

Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v monoterapii na adjuvantnú liečbu malígneho melanómu.

Hodnotenie zdravotníckej technológie

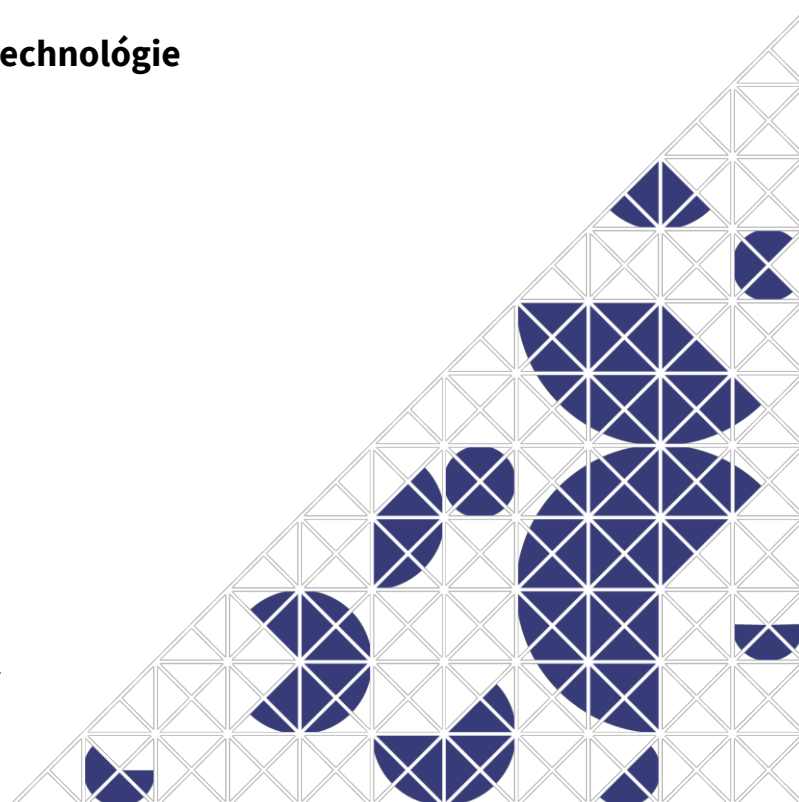
Číslo žiadosti:
27207

ATC skupina:
L01FF02 (L01XC18)

ŠÚKL kód:
0975C

Publikované dňa:
05.05.2023

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: 34/2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	13
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie.....	13
3. Úvod.....	15
3.1. Zdravotný problém a klinická prax.....	15
3.2. Opis a vlastnosti technológie.....	19
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	22
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu.....	22
4.2. Klinická účinnosť.....	23
4.3. Bezpečnosť.....	26
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	30
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)	47
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti.....	50
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet.....	51
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	51
6.2. Základný scenár predložený DR	51
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	53
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty.....	55
7.1. Etická analýza.....	55
7.2. Organizačné aspekty.....	56
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	56
7.4. Právne aspekty.....	57
8. Zdroje.....	59
9. Apendix	61
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	61
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	64
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	64
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	64
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	64
9.6. Validita klinických štúdií	65

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá - pembrolizumab v monoterapii na adjuvantnú liečbu melanómu u dospelých v štádiách IIB, IIC a III, ktorí podstúpili úplnú resekciu	10
Tabuľka 2: ABCDE pravidlo.....	16
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	23
Tabuľka 4: Časy dátových analýz	25
Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-716 v ukazovateli morbidity - RFS.	25
Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-054 v ukazovateli morbidity - RFS.	26
Tabuľka 7: Výsledky klinických štúdií KEYNOTE-054 a KEYNOTE-054 v ukazovateli morbidity - DMFS.....	26
Tabuľka 8: Vybrané extrapolácie.....	37

Tabuľka 9: Prehľad MSE pre RFS a DMFS podľa ramena v modeli KN-054. Uvádzame 10 najlepšie rankujúcich modelov.....	37
Tabuľka 10: Prehľad MSE pre RFS a DMFS podľa ramena v modeli KN-716. Uvádzame 9 alternatívnych modelov navrhovaných DR.....	37
Tabuľka 11: Exponenciálne miery prechodu zo stavu LR.....	42
Tabuľka 12: Exponenciálna miera prechodu zo stavu DM	43
Tabuľka 13: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli	44
Tabuľka 14: Podiel liečob v 1. línii.....	45
Tabuľka 15: Podiel liečob v 2. línii.....	46
Tabuľka 16: Výsledky základného scenára predloženého DR (vážený priemer medzi modelmi)	48
Tabuľka 17: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO (vážený priemer medzi modelmi)	49
Tabuľka 18: Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty	49
Tabuľka 19: Výpočet populácie pacientov v štádiách IIB a IIC vhodných na adjuvantnú liečbu liekom Keytruda podľa DR.....	52
Tabuľka 20: Výpočet populácie pacientov v štádiu III vhodných na adjuvantnú liečbu liekom Keytruda podľa DR	52
Tabuľka 21: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR (pri zaradení do ZKL od 09/2023)	53
Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky (pri zaradení do ZKL od 09/2023)... ..	53
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia (pri zaradení do ZKL od 09/2023)	53
Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO (pri zaradení do ZKL od 09/2023)	54
Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO (pri zaradení do ZKL od 09/2023)	54
Tabuľka 26: NMA Checklist validity	65

Obrázky

Obrázok 1: Štádiá kožného melanómu.....	15
Obrázok 2: Nežiaduce účinky v klinickej štúdii KEYNOTE-716	28
Obrázok 3: Nežiaduce účinky v klinickej štúdii KEYNOTE-054	29
Obrázok 4: Schéma farmakoekonomického modelu	34
Obrázok 5: Odhadované OS podľa ramien a modelov v DR nastavení. Pre KN-716 je v modeli nastavený počiatočný vek pacientov na 54 rokov (rovnaký ako v štúdii KN-054).....	36
Obrázok 6: Extrapolácie pre RFS pre KN-054 model (výber 10 najlepších).....	38
Obrázok 7: Extrapolácie pre DMFS pre KN-054 model (výber 10 najlepších).....	39
Obrázok 8: Extrapolácie pre RFS pre KN-716 model	39
Obrázok 9: Extrapolácie pre DMFS pre KN-716 model	40
Obrázok 10: Externá validácia RFS pre KN-716 model	40
Obrázok 11: Externá validácia DMFS pre KN-716 model	41
Obrázok 12: Externá validácia OS pre KN-716 model.....	41
Obrázok 13: Externá validácia OS pre KN-054 model.....	42
Obrázok 14: KM dáta zotrvania na liečbe pre KN-054 mode (čiarkovaná čiara je zotrvanie na liečbe, ktoré sa v modeli už nepoužíva, nakoľko ide o pacientov s posunutím liečby)l	44
Obrázok 15: KM dáta zotrvania na liečbe pre KN-716 model (čiarkovaná čiara je zotrvanie na liečbe, ktoré sa v modeli už nepoužíva, nakoľko ide o pacientov s posunutím liečby)l	45

Použitie skratky

AE	Adverse Events - nežiaduce reakcie
AIC	Akaike Information Criterium – Akaikeho informačné kritérium
AJCC	American joint committee on cancer - Americký spoločný výbor pre rakovinu
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase – kináza anaplastického lymfómu
BIC	Bayesian Information Criterium – Bayesovské informačné kritérium
BSA	Body Surface Area - povrch tela pacienta

CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CI	Confidence interval – interval spoľahlivosti
CPS	Combined Proportion Score – kombinované pozitívne skóre
CRC	Colorectal Cancer – kolorektálny karcinóm
DM	Distant metastasis - vzdialené metastázy
DMFS	Distant Metastasis Free Survival - prežívanie bez vzdialených metastáz
DR	Držiteľ registrácie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group – Východná kooperatívna onkologická skupina
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor – receptor epidermálneho rastového faktora
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
ERG	Evidence Review Group – skupina hľadajúca dôkazy
ESMO	European Society for Medical Oncology – Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
EUnetHTA	European Net of HTA Agencies – Európska sieť HTA agentúr
EXP	Exponenciálna funkcia
GENG	Generalizovaná gamma funkcia
GOMP	Gompertzova funkcia
HIV	Human Immunodeficiency Virus - vírus ľudskej imunodeficiencie
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma – rakovina hlavy a krku zo skvamóznych buniek
HR	Hazard Ratio – pomer hazardov
HRQoL	Health Related Quality of Life - kvalita života v súvislosti so zdravím
HTA	Health Technology Assessment – hodnotenie zdravotníckych technológií
ICUR	Incremental Cost-Utility Ratio – pomer prírastkových nákladov a prínosov
ITT	Intention To Treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
KM	Kaplan-Meier
KN-054	klinická štúdia Keynote 054
KN-716	klinická štúdia Keynote 716
KO	klinický odborník
LLOG	Loglogistická funkcia
LNORM	Lognormálna funkcia
LR	Local Recurrence - lokálna rekurencia
MeSH	Medical Subject Heading – nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb 10. revízia
MSE	Mean Squared Error - metóda priemerných odchýlok
NCCN	National Comprehensive Cancer Network – Národná (americká) sieť združujúca najdôležitejšie onkologické pracoviská
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	National Institute for Health and Care Excellence - Národný inštitút pre excelenciu v zdravotníctve
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	Network Meta Analysis – sieťová metaanalýza
NSCLC	Non-Small Cell Lung Carcinoma – nemalobunkový karcinóm pľúc
ONK	Onkológ
OS	Overall Survival - celkové prežívanie
p. b.	percentuálne body
PD-1	Receptor programovej bunkovej smrti 1

PD-L1	Ligand receptoru programovej bunkovej smrti 1
PD-L2	Ligand receptoru programovej bunkovej smrti 2
PEM	pembrolizumab
PICO	Population Intervention Control Outcomes – populácia, intervencia, komparátor, výsledky
PLA	placebo, pozorovanie bez aktívnej liečby
QALY	Quality-Adjusted Life Year – Rok života v štandardizovanej kvalite
RCC	Renal Cell Carcinoma – karcinóm renálnych buniek
RCT	Randomized Clinical Trial - randomizovaná klinická štúdia
RECIST	The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – kritéria hodnotenia odpovede solídnych nádorov
RFS	Recurrence Free Survival - prežívanie bez rekurencie
SOS	Slovenská onkologická spoločnosť
SPC	Summary of Product Characteristic – súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer – trojnásobne negatívny karcinóm prsníka
TNM	primary Tumour, Nodal, distant Metastasis - klasifikácia zhubných nádorov podľa veľkosti a charakteru primárneho nádoru, postihnutia regionálnych lymfatických uzlín a prítomnosti metastáz
TPS	Tumor Proportion Score - nádorové proporčné skóre
VAS	Analogue Visual Scale - analógová vizuálna škála
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WEIB	Weibullova funkcia
ZKL	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 rozšírenie indikácie lieku Keytruda** na adjuvantnú liečbu malígneho melanómu. Navrhovaná neverejná výška úhrady ■■■ € za balenie spĺňa kritériá nákladovej efektívnosti podľa §7 ods. 2 zákona 363/2011 Z.z.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti v klinickej praxi nebudú splnené. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ % z požadovanej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur. Neistota vyplýva najmä z dôvodu odhadu prínosu na základe nezrelých dát z klinickej štúdie, nemodelovania pomocou celkového prežívania (OS) dát zo štúdie, či modelovania dát na základe zjednodušených predpokladov.

- **Odporúčame zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:**
 - „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0-1.“

Odôvodnenie

- **Malígný melanóm patrí medzi najagresívnejšie nádorové ochorenia s relatívne rýchlym šírením lymfatickou a krvnou cestou do vzdialených orgánov.** Aj keď nepatrí na Slovensku medzi zhubné nádory s najvyššou incidenciou, pozorujeme strojnásobenie jeho výskytu za posledných 30 rokov. Závažnosť ochorenia spočíva aj v relatívne vysokej úmrtnosti, najmä v prípade, ak je zachytený v neskorších štádiách ochorenia.

Klinický odborník a Slovenská onkologická spoločnosť by privítali kategorizáciu pembrolizumabu (PEM) v indikácii adjuvantnej liečby malígneho melanómu. Poukazujú na nenaplnenú medicínsku potrebu na Slovensku, nakoľko v tejto indikácii zatiaľ nie je hradené alternatívne liečivo a pacienti sú len na pozorovaní bez aktívnej liečby. V čase zverejnenia hodnotenia prebieha kategorizačný proces kombinácie liečiv dabrafenib a trametinib. V prípade ich zaradenia do zoznamu kategorizovaných liekov bude pre časť pacientov (pozitívnych na BRAF mutáciu v III. štádiu ochorenia) prístupný alternatívny liek.

- **Monoterapia PEM oproti placebo a pozorovaniu bez aktívnej liečby (PLA) preukázala v klinických štúdiách KEYNOTE-716 a KEYNOTE-054 štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy v ukazovateľoch prežívania bez rekurencie (RFS) a prežívania bez vzdialených metastáz (DMFS). Prínos v ukazovateli OS nebol štatisticky analyzovaný. Kvalita života nebola štatisticky významne, alebo klinicky relevantne zmenená. Bezpečnostný profil PEM je horší od pozorovania bez aktívnej liečby.**
 - **Pre ukazovateľ OS sa ešte neuskutočnili štatistické analýzy.** NICE uzavrel, že prínos v RFS a DMFS sa pravdepodobne odzrkadlí na prínose v OS, ale na základe nezrelosti dát je tento záver neistý. Nezrelosť dát v tomto čase pri adjuvantnej liečbe je očakávateľná.
 - **Monoterapia PEM oproti PLA preukázala štatisticky významné zlepšenie v RFS a DMFS.** Pre populáciu pacientov v štádiách IIB a IIC zo štúdie KEYNOTE-716 bola 2-ročná miera RFS z najnovšej dátovej analýzy (medián sledovania 27,4 mesiacov) 81 % v ramene PEM a 73 % v ramene PLA, HR = 0,64 (0,50 – 0,84; p < 0,001). 2-ročná miera DMFS bola 88 % pre rameno PEM a 82 % pre rameno PLA, HR = 0,64 (0,47 – 0,88; p = 0,0029).
Pre populáciu pacientov v III. štádiu zo štúdie KEYNOTE-054 bola 5-ročná miera RFS z najnovšej dátovej analýzy (medián sledovania 58,8 mesiacov) 55 % v ramene PEM a 38 % v ramene PLA, HR = 0,61 (0,51 – 0,72; p < 0,001). 5-ročná miera DMFS bola 61 % v ramene PEM a 45 % v ramene PLA, HR = 0,62 (0,52 – 0,75; p < 0,001).
 - **Nebol nájdený štatisticky významný a klinicky relevantný rozdiel medzi kvalitou života pacientov liečených PEM oproti pacientom dostávajúcich PLA.**
 - **Liečba PEM zvyšovala mieru nežiaducich reakcií oproti PLA.** Výskyt nežiaducich reakcií stupňa 3 a viac bol 10 – 14,7 % v ramene PEM a 1 – 3,4 % v ramene PLA. Výskyt imunitne

podmienенých nežiadúcich reakcií bol 37,3 – 38 % v ramene PEM a 9 % v ramene PLA. Pri výskyte nežiadúcich reakcií sa odporúča liečba ukončiť, alebo oddialiť.

- NIHO navrhuje **zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia** o celkový zdravotný stav pacientov, nakoľko klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Keytruda sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-1, nakoľko v štúdiách KEYNOTE-716 a KEYNOTE-054 boli obsiahnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-1.
- **V NIHO nastavení liečivo PEM pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol PEM voči PLA ICUR vo výške ■■■ eur / QALY, pričom prahová hodnota bola 54,3-tisíc eur / QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia PEM dosahuje vážený priemer ICUR voči PLA vo výške 35,1-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / QALY. PEM dosahuje klinický prínos voči komparátoru PLA + ■■■ QALY. Keytruda pri požadovanej výške úhrady spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti v klinickej praxi nebudú splnené. Neistota vyplýva najmä z odhadu prínosu na základe nezrelých dát z klinickej štúdie, nemodelovania pomocou OS dát zo štúdie, či modelovania dát na základe viacerých zjednodušených predpokladov. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu aspoň ■■■ % z požadovanej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur.

- **V adjuvantnej liečbe melanómu odhadujeme v tretí rok od kategorizácie sumárnu úhradu VZP za PEM vo výške ■■■-mil. eur,** čo je zároveň hrubým aj čistým dopadom. Uvedená suma sa týka požadovanej úhrady vo výške ■■■ eur za balenie. Pri NIHO odporúčanej ■■■ % zľave z požadovanej úhrady (z dôvodu neistoty pri nákladovej efektívnosti) odhadujeme sumárny dopad na VZP za PEM v tretí rok vo výške ■■■-mil. eur.
Odhad dopadu na rozpočet je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja počtu pacientov vhodných na liečbu.

Poznámka

- 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	30.11.2022 (deň podania žiadosti na portál kategorizácie)
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	01.12.2022
Zverejnenie projektového protokolu	19.07.2023
Prerušenie konania č. 1	22.03.2023 - 19.04.2022 (21.03.2022 bola zverejnená výzva č. 1, 19.04.2022 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	05.05.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	127 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť pembrolizumabu v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa pembrolizumab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva pembrolizumab?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá - pembrolizumab v monoterapii na adjuvantnú liečbu melanómu u dospelých v štádiách IIB, IIC a III, ktorí podstúpili úplnú resekciu

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienti s malígnym melanómom • MKCH-10¹: C43 • MeSH²: melanoma <p>Populácia podľa EMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adjuvantná liečba dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s melanómom v štádiách IIB, IIC alebo III, ktorí podstúpili úplnú resekciu. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia: Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na adjuvantnú liečbu melanómu u dospelých v štádiách IIB, IIC alebo III, ktorí podstúpili úplnú resekciu. Liečba sa má podávať až do rekurencie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo maximálne po dobu 12 mesiacov. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).
Intervencia (z angl. Intervention)	<p>Pembrolizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1), ktorý je negatívnym regulátorom aktivity T-buniek imunitného systému. Ligandy receptoru (PD-L1, PD-L2) môžu byť exprimované aj nádorovými bunkami. Pembrolizumab má blokovať interakciu receptorov s ligandami, čím má zosilňovať T-bunkové odpovede vrátane protinádorových odpovedí. • Odporúčaná dávka je buď 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút. DR predpokladá dávku 200 mg každé 3 týždne. <p>MeSH: pembrolizumab</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Pozorovanie pacienta bez aktívnej liečby • V klinickej praxi na Slovensku zatiaľ nie je kategorizované žiadne liečivo na adjuvantnú liečbu melanómu v štádiách IIB, IIC a III. <p>MeSH: standard of care</p>
Ukazovatele	

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

² Medical Subject Headings; nadpisy medicínskych pojmov; slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach

(z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival) – celkové prežívanie <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • RFS (z angl. recurrence-free survival) – prežívanie do rekurencie • DMFS (z angl. distant metastases-free survival) – prežívanie bez vzdialených metastáz <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazníky EORTC QLQ-C30³ a EQ-5D-5L
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events) • Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events). <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2. <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<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>

³ EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire). Dotazník má 30 otázok.

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 ESMO⁴, odporúčania UpToDate a NCCN⁵.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinického odborníka (KO) a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶, CADTH⁷).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁸).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

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

⁴ European Society for Medical Oncology

⁵ National Comprehensive Cancer Network

⁶ National Institute for Health and Care Excellence

⁷ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

⁸ Státní Ústav pro Kontrolu Léčiv

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 klásať zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 24.3.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE, CADTH a SÚKL.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 24.3.2023 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 (IP) a kontrolované tromi ďalšími (LŠ, DK a MP).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie a nepriameho porovnania bolo prebrané z hodnotenia CADTH.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 24.03.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (24.3.2023) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti (SOS) a hlavného odborníka MZ pre klinickú onkológiu.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 24.3.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 3 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, Občianske združenie pacientov s dermatologickými malignitami). Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia. Pacientske vstupy sme doplnili o verejné vstupy britských organizácií Melanoma Focus a Melanoma UK z NICE hodnotení TA837 a TA766.

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 privysoká. 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?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE, zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

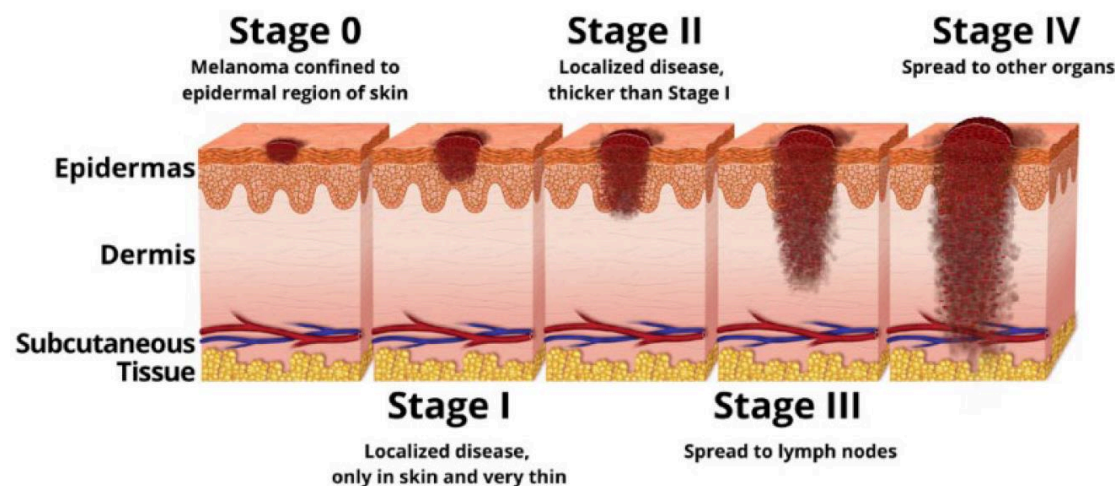
Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002) [1, 2]

Malígny melanóm je nádorové ochorenie melanocytov – buniek kože obsahujúcich pigment a produkujúcich melanín. Tieto bunky sa nachádzajú medzi vonkajšou vrstvou kože a vrstvou pod ňou (medzi epidermis a dermis). Tvorí približne 4% malígnych nádorov, schopných metastázovať do pľúc, mozgu a srdca. Podľa TNM klasifikácie sa štádiá melanómu kategorizujú ako: lokálne ochorenie (štádium I – II), ochorenie s nádorovou infiltráciou uzlín (štádium III) a metastatické ochorenie (štádium IV) (Obrázok 1).

Obrázok 1: Štádiá kožného melanómu



Zdroj: [1]

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1, 2]

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.

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, H0200) [2, 3, 4]

Malígný melanóm patrí 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 stonásobne 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 2).

Tabuľka 2: ABCDE pravidlo

Pravidlo Znak	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: [4]

Symptómy ochorenia sa odvíjajú od štádia. Podľa amerického spoločného výboru pre rakovinu (z angl. American joint committee on cancer, 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 nádorovou infiltráciou uzlín (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,
- metastatické ochorenie (štádium IV).

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [4]

Diagnóza začína anamnézou so zameraním sa na výskyt melanómu a početných pigmentových név 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 név a prítomnosť atypických melanocytových név.

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.

KO diagnostiku pacienta zhrňuje ako návšteva dermatovenerológa, následne chirurgická extirpácia a konzultácia s onkológom.

Liečba pacienta (A0025)

Liečba melanómu závisí od štádia, pričom zahŕňa základnú liečbu primárneho melanómu v dobe stanovenia diagnózy, adjuvantnú liečbu po resekcii v prípadoch vysoko rizikových nádorov a aj terapiu metastázujúceho melanómu. Adjuvantná liečba malígneho melanómu je indikovaná v III. štádiu ochorenia po kompletnej resekcii a pre vysokorizikové štádia lokálneho melanómu (IIB, IIC). Odporúčaná je z dôvodu, že u pokročilých, alebo vysokorizikových 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 [5].

Medzinárodné odporúčania

Adjuvantná liečba

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 patrí nivolumab, pembrolizumab a pre melanómy s pozitívnou BRAF mutáciou aj kombinácia dabrafenib a trametinib. Všetky tri možnosti získali v hodnotení klinického prínosu skóre A (najvyššie skóre). Nivolumab, pembrolizumab aj kombinácia dabrafenib a trametinib majú EMA registráciu, v hodnotenej indikácii nie sú na Slovensku kategorizované [5, 6]. Dabrafenib a trametinib sú aktuálne v procese kategorizácie [ID konania: 26188 a 26189].

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.

Otázku, akú liečbu navrhnúť 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 štádia, 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 sentinelovou lymfatickou uzlinou (tzn. s obsahom buniek melanómu). Štúdie vyžadovali, aby mali pacienti s pozitívnou sentinelovou 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 [6].

Štúdie KEYNOTE-054 (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 [6].

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.

ESMO nemá v odporúčaní adjuvantnú liečbu pre štádia IIB a IIC a pre nádory bez infiltrovanej sentinelovej lymfatickej uzliny odporúča pozorovanie bez aktívnej liečby do prvej rekurencie.

NCCN⁹ smernice naposledy aktualizované v marci 2023 odporúčajú adjuvantnú liečbu pre všetky resekované tumory štádia II – IV. Ako systematická adjuvantná liečba sa pre štádia IIB – IV odporúča pembrolizumab, pre štádia III – IV nivolumab a pre BRAF pozitívne tumory v štádiách III - IV kombinácia dabrafenib a trametinib [7].

Modrá kniha Českej onkologickej spoločnosti 2022 v adjuvantnej liečbe pacientov v III. štádiu melanómu odporúča ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab a dabrafenib + trametinib (pre pacientov s pozitívnou BRAF mutáciou). V štádiách IIB a IIC odporúča pembrolizumab. Pre štádium IIIA sa adjuvantná liečba odporúča iba pre veľkosť napadnutej uzliny nad 1 mm a viac [8].

Podľa odporúčaní UpToDate je adjuvantná liečba pembrolizumabom, alebo nivolumabom indikovaná pre štádia IIB, IIC aj III. Pre štádium IIIA nie je adjuvantná liečba odporúčaná, ak je tumor príliš malý (primárny tumor menší, alebo rovný 2 mm, lymfatické metastázy menšie ako 1 mm a zároveň bez prítomnosti vredov) [9].

Systematická liečba v 1. a vyššej línii

Odporúčaná systémová liečba používaná v následných liečbach nevyliciteľného malígneho melanómu podľa ESMO odporúčaní z roku 2019 zahŕňa: liečba pomocou PD-L1 blokátorov (pembrolizumab, nivolumab), PD-L1 blokátor s CTLA-4 blokátorom (nivolumab + ipilimumab) a pre pacientov s pozitívnou BRAF mutáciou BRAF inhibítory (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) v kombinácii s MEK inhibítormi (cobimetinib, trametinib, binimetinib). Odporúčania pre 3. a vyššiu líniu už nie sú založené na klinických dôkazoch, pacienti sa odporúča zväčšiť účasť v klinickej štúdii [5]. KO uvádza ešte navyše chemoterapiu (napríklad dakarbazín).

Liečba lokoregionálnej rekurencie

Prítomnosť lokoregionálnej rekurencie je pri veľa pacientoch ukazovateľ rozšíreného ochorenia so zlou prognózou [10]. Podľa UpToDate odporúčaní, po resekcii lokálnej rekurencie sa môže indikovať adjuvantná liečba s prístupom ako pri III štádiu ochorenia opísaným vyššie.

Klinická prax na Slovensku

V klinickej praxi na Slovensku zatiaľ nie je kategorizované žiadne liečivo na adjuvantnú liečbu v IIB, IIC, alebo III. štádia melanómu po kompletnej resekcii. KO uvádza, že bežné postupy na SK sú v súlade s ESMO a NCCN.

⁹ National Comprehensive Cancer Network

3.2. Opis a vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie (B0001)

Pembrolizumab [11]

Pembrolizumab (PEM) je humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1) (IgG4/izotyp kapa so stabilizujúcou úpravou sekvencie v Fc regióne). Receptor PD-1 je negatívnym regulátorom aktivity T-buniek imunitného systému. Ligandy PD-L1 a PD-L2 sú exprimované antigén prezentujúcimi bunkami a môžu byť exprimované nádorovými bunkami alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru. PEM má po naviazaní sa na receptor PD-1 blokovat' jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2, čím má zosilňovať T-bunkové odpovede, vrátane protinádorových odpovedí. Odporúčaná dávka PEM je 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút.

DR predpokladá pre PEM v monoterapii dávku 200 mg raz za tri týždne [1], maximálne 24 mesiacov.

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [12]

Liek Keytruda bol prvýkrát registrovaný v EMA v 07/2015 pod číslom EMEA/H/C/003820 a postupne mu bola rozšírená indikácia na viacero druhov rakoviny najmä u dospelých v monoterapii alebo ako adjuvantná liečba.

Liek Keytruda nemá v EMA orphan dezignáciu.

Predmetom tohto hodnotenia je použitie lieku Keytruda v indikácii melanómu u dospelých v štádiách IIB, IIC a III v adjuvantnej liečbe, ktoré bolo v EMA schválené v 02/2019 pre štádium III a 06/2022 pre štádiá IIB a IIC.

Plné znenie schválených indikácií je dostupné z [11], nižšie uvádzame skrátený sumár, ak nie je uvedené inak, liečba je indikovaná pre dospelých pacientov:

- Melanóm u dospelých a dospievajúcich vo veku ≥ 12 rokov
 - pokročilý, neresekovateľný alebo metastatický melanóm
 - v štádiách IIB, IIC alebo III po úplnej resekcii
- Nematobunkový karcinóm pľúc (NSCLC z angl. non-small cell lung carcinoma)
 - v 1. línii metastatického NSCLC s expresiou PD-L1 s TPS ≥ 50 %, bez pozitivity mutácii EGFR alebo ALK
 - v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu v 1. línii metastatického neskvamózneho NSCLC, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK
 - v kombinácii s karboplatinou a buď paklitaxelom alebo nab-paklitaxelom v 1. línii metastatického skvamózneho NSCLC
 - lokálne pokročilý alebo metastatický NSCLC s expresiou PD-L1, s TPS ≥ 1 %, po minimálne jednom predchádzajúcom chemoterapeutickom režime
- Klasický Hodgkinov lymfóm (cHL z ang. classic Hodgkin lymphoma) u dospelých a deti vo veku ≥ 3 rokov
 - relabujúci alebo refraktérny cHL po zlyhaní autológnej transplantácie kmeňových buniek (ASCT) alebo po minimálne dvoch predchádzajúcich terapiách v prípade, že ASCT nie je liečebnou možnosťou
- Uretoliálny karcinóm
 - lokálne pokročilý alebo metastatický po liečbe chemoterapiou obsahujúcou platínu

- lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm s expresiou PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 10 , ak liečba chemoterapiou obsahujúca cisplatinu nie je vhodná
- Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku
 - v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platinu a 5-fluóruracil v 1. línii metastatického alebo neresekovateľného rekurentného HNSCC s pozitivitou PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 1
 - rekurentný alebo metastatický HNSCC s pozitivitou PD-L1 s hodnotou TPS ≥ 50 % po progresii počas alebo po liečbe chemoterapiou obsahujúcou platinu
- Karcinóm z renálnych buniek (RCC z angl. renal cell carcinoma)
 - v kombinácii s axitinibom v 1. línii pokročilého RCC
 - v kombinácii s lenvatinibom v 1. línii pokročilého RCC
 - v monoterapii RCC so zvýšeným rizikom rekurencie po nefrektómii alebo po nefrektómii a resekcii metastatických lézií
- Karcinómy s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H z angl. microsatellite instability-high) alebo deficitom opravy chybné spárovaných báz (dMMR z angl. mismatch repair deficient) – kolorektálny karcinóm (CRC z angl. colorectal cancer) a iné karcinómy
 - v monoterapii v prvej línii metastatického CRC
 - neresekovateľný alebo metastatický CRC po predchádzajúcej kombinovanej liečbe na báze fluórpyrimidínu
 - pokročilý alebo rekurentný endometriálny karcinóm po progresii v priebehu alebo po predchádzajúcej liečbe terapiou obsahujúcou platinu u pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na kuratívny chirurgický zákrok alebo ožarovanie
 - neresekovateľný alebo metastatický karcinóm žalúdka, tenkého čreva alebo biliárneho traktu po progresii v priebehu alebo po minimálne jednej predchádzajúcej liečbe
- Karcinóm ezofágu
 - v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a fluórpyrimidínu v 1. línii lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického karcinómu ezofágu alebo adenokarcinómu gastroezofágového prechodu negatívneho na HER-2, s expresiou PD-L1 s CPS ≥ 10
- Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka (TNBC z angl. triple-negative breast cancer)
 - v kombinácii s chemoterapiou a následne s pokračovaním v monoterapii po chirurgickom zákroku lokálne pokročilého TNBC alebo TNBC v skorom štádiu s vysokým rizikom rekurencie
 - v kombinácii s chemoterapiou na lokálne rekurentný neresekovateľný alebo metastatický TNBC s expresiou PD-L1 s CPS ≥ 10 , ak neboli pacienti v minulosti liečení chemoterapiou pre metastatické ochorenie
- Endometriálny karcinóm
 - v kombinácii s lenvatinibom na pokročilý alebo rekurentný karcinóm po progresii v priebehu alebo po predchádzajúcej liečbe obsahujúcej platinu u pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na kuratívny chirurgický zákrok alebo ožarovanie
- Cervikálny karcinóm
 - v kombinácii s chemoterapiou a bevacizumabom alebo bez neho na perzistentný, rekurentný alebo metastatický karcinóm s expresiou PD-L1 s CPS ≥ 1 .

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [1]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii na adjuvantnú liečbu melanómu u dospelých v štádiách IIB, IIC alebo III, ktorí podstúpili úplnú resekciu. Liečba sa má podávať až do rekurencie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo maximálne po dobu 12 mesiacov.

- Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
- Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).

Žiadané indikačné obmedzenie je užšie ako uvedené v registrácii EMA. DR žiada iba o indikáciu pre dospelých pacientov, zatiaľ čo indikačné obmedzenie v EMA indikuje liek aj pre dospievajúcich vo veku 12 rokov a viac.

3.2.4. Komparátory (B0001)

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

Režimy, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie

- **Iné inhibítory PD-1**, (nivolumab), keďže v súčasnosti nie sú v predmetnej indikácii hrazené.
- **Kombinácia BRAF a MEK inhibítorov**, (dabrafenib a trametinib) tiež nie sú v súčasnosti hrazené v danej indikácii, žiadosť o kategorizáciu je práve v procese [ID konania: 26188 a 26189]. Liečivá v tejto kombinácii tiež nezahŕňujú celú indikovanú populáciu, nakoľko ide iba o pacientov pozitívnymi na BRAF mutáciu v štádiu III.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

PEM parent. 25 mg/ml je na Slovensku hrazený v indikáciách:

- v monoterapii na liečbu pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu u dospelých,
- v monoterapii ako liečba prvej línie metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) $\geq 50\%$, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách, maximálne po dobu 24 mesiacov.

Podľa ZKL predstavuje úhrada zdravotnej poisťovne 2 877,62 € za balenie lieku Keytruda con inf 1x4 ml/100 mg (ŠÚKL kód 0975C) [13]. Skutočná úhrada je upravená zmluvou o podmienkach úhrady lieku.

DR vo FER predloženom prostredníctvom neverejnej zóny navrhuje úhradu v indikácii adjuvantnej liečby melanómu štádia IIB, IIC, alebo III u dospelých vo výške ■■■ € za balenie lieku Keytruda, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej cene vo verejnej lekárni [1].

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 02/2022 (štádium III, [14]) a 10/2022 (štádia IIB a IIC, [15]) vydal pozitívne odporúčanie na úhradu v daných indikáciách v prípade dodržania dohodnutej zľavy. Na základe pozitívneho odporúčania sa dá predpokladať úhrada pre anglických pacientov.
- V ČR je liek Keytruda v rámci požadovanej indikácie hrazená iba pacientom v štádiu III na základe pozitívneho rozhodnutia z roku 02/2022 [16]. SÚKL indikáciu ešte vymedzuje o nasledujúce podmienky:
 - Pacient musí mať výkonnostný stav ECOG 0 – 1.
 - Pacient nesmie vykazovať prítomnosť klinicky aktívnych mozgových metastáz, alebo ich musí mať adekvátne liečené.
 - Pacient nesmie vykazovať prítomnosť primárneho okulárneho melanómu, alebo primárneho melanómu centrálnej nervovej sústavy.
 - Pacient nesmie byť dlhodobo liečený systémovými kortikosteroidmi, alebo inou imunosupresívnou liečbou.
 - Pacient nesmie mať diagnostikované závažné aktívne systémové autoimunitné ochorenie (okrem diabetes mellitus I. typu, autoimunitný zápal štítnej žľazy alebo kožné autoimunitné ochorenie).
 - Pacient musí mať prijateľnú pečňovú funkciu (na základe hladín kreatínu a bilirubínu).
 - Pacient musí mať priaznivý krvný obraz (na základe hladiny hemoglobínu, počtu leukocytov, neutrofilov a trombocytov).

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [1]

DR predpokladá prínos PEM v monoterapii oproti placebo na základe výsledkov klinickej štúdie KEYNOTE-054 (NCT02362594) pre populáciu pacientov v štádiu III a na základe výsledkov KEYNOTE-716 (NCT03553836) pre populáciu v štádiách IIB a IIC. DR očakáva zlepšenie v prežívaní bez rekurencie (RFS) ako aj v prežívaní bez distálnych metastáz (DMFS). Prínos vo všeobecnej kvalite života DR na základe výsledkov nepredpokladá.

Klinický odborník (KO) udáva, že za klinicky relevantné považuje zlepšenie DFS (DMFS) a OS aspoň s HR 0,75. KO liečivo PEM považuje za liečivo s významným klinickým prínosom.

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

Monoterapia pembrolizumabu (PEM) oproti placebo a pozorovaniu bez aktívnej liečby (PLA) preukázala v klinických štúdiách KEYNOTE-716 a KEYNOTE-054 štatisticky signifikantné a klinicky relevantné prínosy v ukazovateľoch prežívania bez rekurencie (RFS) a prežívania bez vzdialených metastáz (DMFS). Prínos v ukazovateli OS nebol štatisticky analyzovaný. Kvalita života nebola štatisticky významne, alebo klinicky relevantne zmenená. Bezpečnostný profil PEM je horší od pozorovania bez aktívnej liečby.

- **Pre ukazovateľ OS sa ešte neuskutočnili štatistické analýzy.** NICE uzavrel, že prínos v RFS a DMFS sa pravdepodobne odzrkadlí na prínose v OS, ale na základe nezrelosti dát je tento záver neistý. Nezrelosť dát v tomto čase pri adjuvantnej liečbe je očakávateľná.
- **Monoterapia PEM oproti PLA preukázala štatisticky významné zlepšenie v RFS a DMFS.** Pre populáciu pacientov v štádiách IIB a IIC zo štúdie KEYNOTE-716 bola 2-ročná miera RFS z najnovšej dátovej analýzy (medián sledovania 27,4 mesiacov) 81 % v ramene PEM a 73 % v ramene PLA, HR = 0,64 (0,50 – 0,84; p < 0,001). 2-ročná miera DMFS bola 88 % pre rameno PEM a 82 % pre rameno PLA, HR = 0,64 (0,47 – 0,88; p = 0,0029).
Pre populáciu pacientov v III. štádiu zo štúdie KEYNOTE-054 bola 5-ročná miera RFS z najnovšej dátovej analýzy (medián sledovania 58,8 mesiacov) 55 % v ramene PEM a 38 % v ramene PLA, HR = 0,61 (0,51 – 0,72; p < 0,001). 5-ročná miera DMFS bola 61 % v ramene PEM a 45 % v ramene PLA, HR = 0,62 (0,52 – 0,75; p < 0,001).
- **Nebol nájdený štatisticky významný a klinicky relevantný rozdiel medzi kvalitou života pacientov liečených PEM oproti pacientom dostávajúcim PLA.**
- **Liečba PEM zvyšovala mieru nežiaducich účinkov oproti PLA.** Výskyt nežiaducich reakcií stupňa 3 a viac bol 10 – 14,7 % v ramene PEM a 1 – 3,4 % v ramene PLA. Výskyt imunitne podmienených nežiaducich reakcií bol 37,3 – 38 % v ramene PEM a 9 % v ramene PLA. Pri výskyte nežiaducich reakcií sa odporúča liečba ukončiť, alebo oddialiť.

NIHO navrhuje **zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia** o celkový zdravotný stav pacientov, nakoľko klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku KEYTRUDA sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-1, nakoľko v štúdiách KEYNOTE-716 a KEYNOTE-054 boli obsiahnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-1.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotený ukazovateľ

Mortalita

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny.

Morbidity

RFS (z angl. recurrence-free survival) je prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po akúkoľvek rekurenciu (lokálna, regionálna alebo vzdialená) definovanú podľa rádiologických kritérií RECIST 1.1 (z angl. response evaluation criteria in solid tumors, kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch), alebo smrť z akejkoľvek príčiny.

DMFS (z angl. distant metastasis-free survival) je prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po prvú diagnózu vzdialenej metastázy definovanú podľa rádiologických kritérií RECIST 1.1. Vzdialená metastáza je definovaná ako tumor, ktorý sa rozšíril mimo primárneho tumoru do vzdialených orgánov a lymfatických uzlín.

Kvalita života

Kvalita života meraná cez EORTC QLQ-C30 dotazník a EQ-5D-5L dotazníky, alebo EQ-5D-5L vizuálnu analógovú škálu (z angl. Visual Analogue Scale, VAS).

EQ-5D-5L je dotazník kvality života vytvorený EuroQoL skupinou za účelom hodnotenia celkového zdravotného stavu pacienta. Pacient hodnotí 5 dimenzií zdravia (mobilita, starostlivosť o samého seba, bežné aktivity, bolesti/nepohodlie a úzkosť/depresia), pričom každá z nich je rozdelená do 5 úrovní závažnosti (žiadne, mierne, menej vážne, vážne, extrémne problémy).

EORTC QLQ-C30 je dotazník vytvorený za účelom hodnotenia kvality života pacientov s diagnózou rakoviny. Dotazník obsahuje 30 otázok, pričom 24 z nich je agregovaných do 9 škál (5 funkčných – fyzická, rolová, kognitívna, emočná a sociálna; 3 symptomatické – únava, bolesť a nevoľnosť/zvracanie; a jedna škála celkového zdravia). Zvyšných 6 otázok sleduje samostatne symptómy – dyspnoe, strata chuti do jedla, poruchy spánku, zápcha, hnačka a finančný dopad. Žiadna z otázok nie je zaradená do viac ako jednej škály.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré splňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s malígnym melanómom, u ktorých bol podávaný PEM v monoterapii ako adjuvantná liečba. Ako komparátor bolo zvolené pozorovanie bez aktívnej liečby. V klinických štúdiách bolo miesto pozorovania bez aktívnej liečby akceptované použitie placebo (PLA). Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedali 2 štúdie, KEYNOTE-716 [17] a KEYNOTE-054 [18] (viď Tabuľka 3). DR v ekonomickom rozbere zahŕňa internú sieťovú meta-analýzu (z angl. Network Meta-Analysis, NMA) [19]. V nej porovnáva účinnosť PEM pri liečbe pokročilého melanómu. Túto analýzu ďalej využíva pre informovanie následných liečob modelovaných vo farmako-ekonomickom modeli. Pre úplnosť uvádzame vyhodnotenie validity tejto analýzy, aj keď zahrnuté štúdie v NMA nespĺňajú kritériá definované v PICO a neinformujú o účinnosti PEM vs PLA pri adjuvantnej liečbe.

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	Počet pacientov <i>Intervencia:Komparátor</i> <i>(celkový počet)</i>	ukončenie <i>dosiahnutý</i> <i>primárny</i> <i>ukazovateľ</i>
NCT03553836	KEYNOTE-716	PEM	PLA	487:489 (976)	6/2021 (10/2033*)
NCT02362594	KEYNOTE-054	PEM	PLA	514:505 (1019)	1/2018 (7/2026*)

* predpokladaný koniec štúdie

Zdroj: [17, 18]

Popis klinických štúdií KEYNOTE-716 a KEYNOTE-054 [17, 18]

Základná charakteristika štúdií:

Štúdie KEYNOTE-054 a KEYNOTE-716 boli dvojito zaslepené multicentrické štúdie fázy 3 s intervenčným ramenom (PEM) a kontrolným ramenom (PLA). Pacienti v intervenčnom ramene dostávali 200 mg PEM intravenózne každé 3 týždne, počas 17 cyklov (51 týždňov - približne rok). Primárny ukazovateľ pre obe štúdie bol RFS. Štúdia bola rozdelená na 2 časti. Pacienti, ktorí dobrali PEM, alebo placebo (po 17 cykloch) boli po rekurencii vhodní na ďalšiu liečbu PEM (opätovná liečba pre pacientov s PEM v adjuvantnej liečbe a prestup pacientov z PLA na liečbu PEM). Najnovšie dostupné dáta, ktoré sme identifikovali sú zo 4.1.2022 (medián sledovania 27,4 mesiacov) pre KEYNOTE-761 [20] a zo 17.1.2022 (medián sledovania 4,9 roku) pre KEYNOTE-054 [21].

Obe predmetné štúdie boli sponzorované spoločnosťou Merck Sharp & Dohme LLC (DR).

NMA [19]:

NMA dodaná DR porovnáva PFS a OS rôznych terapií v 1. línii pokročilého melanómu. NMA zahŕňa celkovo 52 publikácií z 18 rôznych klinických štúdií. NMA má celkovo 6 sietí, samostatne pre PFS a OS v 3 typoch populácií podľa prítomnosti BRAF mutácie (bez ohľadu na prítomnosť BRAF mutácie, BRAF+ a BRAF-). PEM je na každú sieť napojený prostredníctvom štúdie KEYNOTE-006. V NMA sa podľa populácie porovnávalo 9 – 18 rôznych liečob. V NMA sú obsiahnuté všetky dôležité liečby nasledujúcej línie.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií:

Do štúdií boli zaradení pacienti vo veku viac ako 18 rokov (viac ako 12 pre KEYNOTE-716) s diagnostikovaným operovaným, alebo operovateľným malígnym karcinómom kože štádia IIB, IIC (KEYNOTE-716) alebo III (KEYNOTE-054). Pacienti v štádiu IIIA museli mať infiltráciu uzlín väčšiu ako 1 mm. Pacienti museli mať výkonnostné ECOG skóre 0-1.

Zo štúdií boli vyradení pacienti s aktívnou autoimunitnou chorobou, ktorá si vyžadovala systematickú liečbu po dobu viac ako 2 rokov, pacienti s aktívnou imunosupresívnou terapiou, s diagnostikovaným imunodeficientným ochorením HIV, alebo s aktívnou hepatitídou B, alebo C. Tiež boli vylúčení pacienti so sliznicovým, alebo očným melanómom (KEYNOTE-054).

Opis populácie zo štúdií.

Mediánový vek v štúdiu KEYNOTE-716 bol 60 – 61 rokov. Zastúpenie žien bolo 38 – 41 %. Štádiom IIB malo 63 – 65 % pacientov, zatiaľ čo IIC 35 %. Boli zastúpení iba 2 pacienti pod 18 rokov. Pacienti s výkonnostným skóre 1 boli zastúpení v nižšej miere (32:35; 7 %:7 %).

Mediánový vek v štúdiu KEYNOTE-054 bol 54 rokov. Zastúpenie žien bolo 37 – 39,8 %. Pacienti v štádiu IIIA boli zastúpení v menšom množstve (77:75; 15,6 % : 15,8 %). Väčšina pacientov mala pozitívny PD-L1 status (428:425; 83,3 % : 84,2 %). Vysoký podiel pacientov mal výkonnostný stav ECOG 0 (485:475; 94,4 % : 94,0 %)

Čas analýzy dát

Analýzy dát získaných zo štúdie KEYNOTE-716 sú vykonávané postupne pomocou priebežných a finálnych analýz pre ukazovatele RFS, DMFS a OS. Doposiaľ najnovšou publikovanou analýzou pre štúdiu KEYNOTE-716 je analýza zo 4.1.2022 (medián sledovania 27,4 mesiacov) a pre štúdiu KEYNOTE-054 analýza zo 17.1.2022 (medián sledovania 4,9 roku).

Tabuľka 4: Časy dátových analýz

Štádium IIB a IIC (KEYNOTE-716)			Štádium III (KEYNOTE-054)		
Medián dĺžky sledovania	Dátum ukončenia zberu dát	Zdroje	Medián dĺžky sledovania	Dátum ukončenia zberu dát	
<i>Morbidita (RFS)</i>					
14,4 mesiaca	04.12.2020	[22]	[23]	15 mesiacov	02.10.2017
20,9 mesiaca	21.06.2021	[22]	[24]	42,3 mesiaca	03.04.2020
27,4 mesiaca	04.01.2022	[20]	[21]	58,8 mesiaca	17.01.2022
<i>Morbidita (DMFS)</i>					
27,4 mesiaca	04.01.2022	[20]	[24]	42,3 mesiaca	03.04.2020
			[21]	58,8 mesiaca	17.01.2022

4.2.3. Výsledky PEM v porovnaní s PLA

Mortalita (D0001) [17, 18]

Dáta o celkovom prežívaní ešte vzhľadom na ich nezrelosť nie sú zverejnené. Pre štúdiu KEYNOTE-054 sa podľa protokolu očakáva analýza OS dát 8 – 8,5 rokov od začiatku štúdie (v roku 2026) a pre KEYNOTE-716 je naplánovaná prvá analýza OS dát približne 10 rokov od začiatku štúdie (v roku 2028).

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Pre ITT populáciu pacientov v štádiách IIB a IIC zo štúdie KEYNOTE-716 bola 2-ročná miera RFS z najnovšej dátovej analýzy (medián sledovania 27,4 mesiaca) 81 % v ramene PEM a 73 % v ramene PLA, HR = 0,64 (0,50 – 0,84). 2-ročná miera DMFS bola 88 % pre rameno PEM a 82 % pre rameno PLA, HR = 0,64 (0,47 – 0,88; p = 0,0029).

Pre ITT populáciu pacientov v III. Štádiu zo štúdie KEYNOTE-054 bola 5-ročná miera RFS z najnovšej dátovej analýzy (medián sledovania 58,8 mesiaca) 55 % v ramene PEM a 38 % v ramene PLA, HR = 0,61 (0,51 – 0,72). 5-ročná miera DMFS bola 61 % v ramene PEM a 45 % v ramene PLA, HR = 0,62 (0,52 – 0,75).

Pri analýze s mediánom sledovania 42,3 mesiaca nevyšli štatisticky významné zmeny v RFS pre podskupinu v štádiu IIIA, HR = 0,72 (0,27 – 1,97).

Sumárne výsledky pre ITT populáciu uvádzame v tabuľkách nižšie (Tabuľka 5, Tabuľka 6, Tabuľka 7).

Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-716 v ukazovateli morbidity - RFS.

	PEM (n = 487)	PLA (n = 489)	PEM (n = 487)	PLA (n = 489)	PEM (n = 487)	PLA (n = 489)
Čas analýzy*	14,4 mesiaca		20,9 mesiaca		27,4 mesiaca	
RFS HR; (CI; p); počet udalostí	0,65 (0,46 - 0,92; p = 0,0066) 54 (11 %)		0,61 (0,45 - 0,82, p = 0,0012) 72 (15 %)		0,64 (0,50 – 0,84, p < 0,001) 95 (20 %)	
	82 (17 %)		115 (24 %)		139 (28 %)	
1-ročná miera RFS (CI)	90 % (87 – 93 %)	83 % (79 – 86 %)	-	-	-	-
1,5-ročná miera RFS (CI)	-	-	86 % (82 – 89 %)	77 % (73 – 81 %)	-	-
2-ročná miera RFS (CI)	-	-	-	-	81 % (77 – 85%)	73 % (68 – 77 %)

*medián sledovania

Zdroj: [20, 22]

Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-054 v ukazovateli morbidity - RFS.

	PEM (n = 514)	PLA (n = 505)	PEM (n = 514)	PLA (n = 505)	PEM (n = 514)	PLA (n = 505)
Čas analýzy	15 mesiacov		42,3 mesiaca		58,8 mesiaca	
RFS HR; (CI; p); počet udalostí	0,57 (0,45 - 0,71; p < 0,001) 54 (11 %)		0,59 (0,49 - 0,70, p < 0,001) 203 (39 %)		0,61 (0,51 - 0,72 p < 0,001) 228 (44 %)	
1-ročná miera RFS (CI)	75 % (71 - 79 %)	61 % (57 - 65 %)	-	-	-	-
3,5-ročná miera RFS (CI)	-	-	60 % (55 - 64 %)	41 % (37 - 46 %)	-	-
5-ročná miera RFS (CI)	-	-	-	-	55 % (51 - 60%)	38 % (34 - 43 %)

*medián sledovania

Zdroj: [21, 23, 24]

Tabuľka 7: Výsledky klinických štúdií KEYNOTE-054 a KEYNOTE-054 v ukazovateli morbidity - DMFS.

	PEM (n = 487)	PLA (n = 489)	PEM (n = 514)	PLA (n = 505)	PEM (n = 514)	PLA (n = 505)
	KEYNOTE-716		KEYNOTE-054			
Čas analýzy	27,4 mesiaca		42,3 mesiaca		58,8 mesiaca	
DMFS HR; (CI; p); počet udalostí	0,64 (0,47 - 0,88; p = 0,0029) 63 (13 %)		0,60 (0,49 - 0,73, p < 0,001) 173 (34 %)		0,62 (0,52 - 0,75, p < 0,001) 201 (39 %)	
2-ročná miera DMFS (CI)	88 % (84 - 91 %)	82 % (78 - 86 %)	-	-	-	-
3,5-ročná miera DMFS (CI)	-	-	65 % (61 - 70 %)	49 % (45 - 54 %)	-	-
5-ročná miera DMFS (CI)	-	-	-	-	61 % (56 - 65%)	45 % (40 - 49 %)

*medián sledovania

Zdroj: [22, 23, 24]

Kvalita života (D0012, D0013) [25, 26]

Pre pacientov v štádiu IIB a IIC (KEYNOTE-716) bola kvalita života meraná na začiatku štúdie a následne 15., 27., 39. a 52. týždeň v prvý rok, každých 12 týždňov druhý rok a každých 6 mesiacov tretí rok. Pre pacientov v III. štádiu (KEYNOTE-054) bola kvalita života meraná na začiatku štúdie a následne každých 12 týždňov do 2 rokov. Na meranie kvality života boli použité dotazníky EORTC QLQ-C30. V štúdiu KEYNOTE-716 bola použitá aj vizuálna analógová škála 5D-5Q dotazníku. V štúdiách neboli nájdené štatisticky významné a zároveň klinicky relevantné rozdiely (zmena medzi ramenami o 10 bodov a viac). Bližšie výsledky ku štatisticky významným rozdielom uvádzame nižšie:

- KEYNOTE-716 [25]
 - Zmena VAS skóre od počiatočnej hodnoty za 48 týždňov: PEM: -2,19 (CI -3,52 – -0,85); PLA: -0,25 (CI -1,54 – 1,04), p = 0,0326
 - Zmena celkovej kvality života od počiatočnej hodnoty za 48 týždňov: PEM: -4,49 (CI -6,19 – -2,79); PLA: -0,82 (CI -2,47 – 0,83), p = 0,0013
 - Zmena VAS skóre od počiatočnej hodnoty za 48 týždňov: PEM: -2,94 (CI -5,03 – -0,85); PLA: -0,06 (CI -2,08 – 1,96), p = 0,0365
- KEYNOTE-054 [26]
 - Zmena VAS skóre od počiatočnej hodnoty za 48 týždňov: PEM: -2,19 (CI -3,52 – -0,85); PLA: -0,25 (CI -1,54 – 1,04), p = 0,0326

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiaduce účinky.
- Nežiaduce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiaduce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť PEM sa hodnotila v klinických štúdiách u pacientov s rôznymi typmi nádorov a v rôznom dávkovacom režime PEM. Pre PEM v monoterapii sú k dispozícii dáta o bezpečnosti od 7 631 pacientov. V adjuvantnej liečbe sú k dispozícii dáta o bezpečnosti od 1 480 pacientov [12].

Bezpečnosť PEM v porovnaní s PLA bola hodnotená na základe klinických štúdiách KEYNOTE-716 a KEYNOTE-054, ktoré sú bližšie opísané v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby.

4.3.3. Výsledky PEM v porovnaní s PLA

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Najčastejšími nežiadúcimi udalosťami (AE z angl. adverse events) pri PEM v monoterapii boli únava (31 %), hnačka (22 %) a nevoľnosť (20 %) so závažnosťou stupňa 1 – 2. Najzávažnejšími AE boli imunitne podmienené AE a závažné AE súvisiace s infúziou. Pri monoterapii PEM v podmienkach adjuvantnej liečby boli výskytu imunitne podmienených AE všetkých stupňov 36,1 % a 3. – 5. stupňa 8,9 % [12]

V štúdiách KEYNOTE-716 a KEYNOTE-054 bola hodnotená komparatívna bezpečnosť medzi liečbou PEM a podávaním PLA. Hodnotili sa iba pacienti, ktorým bola podaná aspoň jedna dávka po začatí randomizácie. V štúdii KEYNOTE-716 sú reportované výsledky pri 27,4-mesačnom mediáne sledovania [20] a v štúdii KEYNOTE-054 pri 15-mesačnom mediáne sledovania [23]. Podrobnosti uvádzame nižšie:

- V štúdii KEYNOTE-716 v ramene PEM malo 83 % (400/483) pacientov akúkoľvek AE, v ramene PLA 64 % (309/486). V štúdii KEYNOTE-054 v ramene PEM malo 77,8 % (396/509) pacientov akúkoľvek AE, v ramene PLA 66,1 % (332/502).
- V štúdii KEYNOTE-716 bola frekvencia AE (stupeň 3 a viac) súvisiaca s liečbou 10 % u PEM a 1 % u PLA. V štúdii KEYNOTE-054 bola frekvencia AE (stupeň 3 a viac) súvisiaca s liečbou 14,7 % u PEM a 3,4 % u PLA.
- V klinickej štúdii KEYNOTE-716 neboli zaznamenané úmrtia v dôsledku AE. V štúdii KEYNOTE-054 bolo pozorované jedno úmrtie v ramene PEM v dôsledku AE. Pre rameno PLA neboli zaznamenané úmrtia v dôsledku AE.
- V štúdii KEYNOTE-716 boli imunitne podmienené AE prítomné u 38 % pacientov v PEM ramene a 9,0 % v PLA ramene. V štúdii KEYNOTE-054 boli imunitne podmienené AE prítomné u 37,3 % pacientov v PEM ramene a 9,0 % v PLA ramene.

Prehľad nežiadúcich účinkov je k dispozícii na obrázkoch nižšie (Obrázok 2, Obrázok 3)

Obrázok 2: Nežiadúce účinky v klinickej štúdií KEYNOTE-716

	Pembrolizumab group (n=483)			Placebo group (n=486)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
All-cause events*						
Fatigue	140 (29%)	2 (<1%)	0	125 (26%)	1 (<1%)	0
Diarrhoea	128 (27%)	8 (2%)	0	99 (20%)	1 (<1%)	0
Pruritus	131 (27%)	3 (1%)	0	63 (13%)	0	0
Arthralgia	113 (23%)	2 (<1%)	0	82 (17%)	2 (<1%)	0
Rash	84 (17%)	7 (1%)	0	40 (8%)	2 (<1%)	0
Headache	83 (17%)	0	0	55 (11%)	0	0
Hypothyroidism	82 (17%)	0	0	17 (3%)	0	0
Nausea	67 (14%)	0	0	56 (12%)	0	0
Cough	61 (13%)	0	0	57 (12%)	0	0
Alanine aminotransferase increased	52 (11%)	5 (1%)	0	28 (6%)	1 (<1%)	0
Asthenia	54 (11%)	1 (<1%)	0	52 (11%)	0	0
Hyperthyroidism	49 (10%)	1 (<1%)	0	3 (1%)	0	0
Myalgia	48 (10%)	2 (<1%)	0	28 (6%)	0	0
Adverse events of interest†						
All events	131 (27%)	48 (10%)	3 (1%)	39 (8%)	6 (1%)	0
Hypothyroidism	83 (17%)	0	0	18 (4%)	0	0
Hyperthyroidism	49 (10%)	1 (<1%)	0	3 (1%)	0	0
Colitis	11 (2%)	8 (2%)	0	5 (1%)	0	0
Adrenal insufficiency	8 (2%)	5 (1%)	0	0	0	0
Severe skin reactions	1 (<1%)	14 (3%)	0	0	3 (1%)	0
Hypophysitis	9 (2%)	3 (1%)	0	0	0	0
Pneumonitis	11 (2%)	1 (<1%)	0	4 (1%)	0	0
Hepatitis	2 (<1%)	9 (2%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0
Nephritis	4 (1%)	3 (1%)	0	0	0	0
Thyroiditis	8 (2%)	0	0	2 (<1%)	0	0
Sarcoidosis	5 (1%)	0	0	0	0	0
Myositis	3 (1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Infusion reactions	3 (1%)	0	0	7 (1%)	0	0
Uveitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
Type 1 diabetes	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
Pancreatitis	0	2 (<1%)	0	0	0	0
Myasthenic syndrome	0	2 (<1%)	0	0	0	0
Myelitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
Myocarditis	0	0	0	0	1 (<1%)	0

*All-cause adverse events that occurred in at least 10% of patients in any group. †Adverse events of interest (immune-mediated adverse events and infusion reactions) were based on a list of terms specified by the sponsor, regardless of attribution to any trial treatment by investigators. All adverse events of interest are reported. Only the highest reported grade of a given adverse event is counted for an individual patient.

Obrázok 3: Nežiadúce účinky v klinickej štúdii KEYNOTE-054

Event	Pembrolizumab (N= 509)		Placebo (N= 502)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
<i>number of patients (percent)</i>				
Any adverse event	475 (93.3)	161 (31.6)	453 (90.2)	93 (18.5)
Treatment-related adverse events†				
Any	396 (77.8)	75 (14.7)	332 (66.1)	17 (3.4)
Fatigue or asthenia	189 (37.1)	4 (0.8)	167 (33.3)	2 (0.4)
Skin reactions	144 (28.3)	1 (0.2)	92 (18.3)	0
Rash	82 (16.1)	1 (0.2)	54 (10.8)	0
Pruritus	90 (17.7)	0	51 (10.2)	0
Diarrhea	97 (19.1)	4 (0.8)	84 (16.7)	3 (0.6)
Arthralgia	61 (12.0)	3 (0.6)	55 (11.0)	0
Nausea	58 (11.4)	0	43 (8.6)	0
Dyspnea	30 (5.9)	1 (0.2)	15 (3.0)	0
Immune-related adverse events, regardless of investigator attribution				
Any	190 (37.3)	36 (7.1)	45 (9.0)	3 (0.6)
Endocrine disorders	119 (23.4)	9 (1.8)	25 (5.0)	0
Hypothyroidism	73 (14.3)	0	14 (2.8)	0
Hyperthyroidism	52 (10.2)	1 (0.2)	6 (1.2)	0
Thyroiditis	16 (3.1)	0	1 (0.2)	0
Hypophysitis, including hypopituitarism	11 (2.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	0
Type 1 diabetes mellitus	5 (1.0)	5 (1.0)	0	0
Adrenal insufficiency	5 (1.0)	1 (0.2)	4 (0.8)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	24 (4.7)	4 (0.8)	3 (0.6)	0
Pneumonitis or interstitial lung disease	17 (3.3)	4 (0.8)	3 (0.6)	0
Sarcoidosis	7 (1.4)	0	0	0
Vitiligo or severe skin reactions	27 (5.3)	3 (0.6)	8 (1.6)	0
Vitiligo	24 (4.7)	0	8 (1.6)	0
Severe skin reactions	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0
Gastrointestinal conditions	20 (3.9)	10 (2.0)	4 (0.8)	2 (0.4)
Colitis	19 (3.7)	10 (2.0)	3 (0.6)	1 (0.2)
Pancreatitis	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
Hepatobiliary disorders	9 (1.8)	7 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
Hepatitis	9 (1.8)	7 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
Other immune-related adverse events	15 (2.9)	5 (1.0)	5 (1.0)	0
Nephritis	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	0
Uveitis	2 (0.4)	0	0	0
Myositis	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Myocarditis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

Zdroj: [23]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [11]

Liečbu PEM musia začať a viesť odborní lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou rakoviny. Liek Keytruda má v SPC určené podmienky prípravy a podávania infúzie, ktoré majú byť dodržané. Neodporúčajú sa žiadne zníženia dávky. Na zvládnutie nežiaducich reakcií sa má podanie lieku oddialiť alebo sa má liečba ukončiť. Pozorovali sa atypické odpovede (t. j. počítačové prechodné zväčšenie veľkosti nádoru alebo nové malé lézie počas prvých niekoľkých mesiacov, po ktorých nasledovalo zmenšenie nádoru). Pacienti liečení liekom Keytruda musia dostať kartu s upozornením pre pacienta a byť poučení o rizikách liečby.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Monoterapia PEM oproti PLA preukázala v klinických štúdiách KEYNOTE-716 a KEYNOTE-054 štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy v ukazovateľoch RFS a DMFS. Prínos v ukazovateli OS nebol štatisticky analyzovaný.

Pre ukazovateľ OS sa ešte neuskutočnili štatistické analýzy. Pri hodnotení NICE ERG považoval chýbanie OS analýz za kľúčový problém [27, str. 289; 28 str. 191]. NICE uzavrel, že prínos v RFS a DMFS sa pravdepodobne odzrkadlí na prínose v OS, ale na základe nezrelosti dát je tento záver neistý [29, sekcia 3.3; 30 sekcia 3.7]. Nezrelosť dát v tomto čase pri adjuvantnej liečbe je očakávateľná.

Pre ITT populáciu pacientov v štádiách IIB a IIC zo štúdie KEYNOTE-716 bola 2-ročná miera RFS z najnovšej dátovej analýzy (medián sledovania 27,4 mesiacov) 81 % v ramene PEM a 73 % v ramene PLA, HR = 0,64 (0,50 – 0,84; $p < 0,001$). 2-ročná miera DMFS bola 88 % pre rameno PEM a 82 % pre rameno PLA, HR = 0,64 (0,47 – 0,88; $p = 0,0029$). Pre ITT populáciu pacientov v III. štádiu zo štúdie KEYNOTE-054 bola 5-ročná miera RFS z najnovšej dátovej analýzy (medián sledovania 58,8 mesiacov) 55 % v ramene PEM a 38 % v ramene PLA, HR = 0,61 (0,51 – 0,72; $p < 0,001$). 5-ročná miera DMFS bola 61 % v ramene PEM a 45 % v ramene PLA, HR = 0,62 (0,52 – 0,75; $p < 0,001$). Výsledky pre populáciu v štádiu IIIA sú neistejšie, nakoľko štádium IIIA má lepšiu prognózu štádia IIB – IIID a štatisticky vykazuje skôr menší efekt, ako pre ostatné štádia.

V štúdiách KEYNOTE-716 a KEYNOTE-054 nebol nájdený štatisticky významný a klinicky relevantný rozdiel medzi kvalitou života pacientov liečených PEM oproti pacientom dostávajúcim PLA.

Liečba PEM zvyšovala mieru nežiaducich účinkov oproti PLA. Výskyt nežiaducich reakcií stupňa 3 a viac bol 10 – 14,7 % v ramene PEM a 1 – 3,4 % v ramene PLA. Výskyt imunitne podmienených nežiaducich reakcií bol 37,3 – 38 % v ramene PEM a 9 % v ramene PLA. Pri výskyte nežiaducich reakcií sa odporúča liečba ukončiť, alebo oddialiť.

V štúdiách KEYNOTE-716 a KEYNOTE-054 boli obsiahnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-1.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia KEYNOTE-716

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu KEYNOTE-716 považujeme za dostatočnú pre analýzu prínosu PEM oproti PLA. NICE konštatoval nejasné celkové riziko bias pre všetky ukazovatele. NICE hodnotil klinickú štúdiu pomocou Cochrane ROB2 dotazníku s 5 potenciálnymi oblasťami zdroju rizika (randomizačný proces, zmena od protokolu, chýbajúce dáta, proces merania dát a selekcia reportovaných výsledkov). V 4 z 5 aspektov hodnotil NICE riziko bias ako nízke, v procese randomizácie ako nejasné [27, str. 320]. NICE udáva, že je nejasné, či náborový personál bol zaslepený postupnosti, na základe ktorej sa pridelovali pacienti do ramien.

Výsledky pri 27,4-mesačnom mediáne sú ešte stále nezrelé vo všetkých ukazovateľoch a pre OS ešte nie sú dostupné, čo predstavuje mieru neistoty vo výsledkoch.

Klinická štúdia KEYNOTE-054

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu KEYNOTE-054 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu PEM oproti PLA. NICE konštatoval dobrý dizajn štúdie a zhodnotil, že je nízke celkové riziko bias. Vo všetkých siedmich aspektov NICE vyhodnotil nízke riziko bias [31, str. 279].

Výsledky pri 58,8-mesačnom mediáne sú ešte stále nezrelé vo všetkých ukazovateľoch a pre OS ešte nie sú dostupné, čo predstavuje mieru neistoty vo výsledkoch.

NMA:

V NMA sa autori snažili zahrnúť všetky relevantné RCT pre liečbu pacientov s neresekovateľným malígnym melanómom (štádium III, alebo IV) v 1. línii. Nie sú indície, ktoré by nasvedčovali zahrnutiu štúdií s nízkou kvalitou, ani selektívne reportovanie ich výsledkov. Kvalita štúdií bola posúdená Cochrane metódou na posúdenie rizika bias v randomizovaných klinických štúdiách. Štúdie vytvárajú uzavretú sieť. Autori popisujú BRAF mutáciu ako potenciálny modifikátor efektu liečiv pre niektoré liečby. Autor použil rôzne siete pre 3 populácie (BRAF+, BRAF- a nezávislú od BRAF). NMA nepoužíva naivné porovnávanie, zachováva randomizáciu v jednotlivých štúdiách. Nie je reportované priame a nepriame porovnanie oddelene a teda nie je možné určiť, či sú v súlade, napriek tomu, že siete majú prítomné slučky. Táto skutočnosť nebola diskutovaná. Bol použitý model fixného efektu (z angl. fixed effect model) kvôli malému počtu štúdií a nemožnosti vyhodnotenia heterogenity.

NMA obsahuje jasne graficky spracovaných 6 sietí štúdií s označením štúdií, ktoré definujú jednotlivé vzťahy v sieti. Sú reportované výsledky jednotlivých zahrnutých štúdií. Všetky liečivá majú reportované výsledky vo vzťahu k sebe navzájom. Nie je vytvorená hierarchia na základe výsledkov. Interpretácia sa zdá vyvážená a jasná.

Sponzorom NMA je firma Merck, čo predstavuje konflikt záujmov.

Validita NMA je zhodnotená v Tabuľke, ktorá je obsahom prílohy hodnotenia (viď Tabuľka 26).

Externá validita

Klinická štúdia KEYNOTE-716

Externú validitu štúdie KEYNOTE-716 považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. V štúdií boli zaradení pacienti vo veku od 16 - 87 rokov s mediánovým vekom 60 - 61 rokov. NICE skupina hľadajúca dôkazy (z angl. Evidence Review Group, ERG) spomína vyšší podiel pacientov v IIC štádiu v klinickej praxi ako bolo prítomných v štúdií [27, str. 316], čo môže ovplyvniť odhad celkového prínosu. Podľa epidemiologickej analýzy vykonanej spoločnosťou Pharm-In, dodanou DR je podiel pacientov v štádiách IIB:IIC 74 %:26 % [32], oproti pomeru 65 %:35 % z klinickej štúdie. Nakoľko štádium IIB má lepšiu prognózu, prínosy získané zo štúdie môžu byť podhodnotené pre slovenský kontext.

V dôsledku exklúzyvnych kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu, alebo efekt liečby, ako bolo pozorované v štúdií. Do klinickej štúdie neboli napríklad zahrnutí pacienti s aktívnou autoimunitnou chorobou, pacienti s aktívnou imunosupresívnou terapiou, s diagnostikovaným imunodeficientným ochorením HIV, alebo s aktívnou hepatitídou B, alebo C.

Osobitne zmiňujeme, že do štúdie boli zaradení len pacienti vo výkonnostnom stave ECOG 0 a 1.

Klinická štúdia KEYNOTE-054

Externú validitu štúdie KEYNOTE-054 považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. V štúdií boli zaradení pacienti vo veku od 19 - 88 rokov s mediánovým vekom 54 rokov. Nemáme informácie o podiele IIIA, IIB a IIC štádií v slovenskej praxi. V štúdií boli zahrnutí hlavne pacienti v štádiu IIB a IIC. V štúdií bolo zaradených dokopy 153 pacientov v štádiu IIIA podľa AJCC 2009 kritérií, čo považujeme za relatívne nízky, ale hodnotiteľný počet. Štádium IIIA sa tiež považuje za štádium s lepšou prognózou prežitia ako štádiá IIB a IIC [33]. Efekt liečby PEM pre túto podskupinu pacientov tak môže byť menej výrazný a nevýhodný oproti zvýšenej toxicite liečby.

V dôsledku exklúzyvnych kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu, alebo efekt liečby, ako bolo pozorované v štúdií. Do klinickej štúdie neboli napríklad zahrnutí pacienti s aktívnou autoimunitnou chorobou, pacienti s aktívnou imunosupresívnou terapiou, s diagnostikovaným imunodeficientným ochorením HIV, alebo s aktívnou hepatitídou B, alebo C. Tiež boli vylúčení pacienti so sliznicovým, alebo očným melanómom.

Osobitne zmiňujeme, že do štúdie boli zaradení len pacienti vo výkonnostnom stave ECOG 0 a 1. NICE upozorňuje, že väčšina pacientov mala výkonnostný stav 0 (94 %), zatiaľ čo v klinickej praxi vo Veľkej Británii má väčšina pacientov s malígnym melanómom v štádiu III výkonnostný stav ECOG 2 [31, str. 278].

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Finálne analýzy OS v štúdiách KEYNOTE-716 a KEYNOTE-054 ešte nie sú vykonané. Ich vykonanie sa očakáva v roku 2026 (KEYNOTE-054) a 2033 (KEYNOTE-716).

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

4.4.4. Limitácie hodnotenia

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

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

V NIHO nastavení liečivo PEM pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.. V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol PEM voči PLA ICUR vo výške ■■■ eur / QALY, pričom prahová hodnota bola 54,3-tisíc eur / QALY. V predložení základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia PEM dosahuje vážený priemer ICUR voči PLA vo výške 35,1-tisíc eur / QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / QALY. PEM dosahuje klinický prínos voči komparátoru PLA + ■■■ QALY.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká neistota, že kritéria nákladovej efektívnosti v klinickej praxi nebudú splnené. Neistota vyplýva najmä z odhadu prínosu na základe nezrelých dát z klinickej štúdie, nemodelovania pomocou OS dát zo štúdie, či modelovania dát na základe zjednodušených predpokladov. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu aspoň ■■■ % z požadovanej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur.

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

DR predložil v žiadosti dva samostatné ekonomické modely, jeden pre populáciu v štádiách IIB a IIC a jeden pre populáciu v štádiu III. Pre štádia IIB a IIC boli použité výsledky zo štúdie KEYNOTE-716 (KN-716) pri 27,4-mesačnom mediáne sledovania. Pre štádium III boli použité dáta zo štúdie KEYNOTE-054 (KN-054) pri 3,5 ročnom mediáne sledovania. V rámci výzvy na doplnenie č. 1 sme DR vyzvali na doplnenie aktualizovaných dát do modelu pre štádium III z 4,9-ročného sledovania. Tieto dáta DR doplnil. Za základný scenár považujeme dáta zo 4,9-ročného sledovania.

DR počítá s dvoma rozdielnymi hodnotami ICUR - samostatne pre populáciu z modelu KN-054 a samostatne pre model KN-716. V indikačnom obmedzení DR požaduje rozšírenie indikácie spoločne pre obe populácie z KN-054 a KN-716 v rámci jednej indikácie. Preto v NIHO hodnotení používame iba jeden výsledný ICUR, ktorý je vypočítaný ako vážený priemer inkrementálnych nákladov z oboch modelov predelený váženým priemerom inkrementálnych prínosov (QALY). Váhy boli získané z epidemiologickej analýzy spoločnosti Pharm-In dodanou DR [34] (■■■ pre populáciu zo štúdie KN-054 a ■■■ pre populáciu zo štúdie KN-716).

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

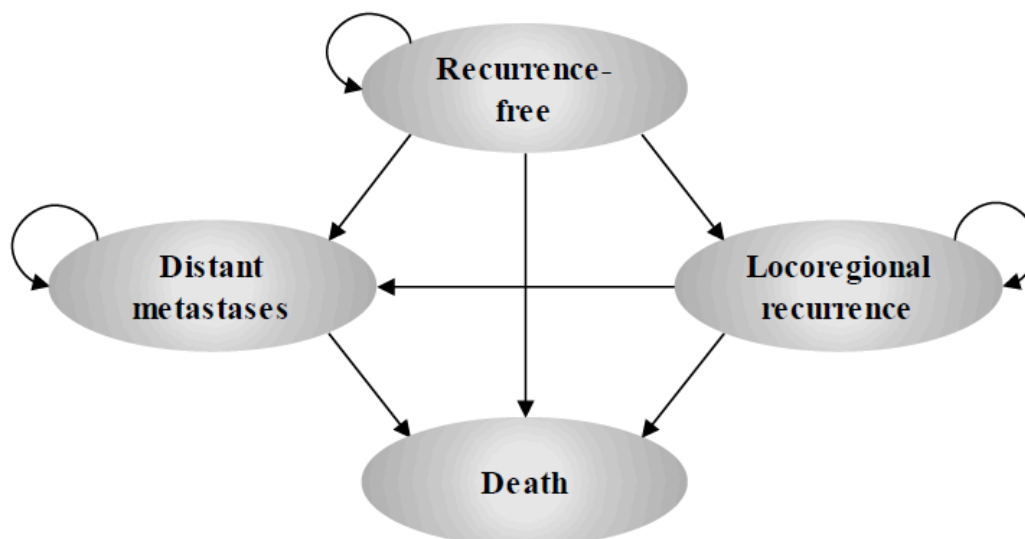
Pre obe indikácie DR použil rovnaký Markovov model so 4 stavmi: stav bez rekurencie (RFS), lokoregionálna rekurencia (v angl. locoregional recurrence - LR), vzdialené metastázy (z angl. distant metastasis - DM) a smrť. Dĺžka jedného cyklu je 1 týždeň. Stav DM je ďalej rozdelený na 2 podstavy: bez progresie v 1. línii (z angl. progression free survival - PFS) a po progresii (z angl. post progression survival – PPS, stav po náraste tumorových ložísk) v 2. línii liečby. Presuny zo stavu RFS sú dané parametrickým modelovaním špecifických hazardov a sú odvodené zo štúdií KN-716 (27,4-mesačný medián sledovania), alebo KN-054 (4,9-ročný medián sledovania) podľa štádia populácie. Presuny z LR stavu sú tiež odvodené z daných klinických štúdií. Presun z DM stavu je odvodený pomocou modelovania výsledkov z KEYNOTE-006 (22,9-mesačný medián sledovania, finálna analýza OS [35]) pre rameno PEM pre pacientov na 1. a 2. línii liečby pokročilého melanómu. Pomocou HR pre ukazovatele PFS a OS získaných z NMA [19] je vytvorené naviazanie medzi rôznymi následnými liečbami. Komparátor je v oboch modeloch pozorovanie bez aktívnej liečby (PLA). Schému modelu uvádzame na obrázku nižšie (Obrázok 4).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme s veľkou neistotou**. Nakoľko do modelu nevstupujú dáta o OS, ktoré sú ešte stále nezrelé, výsledky sú spojené s veľkou neistotou odhadu dlhodobého prínosu v mortalite. V klinických štúdiách KN-716 a KN-054 bolo povolené opätovné užitie PEM, ak došlo k rekurencii alebo vzniku vzdialených metastáz 18 mesiacov od začatia užívania PEM. Zároveň bol povolený prestup pacientov z ramena PLA na liečbu PEM po rekurencii. Model obsahuje všetky relevantné komparátory (PLA). Evidujeme, že NICE, CADTH a SÚKL hodnotili rovnaký model, ako je predložený na Slovensku. Bližšie sa k hodnoteniam v zahraničí vyjadrujeme v bodoch nižšie:

- NICE hodnotil obe predložené nastavenia modelov v dvoch rôznych hodnoteniach [14, 15]. Pre hodnotenie štádií IIB a IIC boli použité dáta z analýzy v rovnakom čase ako na Slovensku (27,4-mesačný medián sledovania) [27]. Pre hodnotenie v štádiu III boli použité dáta zo staršej analýzy (3,5-ročný medián sledovania v NICE oproti 4,9-ročnému mediánu sledovania na Slovensku) [28].
- CADTH tiež hodnotil obe štádiá v oddelených hodnoteniach. Pre štádium III CADTH hodnotil na základe dát z 15-mesačného mediánu sledovania [36] a pre štádiá IIB a IIC hodnotil na základe dát z 27,4-mesačného mediánu sledovania [37].
- SÚKL hodnotil model iba v indikácii pre štádium III zo štúdie KN-054 [16]. SÚKL hodnotil na základe dát z 15-mesačného mediánu sledovania [38]

Obrázok 4: Schéma farmakoekonomického modelu



Zdroj: [1]

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatkový vek model predpokladá 59,3 roka (KN-716) a 54 rokov (KN-054). Zvolený bol časový horizont do 100 rokov pacientov (40,7- a 46-ročný horizont pre KN-716 a KN-054 jednotlivo). Diskontná sadzba je 5 % pre prínosy aj náklady. Model má nastavený 39,7 % a 38,4 % podiel žien z celkovej populácie (pre KN-716 a KN-054 jednotlivo). KN-054 pracuje s priemernou váhou pacienta 79,5 kg, zatiaľ čo KN-716 s 84,2 kg pre dospelého pacienta a 64,4 kg pre pediatrického pacienta. Model KN-716 pracuje s 0,2 % podielom pediatrických pacientov a s veľkosťou povrchu tela (body surface area – BSA) 2,0 m². Všetky hodnoty ohľadom pacientov sú prebraté z klinických štúdií KN-716 a KN-054.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- Priemerný vek medzi štúdiami nie je rovnaký. Nakoľko pacienti so štádiom IIB a IIC sledovaní v štúdiu KN-716 majú lepšiu prognózu, ale zároveň sú starší, je ťažšie porovnať dlhodobé prežívanie a následne využiť validáciu vybraných extrapolácií medzi modelmi.
- Model KN-716 pracuje s podielom pediatrických pacientov, títo však pod požadovanú indikáciu nespádajú. Použitie dát od pediatrických pacientov v modeli akceptujeme, nakoľko ich zastúpenie v štúdiu je veľmi malé (0,2 %; v štúdiu KN-716 išlo o 2 pacientov) a neočakávame významný vplyv tejto populácie na výsledný prínos.
- Model KN-054 nepracuje s BSA, nakoľko neobsahuje liek, ktorý by bol dávkovaný na základe BSA.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR po výzve na doplnenie č. 1 predložil výsledky štúdie KN-054 pri 4,9-ročnom sledovaní, a spolu so štúdiu KN-716 s dátami pri 27,4-mesačnom mediáne sledovania odvodzuje prínos PEM v porovnaní s PLA pre populáciu pacientov s malígnym melanómom v štádiách IIB a IIC (KN-716) a III (KN-054). Časť prínosu získaného v následnej liečbe je modelovaná pomocou výsledkov zo štúdie KEYNOTE-006, ktorá porovnávala PEM oproti liečivu ipilimumab pre pacientov s pokročilým malígnym melanómom v 1. a 2. línii. Dáta boli použité z ramena PEM pri 22,9-mesačnom mediáne sledovania. PFS a OS krivky z tejto štúdie boli následne prepojené pomocou výsledkov z NMA, ktorá prepájala liečbu PEM s ostatnými liečbami v 1. a 2. línii.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **neakceptujeme**. Považujeme za klinicky hodnovernejšie použitie parametrizácií zo štúdie KEYNOTE-006 pre podskupinu pacientov dostávajúcich výlučne 1. líniu liečby. Nastavenie znižuje ICUR o 4,3-tisíc eur / QALY. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

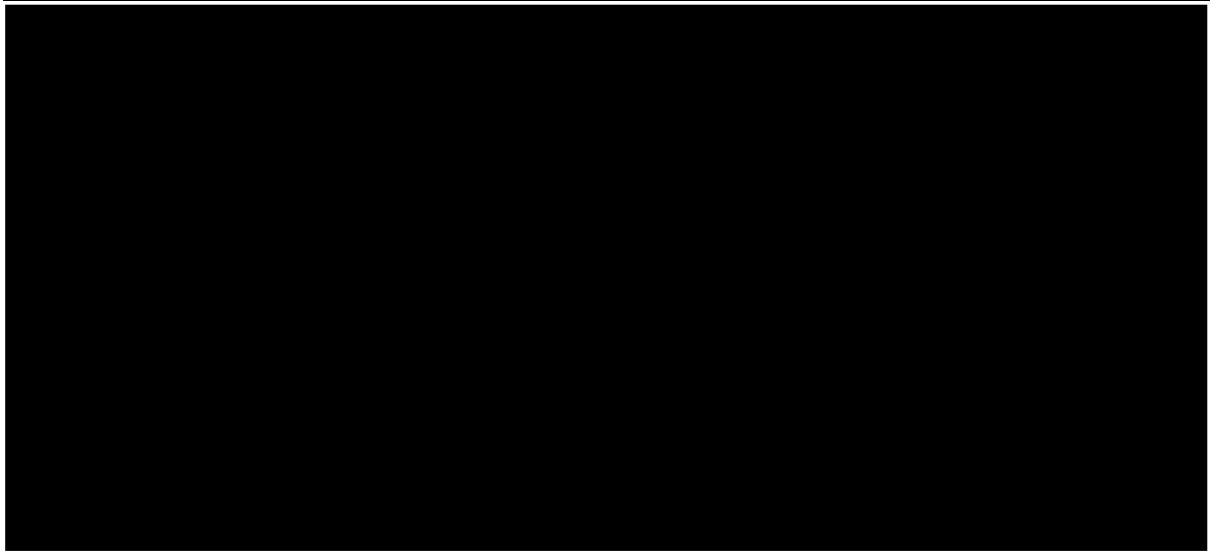
- Na základe nezrelých dát OS akceptujeme použitie výsledkov z KEYNOTE-006 štúdie a NMA analýzy pre prínos v stave DM. Nepoužitie OS dát však prináša značnú neistotu pri odhade dlhodobého prínosu.
- Vykonaná NMA nepreskúmala, či je podmienka proporcionality splnená. V prípade ak by proporcionality nebola splnená, modelované HR nemusia zodpovedať klinickému benefitu liečob, čo zvyšuje neistotu.
- NMA nebola vykonaná na podskupine pacientov výlučne na liečbe v 1. línii. To tiež zvyšuje neistotu použitých HR.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Celkové prežívanie je modelované ako $1 - \text{počet pacientov v stave smrti}$. Výsledné OS závisí od modelovaných prechodov do stavu smrti z ostatných stavov (RFS, LR a DM), ale aj od počtu pacientov v jednotlivých stavoch. Modelové OS je teda výsledok všetkých ostatných nastavení, ktorým sa venujeme nižšie. OS sa zohľadňovalo pri výbere extrapolácií v rámci klinickej plauzibility. DR všetky prechody do stavu smrti limituje všeobecnou mortalitou, a teda pravdepodobnosť prechodu do stavu smrti z hociktorého stavu nemôže byť nižšia ako pravdepodobnosť prechodu do stavu smrti pre všeobecnú populáciu. V grafoch nižšie uvádzame projektované OS pre oba modely a obe ramená v nastavení podľa DR (Obrázok 5).

Obrázok 5: Odhadované OS podľa ramien a modelov v DR nastavení. Pre KN-716 je v modeli nastavený počítačový vek pacientov na 54 rokov (rovnaký ako v štúdiu KN-054)



Zdroj: Spracovanie NIHO na základe farmakoeconomických modelov dodaných DR

Stav RFS

V stave RFS sa dá zotrvať, prejsť do stavu LR, DM, alebo smrti. DR modeloval prechody zo stavu RFS pomocou špecifického oddeleného modelovania navzájom sa vylučujúcich rizík. DR v princípe modeluje RFS trikrát osobitne pre každý prechod, kde udalosti do zvyšných stavov sú cenzurované. Riziko RFS je následne súčet rizík prechodu do každého stavu osobitne. Vybrané extrapolácie pre model KN-054 sú generalizovaná gama funkcia pre RFS -> LR a Gompertzova krivka pre RFS -> DM. Pre model KN-716 sú všetky prechody modelované pomocou lognormálnej distribúcie. Vybrané extrapolácie sumarizujeme v tabuľke nižšie (Tabuľka 8). DR uvádza, že extrapolácie pre stavy RFS -> LR a RFS -> DM vybral na základe vizuálnej inšpekcie, klinickej plauzibility a AIC/BIC kritérií. AIC/BIC však DR nedodal, v 1. emailovej komunikácii sme si vyžiadali tieto údaje. DR ako odpoveď dodal aktualizovanú metodickú pomôcku k modelu, kde sa špecificky spomína, že na rozhodnutie výberu extrapolácie sa AIC/BIC hodnoty nepoužívali. Hodnoty AIC/BIC nedodal. Prechod RFS -> smrť DR modeluje pomocou exponenciálnej funkcie kvôli menšiemu počtu prechodov. DR v KN-716 modeluje možnosť vyliečiť sa a po 7 – 10 rokoch (v modeli sa znížia všetky prechody z RFS o 95 %). Nábeh efektu vyliečenia je nastavený od 7 roku a následne lineárnym priebehom sa mení pravdepodobnosť prechodu RFS -> smrť počas ďalších 3 rokov (do 10 roku), kým neklesne na 5 % z pôvodnej hodnoty. DR zvažoval na modelovanie využitie oddeleného modelovania, spojeného modelovania alebo spojeného modelovania s časovo premenlivým HR. DR si vybral možnosť oddeleného modelovania a využíva nasledovnú funkcie:

- Exponenciálna – EXP;
- Weibullova – WEIB;
- Gompertzova – GOMP;
- Lognormálna – LNORM;
- Loglogistická – LLOG;
- Generalizovaná gama – GENG.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výber extrapolácií v modeli **akceptujeme s veľkou neistotou**. Modelované vyliečenie po 10 rokoch **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Spôsob modelovania RFS pomocou špecifického oddeleného modelovania navzájom sa vylučujúcich rizík považujeme za vhodný na modelovanie Markovovho modelu. Kvôli nezrelosti RFS a DMFS dát v oboch modeloch sú však dlhodobé extrapolácie spojené s významnou neistotou. O neistote v extrapoláciách pojednával aj NICE [30, str. 15; 29, str. 12-13] a CADTH [36, str. 107]. NICE hodnotil v základnom scenári rovnaké výbery extrapolácií. Dlhodobý prínos tiež nie je informovaný krivkou OS, ktorá miesto toho bola validovaná externými zdrojmi. Validácia prebiehala hlavne na ramene PLA. Model KN-054 môže podľa

vizuálneho zhodnotenia kriviek podhodnocovať prínos v ramene PLA (celkové prežívanie pacientov bez liečby).

- DR uvádza, že výber kriviek stál aj na vyhodnotení AIC/BIC kritérií, ktoré však ani v odpovedi na email nedodal. DR poskytol metodickú pomôcku k vytvoreným modelom, kde sa uvádza alternatívny spôsob validácie fitu modelu a to metóda priemerných odchýlok (z angl. mean squared error, MSE) a zároveň v tejto metodickej pomôcke špecificky tvrdí, že AIC/BIC nie sú vhodné. Hodnoty MSE, podobne ako AIC/BIC, opisujú prilnavosť modelovaných kriviek na dáta, nezarátavajú však faktor rôzneho počtu parametrov potrebných na modelovanie. NICE akceptoval túto alternatívu k AIC/BIC na základe odporúčania ERG [30, str. 15]. Nakoľko akceptujeme použitie MSE, AIC/BIC hodnoty, ktoré DR nedodal, nepovažujeme za potrebné. Hodnoty MSE spolu s poradím pre každé rameno a ukazovateľ, priemerné poradie (rank) a zmenou na spoločný ICUR uvádzame v tabuľkách nižšie (Tabuľka 9, Tabuľka 10).
- Vybrané extrapolácie v modeli KN-054 predstavujú optimistické odhady celkového prežívania oproti ostatným extrapoláciám, to však neznamená, že model v tomto nastavení má najpriaznivejší ICUR (Obrázok 6, Obrázok 7).
- Vybrané extrapolácie majú dopad na modelované RFS, DMFS aj OS. DR sa snažil validovať získané výsledky s externými zdrojmi. Nakoľko však aj externé zdroje pre pacientov v pozorovaní nie sú dlhšie ako 10 rokov, dlhodobá extrapolácia 15 rokov a viac je značne neistá. Nastavenie časového horizontu na 10 rokov by zvýšilo ICUR o 25,5-tisíc eur / QALY. Validácie RFS, DMFS a OS pre KN-716 a KN-054 uvádzame na obrázkoch nižšie (Obrázok 10, Obrázok 11, Obrázok 12, Obrázok 13)

Tabuľka 8: Vybrané extrapolácie

Model	Rameno	RFS -> LR	RFS -> DM
KN-054	PEM	Generalizovaná Gamma	Gompertz
	PLA	Generalizovaná Gamma	Gompertz
KN-716	PEM	Lognormálna	Lognormálna
	PLA	Lognormálna	Lognormálna

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelov dodaných DR

Tabuľka 9: Prehľad MSE pre RFS a DMFS podľa ramena v modeli KN-054. Uvádzame 10 najlepšie rankujúcich modelov.

RFS -> LR	RFS -> DM	PEM		PLA		Priemerný rank
		RFS	DMFS	RFS	DMFS	
GENG	LNORM	■	■	■	■	■
LNORM	LNORM	■	■	■	■	■
WEIB	LNORM	■	■	■	■	■
LLOG	LNORM	■	■	■	■	■
GENG	GENG	■	■	■	■	■
GOMP	LNORM	■	■	■	■	■
LNORM	GENG	■	■	■	■	■
WEIB	GENG	■	■	■	■	■
LLOG	GENG	■	■	■	■	■
GENG	GOMP	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelov dodaných DR

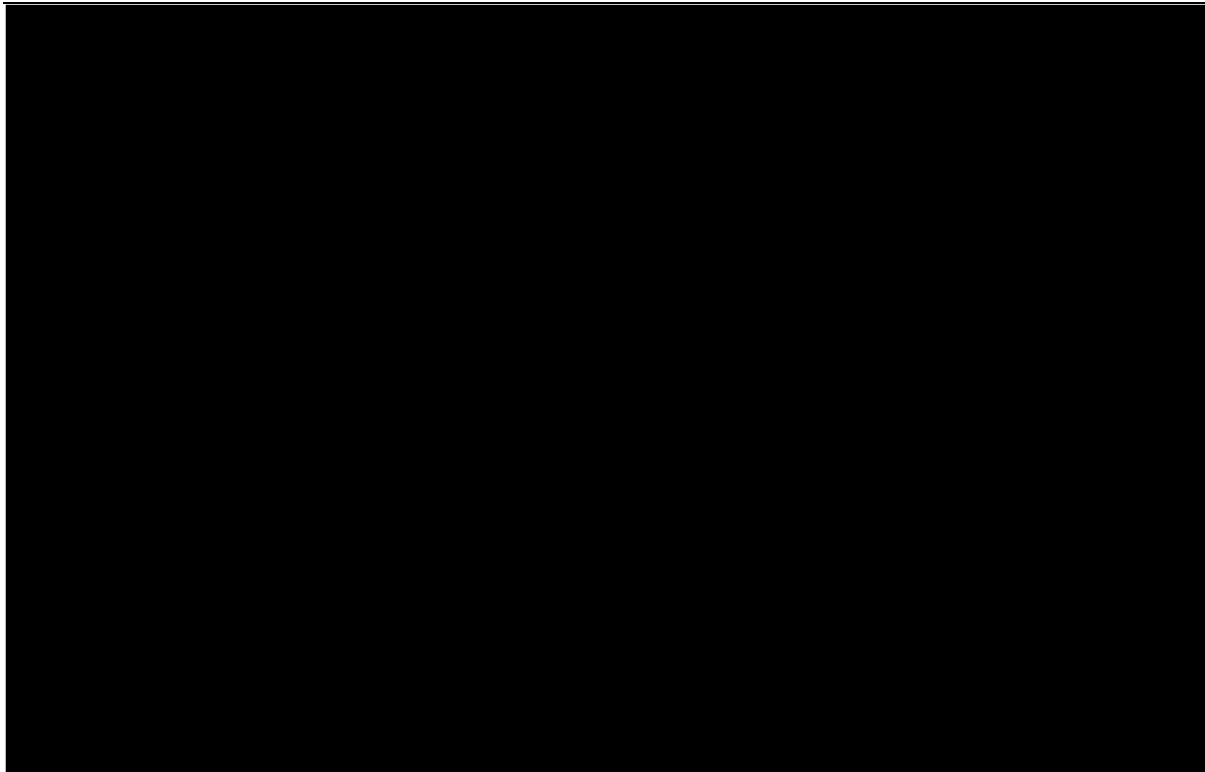
Tabuľka 10: Prehľad MSE pre RFS a DMFS podľa ramena v modeli KN-716. Uvádzame 9 alternatívnych modelov navrhovaných DR.

RFS -> LR	RFS -> DM	PEM		PLA		Priemerný rank*
		RFS	DMFS	RFS	DMFS	
GENG	LNORM	■	■	■	■	■
GOMP	LNORM	■	■	■	■	■
LNORM	LNORM	■	■	■	■	■
LLOG	LNORM	■	■	■	■	■
WEIB	LNORM	■	■	■	■	■
EXP	EXP	■	■	■	■	■

EXP	LNORM	■	■	■	■	■
LLOG	EXP	■	■	■	■	■
WEIB	EXP	■	■	■	■	■

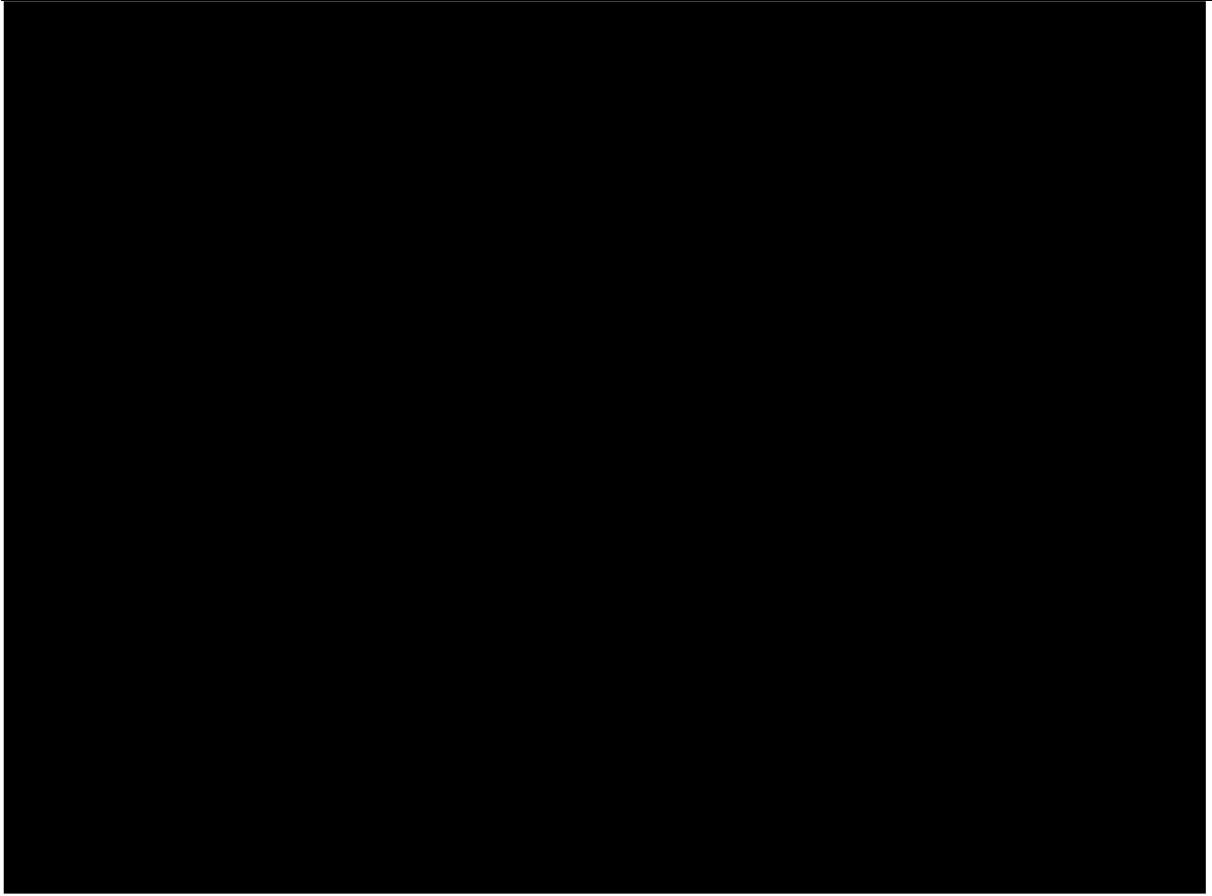
Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelov dodaných DR

Obrázok 6: Extrapolácie pre RFS pre KN-054 model (výber 10 najlepších)



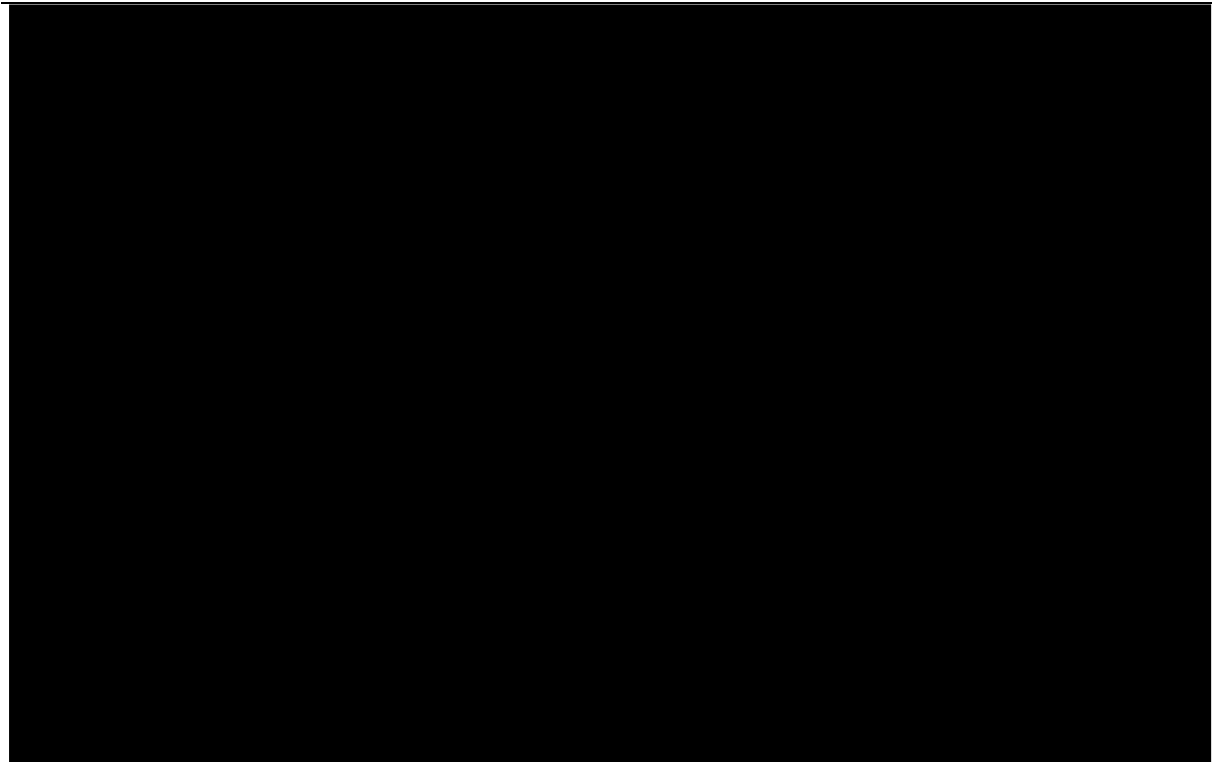
Zdroj: NIHO spracovanie na základe farmakoeconomického modelu

Obrázok 7: Extrapolácie pre DMFS pre KN-054 model (výber 10 najlepších)



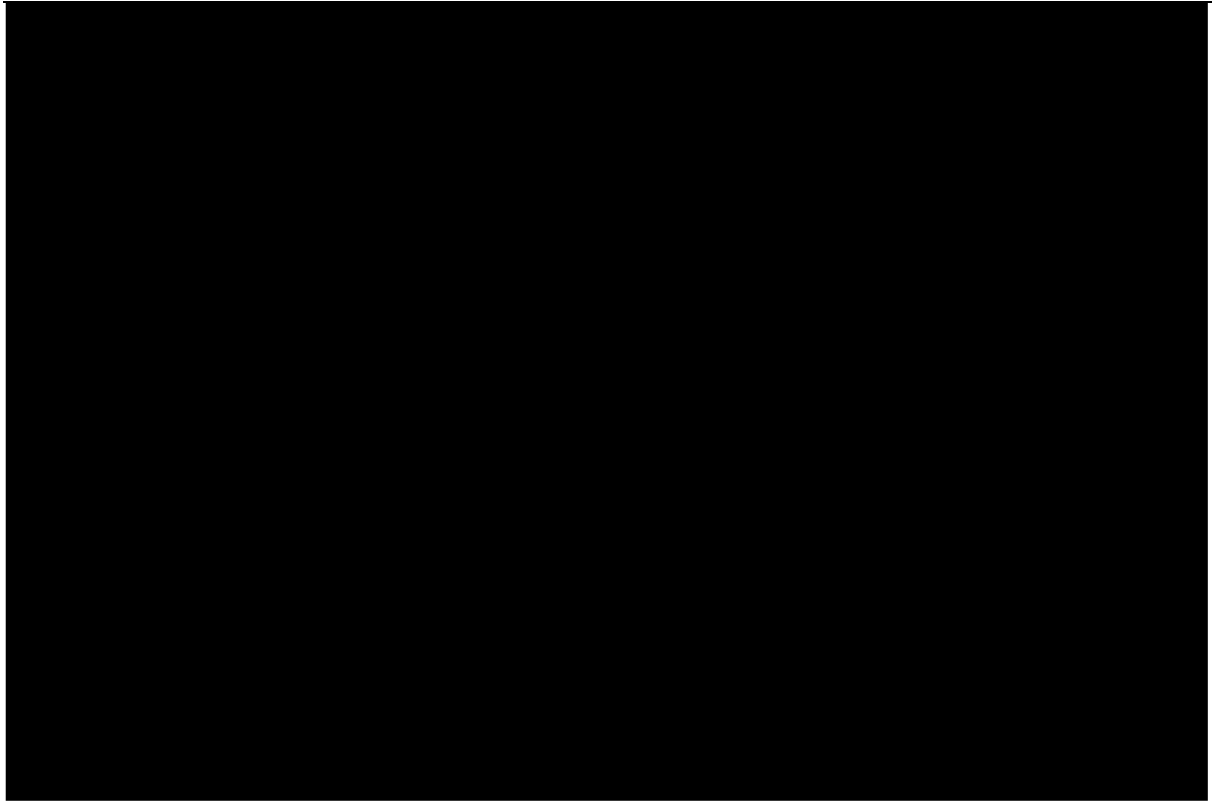
Zdroj: NIHO spracovanie na základe farmakoeconomického modelu

Obrázok 8: Extrapolácie pre RFS pre KN-716 model



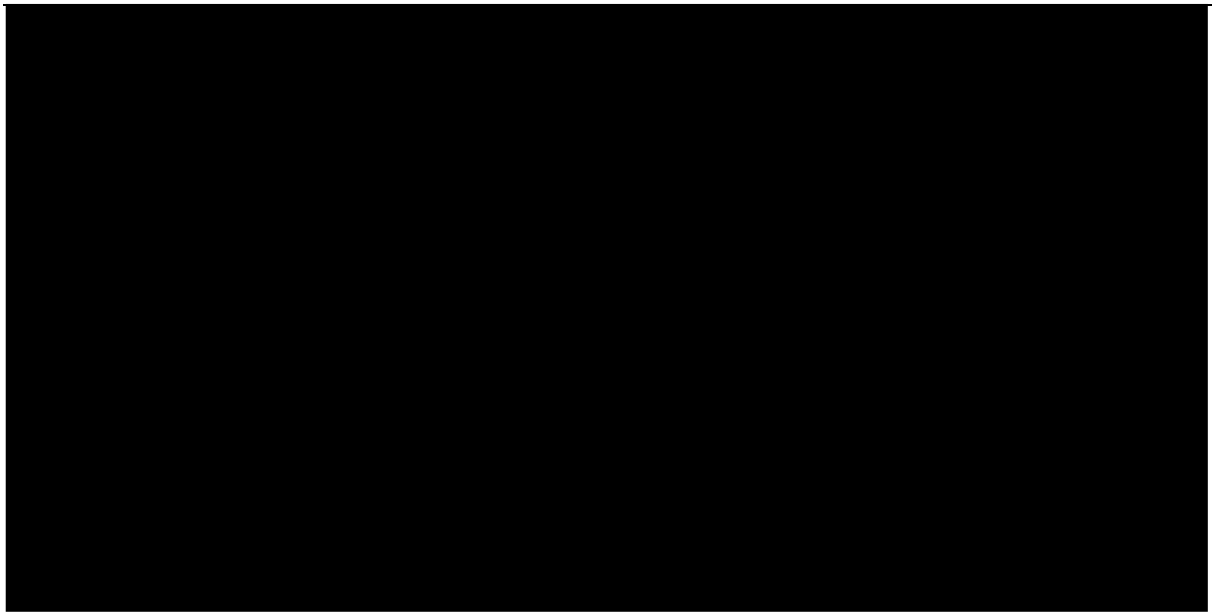
Zdroj: Metodická pomôcka ku modelu KN-716 dodaná DR

Obrázok 9: Extrapolácie pre DMFS pre KN-716 model



Zdroj: Metodická pomôcka ku modelu KN-716 dodaná DR

Obrázok 10: Externá validácia RFS pre KN-716 model



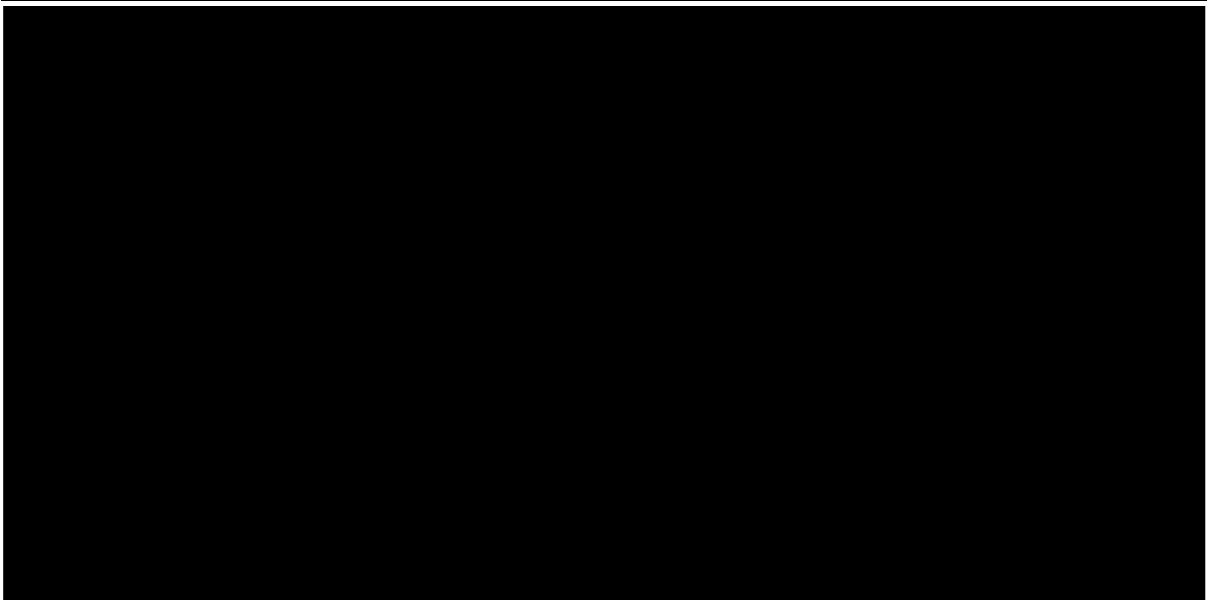
Zdroj: KN-716 model

Obrázok 11: Externá validácia DMFS pre KN-716 model



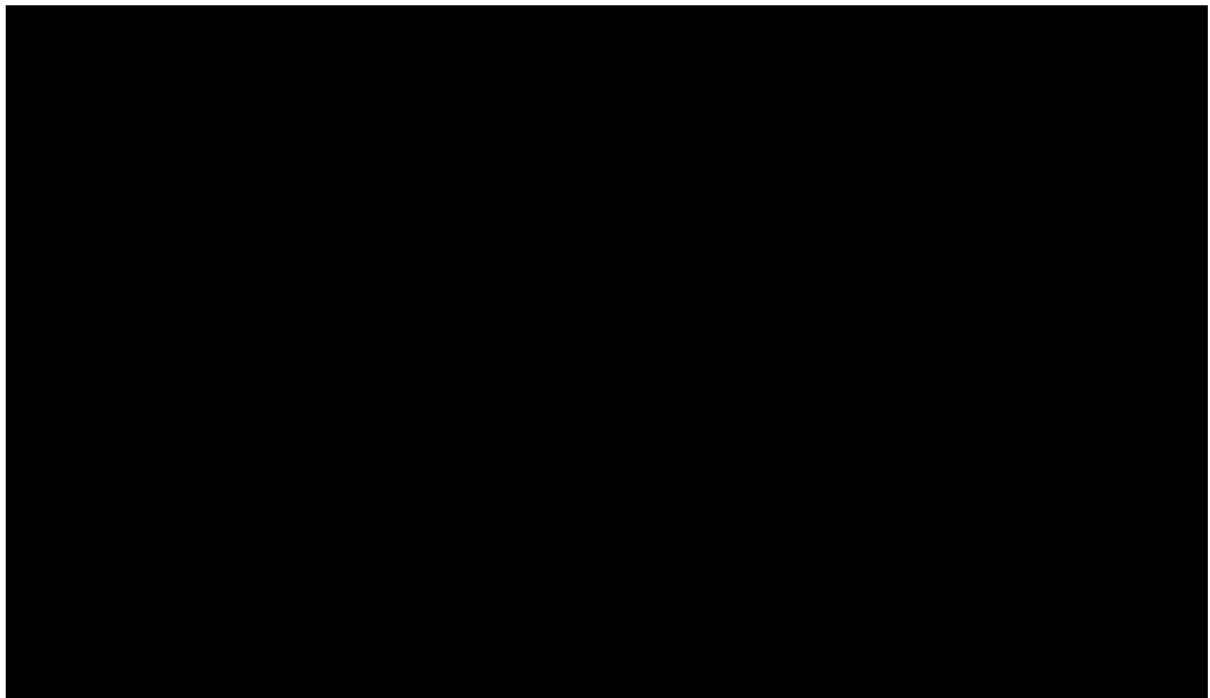
Zdroj: KN-716 model

Obrázok 12: Externá validácia OS pre KN-716 model



Zdroj: KN-716 model

Obrázok 13: Externá validácia OS pre KN-054 model



Zdroj: KN-054 model

Stav LR

V stave LR sa dá zotrvať, alebo presunúť do stavu DM, alebo presunúť do stavu smrť. DR prechody zo stavu LR modeluje exponenciálnymi funkciami zo štúdie KN-054, resp. štúdie KN-716 pre zodpovedajúce modely. Argumentuje, že stavy, ktoré majú konštantný hazard, je bežné modelovať exponenciálnou funkciou. Pri konštantnom hazarde nezávisí, v ktorom cykle pacient vstúpi do tohto stavu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Použitie exponenciálnych funkcií výrazne zjednodušuje model, nezahrnutie iných typov extrapolácií však zvyšuje neistotu. NICE sa k výberu exponenciálnych funkcií bližšie nevyjadruje. ERG to popísalo ako zdroj neistoty [27, str. 349]. Pravdepodobnosti prechodu uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 11).

Tabuľka 11: Exponenciálne miery prechodu zo stavu LR

Model	LR DM	LR smrť
-Rameno		
KN-054		
-PEM	0,0093	0,00057
-PLA	0,0080	0,00034
KN-716		
-PEM	0,0085	0,00014
-PLA	0,0053	0,00014

Zdroj: [1]

Stav DM

DR modeluje stav DM pomocou exponenciálneho modelovania PFS a OS dát pre ITT populáciu zo štúdie KN-006, ktorú bližšie popisujeme v sekcii 5.2.3. Následne pomocou NMA modeluje prínos pre rôzne liečby v následných líniiach. NMA bližšie opisujeme v časti 4.2.2. Podiel následnej liečby následne ovplyvňuje aj získaný prínos. Pomocou exponenciálnej miery prechodu a HR hodnôt DR modeluje čas strávený v PFS a PPS stave pre každú následnú liečbu a cez vážený priemer s podielom liečob modeluje čas, ktorý pacienti strávia v tomto stave podľa ramena.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Bližšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Modelovanie pomocou exponenciálnych funkcií a NMA **akceptujeme s neistotou**. Nakoľko pre odvodenie celkového OS nie sú použité výsledky z hlavnej štúdie, ale prežívanie v rôznych stavoch je vo veľkej miere ovplyvnené dátami z následnej liečby, model môže podávať nepresné výsledky o celkovom prežívaní.
- Čas zotrvania v PFS stave je vypočítaný ako priemerná hodnota z exponenciálnej miery, čo vnáša neistotu do výsledku.
- Zdroj exponenciálnych mier **neakceptujeme**. Považujeme za klinicky hodnovernejšie použitie parametrizácií zo štúdie KEYNOTE-006 pre podskupinu pacientov dostávajúcich výlučne 1. líniu liečby. Nastavenie znižuje ICUR o 4,3-tisíc eur / QALY. Pravdepodobnosti prechodu uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 12). Táto zmena je rovnaká ako zmena populácie diskutovaná v sekcii 5.2.3.

Tabuľka 12: Exponenciálna miera prechodu zo stavu DM

Model -Rameno	DM smrť
DR nastavenie	
-PEM	0,0060
-PLA	0,0165
NIHO nastavenie	
-PEM	
-PLA	

Zdroj: [1]

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos PEM časom nevyprchá. DR uvádza, že používa konzervatívny odhad, pri ktorom neočakáva prínos PEM navyše v DM stave.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Bližšie sa vyjadrujeme v bodoch nižšie:

- NICE netrval na zahrnutí vyprchania prínosu. ERG pre KN-054 argumentuje, že už po 2-3 rokoch sa prínos vytráca, kvôli celkovej neistote modelovania však nepovažoval zmenu tohto nastavenia v modeli v izolácii za zmysluplnú [28, str. 207].
- CADTH pri hodnotení modelu KN-716 navrhoval exploratívnu analýzu, v ktorej tiež zmenil nastavenie vyprchania prínosu na 2 – 3 roky [36, str. 103]. Nastavenie vypírchania prínosu na 2 – 3 roky by zvýšilo ICUR o 14,1-tisíc eur / QALY.
- Nesúhlasíme, že by nezarábanie prínosu navyše pre rameno PEM v DM stave bol konzervatívny odhad. Prínos v stave DM sa odvíja iba od zloženia nasledujúcej liečby, nie je závislý na počiatkovej adjuvantnej liečbe. Toto nastavenie neuvažuje, že by PEM mal efekt v DM stave. Nie je automaticky dané, že po predliečení s PEM budú mať pacienti v následných líniách rovnako silný účinok liečby ako pre rameno PLA.

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty uvedené v tabuľke nižšie (

Tabuľka 13) v závislosti od stavu pacienta. Údaje pochádzajú zo štúdie KN-054 a KN-716. Keďže zber bol vykonaný dotazníkom EQ-5D-5L, hodnoty boli pretransformované na EQ-5D-3L (pozn.: v NICE 3L verzia dočasne ostáva preferovaným prístupom z metodických dôvodov). Kvalita života v stave DM bola modelovaná aj do progresie 2. línie liečby. Hodnoty pre stav DM v 2. línií boli prevzaté zo štúdie vykonanej cez dotazník na bežnej populácii z Veľkej Británie [39]. DR zarátava pokles utilít v dôsledku veku a AE.

Tabuľka 13: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	KN-054	KN-716
RFS	0,875	0,882
LR	0,820	0,846
DM (1. línia)	0,804	0,808
DM (2. línia)	0,590	0,590

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie hodnôt kvality života **akceptujeme s neistotou**. Hodnota utilít v 2. línii nie je získaná od populácie s melanómom, ale od všeobecnej populácie na hypotetický stav. ERG v hodnotení KN-716 považoval hodnotu 0,7 za vhodnejšiu [27, str. 352], avšak NICE nepovažoval vplyv utilít na ICUR za významne veľký [30, str. 16]. Zmena utilít v 2. línii na 0,7 by zvýšila ICUR o ■■■ eur / QALY.

5.2.6. Náklady

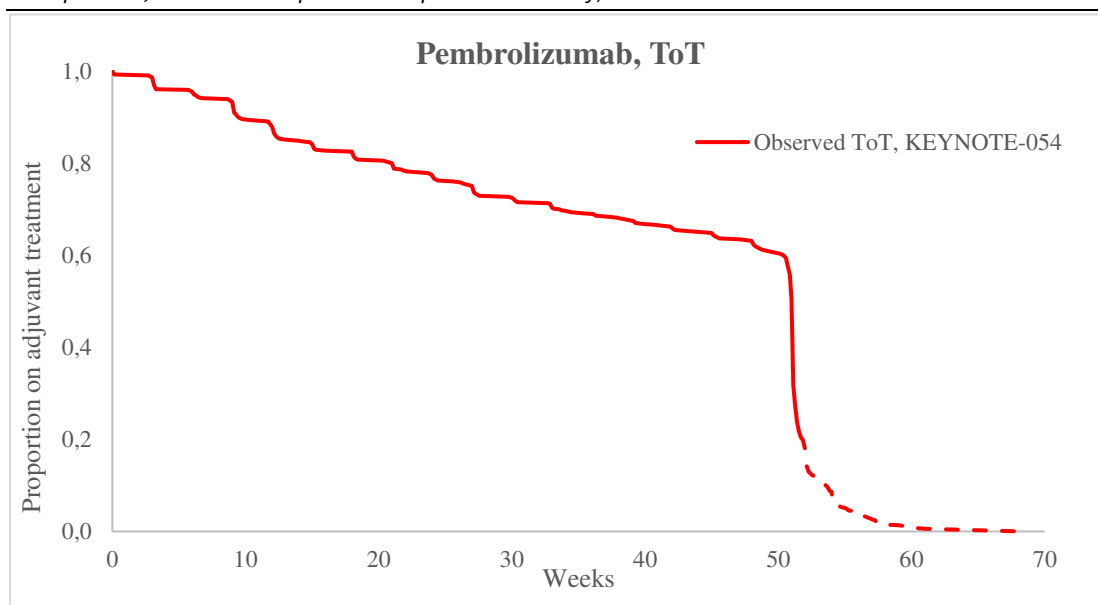
Čas na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

DR v modeli modeluje zotrvanie na liečbe pre adjuvantnú liečbu PEM pomocou KM dát. DR berie KM dáta iba počas 1. roku liečby (v štúdiách ide o maximálnu dĺžku užívania PEM). DR modeluje zotrvanie na liečbe v 1. línii podľa modelovaného PFS zo štúdie KN-006. V 2. línii DR dĺžku liečby aproximuje na 21 týždňov pre každú liečbu. Ak by táto hodnota presahovala maximálnu dĺžku liečby z SPC, používa maximálnu dĺžku (12 týždňov pre ipilimumab).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

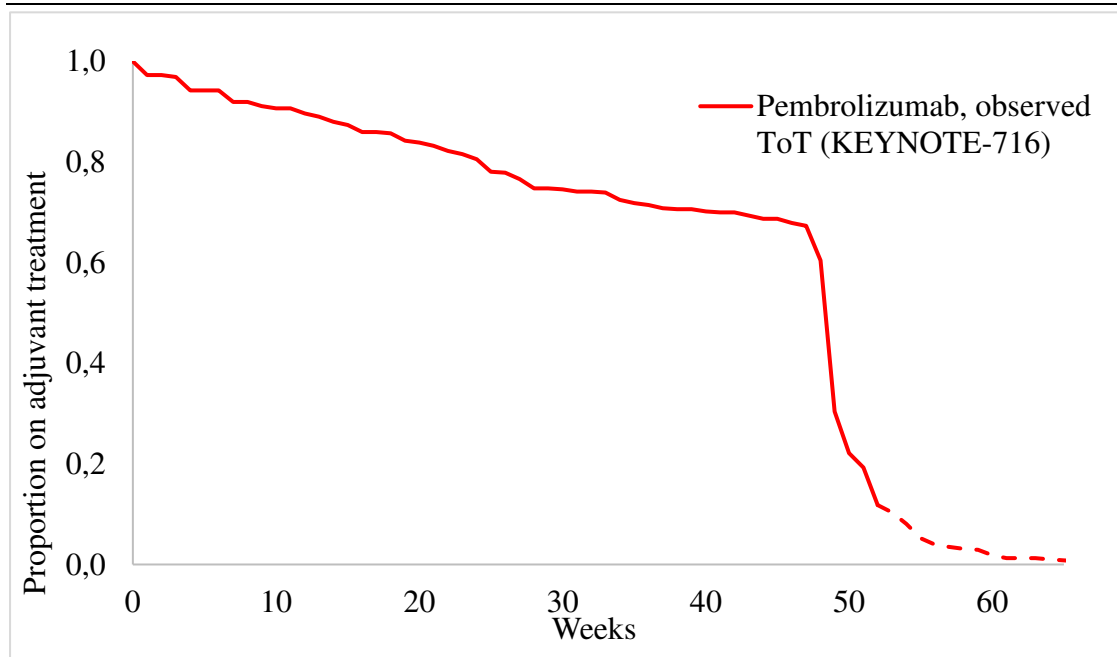
Nastavenie následnej liečby **akceptujeme s neistotou**. Zotrvanie v následnej liečbe je len veľmi zjednodušené modelované, nakoľko na liečbe v 1. línii pacienti zotrvávajú až do progresie a v 2. línii zotrvávajú na liečbe rovnaký čas bez ohľadu na liečivo. Neočakávame však výrazný vplyv na výsledný ICUR.

Obrázok 14: KM dáta zotrvania na liečbe pre KN-054 mode (čiarkovaná čiara je zotrvanie na liečbe, ktoré sa v modeli už nepoužíva, nakoľko ide o pacientov s posunutím liečby)



Zdroj: KN-054 model

Obrázok 15: KM dáta zotrvania na liečbe pre KN-716 model (čiarkovaná čiara je zotrvanie na liečbe, ktoré sa v modeli už nepoužíva, nakoľko ide o pacientov s posunutím liečby)



Zdroj: KN-716 model

Jednotkové náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa 11/2022 kategorizačného zoznamu, pri niektorých liekoch vychádzal aj z VŠZP 11/2022 zoznamu liekov hrađených nad rámec ZKL a zo zoznamu liekov s úradne určenou cenou k 11/2022. DR použil úhradu za liek Keytruda vo výške ■■■ €.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, DR používa rovnakú úhradu za liek Keytruda, ako si žiada v adjuvancii aj v následných líniách. V následných líniách je však úhrada za liek Keytruda ■■■ eur. Upravenie úhrady za liek Keytruda v následných líniách zvýšilo ICUR o 72 eur / QALY.

Náklady na následnú liečbu

DR použil analýzu spoločnosti Pharm-In [40] pre určenie percentuálneho zastúpenia následnej liečby. Podiel následnej liečby je závislý od toho, či je pacient vhodný na liečbu imunoterapiou, alebo nie (čo závisí od času rekurencie od liečby, pre KN-054 sú všetci pacienti vhodný imunoterapiu, pre KN-716 musí ubehnúť aspoň 24 mesiacov od 1. adjuvantnej liečby). Pacienti v ramene PLA sú vždy v následnej línii liečby vhodný na imunoterapiu. DR nezarátava cenu adjuvantnej liečby v stave LR. Iba v modeli KN-716 je modelovaná chemoterapia pomocou lieku Dakarbazín. Pre model KN-054 pacienti vhodný pre dakarbazín nedostávajú následnú liečbu.

Tabuľka 14: Podiel liečob v 1. línii

Liek	PEM		PLA
	Vhodný na PEM	Nevhodný na PEM	
Pembrolizumab	100 %	0 %	66 %
Dabrafenib + trametinib	0 %	71 %	26 %
Encorafenib + binimetinib	0 %	29 %	8 %

Zdroj: KN-716 a KN-054 model

Tabuľka 15: Podiel liečob v 2. línii

Liek	PEM		PLA
	Vhodný na PEM	Nevhodný na PEM	
Pembrolizumab	44 %	0 %	48 %
Dabrafenib + trametinib	0 %	0 %	8 %
Encorafenib + binimetinib	0 %	0 %	2 %
Dakarbazín / bez aktívnej liečby*	56 %	100 %	42 %

*v modeli KN-054 dakarbazín nebol modelovaný a pacienti miesto neho nedostávali následnú liečbu.

Zdroj: KN-716 a KN-054 model

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Bližšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** nastavenie času, od ktorého sú pacienti vhodní na liečbu imunoterapiou, nastavili sme ho na 18 mesiacov. Existuje veľký rozdiel medzi nastavením času od ukončenia liečby na vhodnosť na opätovnú liečbu PEM medzi modelmi: Pre KN-054 je tento čas nastavený na 0 mesiacov. Pre KN-716 to je 24 mesiacov. Nepovažujeme za klinicky realistické nastavenie v modeli KN-054. Rovnako nepovažujeme za klinicky relevantné, aby bol rozdiel medzi modelmi v tejto hodnote. Hodnotu 18 mesiacov považujeme ako klinicky hodnovernejšiu, nakoľko to je čas od liečby, kedy boli pacienti v štúdiách KN-716 a KN-054 vhodní na opätovnú liečbu PEM. Odborník po otázke, či sa bude PEM podávať opakovane v líniiach (znovu v adjuvancii v LR a v 1. línii v DM), uviedol pozitívnu odpoveď. Podľa názoru odborníka by čas opakovanej liečby PEM mal byť 6 – 12 mesiacov po ukončení predchádzajúcej liečby, ideálne viac (t.j. približne 18 – 24 mesiacov po začatí liečby PEM). Zmenili sme tento čas na 18 mesiacov pre oba modely. Toto nastavenie je v súlade s klinickými štúdiami KN-716 a KN-054. Toto nastavenie je tiež v súlade s názorom KO, aj keď ide o spodný odhad vhodnosti pacientov na opakovanú liečbu. Nastavenie zvyšuje ICUR o 11,8-tisíc eur / QALY.
- **Neakceptujeme** nastavenie nákladov v LR stave. Po emailovej komunikácii KO indikoval, že po kategorizácii sa pravdepodobne bude predpisovať PEM aj v tomto stave (po dostatočnom čase od ukončenej liečby PEM, podobne ako pre 1. línii vyššie). Nastavili sme použitie adjuvantnej liečby v LR stave. Pre model KN-716 sú pre liečbu vhodní všetci pacienti v čase rekurencie 18 mesiacov od prvej adjuvantnej liečby PEM. V modeli KN-054 je na opätovnú liečbu PEM vhodných ■■■ % pacientov v súlade s výsledkami zo štúdie KN-054. Pre rameno PLA sme nastavili 0 %, nakoľko ide o súčasnú situáciu na Slovensku, s ktorou sa musí PEM porovnávať. Zmena nastavenia zvyšuje ICUR o 4,2-tisíc eur / QALY.
- Podiely následnej liečob **akceptujeme**. Nemodelovanie liečbu pomocou chemoterapie (dakarbazín) v 2. línii liečby v modeli KN-054 považujeme za klinicky nerealistické, avšak neočakávame významný dopad na ICUR po jej zapracovaní. DR nepočíta s inými imunoterapiami ako je PEM, čo však odráža súčasný stav kategorizácie na Slovensku.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri niektorých nákladoch a všetkých prínosoch. DR aplikuje korekciu odčítaním polovice 1. cyklu a pripočítaním posledného cyklu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Odčítanie polovice 1. a posledného cyklu je jednoduché aplikovanie korekcie na polovicu cyklu. DR chybné miesto odčítavania posledného cyklu ho pripočítava. Na základe dlhého časového horizontu neočakávame opravou tohto nastavenia zmenu vo výslednom ICUR. Akceptujeme, že DR neaplikoval korekciu pri nákladoch, ktoré nastávajú na začiatku cyklu, nie kontinuálne.

Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na výkony použil analýzu spoločnosti Pharm-In [40]. V analýze sa autori odkazujú na databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva, ako aj frekvencie výkonov podľa Delphi panelu, na

ktorom sa zúčastnili 3 onkologické pracoviská s celkovým počtom liečených pacientov 167. DR zarátava v modeli KN-054 aj cenu za podanie orálnych liekov. DR zarátava aj náklady na AE a terminálne náklady v stave DM.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Viac uvádzame v diskusii nižšie:

- Spôsob modelovania terminálnych nákladov **akceptujeme s neistotou**. Nezarátanie terminálnych nákladov v iných stavoch ako DM stave považujeme za klinicky možné, ale neisté.
- Nastavenie nákladov za orálnu liečbu **neakceptujeme**. Nevidíme dôvod, aby boli zarátané navyše náklady vydania orálnych liekov, nakoľko tieto si pacient kupuje a aplikuje sám. Zmena nastavenia má však zanedbateľný dopad na ICUR.
- Nastavenie AE nákladov **akceptujeme**. DR dokonca zarátal nielen podiel a trvanie AE, ale aj ich frekvenciu (počet udalostí nie počet pacientov), čo považujeme za menej tradičné, ale hodnovernejšie zarátanie AE.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR nepredpokladá zarátanie odpadu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Podanie lieku Keytruda podľa SPC negeneruje odpad a neočakávame, že by zarátanie odpadu pre následnú liečbu malo významný dopad na ICUR.

Relatívna dávka (z angl. relative dose intensity, RDI)

DR predpokladá ■■■ % a ■■■ % RDI hodnotu pre KN-716 a KN-054 jednotlivo. Pre ostatné lieky DR používa 100 % RDI.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Nakoľko sa liek Keytruda podáva intravenózne v lekárskej ambulancii a neexistuje nižšie dávkovanie, na ktoré by pacient mohol prejsť, predpokladáme, že v RDI je odzrkadlené len vynechanie / oneskorenie dávkovania. Oneskorené dávkovanie nepovažujeme za adekvátne zohľadňovať v poklese nákladov (v kontexte limitácie dĺžky ToT krivky). Nakoľko sú však modelované hodnoty RDI vysoké, akceptujeme ich.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil dva ekonomické modely, ktoré prepočítavajú parametrizácie cez vlastnú funkciu. Oba modely sú si navzájom podobné, avšak model KN-716 je novší a prepočítava výsledok rýchlejšie. Pre model KN-054 sa výsledok prepočítava 5 – 10 sekúnd, najmä kvôli veľkému počtu tzv. nestálych funkcií (napríklad funkcia OFFSET). Modely na viacerých miestach uvádzali zdroje, ktoré neboli relevantné. Časť hodnôt a rozbaľovacích okien sa v modeloch v skutočnosti nevyužíva a nemá žiaden dopad na ICUR, lebo v slovenskom nastavení sú dáta prepísané. Kvalitu modelov považujeme za štandardnú.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model KN-054 pri dátach s 4,9-ročným mediánom sledovania zo štúdie KN-054 (dodaný v odpovedi na výzvu na doplnenie č. 1) a základný model KN-716 pri dátach s 27,4-mesačným mediánom. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 16). Na hodnotenie používame iba jeden výsledný ICUR, ktorý je vypočítaný ako vážený priemer inkrementálnych nákladov z oboch modelov predelený váženým priemerom inkrementálnych prínosov (QALY). V tabuľke sú uvedené náklady a prínosy prepočítané ako vážený priemer. PEM je v základnom scenári nákladovo efektívny voči PLA s ICUR ■■■-tisíc eur / QALY.

Tabuľka 16: Výsledky základného scenára predloženého DR (vážený priemer medzi modelmi)

Výsledky	PEM	PLA	Rozdiel
Roky života (nediskontované)			
QALY			
RFS			
LR			
DM			
Disutility spojené so starnutím			
spolu			
Náklady			
Adjuvantná liečba (bez rekurencie)			
Následná liečba (vzdialené metastázy)			
AE			
Manažment ochorenia			
Terminálna starostlivosť			
spolu			
Inkrementálne QALY			
Inkrementálne náklady			
ICUR		-	
Prahová hodnota - násobok			3
Prahová hodnota - v eur			*54 326 eur /QALY

* doplnené NIHO

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

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Identifikovali sme viacero závažných nedostatkov, na základe ktorých sme upravili modely, aby boli klinicky hodnovernejšie. V NIHO preferovanom nastavení modelov sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Upravili sme modelovanie prínosov následnej liečby podľa patientskej podskupiny dostávajúcich na začiatku iba 1. líniu liečby.
- Nastavili sme dĺžku času rekurencie potrebnú na opakované nasadenie PEM na 18 mesiacov pre oba modely.
- Nastavili sme cenu lieku Keytruda v následnej línii na ■■■ eur.
- Zrušili sme náklady na podanie orálnych liekov v modeli KN-054.
- Zarátali sme náklady za opakovanú adjuvantnú liečbu PEM v stave LR.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 17), kombinácia PEM dosahuje ICUR voči PLA na úrovni **35 142 eur / QALY**. Prahová hodnota je 54,3-tisíc eur / QALY.

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

Tabuľka 17: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO (vážený priemer medzi modelmi)

Výsledky	PEM	PLA	Rozdiel
Roky života (nediskontované)			
QALY			
RFS			
LR			
DM			
Disutility spojené so starnutím			
spolu			
Náklady			
Adjuvantná liečba (bez rekurencie)			
Následná liečba (lokálna rekurencia)			
Následná liečba (vzdialené metastázy)			
NU			
Manažment ochorenia			
Terminálna starostlivosť			
spolu			
Inkrementálne QALY			
Inkrementálne náklady			
ICUR			35 141,62 eur / QALY
Prahová hodnota - násobok			3
Prahová hodnota - v eur			54 326 eur /QALY

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 18: Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady v ZKL. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa počíta z nej.
Nízka až mierna	
Stredná	
Vysoká	

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri požadovanej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■■■ % z požadovanej úhrady. Diskusiu uvádzame nižšie.

- V modeli neboli zapracované OS dáta, ktoré sú ešte nezrelé. Prenositelnosť prínosu v stave RFS a DMFS na prínos OS je stále neistá, nakoľko nie pri každej liečbe sa zlepšenie v týchto ukazovateľoch prejaví aj na OS.
- Výber extrapolácií podľa DR je spojený s vysokou neistotou z dôvodu nezrelosti modelovaných dát v RFS a DMFS stave. Model má nastavený časový horizont 40-46 rokov a väčšina prínosu pochádza z dlhšieho obdobia, ako bolo sledovanie v štúdiách.
- Časť modelových prechodových pravdepodobností je modelovaná cez exponenciálnu parametrizáciu cez konštantnú exponenciálnu mieru. Toto modelovanie je síce jednoduchšie, avšak nie veľmi klinicky hodnoverné, nakoľko prechody nemusia mať konštantný hazard a preto vnáša neistotu.

- Liečba PEM podľa indikačných obmedzení trvá iba rok. Existujú náznaky, že prínos PEM sa vytráca už medzi 2. – 3. rokom od začatia liečby. Dlhodobý prínos je teda ťažké odhadovať. Nezarátanie s vyprchaním prínosu považujeme za veľkú neistotu.
- Hodnota utilít v 2. línii následnej liečby môže byť podhodnotená. Toto nastavenie však nemá významný dopad na ICUR a preto považujeme neistotu okolo utilít za miernu.
- Modelovanie zotrvania na liečbe a prínosov v následných líniiach je veľmi zjednodušené. V 1. línii DR modeluje, že pacienti berú liečbu až do progresie, v 2. línii ju berú rovnaký čas. Takéto nastavenie tiež zjednodušuje model, avšak prináša neistotu do výsledku.
- Nastavenie započítania terminálnych nákladov iba v stave DM predstavuje miernu neistotu, nakoľko nie je jasné, či významný podiel pacientov nezomiera aj v iných stavoch kvôli melanómu.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

DR predložil aktualizovaný ekonomický model pri 4,9 mesačnom mediáne sledovania pacientov v štúdiu KN-054 a ekonomický model pri 27,4-mesačnom mediáne sledovania pre populáciu v štúdiu KN-716. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

PEM preukázal klinický prínos voči štandardu liečby PLA + ■■■ QALY v adjuvantnej liečbe. Rozšírenie indikácie lieku Keytruda by preto predstavovalo pokrok v adjuvantnej liečbe pacientov s malígnym melanómom kože na Slovensku.

PEM pri požadovanej výške úhrady ■■■ € spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z. PEM dosahuje ICUR voči PLA vo výške **35,1-tisíc eur / QALY**, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc eur.

Zároveň aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká miera neistoty, že kritéria nákladovej efektívnosti nebudú splnené, najmä z dôvodu odhadu prínosu na základe nezrelých dát z klinickej štúdie, nemodelovania pomocou OS dát zo štúdie, či modelovania dát na základe zjednodušených predpokladov. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ % z požadovanej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za balenie na úrovni ■■■ eur.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

V adjuvantnej liečbe melanómu odhadujeme v tretí rok od kategorizácie sumárnu úhradu VZP za PEM vo výške ■■■-mil. eur, čo je zároveň hrubým aj čistým dopadom. Uvedená suma sa týka požadovanej úhrady vo výške ■■■ eur za balenie. Pri NIHO odporúčanej ■■■ % zľave z požadovanej úhrady (z dôvodu neistoty pri nákladovej efektívnosti) odhadujeme sumárny dopad na VZP za PEM v tretí rok vo výške ■■■-mil. eur.

Odhad dopadu na rozpočet je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja počtu pacientov vhodných na liečbu.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR počítal dopad na rozpočet pre roky 2023 – 2028, pričom predpokladal zaradenie do ZKL od 08/2023. Tento predpoklad sme upravili aj v základnom scenári DR na realistickejší predpoklad 09/2023. Za jednotkové náklady je považovaná úhrada DR pre obe indikácie rovnaká (■■■ €). Jednotlivé cykly v modeli predstavujú kalendárne mesiace.

DR pri odhade dopadu na rozpočet vychádzal z nasledujúcich predpokladov:

- Počet vhodných pacientov na liečbu vychádza z analýzy od spoločnosti Pharm-In [34].
- V analýze Pharm-In sa používa predpoklad, že pacienti po 5 rokoch majú malú pravdepodobnosť prechodu do vyššieho štádia (IIB, IIC a III), a používa sa odhad 5-ročnej prevalencie.
- Pre výpočet pacientov v štádiách IIB a IIC vhodných na liečbu sa uvažuje s pacientami z prevalentného a incidentného ramena. Z prevalentného ramena sa berú ešte neliečení pacienti (odhad 1/12) v štádiu IIB a IIC. Zatriedenie do štádií sa pre prevalentnú populáciu berie z publikácie českej onkologickej spoločnosti z roku 2018 [41]. Zatriedenie do podštádií sa berie z deskriptívnej štúdie na Slovensku z roku 2022 [42]. Počet incidentných pacientov pre melanóm sa berie z Národného onkologického registra pre rok 2022 [43]. Rozdelenie pacientov do štádií sa tiež berie z deskriptívnej Slovenskej štúdie [42]. Výpočet uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 19).
- Pre výpočet pacientov v štádiu III sa používa podobný výpočet s rovnakými zdrojmi ako v predchádzajúcej časti. K prevalentným pacientom sa ešte prirátavajú pacienti z nižších štádií, ktorí počas roka progredujú. Podiel progresie je validovaný pomocou Delphi panelu z analýzy spoločnosti Pharm-In [40]. Pacienti sú ešte očistení od pacientov, ktorí nepodstúpili kompletnú resekciu. Podiel takýchto pacientov bol získaný z rovnakého Delphi panelu. Výpočet uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 20).
- DR pracuje s výsledným počtom pacientov vhodných pre štádium IIB a IIC ■■■ pacientov, resp. ■■■ pacientov pre štádium III (dokopy ■■■ pacientov).
- DR pracuje s postupným náběhom pacientov a približne 95 % penetráciou trhu, začínajúcu už v 3. roku.
- Pacienti začínajú liečbu liekom Keytruda postupne, vo výpočte pacientov sú zahrnutí aj pacienti z predchádzajúceho obdobia (pred 08/2023) liečení liekom Keytruda v režime výnimiek podľa § 88 Zákona 363/2011 Z. z
- DR nezapočítava náklady na sledovanie bez aktívnej liečby.

- DR nezapočítava náklady na následné línie liečby, ani iné náklady (ako napríklad náklady na operácie).
- Každý pacient spotrebuje 2,67 balení lieku Keytruda mesačne.
- Dĺžka liečby je prevzatá zo štúdií KN-716 a KN-054, pričom DR používa priemernú dĺžku liečby zaokrúhlenú na mesiac.

Tabuľka 19: Výpočet populácie pacientov v štádiách IIB a IIC vhodných na adjuvantnú liečbu liekom Keytruda podľa DR

Kritéria cieľovej populácie vhodnej na liečbu liekom Keytruda v indikácii podľa KN716 – realistický scenár	%	Absolútny počet	Zdroj
Počet všetkých prevalentných pacientov s MM v roku 2021	-		Modelovanie Pharm-In
Z toho pacienti v II. klinickom štádiu			[41]
Z toho pacienti v IIB klinickom štádiu (a)			[42]
Z toho pacienti v IIC klinickom štádiu (b)			[42]
Medzisúčet a + b			
Z toho podiel doposiaľ nepredliečených prevalentných pacientov	8,33 %		1/12, posledný mesiac diagnostikovaný
Populácia prevalentného ramena (c)	-		
Počet všetkých novodiagnostikovaných pacientov s MM kože v roku 2022	-	960	[43]
Z toho pacienti v II. klinickom štádiu			[42]
Z toho pacienti v IIB klinickom štádiu (d)			[42]
Z toho pacienti v IIC klinickom štádiu (e)			[42]
Medzisúčet d + e			
Populácia novodiagnostikovaného ramena (f)	-		
Cieľová populácia (c + f)			

Zdroj: [32]

Tabuľka 20: Výpočet populácie pacientov v štádiu III vhodných na adjuvantnú liečbu liekom Keytruda podľa DR

Kritéria cieľovej populácie vhodnej na liečbu liekom Keytruda v indikácii podľa KN054 – realistický scenár	%	Absolútny počet	Zdroj
Počet všetkých prevalentných pacientov s MM v roku 2021	-		Modelovanie Pharm-In
Z toho pacienti v I. klinickom štádiu			[41]
Z toho progresia pacientov z klinického štádia I. do III. štádia (a)			[40]
Z toho pacienti v II. klinickom štádiu			[41]
Z toho pacienti v IIA štádiu			[42]
Z toho progresia pacientov z klinického štádia IIA do III. štádia (b)			[40]
Z toho pacienti v III. klinickom štádiu (c)			[41]
Medzisúčet a + b + c			
Z toho pacienti po kompletnej resekcii lokálneho nálezu			[40]
Z toho podiel doposiaľ nepredliečených prevalentných pacientov	8,33 %		1/12, posledný mesiac diagnostikovaný
Populácia prevalentného ramena (d)	-		
Počet všetkých novodiagnostikovaných pacientov s MM kože v roku 2022	-	960	[43]
Z toho pacienti v III. klinickom štádiu			[42]
Z toho pacienti po kompletnej resekcii lokálneho nálezu			[40]
Populácia novodiagnostikovaného ramena (e)	-		
Cieľová populácia (d + e)			

Zdroj: [32]

Tabuľka 21: Odhadované počty liečených pacientov podľa DR (pri zaradení do ZKL od 09/2023)

Počet pacientov na liečbe PEM	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Počet pacientov liečených v štádiách IIB a IIC					
Počet pacientov liečených v štádiu III					
Spolu liečenie PEM					

Zdroj: [1]

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky (pri zaradení do ZKL od 09/2023)

	2023	2024	2025	2026	2027
počet začínajúcich pacientov					
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia					
Spolu dopad pri požadovanej úhrade (€)					

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

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia (pri zaradení do ZKL od 09/2023)

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov			
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia			
Spolu dopad pri požadovanej úhrade (€)			

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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Akceptujeme predpoklady o počte novodiagnostikovaných pacientov s malígnym melanómom v štádiách IIB, IIC a III, predpoklady o dĺžke liečby aj o penetrácii trhu.

Niektoré aspekty predloženého modelu dopadu na rozpočet sme **neakceptovali**, podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** predpokladaný odhad počtu pacientov. Aj keď viaceré vstupy analýzy nevychádzajú z najnovších dát alebo slovenských zdrojov, odhady pacientov vyzierajú byť v súlade s názormi klinických odborníkov.
- **Neakceptujeme** odhady o penetrácii. 95 – 97 % penetrácia je príliš veľká. V súlade s hodnotením NICE pre hodnotenie v II. štádiu odhadujeme maximálnu penetráciu na 50 % [44]. Tento výsledok sme docielili rozdelením odhadovaného počtu pacientov číslom 1,91 pre KN-054 a 1,94 pre KN-716. Tieto čísla boli vybrané tak, aby výsledná penetrácia v posledný rok bola presne 50 %. V odhade nezohľadňujeme prípadnú kategorizáciu liečiv dabrafenib a trametinib. V prípade ak dôjde k ich kategorizovaniu, penetrácia lieku Keytruda v adjuvantnej liečbe bude pravdepodobne nižšia ako odhadujeme.
- **Akceptujeme** predpoklad, že pacienti začínajú liečbu počas roka postupne.
- **Neakceptujeme** predpoklad kategorizácie 08/2023. Sohľadom na čas očakávaného publikovania hodnotenia uvádzame realistickejší predpoklad a to 09/2023.
- **Neakceptujeme** spotrebu 2,67 balení lieku Keytruda mesačne, údaj sme upravili vzhľadom na počet týždňov v kalendárnom mesiaci (4,35) na 2,9 balení mesačne (počet podaní mesačne).
- **Akceptujeme** údaje o dĺžke liečby, nakoľko zohľadňuje, že nie každý pacient zotrvať na liečbe do jej dobratia podľa indikačných obmedzení (progresia, toxicita).

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR nebola dohodnutá zľava, odhadujeme sumárny dopad na VZP za PEM v tretí rok vo výške ■-mil. eur. Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja počtu pacientov vhodných na liečbu.

Pri splnení NIHO odporúčanej ■% zľavy z dôvodu neistoty odhadujeme sumárny dopad na VZP za PEM v tretí rok vo výške ■-mil. eur.

Tabuľka 24: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO (pri zaradení do ZKL od 09/2023)

	2023	2024	2025	2026	2027
počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Spolu dopad pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Spolu dopad pri NIHO odporúčanej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 25: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO (pri zaradení do ZKL od 09/2023)

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■
Spolu dopad pri NIHO odporúčanej úhrade (■ €)	■	■	■

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

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
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?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	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)

Klinické dáta preukazujú prínos adjuvantnej liečby PEM v RFS a DMFS, pričom terapia nemení štatisticky signifikantne kvalitu života. Na základe pozitívnych výsledkov zlepšenia v RFS a DMFS sa očakáva zlepšenie v OS, aj keď jeho rozsah ešte nie je istý. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie liečby PEM. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

KO sa vyjadril, že v rámci adjuvantnej liečby malígneho melanómu v štádiu IIB – III existuje nenaplnená medicínska potreba. Slovenská onkologická spoločnosť plne podporuje rozšírenie indikácie lieku Keytruda pri tejto diagnóze. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho rozšírenia indikácie lieku Keytruda na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie pembrolizumabu ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

Melanoma Focus poukazuje na to, že pacienti v štádiu IIIA môžu generovať menší účinok z liečby ako pacienti vo vyšších štádiách.

KO poukazuje, že na Slovensku nie je kategorizovaný liek pre liečbu adjuvantného malígneho melanómu.

7.2. Organizačné aspekty

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

PEM možno podávať klinickým onkológom formou intravenózneho infúzie ambulantne v špecializovaných priestoroch určených na podávanie protinádorovej liečby. Liečba PEM má za úlohu oddialiť, alebo zabrániť rekurencii do vyšších stavov. Liečba PEM má tak potenciál znížiť organizačnú záťaž znížením počtu pacientov v pokročilom stave ochorenia.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia má byť liečba PEM hradená pacientom v monoterapii na adjuvantnú liečbu melanómu u dospelých v štádiách IIB, IIC alebo III, ktorí podstúpili úplnú resekciu. Liečba sa má podávať až do rekurencie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo maximálne po dobu 12 mesiacov. Liek by mal podľa DR predpisovať onkológ, s čím sa stotožnil aj KO.

Hradenie liečby má podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Podľa Melanoma UK, pacienti dúfajú, že liečba PEM zníži riziko rekurencie po operácií, čo následne bude viesť k zlepšeniu celkového stavu pacienta a predĺženiu života.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

KO sa vyjadril, že aktuálne nie je kategorizovaný liek na adjuvantnú terapiu pre malígný melanóm s vysokým rizikom.

Melanoma UK neidentifikovala žiadnu nerovnosť v prístupe k pacientom.

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

Nemáme vstup od pacientov o vplyve na každodenný život v danej indikácii. Melanoma UK udáva, že stres zo života s melanómom sa prejavuje fyzicky, mentálne a emocionálne. Melanoma UK tiež poukazuje na to, že pacienti po operácii v lepších štádiách môžu pociťovať zvýšený strach z rekurencie, nakoľko nedostávajú žiadnu liečbu.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Melanoma UK poukazuje na problém v Británii, kedy si pacienti nie sú plne vedomí možností liečby a musia sa spoľahnúť na dobrého špecialistu/onkológa, alebo klinickú sestru. Správnu komunikáciu lekára o možnostiach liečby, ako aj o možných nevýhodách PEM považuje za dôležitý faktor.

7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

PEM sa má v predmetnej indikácii podávať dospelým pacientom. Lekári majú pred začatím liečby u pacientov s malígnym melanómom, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1, zvážiť pomer prínosu/rizika dostupných možností liečby. PEM sa nemá používať počas gravidity pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu pembrolizumabom. Nie je známe, či sa PEM vylučuje do ľudského mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu PEM sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby PEM pre ženu [11].

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): MUDr. Matej Palenčár
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.
Autor: Mgr. Ivan Piovarči, PhD.
Konzultácie: Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

Interná kontrola: MUDr. Matej Palenčár, Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.
Klinickí odborníci: Odborník A: [REDACTED]

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Piovarci I., Palencar M., Seliga L., Kozak D.,: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v monoterapii na adjuvantnú liečbu malígneho melanómu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 34; 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 odpovedí 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). 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] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Keytruda; ID konania 27207; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27207>
- [2] Solen.sk: Kozárová A, Minariková E; Malígný 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/maligny-melanom-klinicky-obraz-diagnostika-a-liecba>
- [3] 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/>
- [4] UpToDate: Swetter S, Geller AC; Melanoma: Clinical features and diagnosis; 2022; použité v 03/2023; <https://www.uptodate.com/contents/melanoma-clinical-features-and-diagnosis>
- [5] 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)
- [6] 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)
- [7] NCCN, National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma: Cutaneous. Version 2.2023; použité 03/2023
- [8] Česká onkologická společnost ČLS JEP: Modrá kniha české onkologické společnosti, 28. aktualizace; 2022, ISBN 978-80-86793-53-5, použité v 03/2023; <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/21.pdf>
- [9] UpToDate: Sosman, JA; Adjuvant and neoadjuvant therapy for cutaneous melanoma; 2022; použité v 03/2023; <https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-and-neoadjuvant-therapy-for-cutaneous-melanoma>
- [10] UpToDate: Tanabe KK., Tyler D.; Cutaneous melanoma: Management of local recurrence; 2022; použité v 03/2023; <https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-melanoma-management-of-local-recurrence>
- [11] EMA. Súhrn charakteristických vlastností lieku Keytruda. Dostupné 30.12.2022 z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_sk.pdf
- [12] EMA. Prehľad o lieku Keytruda; použité v 03/2023 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
- [13] MZ SR. Zoznam kategorizovaných liekov 1.3.2023 – 31.3.2023. Dostupné 22.03.2023 z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202303>
- [14] NICE; Pembrolizumab for adjuvant treatment of completely resected stage 3 melanoma [TA766]; použité v 03/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta766/chapter/1-Recommendations>
- [15] NICE; Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected stage 2B or 2C melanoma [TA837]; použité v 03/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta837/chapter/1-Recommendations>
- [16] SÚKL; NPM rozhodnutí Keytruda SUKLS98275/2020; použité v: 03/2023; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS98275%2F2020>
- [17] ClinicalTrials.gov; Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/1325-MG/KEYNOTE-054); použité v 03/2023; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02362594>
- [18] ClinicalTrials.gov; Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-716/KEYNOTE-716); použité v 03/2023; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02246621>
- [19] DR; Systematic literature review and network meta-analysis for patients not previously treated with non-targeted therapy for advanced melanoma; ID konania 27207; Neverejná zóna
- [20] Long GV, Luke JJ, Khattak MA, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2022;23(11):1378-1388. doi:10.1016/s1470-2045(22)00559-9
- [21] Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Pembrolizumab or Placebo in Stage III Melanoma. NEJM Evidence. 2022;1(11). doi:10.1056/evidoa2200214
- [22] Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. 2022;399(10336):1718-1729. doi:10.1016/s0140-6736(22)00562-1
- [23] Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med. 2018;378(19):1789-1801. doi:10.1056/nejmoa1802357

- [24] Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(5):643-654. doi:10.1016/s1470-2045(21)00065-6
- [25] Khattak MA, Luke JJ, Long GV, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma: Health-related quality of life from the randomized phase 3 KEYNOTE-716 study. *European Journal of Cancer*. 2022;176:207-217. doi:10.1016/j.ejca.2022.08.004
- [26] Bottomley A, Coens C, Mierzynska J, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): health-related quality-of-life results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(5):655-664. doi:10.1016/s1470-2045(21)00081-4
- [27] NICE; Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected stage 2B or 2C melanoma; Committee papers [TA837]; použité v 03/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta837/evidence/committee-papers-pdf-11255443741>
- [28] NICE; Pembrolizumab for adjuvant treatment of completely resected stage 3 melanoma; Committee papers [TA766]; použité v 03/2023 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta766/evidence/committee-papers-pdf-10951481197>
- [29] NICE; Pembrolizumab for adjuvant treatment of completely resected stage 3 melanoma [TA766]; použité v 03/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta766/chapter/3-Committee-discussion>
- [30] NICE; Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected stage 2B or 2C melanoma [TA837]; použité v 03/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta837/chapter/3-Committee-discussion>
- [31] NICE; Pembrolizumab for adjuvant treatment of completely resected stage 3 melanoma; Committee papers [TA553]; použité v 03/2023 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta766/documents/committee-papers-2>
- [32] Ondrušová, M., Kyselíková, A., Bónová M.: Analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu pembrolizumabom v indikácii lokálne pokročilého malígneho melanómu kože po resekcii na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2022.
- [33] Bajaj S, Donnelly D, Call M, et al. Melanoma Prognosis: Accuracy of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual Eighth Edition. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(9):921-928. doi:10.1093/jnci/djaa008
- [34] Ondrušová, M., Kyselíková, A., Bónová M.: Analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu pembrolizumabom v indikácii lokálne pokročilého malígneho melanómu kože po resekcii na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2022.
- [35] Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet*. 2017;390(10105):1853-1862. doi:10.1016/s0140-6736(17)31601-x
- [36] CADTH; Pembrolizumab (Keytruda) for Melanoma Adjuvant Therapy, pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report; 2019; použité v 04/2023; https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10168PembrolizumabMAT_fnEGR_NOREDACT-ABBREV_Post_01Aug2019_final.pdf
- [37] CADTH; Reimbursement Review Pembrolizumab (Keytruda); použité v 04/2023; https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0286-Keytruda-Melanoma_combined.pdf
- [38] SÚKL; Hodnotiaca správa Keytruda SUKLS234398/2019; použité v 01/2023 https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl/fname/vp_pisemnost/_idspis/384645402/_idpis/434603935/_file/434608243/f/HODNOTICI_ZPRAVA_KEYTRUDA_melanom_adj_SUKLS234398_2019.pdf
- [39] Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br J Cancer*. 2009;101(3):387-389. doi:10.1038/sj.bjc.6605187
- [40] Ondrušová, M., Bónová, M., Kyselíková, A.: Manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o pacientov s adjuvantným melanómom na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2022.
- [41] Vyzula, R. et al. Modrá kniha české onkologické spoločnosti. Brno : Masarykův onkologický ústav, 2018.
- [42] Ondrušová, M., Havránková, M., Urbanček, S.: Analýza početnosti pacientov s malígnym melanómom kože podľa klinických štádií. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2022.
- [43] NOR, NCZI; Vývoj a odhad incidencie (Absolútny počet); 05/2023; Nastavenia kritérií: Ukazovateľ (absolútny počet), Pohlavie (muži, ženy), Rok od (2022), Rok do (2022), Diagnóza (Melanóm a iné ZN kože C43); <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovateľ%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:%22M%22,%22Z%22},%22rok-od%22:2022,%22rok-do%22:2022,%22diagnóza%22:%22C43%22}>
- [44] NICE; Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected stage 2B or 2C melanoma [TA837]; Resource impact report; použité v 03/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta837/resources/resource-impact-report-pdf-11256975613>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Liečivo Keytruda (pembrolizumab) na adjuvantnú liečbu melanómu u dospelých v štádiách IIB, IIC a III, ktorí podstúpili úplnú resekciu.

<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 pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. 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 www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	████████████████████
Názov organizácie	████████████████████
Pracovná pozícia	Primár a prednosta Onkologickej kliniky
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<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 (uved'te):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	
1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	1. Zlepšenie DFS (DMFS) a OS
2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?	2. HR<0.75

<p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>3. áno</p>
<p>A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>1. Nevie – 300+? 2. indikácie podľa SPC</p>
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Kategorizované pre melanóm št IV a NSCLC. Ostatné indikácie (on-label) nehradené. Off-label taktiež (napr. MSI-H pac. je zriedkavá indik.)</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>1. Dermatovenerológ, následne chirurgická extirpácia, potom konzultácia onkológa 2. Bez adj. terapie, nie je kategorizovaný žiaden liek na adj. ter. melanómu v SR, (mimo ZKL dabrafenib/trametinib pre BRAF mut pac.) 3. ESMO a NCCN 4. Po progresií, rekurencií – podľa časového intervalu, kombinácia imunoterapie, BRAF-MEKi, chemoterapia DTIC</p>
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Klinický onkológ, ambulantná liečba</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Áno – všetci – žiaden liek nie je kategorizovaný v SR na adj. terapiu high-risk melanómu</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť</p>	<p>Unmet medical need</p>

<p>Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	
<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Klinický onkológ</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ESMO MCBS „A“ pre štádium IIB, C a III • Plná podpora Sl. Onkologickej spoločnosti daného lieku do vstupu do ZKL • HRQoL zostáva zachovaný
<p>Hlavná správa</p>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Významný klinický benefit pre pacientov – predĺženie DMFS u štádiu IIB, C, III • Vysoké skóre „A“ v spoločnosti ESMO pre hodnotenie prínosu onkologických liekov v adjuvancii • Bez zhoršenia QoL, benefit liečby prevyšuje možné riziká-NÚ liečby 	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

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

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva pembrolizamub v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom jednej výzvy v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. a jednej žiadosti o súčinnosť (emailová komunikácia). 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 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 21.03.2023	Dátum odpovede: 19.04.2023	
Zapracovanie novších dát z mediánu sledovania 4,9 roku pre model KN-054	DR zapracoval do modelu KN-054 novšie dáta s mediánom sledovania 4,9 roku.	Odpoveď akceptujeme .

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania emailu: 21.04.2023	Dátum odpovede: 28.04.2023	
Dodať zmieňované AIC/BIC hodnoty pre oba modely.	DR 27.04.2023 dodal aktualizovanú metodickú pomôcku k novému modelu. V tejto pomôcke sa uvádza, že AIC/BIC hodnoty nie sú vhodné a používa sa miesto nich MSE metóda.	Odpoveď akceptujeme .
Vysvetliť výber hodnôt počtu nových pacientok v modeli dopadu na rozpočet.	DR priblížil viac informácií k odhadom penetrácie na trh a prepojenia epidemiologickej analýzy vykonanej spoločnosťou Pharm-In. DR 28.04.2023 dodal stanovisko odborníka ku odhadovanému počtu pacientov s malígnym melanómom na Slovensku. Viac informácií v sekcii 6.2.1.	Odpoveď akceptujeme .

9.6. Validita klinických štúdií

Tabuľka 26: NMA Checklist validity

Study reference	NMA [19]
RELEVANCE	
Is the population relevant ¹⁰ ?	Yes
Are any relevant interventions missing?	No
Are any relevant outcomes missing?	No
Is the context (settings and circumstances) applicable?	Yes
CREDIBILITY	
Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	Yes
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	Yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	No
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	No
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	Yes ¹¹
6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	Yes
Analysis methods	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	Yes
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	No
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	Unclear
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	Unclear
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	Yes
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	N/A
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	N/A
Reporting Quality and Transparency	
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	Yes
15. Are the individual study results reported?	Yes
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	No
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	Yes
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	No
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	Yes
Interpretation of findings	
20. Are the conclusions fair and balanced?	Yes
Conflict of interests	
21. Were there any potential conflicts of interest?	Yes ¹²
22. If yes, were steps taken to address these?	Unclear

¹⁰ Informing the pharmaco-economics model

¹¹ BRAF mutation

¹² Sponsor is Merck