Štúdie vyžadovali, aby mali pacienti s pozitívnou sentinelárnou lymfatickou uzlinou kompletnú lymfadenektómiu, čo už podľa ESMO nie je štandardnou starostlivosťou. To by mohlo viesť k tomu, že niektorí pacienti mohli byť preradení zo štádia IIIA do IIIB alebo vyššieho štádia podľa patologických nálezov po dokončení lymfadenektómie.

NICE tiež upozorňuje na mieru neistoty v nasledujúcich bodoch:

- Potenciálne skreslenie spôsobené nerovnováhou medzi ramenami štúdie v počte a načasovaní pacientov, ktorí ukončili sledovanie pred ukončením štúdie, môže ovplyvniť výsledky (najmä tie, ktoré zahŕňajú analýzu času do udalosti).
- Vyššia miera úmrtnosti v skupine s placebom z nemelanómových alebo neznámych príčin môže naznačovať horší zdravotný stav na začiatku štúdie alebo rozdiely v liečbe po relapse.
- Niektoré výsledky boli posúdené výrobcom, keď mohli byť pridelené nezávislému kontrolnému výboru, ktorý mal na starosti maskovanie pacientov.
- Relaps sa zisťoval zobrazovacími metódami každé 3 mesiace počas prvých 24 mesiacov a potom každých 6 mesiacov, čo mohlo obmedziť presnosť RFS.

#### Externá validita

Výber populácie pacientov v štúdiu COMBI-AD bol primeraný, pretože je v súlade s indikačným obmedzením pre pacientov, ktoré požaduje DR a taktiež obsahuje adekvátny komparátor. Populácia pacientov v štúdiu zodpovedá populácii pacientov v klinickej praxi na Slovensku. V dôsledku exkluzných 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 štúdií. Do klinickej štúdie neboli napríklad zahrnutí pacienti so slizničným alebo očným melanómom, s neznámym primárnym melanómom, tehotné a dojčiace ženy, pacienti s anamnézou inej alebo súbežnej malignity. NICE pokladá výber populácie dobre vykonaný a základné demografické charakteristiky pacientov porovnateľné s pacientmi v Anglicku.

#### **4.4.3. Prebiehajúce štúdie**

Finálna analýza mortality v štúdií COMBI-AD ešte nie je vyhodnotená, keďže jej ukončenie je podmienené definovaným počtom udalostí (približne 299), ktorý ešte nebol dosiahnutý.

#### **4.4.4. Limitácie hodnotenia**

Limitáciou je vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. V niekoľkých metodických aspektoch sa PICO mierne odchyľovalo od jeho popisu v projektovom protokole (časť 1.1):

- Kvalita života pacientov nebola meraná cez dotazník FACT-M. Použitý bol iba dotazník EORTC QLQ-C30.



## 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 komparátorov?

### 5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

**Kombinácia liekov DAB+TRA preukázala v NIHO nastavení klinický prínos voči pozorovaniu bez aktívnej liečby (+ 1,54 QALY), kategorizovanie kombinácie liekov Tafinlar a Mekinist by preto predstavovalo pokrok v adjuvantnej liečbe pacientov s malígnym melanómom v III. štádiu po kompletnej resekcii.**

Kombinácia liekov DAB+TRA pri požadovanej výške úhrady **spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti**. DAB+TRA dosahuje ICER voči pozorovaniu vo výške ■■■■ eur / 1 QALY, pričom prahová hodnota je 54,1-tisíc eur. Výsledok je spojený s miernou mierou neistoty.

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami z počtu udalostí RFS v COMBI-AD z 3-ročnej analýzy. V rámci výzvy č. S23173-2022-OKCHL-26188 z dňa 11.10.2022 DR doplnil novšie dáta z 5-ročnej analýzy. V rámci výzvy č. S25781-2022-OddHL-26188 z dňa 29.11.2022 DR doplnil možnosť opakovanej adjuvantnej terapie v štádiu lokoregionálnej rekurencie. Takto upravený model považujeme za základný scenár a nižšie hodnotíme farmako-ekonomiku na základe jeho výsledkov.

#### 5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický Markovov model s piatimi zdravotnými stavmi: stav bez relapsov (RFS, relapse free survival), lokoregionálna rekurencia (LR, locoregional recurrence), vzdialená rekurencia – prvá línia liečby (1L-DR, distant recurrence first-line treatment), vzdialená rekurencia – druhá línia liečby (2L-DR, distant recurrence second-line treatment) a smrť. Dĺžka jedného cyklu je 6 mesiacov s korekciou na polovicu cyklu. Ako komparátor bolo považované pozorovanie pacienta bez aktívnej liečby.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. Diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- Evidujeme, že NICE akceptoval predloženie rozdielneho ekonomického modelu ako na Slovensku. Model predložený NICE obsahoval jednu líniu liečby vzdialenej rekurencie a dĺžku jedného cyklu mal 1 mesiac. NICE akceptoval predložený model bez pripomienok k typu modelu a komparátorom. NICE konštatoval, že model je nezvyčajný, lebo nemodeluje celkové prežívanie, aj keď sa predpokladá, že bude rozdielne medzi skupinami. Model aj napriek uvedenej skutočnosti NICE uznal za vhodný. Hoci NICE hodnotil mierne odlišný model, model mal viacero spoločných charakteristík a niektoré preferencie NICE sú prenesiteľné aj pre slovenský kontext.

- Mierna neistota spočíva v dĺžke jedného cyklu, ktorá v predložennom modeli predstavuje 6 mesiacov s korekciou na polovicu cyklu. Považujeme túto dĺžku za neprimerane dlhú. Príliš dlhý cyklus v modelovaní prináša väčšie riziko chýb v aproximácii pri extrapolácii výsledkov štúdie aj projektovaní nákladov.

### 5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Medián veku pacientov na začiatku sledovania je 50 rokov a podiel žien 45%. Hmotnosť pacienta použitá v modeli je 81,8 kg a povrch tela (BSA) je 1,94 m<sup>2</sup>. Použitý bol časový horizont 50 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Vek, podiel mužov a žien, hmotnosť pacienta a BSA zodpovedajú klinickej praxi.
- Časový horizont bol 50 rokov, čo zodpovedá časovému hodnoteniu použitému v NICE hodnotení a zároveň predstavuje celoživotný horizont vzhľadom medián veku na začiatku sledovania a aplikáciu všeobecnej mortality v modeli. Časový horizont akceptujeme.
- Použitá diskontácia vo výške 5% je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.

### 5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR preložil údaje o účinnosti a bezpečnosti zo štúdie COMBI-AD [28]. DR zvolil 5 najčastejších nežiaducich účinkov stupňa 3 a viac, ktoré malo viac než 5% pacientov.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **akceptujeme**, podrobnú diskusiu uvádzame v bode nižšie:

- Najčastejším akýmkoľvek nežiaducim účinkom v klinickej štúdii bola pyrexia, ktorá sa celkovo vyskytla u 63% pacientov užívajúcich DAB+TRA a 11% pacientov užívajúcich placebo. Pyrexia stupňa 3 a viac sa vyskytla u 5% pacientov. Konštatujeme, že pri zmene nastavenia v modeli a zahrnutí pyrexie akéhokoľvek stupňa bol vplyv na výsledok zanedbateľný.

### 5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

#### Prežívanie bez relapsov

Pri prežívaní bez relapsov DR používa parametrizáciu pomocou log-logistickej funkcie, modelovanej osobitne na obe ramená. Na základe AIC a BIC dát vychádza ako 5. najpriaznivejšia. DR vybral log-logistický unrestricted mixture cure model z dôvodu, že má celkovo najlepšiu štatistickú a vizuálnu zhodu, má hazard rates v súlade s pozorovanými pomermi rizík v štúdii COMBI-AD, neposkytuje nepravdepodobné projekcie so skríženými krivkami prežitia a poskytuje dlhodobé projekcie prínosu, ktoré pri ostatných potenciálnych distribúciách nie sú vhodné.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Modelovanie v štádiu prežívanie bez relapsov **akceptujeme**, diskusiu uvádzame v bode nižšie:

- NICE akceptoval výber log-logistic unrestricted mixture model. NIHO sa prikláňa k názoru NICE.

#### Prežívanie bez relapsov v štádiu lokoregionálnej rekurencie

Na prežívanie bez relapsov v štádiu LR použil DR výsledky zo štúdie COMBI-AD, pričom predpokladá, že pravdepodobnosť udalosti je úmerne zvýšená v stave LR oproti stavu RFS. HR pre toto zvýšené riziko DR použil na základe publikovanej epidemiologickej správy Salama et al. [35]. Na základe sledovaného HR držiteľ registrácie predpokladá, že pacienti budú mať najväčšie riziko recidívy počas prvých 12 mesiacov po tom, čo prekonal LR, a budú naďalej vystavení zvýšenému riziku až do 58. mesiaca, po ktorom bude riziko rovnaké pre obe skupiny. Hodnoty HR pre RFS udalosti pre pacientov s verzus bez LR boli odhadnuté na 4,47 v mesiacoch 1-12 a 1,69 v mesiacoch 13-58 na základe priemerných HR počas týchto období v štúdii COMBI-AD.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Modelovanie prežívania bez relapsov v štádiu LR **akceptujeme**, diskusiu uvádzame v bode nižšie:

- Zvolené HR sú spojené s neistotou, preto sme v modeli testovali viacero scenárov. Potenciálna zmena nastavenia HR by v modeli nemala zásadný vplyv na výsledok a neovplyvnila by závery farmako-ekonomického hodnotenia.

### Štádium 1L-DR a progresia do 2L-DR

Keďže v COMBI-AD nebol sledovaný výskyt udalostí progresie po objavení sa vzdialenej rekurencie, za udalosti vedúce k druhej línii liečby bolo považované začatie akejkoľvek ďalšej protirakovinovej terapie. V tomto štádiu na parametrizáciu dát používa DR výsledky z COMBI-AD extrapolované pomocou generalizovanej F distribúcie. DR predpokladá, že riziká ďalšej udalosti sú rovnaké bez ohľadu na počiatočnú adjuvantnú terapiu (t. j. komparátor) a spojil dáta pre intervenciu aj komparátor.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Modelovanie v štádiu 1L-DR a progresiu do 2L-DR **akceptujeme**, diskusiu uvádzame v bode nižšie:

- Postup spojenia dát za intervenciu aj komparátor vytvára neistotu.

### Štádium 2L-DR a celkové prežívanie v štádiu 2L-DR

Medzi pacientmi s distálnou rekurenciou, ktorí postúpili do liečby druhej línie, sa odhadla pravdepodobnosť OS z COMBI-AD. Pri absencii robustných údajov sa predpokladalo, že OS pre liečbu druhej línie je rovnaký bez ohľadu na počiatočnú adjuvantnú terapiu (t. j. komparátor). DR využil na parametrizáciu dát lognormálnu distribúciu z dôvodu dobrého štatistického a vizuálneho prispôsobenia.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber funkcie **akceptujeme**.

### Vyrchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR registrácie predpokladá účinok lieku len po progresiu ochorenia do štádia distálnej rekurencie, od ktorej pokladá riziko udalosti za rovnaké v oboch ramenách (DAB+TRA vs pozorovanie) bez ohľadu na počiatočnú adjuvantnú liečbu. DR nepredpokladá, že by prežívanie bez progresie medzi intervenciou a komparátorom konvergovalo.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **akceptujeme**, absencia konvergenie v prežívaní bez progresie vytvára neistotu v modeli.

### 5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil údaje o kvalite života uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 14), v závislosti od stavu pacienta. Údaje zo štádií RFS a LR boli použité zo štúdie COMBI-AD a údaje zo štádia 1L-DR a 2L-DR boli použité z ramena DAB+TRA v štúdiu COMBI-v, venujúcej sa účinku DAB+TRA na melanóm v metastatickom štádiu ochorenia. V prípade 2. línie liečby metastatického ochorenia DR aplikoval zníženie kvality života o 0,074 bodu v súvislosti s progresiou podľa štúdie CheckMate 066 [36]. DR v modeli aplikoval úpravu hodnoty kvality života podľa veku a pohlavia podľa autorov Ara and Brazier [37]. DR jednorazovo v prvom cykle modelovania aplikoval disutilitu z dôvodu nežiadúcich účinkov.

Tabuľka 14 Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Hodnota kvality života	Zdroj
RFS bez liečby	0,854	štúdia COMBI-AD
RFS na liečbe	0,869	štúdia COMBI-AD
LR	0,836	štúdia COMBI-AD
1L-DR	0,733	štúdia COMBI-v
2L-DR	0,659	štúdia COMBI-v, upravená podľa štúdie Checkmate 066

Zdroj: [3,4]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **akceptujeme**.

## 5.2.6. Náklady

### Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

### Náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa 07/2022 kategorizačného zoznamu, úhrada lieku dakarbazín bola prevzatá zo Zoznamu liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie platného k 6.7.2022 (posledný zverejnený zoznam ku dňu podania farmako-ekonomického rozboru). DR uvádza, že dakarbazín ako reprezentant s najvyšším podielom zastupuje v modelovaní všetky chemoterapeutické režimy. Pre pembrolizumab (Keytruda) bola úhrada prevzatá z A1P Žiadosti o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny ID14082, FEK rozbor z 30.4.2022.

DR pre zloženie a podiely následnej liečby použil prieskum Novartis [9] v 7 slovenských špecializovaných pracoviskách. DR predpokladá, že všetci pacienti v štádiu LR absolvujú chirurgickú resekciu a v 10% prípadov rádioterapiu. DR zvolil konzervatívny prístup a vyhodnotil, že 100% pacientov má možnosť opakovanej adjuvantnej liečby po resekcii v lokoregionálnom štádiu. Zastúpenia pacientov v 1. a 2. línii metastatického melanómu po liečbe DAB+TRA a pozorovaním sú zobrazené v nasledujúcich tabuľkách (Tabuľka 15 a Tabuľka 16). Dávkovanie liekov prevzal DR z SPC a/alebo zo štandardných postupov pri liečbe metastatického melanómu. Zároveň DR predpokladá, že 20% pacientov absolvuje v štádiu distálnej rekurencie aj rádioterapiu.

Tabuľka 15 Podiely pacientov medzi jednotlivými liečivami v 1. línii liečby metastatického melanómu

Následná liečba v 1. línii	Rameno v modelovaní	
	DAB+TRA	Pozorovanie
Dabrafenib + trametinib	0%	60%
Enkorafenib + binimetinib	0%	6%
Vemurafenib + kobimetinib	0%	3%
Pembrolizumab	90%	17%
Dakarbazín	7%	9%
Bez liečby	2%	4%

Zdroj: [3,4,9]

Tabuľka 16 Podiely pacientov medzi jednotlivými liečivami v 2. línii liečby metastatického melanómu

Následná liečba v 2. línii	Liečba v 1. línii				Rameno v modelovaní*	
	Inhibítory PD-1	Inhibítory BRAF/MEK	Chemoterapia	Bez liečby	DAB+TRA	Pozorovanie
Dabrafenib + trametinib	50%	0%	41%	-	48%	12%
Enkorafenib + binimetinib	6%	0%	5%	-	6%	1%
Vemurafenib + kobimetinib	3%	0%	2%	-	3%	1%
Pembrolizumab	0%	73%	7%	-	1%	52%
Dakarbazín (+ iná chemoterapia)	36%	22%	41%	-	36%	25%
Bez liečby	5%	5%	5%	100%	7%	9%

\*zastúpenie 2L liečby pre obe modelované ramená (v adjuvantnej liečbe Bol použitý Dabrafenib + trametinib alebo Pozorovanie), pričom toto zastúpenie je váženým priemerom podľa zloženia prvej línie liečby v danom ramene (odkaz)

Zdroj: [3,4,9]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Jednotkové náklady za liečivo pembrolizumab sme upravili podľa dohodnutej neverejnej úhrady lieku vo výške ■■■ eur. Aktualizácia ■■■ ICER o približne ■■■ eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.
- Zastúpenie pacientov v nasledujúcich líniiach vo FER je ovplyvnené nasledujúcimi bodmi:
  - Pacienti užívajúci BRAF/MEK inhibítory užívajú v následnej línii najmä inhibítory PD-1.
  - Pacienti užívajúci imunoterapiu (inhibítory PD-1) užívajú v následnej línii najmä BRAF/MEK inhibítory.
 Popísané zastúpenie pacientov v nasledujúcich líniiach je v súlade s ESMO odporúčaniami. Zastúpenie pacientov akceptujeme.
- DR predpokladá opakovanú adjuvantnú terapiu u 100% pacientov v štádiu LR. Zároveň na základe prieskumu Novartis [9] predpokladá u 10% pacientov absolvovanie rádioterapie. Nakoľko rádioterapia je podmienená nekompletnou resekciou a adjuvantná terapia kompletnou resekciou, nastavenie neakceptujeme, model sme upravili a nastavili opakovanú adjuvantnú terapiu na 90% pacientov. Zmena znižuje ICER DAB+TRA voči pozorovaniu o približne 500 eur.
- Neistota je tiež v zastúpení pacientov v 1. a 2. línii liečby metastatického melanómu, nakoľko DR získal údaje z prieskumu Novartis, pričom tieto údaje nie sú overiteľné. Použitá frekvencia dávkovania je v súlade s SPC.

### **Relatívna intenzita dávky**

DR počíta s relatívnou intenzitou dávky (RDI, z angl. relative dose intensity) 83,3% pre dabrafenib a 90,5% pre trametinib pri adjuvantnej terapii.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, RDI sme upravili na 100%. Pri upravenom nastavení sa zhoduje s RDI pre dabrafenib a trametinib v metastatickom štádiu. Vzhľadom na fixnú dĺžku dávkovania lieku a absenciu menšej sily v ZKL, nastavenie RDI na 100% považujeme za realistickejšie z pohľadu budúcich nákladov VZP. Zmena navyšuje ICER DAB+TRA voči pozorovaniu o približne 8,9-tisíc eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.

### **Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)**

V základnom nastavení modelu DR neuvažuje s nákladom na nespotrebovanú časť balení Tafinlar a Mekinist.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. V rámci úpravy modelu sme pripočítali náklady na polovicu balenia Tafinlaru aj Mekinistu pri 37% pacientov v súlade s množstvom pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu podľa štúdie COMBI-AD [30], čím sme zohľadnili, že v priemere pri ukončení liečby (z akéhokoľvek dôvodu), ostáva polovica nespotrebovaného balenia, ktorá už z VZP bola uhradená. Diskontáciu nebolo potrebné zohľadniť, keďže k ukončeniu došlo v prvom roku liečby. Zmena nastavenia navyšila ICER DAB+TRA voči pozorovaniu o približne 1,1-tisíc eur / 1 QALY oproti základnému scenáru.

### **Ostatné náklady**

DR predpokladá nasledujúce ostatné náklady:

- Náklady na testovanie prítomnosti mutácie V600 génu BRAF podľa Dodatku č. 18 k Zmluve č. 62NVSC000118 medzi VŠZP a NOÚ.
- Náklady na chirurgickú resekciiu v štádiu v štádiu LR získané z prieskumu Novartis.
- Náklady na rádioterapiu v štádiu LR a 1L-DR získané z prieskumu Novartis.
- Náklady na podanie liekov pri oboch líniiach liečby distálnej rekurencie z Databázy jednotkových nákladov.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

## 5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

### Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý obsahuje viacero makier a aj výsledok prepočítava cez makro. Model často pri zmenách parametrov reaguje spomalene a dlho sa prepočítava. Model je obsahom a procesmi veľmi komplexný. Overovanie tohto modelu je časovo výrazne náročnejšie ako obvyklé modely a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom dosiahnuteľné objaviť.

## 5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

### 5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model s výsledkami z počtu udalostí RFS v COMBI-AD z 5-ročnej analýzy po pridaní možnosti opakovanej adjuvantnej terapie. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 17). DAB+TRA sú v základnom scenári predloženým DR nákladovo efektívne voči pozorovaniu s ICUR 27 854 €/QALY.

Tabuľka 17 Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	DAB+TRA	Pozorovanie
Roky života (diskontované)	■	■
<b>QALY (diskontované)</b>		
RFS	6,84	4,76
Po LR	0,09	0,18
1L DR	0,70	0,99
2L DR	0,39	0,55
<b>spolu</b>	<b>8,02</b>	<b>6,48</b>
<b>Náklady (diskontované)</b>		
Lieky, administrácia a vydávanie	187 647	144 531
Vedľajšie účinky	47	10
Monitoring	9 339	8 957
Rekurencia	■	■
Progresia do metastatického štádia ochorenia	■	■
Testovanie mutácie BRAF	473	120
Koniec života	322	447
<b>spolu</b>	<b>199 259</b>	<b>156 257</b>
<b>DAB+TRA vs. pozorovanie</b>		
Inkrementálne QALY (diskontované)		1,54
Inkrementálne náklady		43 002
<b>ICUR</b>		<b>27 854</b>
Prahová hodnota – násobok *		3
Prahová hodnota - v eur *		54 127,60

\*doplnené NIHO, je to predpokladaná prahová hodnota pre rok 2023 vychádzajúca z HDP za rok 2021 a počtu obyvateľov v roku 2020. V čase publikovania hodnotenia nebola presná hodnota pre počet obyvateľov v roku 2021 ešte k dispozícii.

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

### Závažné nedostatky zistené NIHO

Výsledok základného scenára ukazuje, že kombinácia DAB+TRA dosiahla nákladovú efektívnosť pri požadovanej úhrade. Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky

hodnovernejší. Všetky zapracované úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme použili:

- Upravenú výšku úhrady lieku Keytruda podľa neverejne dohodnutej úhrady
- Opakovanú adjuvantnú terapiu pri 90% pacientov v štádiu LR
- RDI upravenú na 100% podľa metastatického štádia
- Zahnutie odpadu v podobe nákladu na polovicu nespotrebovaného balenia pre Tafinlar a Mekinist.

### 5.3.2. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 18), DAB+TRA dosahuje ICUR oproti pozorovaniu bez liečby na úrovni ■■■ eur / 1 QALY a preto dosiahol nákladovú efektívnosť pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s pozorovaním bez liečby je 54 128 eur / 1 QALY).

Tabuľka 18: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	DAB+TRA	Pozorovanie
Roky života (diskontované)	■■■	■■■
<b>QALY (diskontované)</b>		
RFS	6,84	4,76
Po LR	0,09	0,18
1L DR	0,70	0,99
2L DR	0,39	0,55
<b>spolu</b>	<b>8,02</b>	<b>6,47</b>
<b>Náklady (diskontované)</b>		
Lieky, administrácia a vydávanie	■■■	■■■
Vedľajšie účinky	47	10
Monitoring	9 339	8 957
Rekurencia	■■■	■■■
Progresia do metastatického štádia ochorenia	■■■	■■■
Testovanie mutácie BRAF	473	120
Koniec života	322	447
<b>spolu</b>	<b>■■■</b>	<b>■■■</b>
<b>DAB+TRA vs. pozorovanie</b>		
Inkrementálne QALY (diskontované)		1,54
Inkrementálne náklady		■■■
<b>ICUR</b>		■■■
Prahová hodnota – násobok *		3
Prahová hodnota - v eur *		54 127,60

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

### Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 19: výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady
Nízka až mierna	■
Stredná	■
Vysoká	■

Výsledok NIHO je spojený s miernou neistotou z hľadiska rizika nesplnenia kritérií nákladovej efektívnosti v praxi. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- DR používa dĺžku cyklu 6 mesiacov, ktorá je neprimerane dlhá a spojená s väčším rizikom odchýlenia sa od výsledkov štúdie a nepresného modelovania nákladov.
- DR spája dáta za intervenciu aj komparátor v štádiách 1L-DR a 2L-DR spôsobom, ktorý vytvára neistotu.
- DR nepredpokladá, že by prežívanie bez progresie medzi intervenciou a komparátorom konvergovalo, čo vytvára neistotu v modeli.
- Zastúpenie pacientov v 1. a 2. línii liečby metastatického ochorenia a náklady na chirurgickú resekciu a rádioterapiu nie sú dostatočne overiteľné, nakoľko DR vychádzal z prieskumu Novartis.
- Model je obsahom a procesmi veľmi komplexný. Overovanie tohto modelu je časovo výrazne náročnejšie ako obvyklé modely a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom dosiahnuteľné objaviť.

Štandardne by sme na základe bodov vyššie konštatovali strednú až vysokú mieru neistoty v prípade ak by ICUR sa nachádzal pri alebo za prahovou hodnotou. Avšak s ohľadom na veľmi priaznivý ICUR výsledok vo vzťahu k prahovej hodnote považujeme neistotu nesplnenia nákladovej efektívnosti v tomto hodnotení za miernu a nie je potrebná dodatočná zľava.

#### 5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil aktualizovaný farmako-ekonomický model pri použití výsledkov z 5-ročnej analýzy v štúdiu COMBI-AD a možnosti opakovanej adjuvantnej terapie v štádiu lokoregionálnej rekurencie, ktorý sme považovali za základný scenár. V predložennom základnom scenári sme identifikovali niekoľko závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Kombinácia liekov DAB+TRA preukázala klinický prínos voči pozorovaniu (+ 1,54 QALY), kategorizovanie kombinácie liekov Tafenlar a Mekinist by preto predstavovalo pokrok v adjuvantnej liečbe pacientov s malígnym melanómom v III. štádiu po kompletnej resekcii.

Kombinácia liekov DAB+TRA pri požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. DAB+TRA dosahuje ICER voči pozorovaniu vo výške ■ eur / 1 QALY, pričom prahová hodnota je 54,1-tisíc eur. Výsledok je spojený s miernou mierou neistoty.



## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

### 6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Pri navrhovanej výške úhrady 5 239,06 eur za balenie Tafinlar cps dur 120x75 mg a 3 977,14 eur za balenie Mekinist tbl flm 30x2 mg predpokladáme sumárnu úhradu VZP v tretí rok od kategorizácie vo výške **7,3** mil. eur.

Mieru neistoty pri dopade na rozpočet hodnotíme ako vysokú, pramení z neistoty pri odhade podielu pacientov vhodných na liečbu kombináciou DAB+TRA.

### 6.2. Základný scenár predložený DR

DR predkladá 3 scenáre dopadu na rozpočet:

- Bez rozšírenia indikačných obmedzení v ZKL a s doterajšími podmienkami hradenia výnimiek
- S rozšírením indikačných obmedzení v ZKL
- Bez rozšírenia indikačných obmedzení v ZKL a bez úhrady výnimiek

Za základný scenár považujeme scenár B). V scenároch DR uvažuje s úhradou vo výške plnej úhrady podľa Zoznamu kategorizovaných liekov. DR v analýze očakával zmenu indikačného obmedzenia v ZKL k 1.02.2023, za najskorší možný termín považujeme 1.5.2022, čo sme aplikovali do modelu dopadu na rozpočet už v základnom scenári.

#### 6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR odvodil veľkosť cieľovej populácie v adjuvantnej liečbe malígneho melanómu z počiatocného počtu 33 pacientov, ktorí začali adjuvantnú liečbu v roku 2022 a v 01/2023 na tzv. výnimky v zmysle § 88 Zákona 363/2011, hradené Všeobecnou zdravotnou poisťovňou. V nasledujúcich výpočtoch bral do úvahy nasledujúce faktory:

- DR predpokladá, že súčasná miera dostupnosti je v tejto poisťovni na úrovni 90% pacientov, pričom pri rozšírení indikačných obmedzení by dostupnosť vzrástla na 100%.
- Podľa údajov podielu poistencov k 1.1.2022 zverejnených Úradom pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou [38], je poisťovniach Dôvera a Union evidovaných dokopy 44,08% pacientov.

Pri započítaní 100% pacientov a pripočítaní podielu pacientov vo zvyšných dvoch poisťovniach, vyšlo DR v prvom roku 66 pacientov, ktorí budú začínať liečbu. DR do analýzy zahrnul okrem pacientov začínajúcich liečbu po rozšírení indikačných obmedzení v ZKL aj 33 pacientov, ktorým bola schválená a začatá adjuvantná liečba na tzv. výnimky. Pacienti začínajúci liečbu rovnomerne v danom roku (rovnomerné rozpočítanie začínajúcich pacientov na mesiace). Predpokladaný počet pacientov zobrazuje Tabuľka 20.

Pri výpočte dopadu na rozpočet DR používa na prepočet:

- 1-mesačné cykly
- Dávkovanie podľa SPC
- Zotrvanie na liečbe u začínajúcich pacientov zohľadňuje, že adjuvantná liečba kombináciou dabrafenib + trametinib má trvať 12 mesiacov okrem prípadov návratu ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Zotrvanie na liečbe, resp. ukončenie liečby vychádza zo štúdie COMBI-AD, kde v priebehu 1.-3. mesiaca predčasne ukončilo liečbu 10,9% pacientov, v priebehu 4.-6. mesiaca 5,5% pacientov, v priebehu 7.-9. mesiaca 3,2% pacientov. Zotrvanie na liečbe je pre účely dopadu na rozpočet ďalej prepočítané na mesačnú bázu.
- U pokračujúcich pacientov z tzv. výnimiek kvantifikovali mesačný úbytok na úrovni jednej dvanástiny na základe toho, že pacienti začali liečbu v minulosti a v najbližších 12 mesiacov ju ukončia.

- Relatívnou intenzitou dávky 83,3% pre dabrafenib a 90,5% pre trametinib.

Tabuľka 20: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR

Počet pacientov s rozšírením indikačných obmedzení v ZKL	2023	2024	2025	2026	2027
Pacienti začínajúci liečbu	66	72	77	79	79
Pacienti pokračujúci v liečbe z minulého obdobia	33	69	56	59	61
<b>Spolu liečení pacienti</b>	<b>99</b>	<b>141</b>	<b>133</b>	<b>138</b>	<b>140</b>

Zdroj: [3,4]

## 6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie, rozpočítané na roky (viď Tabuľka 21) a obdobia (viď Tabuľka 22). Pri navrhovanej výške úhrady 5 239,06 eur za balenie Tafinlar cps dur 120x75 mg a 3 977,14 eur za balenie Mekinist tbl flm 30x2 mg DR predpokladá sumárnu úhradu VZP v tretí rok od kategorizácie vo výške 6,3 mil. eur.

Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky (zaradenie k 05/2023)

	2023	2024	2025	2026	2027
počet začínajúcich pacientov	66	72	77	79	79
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	33	69	56	59	61
<b>spolu liečení pacienti</b>	<b>99</b>	<b>141</b>	<b>133</b>	<b>138</b>	<b>140</b>
náklady na Dabrafenib	2 049 449	3 725 966	3 369 890	3 517 656	3 556 148
náklady na Trametinib	1 690 278	3 072 982	2 779 309	2 901 179	2 932 925
<b>Spolu dopad</b>	<b>3 739 727</b>	<b>6 798 948</b>	<b>6 149 199</b>	<b>6 418 835</b>	<b>6 489 073</b>

Zdroj: [3,4]

Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia (zaradenie k 05/2023)

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	90	74	78
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	33	68	57
<b>spolu liečení pacienti</b>	<b>123</b>	<b>142</b>	<b>135</b>
náklady na Dabrafenib	3 404 138	3 469 417	3 434 239
náklady na Trametinib	2 807 555	2 861 394	2 832 381
<b>Spolu dopad</b>	<b>6 211 693</b>	<b>6 330 811</b>	<b>6 266 620</b>

Zdroj: [3,4]

## 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

### 6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR o počte pacientov **akceptujeme**, počet pacientov je však spojený s neistotou. Keďže VŠZP má starší kmeň poistencov, môže mať v predmetnej indikácii aj väčšie zastúpenie pacientov (mediánový vek je 50 rokov). Zároveň vo VŠZP môže byť vyšší podiel pacientov v predmetnej indikácii aj v prípade, ak zvyšné poisťovne v menšej miere hradia adjuvantnú liečbu kombináciou DAB+TRA a u časti pacientov v minulosti došlo z toho dôvodu k zmene zdravotnej poisťovne.

**Neakceptujeme** nastavené RDI, podrobnú diskusiu uvádzame v bode nižšie:

- V základnom scenári je RDI na 83.3% pre dabrafenib a 90.5% pre trametinib. RDI pre obe liečivá sme upravili na 100% v súlade s hodnotením nákladovej efektívnosti (viď 5.2.6).

### 6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Pri navrhovanej výške úhrady 5 239,06 eur za balenie Tafinlar cps dur 120x75 mg a 3 977,14 eur za balenie Mekinist tbl flm 30x2 mg predpokladáme sumárnu úhradu VZP v tretí rok od kategorizácie vo výške 7,3 mil. eur. Mieru neistoty pri dopade na rozpočet hodnotíme ako vysokú, pramení z neistoty pri odhade podielu pacientov vhodných na liečbu kombináciou DAB+TRA. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie, rozpočítané na roky (viď Tabuľka 23) a obdobia (viď Tabuľka 24).

Tabuľka 23 Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky (zaradenie k 05/2023)

	2023	2024	2025	2026	2027
počet začínajúcich pacientov	66	72	77	79	79
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	33	69	56	59	61
<b>spolu liečení pacienti</b>	<b>99</b>	<b>141</b>	<b>133</b>	<b>138</b>	<b>140</b>
náklady na Dabrafenib	2 460 323	4 472 948	4 045 486	4 222 877	4 269 085
náklady na Trametinib	1 867 711	3 395 560	3 071 059	3 205 722	3 240 801
<b>Spolu dopad</b>	<b>4 328 034</b>	<b>7 868 508</b>	<b>7 116 545</b>	<b>7 428 599</b>	<b>7 509 886</b>

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

Tabuľka 24 Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia (zaradenie k 05/2023)

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	90	74	78
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	33	68	57
<b>spolu liečení pacienti</b>	<b>123</b>	<b>142</b>	<b>135</b>
náklady na Dabrafenib	4 086 600	4 164 966	4 122 736
náklady na Trametinib	3 102 271	3 161 761	3 129 702
<b>Spolu dopad</b>	<b>7 188 871</b>	<b>7 326 727</b>	<b>7 252 439</b>

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
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
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 potenciálne 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 / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

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

Kombinácia DAB+TRA preukázala prínos v ukazovateľoch mortalita aj morbidita, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie kombinácie DAB+TRA. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

#### 7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Klinický odborník sa vyjadril, že hodnotená intervencia predstavuje štandardnú liečbu v adjuvancií pre markerovo-selektovanú populáciu BRAF-mut pacientov v št III a jej neposkytnutie je postup *non-lege artis*.

### **7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)**

Hradenie liečiv DAB+TRA ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Tafinlar a Mekinist sú v súčasnosti hradené zo zdrojov verejného zdravotného poistenia na tzv. výnimky udelené zdravotnými poisťovňami v zmysle § 88 Zákona 363/2011. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v kapitole 6.

Pre chýbajúci vstup pacientov na Slovensku uvádzame vyjadrenie anglickej organizácie British Association of Skin Cancer Specialist Nurses (BASCSN), ktorá nevidí prípadné ohrozenie rovnosti hradím kombinácie liečiv DAB+TRA [39].

## **7.2. Organizačné aspekty**

### **7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023)**

Vzhľadom ku každodennej a perorálnej aplikácii hodnotených liekov predpokladáme, že liečivá budú administrované predovšetkým v domácom prostredí. V tomto zmysle neexistuje dodatočná záťaž pre zdravotníckych pracovníkov.

Pred začatím užívania DAB+TRA sa musí u pacientov validovaným testom potvrdiť prítomnosť mutácie V600 génu BRAF v nádorových bunkách, čo zvyšuje organizačnú záťaž. Liečba je spojená so zlepšením prežívania pacientov, dá sa preto očakávať celkovo vyššia organizačná záťaž pri dlhodobom sledovaní pacientov.

### **7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)**

Podľa návrhov indikačného obmedzenia je liečba hradená u dospelých pacientov na adjuvantnú liečbu melanómu v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii; do rekurencie ochorenia alebo do objavenia nezládnuteľnej toxicity, maximálne však po dobu 12 mesiacov; podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Podľa preskripčného obmedzenia môže liek administrovať klinický onkológ. Klinický odborník potvrdil, že liečivo má predpisovať klinický onkológ v súlade s SPC.

## **7.3. Sociálno-pacientske aspekty**

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

Z dôvodu chýbajúceho vstupu pacientov na Slovensku sa nevieme vyjadriť k skúsenostiam pacientov s hodnotenou intervenciou. Predpokladáme, že očakávania pacientov by boli najmä v oblasti obnovenia životnej vitality, zamedzenia alebo predĺženia času do rekurencie a zlepšení kvality života. Podľa BASCSN by technológia pomohla pacientom so zvýšeným rizikom opätovného výskytu melanómu [39].

### **7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)**

Klinický odborník sa vyjadril, že aktuálne všetci pacienti nemajú štandardne hradenú adjuvantnú liečbu, ktorá je odporúčaná podľa najnovších medzinárodných štandardov a liečba je hradená na výnimky udelené zdravotnými poisťovňami v zmysle § 88 Zákona 363/2011.

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

Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k vplyvu Tafinlaru a Mekinistu na prácu a každodenný život. Z dôvodu prínosu v prežívaní bez relapsu a vzdialených metastáz a trende k zlepšeniu v celkovom prežívaní však očakávame pozitívny vplyv v porovnaní s pozorovaním bez aktívnej liečby, čo je momentálny komparátor.

Časopis Ošetrovateľský obzor vo svojom článku tvrdí, že kvalitu života pacientov s malígnym melanómom ovplyvňuje vedomie možnosti rekurencie a metastázovania akokoľvek dlho od odstránenia primárneho tumoru [40]. Predpokladáme, že odborná aj pacientska verejnosť by očakávala zlepšenie psychického stavu pacienta odrážajúceho sa v pracovnom aj súkromnom živote.

### 7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Vzhľadom na absentujúci vstup pacientov do hodnotenia kombinácie liekov Tafinlar a Mekinist neboli identifikované pre túto otázku žiadne špecifické aspekty. Predpokladáme, že pacienti by mali porozumieť príznakom ochorenia, nežiaducim účinkom lieku, dĺžke a podstate liečby a v čom im dané liečivo zlepší kvalitu života.

### 7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

DAB+TRA sú indikované dospelým pacientom. V pediatrickej populácii nie sú k dispozícii dostatočné údaje o vplyve DAB+TRA. Z dospelých osôb zraniteľné pacientske skupiny predstavujú:

- Ženy vo fertilnom veku, ktoré musia používať účinný spôsob antikoncepcie počas liečby, 2 týždne po ukončení liečby dabrafenibom a 16 týždňov po poslednej dávke trametinibu, keď sa podáva v kombinácii s dabrafenibom.
- Gravidné ženy, u ktorých nie sú k dispozícii údaje o použití dabrafenibu ani trametinibu. Dabrafenib sa nemá podávať tehotným ženám, pokiaľ potenciálny prínos pre matku neprevažuje nad možnými rizikami pre plod a trametinib sa gravidným ženám nemá podávať.
- Dojčiace ženy, pretože nie je známe, že sa liečivá vylučujú do ľudského mlieka.
- Muži vo fertilnom veku, pretože existuje riziko poškodenia spermatogenézy.
- Staršie osoby, pretože údaje o bezpečnosti u pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov sú obmedzené.
- Mongoloidná a negroidná rasa, pretože k dispozícii nie sú dostatočné údaje, aby bolo možné zhodnotiť potenciálny vplyv rasy na farmakokinetiku DAB+TRA a klinické skúsenosti sa obmedzujú na europoidnú rasu.

## 7.4. Právne aspekty

### 7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

### 7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z.. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

### **Autori**

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7):  
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6):  
Autori:

MUDr. Matej Palenčár  
Daniel Kozák, M.Sc.  
Mgr. Jana Blahová, PhD.

### **Podpora**

Interná kontrola: MUDr. Matej Palenčár  
Klinický odborník: 

### **Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

### **Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Blahova J., Palencar M., Kozak D.; Kombinácia liečiv dabrafenib (Tafinlar) a trametinib (Mekinist) na adjuvantnú liečbu melanómu v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 17; 2023; 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 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 odpovedi vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

### **Vyhlásenie**

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. 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](http://www.eunetha.eu)). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [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] Solen.sk: Kozárová A, Minariková E; Malígny melanóm – klinický obraz, diagnostika a liečba; Dermatológia pre prax // SOLEN 14.3; 2020; str. 104-111; <https://www.solen.sk/index.php/casopisy/dermatologia-pre-prax/malignny-melanom-klinicky-obraz-diagnostika-a-liecba>
- [2] UpToDate: Sullivan RJ, Shoushtari AN; The molecular biology of melanoma; 2022; použité v 09/2022; <https://www.uptodate.com/contents/the-molecular-biology-of-melanoma>
- [3] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Tafinlar a jeho prílohy; ID konania 26188; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26188>
- [4] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Mekinist a jeho prílohy; ID konania 26189; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26189>
- [5] NCZI; Národný onkologický register Slovenskej republiky; Odhad incidencie zhubných nádorov (podľa NCZI); použité v 09/2022; [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22M%22\],%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:\[%22SPOLU%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22M%22],%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:[%22SPOLU%22]})
- [6] NCZI; Národný onkologický register Slovenskej republiky; Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2012; 2021; ISBN 978-80-89292-79-0; použité v 09/2022; [https://www.nczisk.sk/Statisticke\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/Onkologia/Vystupy\\_NOR\\_SR/Pages/Incidencia-zhubnych-nadorov.aspx](https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Onkologia/Vystupy_NOR_SR/Pages/Incidencia-zhubnych-nadorov.aspx)
- [7] Ondrušová M, Kyselicová A; Vybrané epidemiologické charakteristiky, manažment liečby a nákladovosť pri pacientoch s metastatickým malígnym melanómom na Slovensku; 2022; použité v 09/22; <https://www.pharmin.sk/sk/publikacie/vybrane-epidemiologicke-charakteristiky-manazment-liecby-a-nakladovost-pri-pacientoch-s-metastatickym-malignym-melanomom-na-slovensku/>
- [8] Francken AB, Accortt NA et al.; Follow-up schedules after treatment for malignant melanoma; British Journal of Surgery 95.11; 2008; str. 1401-1407; <https://academic.oup.com/bjs/article/95/11/1401/6142797>
- [9] Prieskum Novartis; Vybrané aspekty manažmentu liečby a zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s BRAF V600 mutovaným melanómom v III. štádiu po kompletnej resekcii v klinickej praxi na Slovensku. Retrospektívny zber údajov na vybraných pracoviskách realizovaný k 02/2022.
- [10] UpToDate: Liu V, Armstrong AW; Pathologic characteristics of melanoma; 2022; použité v 09/2022; <https://www.uptodate.com/contents/pathologic-characteristics-of-melanoma>
- [11] Gershenwald JE, Scolyer RA, et al.; Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual; CA Cancer J Clin 67,6; 2017; str. 472-492; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29028110/>
- [12] Solen.sk: Hlavatá Z; Adjuvantná liečba v malígnom melanóme; Onkológia (Bratisl.) 5,6; 2010; str. 343-347; <https://www.solen.sk/casopisy/onkologia/adjuvantna-liecba-v-malignom-melanome>
- [13] Keung EZ, Gershenwald JE; The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care; Expert Rev Anticancer Ther 18,8; 2018; str. 775-784; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7652033/>
- [14] UpToDate: Swetter S, Geller AC; Melanoma: Clinical features and diagnosis; 2022; použité v 09/2022; <https://www.uptodate.com/contents/melanoma-clinical-features-and-diagnosis>



<sup>[15]</sup> Krajsová I; Diagnostika melanomu a současná doporučení pro léčbu a sledování; Česko-slovenská dermatologie 93,1; 2018; str. 4–16.

<sup>[16]</sup> Keiholz U, Ascierto PA, et al.; ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee; Special Article 31,11; 2020; str. 1435-1448; [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)39939-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39939-7/fulltext)

<sup>[17]</sup> Michielin O, van Akkooi A, et al.; Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Annals of Oncology 30,12; 2019; str. 1884-1901; [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)32563-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32563-1/fulltext)

<sup>[18]</sup> Michielin O, van Akkooi A, et al.; ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee; Special Article 31,11; 2020; str. 1449-1461; [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)39940-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39940-3/fulltext)

<sup>[19]</sup> Česká onkologická společnost ČLS JEP: Modrá kniha české onkologické společnosti, 28. aktualizace; 2022, ISBN 978-80-86793-53-5, použité v 09/2022; <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/21.pdf>

<sup>[20]</sup> ŠÚKL; Sůhrn charakteristických vlastností lieku Tafinlar; použité v 09/2022; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_sk.pdf)

<sup>[21]</sup> ŠÚKL; Sůhrn charakteristických vlastností lieku Mekinist; použité v 09/2022; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_sk.pdf)

<sup>[22]</sup> EMA; Tafinlar; použité v 09/2022; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tafinlar-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tafinlar-epar-medicine-overview_en.pdf)

<sup>[23]</sup> EMA; Mekinist; použité v 09/2022; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_en.pdf)

<sup>[24]</sup> NICE; Dabrafenib with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 mutation-positive melanoma; 10/2018; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta544/resources/dabrafenib-with-trametinib-for-adjuvant-treatment-of-resected-braf-v600-mutationpositive-melanoma-pdf-82606961406661>

<sup>[25]</sup> SUKL; Tafinlar, použité v 09/2022; <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0194326>

<sup>[26]</sup> SUKL; Mekinist, použité v 09/2022; <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0210077>

<sup>[27]</sup> ClinicalTrials.gov; Dabrafenib With Trametinib in the Adjuvant Treatment of High-risk BRAF V600 Mutation-positive Melanoma (COMBI-AD). (COMBI-AD); použité v 09/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01682083>

<sup>[28]</sup> Long GV, Hauschild A, et al.; Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma; N Engl J Med 377; 2017; str. 1813-1823; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891408/>

<sup>[29]</sup> Dummer R, Brase JC, et al.; Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, *BRAF*<sup>V600</sup>-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial; Lancet Oncol. 21,3; 2020, str. 358-372; [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30062-0/fulltext#sec1](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30062-0/fulltext#sec1)

<sup>[30]</sup> Dummer R, Hauschild A, et al.; Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma; N Engl J Med 383; 2020; str. 1139-1148; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2005493>

<sup>[31]</sup> Hauschild A, Dummer R, et al.; Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected *BRAF* V600-Mutant Stage III Melanoma; J Clin Oncol 36,35; 2018; str. 3441-3449; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6286159/#B6>

<sup>[32]</sup> Schadendorf D, Hauschild A, et al.; Patient-reported outcomes in patients with resected, high-risk melanoma with BRAF<sup>V600E</sup> or BRAF<sup>V600K</sup> mutations treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib (COMBI-AD): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial; Lancet Oncol 20,5; 2019; str. 701-710; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928620/>

<sup>[33]</sup> ClinicalTrials.gov; Study of Dabrafenib+Trametinib in the Adjuvant Treatment of Stage III BRAF V600+ Melanoma After Complete Resection to Evaluate the Impact on Pyrexia Related Outcomes (COMBI-APlus); použité v 09/2022; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03551626>

<sup>[34]</sup> Atkinson V, Robert C, et al.; Improved pyrexia-related outcomes associated with an adapted pyrexia adverse event management algorithm in patients treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib: Primary results of COMBI-APlus; Eur J Cancer 163; 2022; str. 79-87; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35042070/>

<sup>[35]</sup> Salama AK, de Rosa N, et al.; Hazard-rate analysis and patterns of recurrence in early stage melanoma: moving towards a rationally designed surveillance strategy; PLoS One 8(3); 2013; e57665.

<sup>[36]</sup> Grob JJ, Amonkar MM, et al.; Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial; Lancet Oncol. 16(13); 2015; 1389-98.

<sup>[37]</sup> Ara R, Brazier JE; Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice; Value Health 13(5); 2010; p.509-18.

<sup>[38]</sup> Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou; OZNÁMENIE výšky podielu poistencov jednotlivých zdravotných poisťovní na celkovom počte poistencov na základe definitívnych počtov poistencov k 01.01.2022; použité v 12/2022; [https://www.udzs-sk.sk/wp-content/uploads/2022/02/OZNAMENIE\\_podiel-PP\\_web\\_celkovy-pocet.pdf](https://www.udzs-sk.sk/wp-content/uploads/2022/02/OZNAMENIE_podiel-PP_web_celkovy-pocet.pdf)

<sup>[39]</sup> Single Technology Appraisal Dabrafenib in combination with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 positive malignant melanoma [ID1226] Committee Papers: 5. ID1226 Professional organisation submission BASCSN; NICE; 2018; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta544/evidence/committee-papers-pdf-6592499245>

<sup>[40]</sup> Palkechová Z, Matulová Z; Kvalita života pacientov s malígnym melanómom; Ošetrovatelský Obzor 7,4-5; 2010; p. 80-83

## 9. Apendix

### 9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

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

### 9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

#### Vstup klinického odborníka

Kombinácia liečiv dabrafenib (liek Tafinlar) a trametinib (liek Mekinist) na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový je proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu.</li> <li>• Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.</li> <li>• Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> <li>• Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.</li> </ul>	
<b>O vás</b>	
<b>Vaše meno</b>	■
<b>Názov organizácie</b>	■
<b>Pracovná pozícia</b>	■
<b>Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b>	
1. <b>Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</b>	1. OS, DFS

<p>2. <b>Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</b></p> <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?</p>	<p>2. HR&lt;0,7</p> <p>3. áno</p>
<p><b>A0023</b></p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<p>1. do 100 pac.</p> <p>2. ide o výlučne BRAF-mut pacientov</p>
<p><b>A0001</b> Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>BRAF-mutované glioblastómy, Ca štítnej žľazy, pľúc, BRAF-mutované nádory na základe NGS (next-generation sequencing)</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b> Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné ŠDTP?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba?</p>	<p>1. Cestou samovyšetrenia kože pacientom, alebo iným lekárom, odoslaní k špecialistovi – dermatovenerológ. Tento vysloví podozrenie na MM – odosiela na chirurgiu (všeobecnú, alebo plastickú) – ak ide o kožný melanóm (sú aj slizničné, uveálne melanómy – tam cesta pacienta zahŕňa iných odborníkov)</p> <p>2. Chirurgické odstránenie + vyšetrenie sentinelových uzlín, +/- disekcia uzlinovej oblasti, radikalizácia lôžka operácie</p> <p>3. Nie, používame európske – ESMO a americké - NCCN</p> <p>4. V štádiu III ide o observáciu, alebo liečbu nekategorizovaným liekom pembrolizumab (Keytruda) – poisťovne neschvaľujú na túto indikáciu, pritom je doporučený štandardnými postupmi s ESMO MCBS skóre A.</p>
<p><b>B0004</b> Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Klinický onkológ, ambulatná liečba, (tabletky), cez verejné lekárne</p>
<p><b>Etické a organizačné aspekty</b></p>	
<p><b>H0201</b> Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Liek nieje kategorizovaný, schvaľovaný doteraz na výnimky ZP Inak ide o ambulatnú liečbu tbl.</p>
<p><b>F0007</b> Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?</p>	<p>Áno, ide o štandardnú liečbu v adjuvancii pre markerovo-selektovanú populáciu BRAF-mut pacientov v št III. Neposkytnutie liečby je non-lege artis. BRAF mut pacienti sú v mladom, produktívnom veku.</p>
<p><b>G0009</b> Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Klinický onkológ Podľa SPC</p>

Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysoké ESMO MCBS skóre v adjuvancií (A) na základe registračnej štúdie COMBI-AD (NEJM 2017, 2020)</li> <li>• Je EMA/FDA schválený aj iný liek – pembrolizumab – na adjuvantnú liečbu MM (neselektovaného podľa BRAF mutácie, štádia IIB, IIC, III), ale v SR nekategorizovaný -t.j. nedostupný</li> <li>•</li> </ul>
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cielená liečba pre úzku populáciu s resekovaným malígnym melanómom</li> <li>• Liek prináša benefit v predĺžení času do rekurencie, a trend k zlepšeniu celkového prežívania</li> <li>•</li> <li>•</li> <li>•</li> </ul>	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

### 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. V hodnotení sme využili vstup anglickej organizácie British Association of Skin Cancer Specialist Nurses (BASCSN), spracovaný v hodnotení NICE [39].

### 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 DAB+TRA v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 výziev a 1 e-mailovej komunikácie týkajúcej sa online stretnutia k Výzve číslo 1, ktoré sa neuskutočnilo. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

### Výzva číslo 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 11.10.2022	Dátum odpovede: 09.11.2022	
Doplniť údaje o celkovom prežívaní z 5-ročnej analýzy (s mediánom sledovania 60 mesiacov).	DR vysvetlil, že z dôvodu nedosiahnutia preddefinovaného počtu udalostí potrebných na ukončenie analýzy mortality, nie je možné doplniť tieto údaje.	Odpoveď akceptujeme.
Aktualizovať farmako-ekonomický model o Kaplan-Meierove (K-M) krivky celkového prežívania s aplikáciou výsledkov z 5-ročnej analýzy a použiť ich pre parametrizáciu.	DR vysvetlil, že výpočty v globálnom modeli predloženom dňa 28.05.2022 boli založené na počte udalostí RFS z 3-ročnej analýzy. Preto po výzve z dňa 11.10.2022 aktualizoval vo farmako-ekonomickom modeli údaje o prežívaní RFS z 5-ročnej analýzy.	Odpoveď akceptujeme.
Doplniť údaje o bezpečnosti liekov z 5-ročnej analýzy a použiť ich vo farmakoekonomickom modeli.	DR vysvetlil, že bezpečnosť liekov sa sledovala počas 12 mesiacov užívania lieku a do 30 dní od poslednej podanej liečby, pričom v nasledujúcich rokoch nebola sledovaná, preto nie je možné doplniť tieto údaje.	Odpoveď akceptujeme.

*Poznámka: V dňoch 25.-28.10.2022 prebehla e-mailová komunikácia medzi NIHO a DR. Predmetom komunikácie bolo online stretnutie oboch strán za účelom objasnenia žiadostí vo Výzve číslo 1 – doplnenie údajov o celkovom prežívaní z 5-ročnej analýzy a aktualizácii farmako-ekonomického modelu. Po vzájomnej dohode bola komunikácia obmedzená na e-mailovú, pričom došlo k objasneniu žiadostí a z toho dôvodu dodatočné online stretnutie nebolo potrebné.*

### Výzva číslo 2

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 29.11.2022	Dátum odpovede: 20.12.2022	
Doplniť do farmako-ekonomického modelu pacientov, ktorí môžu v štádiu LR absolvovať opakovanú adjuvantnú terapiu kombináciou liečiv DAB+TRA.	DR do modelu doplnil pacientov, ktorí môžu v štádiu LR absolvovať opakovanú adjuvantnú terapiu kombináciou liečiv DAB+TRA.	Odpoveď akceptujeme s úpravami, viď časť 5.2.6.
Doplniť do farmako-ekonomického modelu liečbu intervenciou aj v 9.-12. mesiaci.	DR vysvetlil, že náklady sú projektované na túto dĺžku. V odpovedi objasnil nastavenie modelu potvrdzujúce toto tvrdenie.	Odpoveď akceptujeme.
Objasniť, ako DR počítal v modeli pravdepodobnosť predčasného ukončenia liečby.	DR predložil požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme.
Zrýchliť procesy výpočtov vo farmako-ekonomickom modeli	DR nepredložil model so zrýchlenými procesmi, čo zdôvodnil nedostatočnou kapacitou DR preprogramovať model.	Odpoveď akceptujeme.