

Liečivo tebentafusp (Kimmtrak) na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým uveálnym melanómom

Hodnotenie zdravotníckej technológie

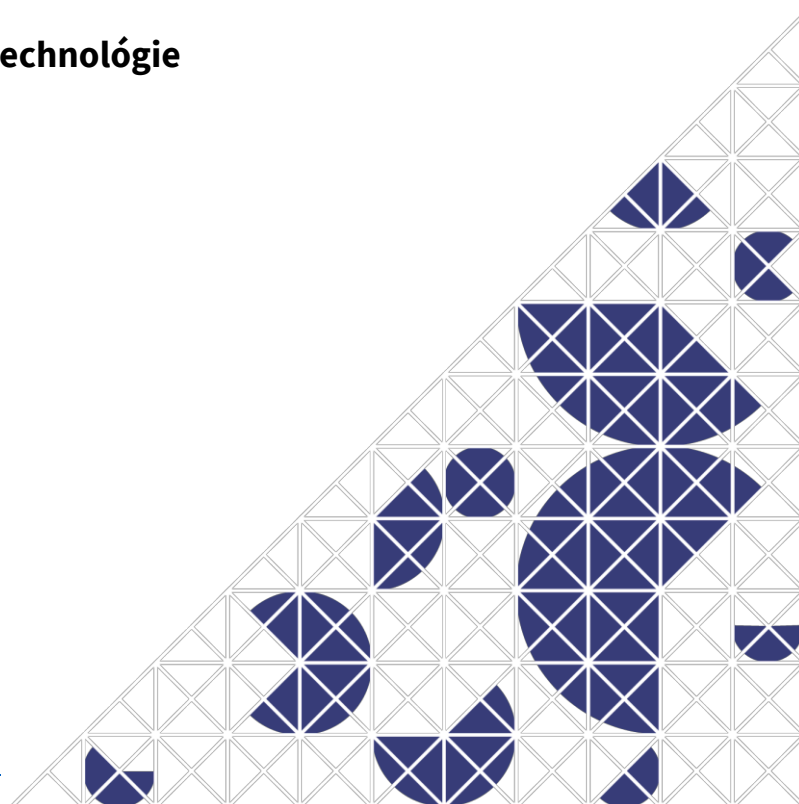
Číslo žiadosti:
29029

ATC skupina:
L01XX75

ŠÚKL kód:
0363E

Publikované dňa:
09.01.2024

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: 46/2023

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	11
1. Predmet hodnotenia	12
1.1. Výskumné otázky	12
1.2. Inklúzne kritériá	12
2. Metóda	14
2.1. Výskumné podotázky	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	14
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	15
2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie	15
3. Úvod	17
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	17
3.2. Opis a vlastnosti technológie	23
4. Hodnotenie klinického prínosu	26
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	26
4.2. Klinická účinnosť	27
4.3. Bezpečnosť	31
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	32
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	36
5.1. Záver o nákladovej efektívnosti	36
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	37
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	57
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	62
6.1. Záver o dopade na rozpočet	62
6.2. Základný scenár predložený DR	62
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	64
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	68
7.1. Etická analýza	68
7.2. Organizačné aspekty	69
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	69
7.4. Právne aspekty	70
8. Zdroje	72
9. Apendix	75
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	75
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	75
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov	77
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov	77
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	78

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	12
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií	27
Tabuľka 3: Dávkovanie liečiv	28
Tabuľka 4: Časy dátových analýz	28
Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie IMCgp100-202 v ukazovateli mortalita – OS	29
Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie IMCgp100-202 v ukazovateli mortalita – PFS	30
Tabuľka 7: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre TEB (kombinovaný model, extrapolácia od 25. mesiaca)	39
Tabuľka 8: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre IC	40
Tabuľka 9: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre TEB (parametrický model)	42
Tabuľka 10: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS	43

Tabuľka 11: Hodnoty utilít identifikované prístupom „čas do smrti“	47
Tabuľka 12: Faktor upravujúci kvalitu života podľa veku	47
Tabuľka 13: Hodnoty utilít identifikované prístupom „čas do smrti“ pri limitovaní utilitou všeobecnej populácie	48
Tabuľka 14: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli TTD	49
Tabuľka 15: Modelovaný počet pacientov na liečbe TEB podľa jednotlivých parametrizácií v 2., 5. a 10. roku	51
Tabuľka 16: Náklady na následnú liečbu DAK	53
Tabuľka 17: Pomery rizík získané z klinických štúdií KEYNOTE-006 a CA184-024	56
Tabuľka 18: Odvodenie HR pre OS a PFS v ramene komparátora	57
Tabuľka 19: Výsledky základného scenára predloženého DR.....	57
Tabuľka 20: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	58
Tabuľka 21: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO (exploratívny scenár)	59
Tabuľka 22: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty, NIHO nastavenie	59
Tabuľka 23: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty, NIHO exploratívny scenár	60
Tabuľka 24: Odhadované počty pacientov vhodných na liečbu TEB podľa DR.....	63
Tabuľka 25: Podiel liečiv na trhu po kategorizácii Kimmtraku podľa DR	63
Tabuľka 26: Dopad na rozpočet podľa DR	63
Tabuľka 27: Odhad cieľovej populácie podľa NIHO	65
Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky.....	66
Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	66
Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO exploratívneho scenára, rozpočítané na roky	67
Tabuľka 31: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO exploratívneho scenára, rozpočítané na obdobia	67

Obrázky

Obrázok 1: Možná lokalizácia uveálnych melanómov	17
Obrázok 2: Odporúčania UpToDate	20
Obrázok 3: Mechanizmus účinku TEB.....	23
Obrázok 4: Analýza podskupín pacientov liečených TEB vs. PEM, IPI alebo DAK v ukazovateli OS	30
Obrázok 5: Nežiaduce udalosti pozorované v klinickej štúdii IMCgp100-202	32
Obrázok 6: Štruktúra modelu	38
Obrázok 7: Prehľad parametrizácií v ramene TEB v ukazovateli OS (kombinovaný model), extrapolácia od 25. mesiaca .40	
Obrázok 8: Prehľad parametrizácií v ramene IC v ukazovateli OS (parametrický model)	41
Obrázok 9: Prehľad parametrizácií v ramene TEB v ukazovateli OS (parametrický model)	42
Obrázok 10: Porovnanie NIHO a DR nastavenia pre modelovanie OS.....	43
Obrázok 11: Prehľad parametrizácií v ramene TEB v ukazovateli PFS (kombinovaný model).....	44
Obrázok 12: Prehľad parametrizácií v ramene IC v ukazovateli PFS (kombinovaný model)	44
Obrázok 13: Prehľad parametrizácií v ramene TEB v ukazovateli PFS (parametrický model)	45
Obrázok 14: Prehľad parametrizácií v ramene IC v ukazovateli PFS (parametrický model).....	46
Obrázok 15: Porovnanie NIHO a DR nastavenia pre modelovanie PFS	46
Obrázok 16: Prehľad parametrizácií v ramene TEB v ukazovateli TTD (kombinovaný model)	50
Obrázok 17: Prehľad parametrizácií v ramene IC v ukazovateli TTD (kombinovaný model).....	50
Obrázok 18: Prehľad parametrizácií v ramene TEB v ukazovateli TTD (parametrický model)	51
Obrázok 19: Prehľad parametrizácií v ramene IC v ukazovateli TTD (parametrický model)	52

Použité skratky

AIC	Akaikeho informačné kritérium (z angl. <i>Akaike information criterion</i>)
AOPP	Asociácia na ochranu práv pacientov SR
BIC	Bayesovo informačné kritérium (z angl. <i>Baysian information criterion</i>)
BSC	najlepšia podporná liečba (z angl. <i>best supportive care</i>)
CADTH	kanadský HTA inštitút (z angl. <i>Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health</i>)
CI	konfidenčný interval (z angl. <i>confidence interval</i>)
CO	cross-over
CP	dokumenty pre výbor (z angl. <i>committee papers</i>)
CRS	syndróm uvoľnenia cytokínov (z angl. <i>cytokine release syndrome</i>)
CT	počítačová tomografia (z angl. <i>computed tomography</i>)
DAK	dakarbazín

DR	držiteľ registrácie
EBM	medicína založená na dôkazoch (z angl. <i>evidence-based medicine</i>)
ECOG	metóda hodnotenia zdravotného stavu onkologických pacientov (z angl. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i>)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QLC-C30	dotazník hodnotiaci celkový zdravotný stav pacienta a kvalitu života spojenú so zdravím (z angl. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30</i>)
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
ERG	pracovná skupina v NICE (z angl. <i>Evidence Review Group</i>)
ESMO	Európska spoločnosť pre klinickú onkológiu (z angl. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
ESMO-MCBS	ESMO stupnica veľkosti klinického prínosu (z angl. <i>ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>)
FER	farmako-ekonomický rozbor
HIV	vírus ľudskej imunodeficiencie (z angl. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HLA	ľudský leukocytový antigén (z angl. <i>human leukocyte antigen</i>)
HR	pomer rizika (z angl. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	kvalita života spojená so zdravotným stavom (z angl. <i>Health-related quality of life</i>)
HTA	Hodnotenie zdravotníckej technológie (z angl. <i>Health Technology Assessment</i>)
IC	výberu skúšajúceho lekára (z angl. <i>investigator's choice</i>)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. <i>Incremental cost-utility ratio</i>)
IPI	ipilimumab
ITT	populácia, ktorú bol úmysel liečiť (z angl. <i>intention to treat</i>)
KM	Kaplan-Meier
LDH	laktátdehydrogenáza
MeSH	Nadpisy medicínskych pojmov (z angl. <i>Medical Subject Headings</i>)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
mOS	medián OS
mPFS	medián PFS
MRI	magnetická rezonancia (z angl. <i>magnetic resonance imaging</i>)
mTTD	medián TTD
mUM	metastatický UM (z angl. <i>metastatic UM</i>)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCCN	Národná komplexná sieť proti rakovine (z angl. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NIVO	nivolumab
ONK	onkológ
OS	celkové prežívanie (z angl. <i>overall survival</i>)
OZ	občianske združenie
PD	stav po progresii (z angl. <i>progressed disease</i>)
PEM	pembrolizumab
PFS	prežívanie bez progresie (z angl. <i>progression free survival</i>)
PO	patientska organizácia
PPS	prežívanie po progresii (z angl. <i>post-progression survival</i>)
PSM	model rozdeleného prežívania (z angl. <i>partitioned survival model</i>)
QALY	rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. <i>Quality-adjusted life year</i>)
RCT	randomizovaná kontrolovaná štúdia (z angl. <i>randomized controlled trial</i>)
SOS	Slovenská onkologická spoločnosť
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. <i>Summary of Product Characteristics</i>)
SR	Slovenská republika
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
TEB	tebentafusp
TTD	čas do ukončenia liečby (z angl. <i>time to treatment discontinuation</i>)
UK	Spojené kráľovstvo (z angl. <i>United Kingdom</i>)
UM	uveálny melanóm (z angl. <i>uveal melanoma</i>)
VŠZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa

VZP
ZKL

verejné zdravotné poistenie
Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie liečiva tebentafusp (liek Kimmtrak) v indikácii liečby dospelých pacientov s pozitivitou na ľudský leukocytový antigén (HLA)-A*02:01 s neresekovateľným alebo metastatickým uveálnym melanómom, **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady za balenie na nákladovo efektívnu úroveň.

- Predložená žiadosť pracuje s plnou úhradou vo výške 14 828 € za balenie lieku Kimmtrak, čo zodpovedá navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární. DR v žiadosti vyjadril ochotu poskytnúť ■■■ % zľavu voči tejto sume, čo predstavuje úhradu vo výške ■■■ €.

Pri štandardnom NIHO nastavení je maximálna nákladovo efektívna úhrada vo výške ■■■ €, z čoho vyplýva potrebná zľava ■■■ %. V dôsledku dizajnu klinickej štúdie je však veľmi pravdepodobné, že modelovaný prínos liečiva tebentafusp je voči komparátoru výrazne podhodnotený.

V exploratívnom scenári NIHO sme odhadli alternatívne nastavenie prínosu, aby sme kompenzovali podhodnotenie v NIHO nastavení. Pri tomto scenári je maximálna nákladovo efektívna úhrada vo výške ■■■ €, čo zodpovedá potrebnej zľave ■■■ %.

Odporúčame preto od DR požadovať zľavu vo výške ■■■ % – ■■■ %. Použité predpoklady sú v exploratívnom scenári zaťažené extrémnou neistotou a vedú k príliš optimistickým výsledkom. Neistotu nesplnenia podmienok nákladovej efektívnosti považujeme za potrebné kompenzovať adekvátnou dodatočnou zľavou nad rámec ■■■ %.

- **Pri lieku Kimmtrak môže byť zväžené aplikovanie výnimky zo splnenia nákladovej efektívnosti** (cez § 7 ods. 5 zákona č. 363/2011 Z. z.). Liek Kimmtrak spĺňa niektoré z podmienok tohto odseku, zatiaľ však všetky podmienky nie sú splnené. Podmienkou je napríklad aj uzavretie zmluvy o podmienkach kategorizácie lieku (MEA), ktorou bude zabezpečené efektívne vynakladanie prostriedkov.

Odporúčame zväžiť nasledovnú úpravu indikačného obmedzenia (upravené časti sú zvýraznené):

- Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov pozitívnych na ľudský leukocytový antigén (HLA)-A*02:01 s ~~neresekovateľným alebo~~ metastatickým uveálnym melanómom.
 - Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.
 - Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).
 - **Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 1.**

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Uveálny melanóm (UM) je najčastejším a najagresívnejším typom vnútroočného nádoru u dospelých. Až v 50 % prípadov je nález charakteristický pozitivitou na ľudský leukocytový antigén (HLA)-A*02:01. UM je najčastejšie diagnostikovaný u pacientov vo veku 70 – 79 rokov s mediánovým vekom okolo 60 rokov. Ochorenie má výrazný dopad na psychiku pacienta a jeho blízkych, ktorí žijú v neustálom strachu z progresie ochorenia, pretože vedia, že metastatický UM (mUM), ktorý sa vyvinie u približne polovice pacientov s UM, je neliečiteľný a očakávaná dĺžka života s touto diagnózou je 4 – 15 mesiacov. Aktuálna liečba mUM na Slovensku nezodpovedá najnovším medzinárodným postupom; ako uviedol klinický odborník, tebentafusp je štandardnou liečbou pacientov s predmetným ochorením.
- Hodnotené liečivo:
 - **TEB = tebentafusp**
- Relevantný komparátor:
 - **DAK = dakarbazín**
Za relevantný komparátor je považovaný DAK. DR však dokazuje klinickú účinnosť a nákladovú efektívnosť (pri prínosoch) použitím **zmiešaného komparátora** definovaného

v klinickej štúdií IMCgp100-202 ako „voľbu ošetrojúceho lekára“ (IC, z angl. investigator's choice) medzi pembrolizumabom (PEM), ipilimumabom (IPI) a DAK. Vzhľadom na predpoklad o vyššej účinnosti cieľných terapií a imunoterapií oproti chemoterapii DAK očakávame, že rozdiel v prínose TEB voči DAK by bol väčší ako rozdiel pozorovaný v klinickej štúdií IMCgp100-202. Analýza podskupín by v tomto prípade neprodukovala spoľahlivé výsledky, pretože podiel pacientov liečených DAK v kontrolnom ramene je veľmi nízky (6 %).

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Liečba TEB preukázala v klinickej štúdií IMCgp100-202 v prvolíniovej liečbe mUM oproti kontrolnému ramenu (zmiešaný komparátor) klinicky významné prínosy v relevantných ukazovateľoch. Celková tolerovateľnosť liečby bola relatívne dobrá, pričom nebolo hlásené žiadne úmrtie, ktoré by súviselo s liečbou.**
 - V najnovšej analýze so zberom dát v 11/2022 bol **medián celkového prežívania (mOS) u pacientov liečených TEB [redacted] mesiacov a u pacientov kontrolného ramena [redacted] mesiacov; HR pre OS [redacted]**. Výsledky analýz sú skreslené o cross-over (CO), no držiteľ registrácie v populácii zmiešaného komparátora nevykonal očistenie o CO pomocou dostupných štatistických metód, čo predstavuje pozitívne riziko.
 - V najnovšej dostupnej analýze dát so zberom v 04/2022 bol **medián prežívania bez progresie (mPFS) u pacientov liečených TEB [redacted] mesiacov a u pacientov z kontrolného ramena [redacted] mesiacov; HR pre PFS [redacted]**.
 - **Liečba TEB bola spájaná s vyšším výskytom nežiaducich udalostí akéhokoľvek stupňa ako reportovali pacienti v kontrolnej skupine (99 % vs. 82 %)**. Kontrolné rameno v štúdií však malo nižšie zastúpenie chemoterapie, ako predpokladáme v klinickej praxi, preto predpokladáme, že celkový výskyt nežiaducich udalostí pri liečbe TEB nebude vyšší, ako pri liečbe komparátorom.
 - **Kvalita života** meraná pomocou EORTC-QLC-C30 a EQ-5D-5L dotazníka bola medzi liečebnými ramenami podobná.
 - **Kvalita klinického dôkazu** zo štúdie IMCgp100-202 je spojená s neistotou kvôli nízkemu zastúpeniu DAK v kontrolnom ramene a zúženej populácii zo štúdie v porovnaní s navrhovaným indikačným obmedzením. Internú validitu znižuje otvorený dizajn štúdie, či prítomnosť CO, ktorá nebola adresovaná.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Tebentafusp pri požadovanej výške úhrady 14 827,50 € za koncentrát na infúzny roztok nedosahuje nákladovú efektívnosť.**

Liek Kimmtrak spĺňa niektoré z podmienok na to, aby mohol byť kategorizovaný aj bez splnenia kritérií nákladovej efektívnosti, konkrétne § 7 ods. 5 písm. c) zákona č. 363/2011 Z. z. Ďalšími podmienkami je však uzavretie MEA, tiež aby vynakladanie prostriedkov bolo účelne a efektívne a aby finančná stabilita verejného zdravotného poistenia (VZP) bola zabezpečená. Táto zákonná výnimka môže byť aplikovaná až po posúdení riadneho splnenia kritérií nákladovej efektívnosti.

Predložená žiadosť pracuje s plnou úhradou vo výške 14 828 € za balenie lieku Kimmtrak, čo zodpovedá navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární. DR v žiadosti vyjadril ochotu poskytnúť [redacted] % zľavu voči tejto sume, čo zodpovedá úhrade vo výške [redacted] €.

- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol TEB ICUR voči komparátoru DAK vo výške [redacted] €/QALY ([redacted] QALY; inkrementálne náklady [redacted] €). Odhadovaná prahová hodnota pre rok 2024, kedy sa bude rozhodovať o kategorizácii, je 202-tis. €/QALY. V základnom scenári dodanom DR by na dosiahnutie prahovej hodnoty bola potrebná zľava [redacted] % z navrhovanej maximálnej úhrady vo verejnej lekární vo výške 14 827,50 € za balenie.

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili s cieľom dosiahnuť vyššiu klinickú hodnovernosť (diskutované v časti 5.3.2).

Vzhľadom na neistotu plynúcu z nastavenia farmako-ekonomického modelu v základnom scenári DR sme okrem NIHO nastavenia pripravili aj NIHO exploratívny scenár. Výsledky sú zhrnuté v bodoch nižšie.

- **NIHO nastavenie:**

Podľa NIHO nastavenia dosahuje TEB ICUR voči DAK vo výške 1,57 mil. €/QALY (inkrementálne náklady ■■■ €). V dôsledku zmien došlo k poklesu inkrementálneho QALY na ■■■, čo spôsobilo pokles prahovej hodnoty pre porovnanie so štandardnou liečbou na hodnotu 101-tisíc €/QALY.

Aby bol Kimmtrak podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. nákladovo efektívny, úhrada za jedno balenie koncentrátu na infúzny roztok môže byť maximálne vo výške ■■■ € za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární.

Pri NIHO nastavení je však prítomné podstatné riziko, že výsledok nákladovej efektívnosti je príliš konzervatívny. Neistota vyplýva z modelovania nadhodnotenej účinnosti komparátora DAK na základe zmiešaného komparátora (PEM / IPI / DAK) v štúdií IMCgp100-202. V zloženom komparátore mal DAK (6 %) najnižšie zastúpenie, pričom PEM (82 %) je zastúpený väčšinou. Prínosy DAK teda do veľkej miery zodpovedajú prínosom PEM, zatiaľ čo náklady DR v modeli odvodzuje podľa DAK. Považujeme za klinicky hodnoverné predpokladať, že DAK má podstatne nižšiu účinnosť než PEM. Je tak vysoko pravdepodobné, že prínos TEB voči DAK je v skutočnosti vyšší, než modeluje DR.

V kontexte pozitívneho rizika a zvyšných zdrojov neistoty vnímame celkovo nízku neistotu, že pri tejto nákladovo efektívnej úhrade nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Zvyšné zdroje neistoty súvisia so spôsobom odvodu kvality života, modelovania zotrvania na liečbe, či nezahrnutia vyprchania prínosu TEB. Zároveň je prítomná mierna pozitívna neistota spojená so skutočnosťou, že modelovaná účinnosť nebola upravená o CO, čo potenciálne podhodnocuje prínos TEB.

- **NIHO exploratívny scenár:**

Pozitívna neistota spojená s modelovaním prínosu je odhadnutá v exploratívnom scenári NIHO (viac v časti 5.2.8). Podľa tohto scenára dosahuje TEB voči DAK ICUR vo výške 666-tis. €/QALY (■■■ QALY; inkrementálne náklady ■■■ €), pričom odhadovaná prahová hodnota je 202-tis. €/QALY. V exploratívnom scenári NIHO sú kritériá nákladovej efektívnosti splnené pri úhrade vo výške ■■■ € za balenie, čo predstavuje ■■■ % zľavu z požadovanej úhrady, ktorá je zhodná s navrhovanou maximálnou úhradou vo verejnej lekární 14 828 €.

NIHO exploratívny scenár je pre účely stanovenia zľavy nedostatočný, pretože je prítomné riziko, že výsledok nákladovej efektívnosti je v tomto scenári príliš optimistický a výsledná zľava by mala byť vyššia než ■■■ %. Neistota vyplýva z modelovania nadhodnotenej účinnosti TEB voči DAK. Pre určenie účinnosti DAK sme odvodili HR OS a PFS PEM vs. DAK na základe výsledkov štúdií KEYNOTE-006 (PEM vs. IPI) a CA184-024 (IPI + DAK vs. placebo + DAK). Metodicky adekvátnejšie by bolo, ak by tieto štúdie mali rovnakú spoločnú intervenciu, t. j. ak by v štúdií KEYNOTE-006 išlo o porovnanie PEM vs. IPI + DAK. Je dôvod predpokladať, že prínos PEM voči kombinovanej liečbe IPI + DAK by bol nižší, než bol zistený v KEYNOTE-006. Následné HR odvodené pre exploratívny scenár preto nadhodnocuje prínos PEM vs. DAK (podhodnocuje prínos DAK), a tým nadhodnocuje výsledný prínos TEB voči DAK.

V kontexte zvyšných zdrojov neistoty vnímame celkovo extrémne riziko (neistotu), že pri uvedenej nákladovo efektívnej úhrade v NIHO exploratívnom scenári nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Neistota plynie z výberu klinických štúdií, v ktorých boli sledovaní pacienti s neresekovateľným melanómom, čo je biologicky odlišné ochorenie a spôsob odvodenia HR PEM vs. DAK. Tento prístup je značne zjednodušený, vyššiu kvalitu dôkazu by poskytla metodicky vhodne vykonaná sieťová meta-analýza. Ďalšie zdroje neistoty sú rovnaké ako pri NIHO nastavení. Neistotu aj v exploratívnom scenári čiastočne znižuje nevykonanie úpravy účinnosti o CO a tým potenciálne podhodnotenie prínosu TEB. Celkovú neistotu v exploratívnom scenári aj napriek tomu považujeme za extrémnu.

Dopad na rozpočet

- **NIHO nastavenie:**

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Kimmtrak v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ € a čistý dopad intervencie vo výške ■■■ €, v prípade, ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z.

- **NIHO exploratívny scenár:**

V exploratívnom scenári, teda pri potrebnej zľave ■■■ % pre splnenie nákladovej efektívnosti, predstavuje sumárna úhrada VZP za liek Kimmtrak v treťom roku od kategorizácie ■■■ €, s čistým dopadom vo výške ■■■ €. V tomto scenári je použitá úhrada, ktorá je potrebná pre splnenie nákladovej efektívnosti v exploratívnom scenári analýzy nákladovej efektívnosti (viac vyššie, resp. časť 5.2.8).

Odhady v oboch scenároch sú spojené so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie Kimmtraku a z odvodenia počtu pacientov vhodných na liečbu Kimmtrakom.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- Klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Kimmtrak sú dostupné iba pre pacientov vo výkonnostnom stave na ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) škále so skóre 0 – 1 a u pacientov s mUM. Iní pacienti neboli zaradení do štúdie IMCgp100-202.

Poznámka

- Kritériá 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	29.06.2023
Prvé začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	30.06.2023
Rozhodné začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	03.08.2023 ¹
Zverejnenie projektového protokolu	19.07.2023
Prerušenie konania č. 1 – Výzva na doplnenie	28.07.2023 – 02.08.2023 (27.07.2023 bola zverejnená výzva na doplnenie, 02.08.2023 DR doplnil žiadosť)
Prerušenie konania č. 2 – Výzva na opravu	23.08.2023 – 21.09.2023 (22.08.2023 bola zverejnená výzva na opravu, 21.09.2023 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	09.01.2024
Celkové trvanie hodnotenia (bez započítania dní počas prerušenia)	130 dní
Celkové trvanie hodnotenia od rozhodujúceho začatia plynutia lehoty	160 dní

¹ Dňa 27.07.2023 bola v zmysle ustanovenia podľa § 75 ods. 8 zákona č. 363/2011 Z. z. na kategorizačnom portáli zverejnená Výzva na doplnenie žiadosti. DR požadované doplnil 02.08.2023. Podľa § 75 ods. 8 zákona bol aktualizovaný termín rozhodného začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neresekovateľný alebo metastatický uveálny melanómom (UM) • MKCH-10²: C69.3, C69.4 <p>MeSH³: Melanoma, Uveal; Melanoma of the Uvea</p> <p>Populácia podľa EMA⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti pozitívni na ľudský leukocytový antigén (HLA)-A*02:01 s neresekovateľným alebo metastatickým uveálnym melanómom. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti pozitívni na ľudský leukocytový antigén (HLA)-A*02:01 s neresekovateľným alebo metastatickým uveálnym melanómom. <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p> <p>Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Tebentafusp je forma imunoterapie zameraná na detekciu (HLA)-A*02:01 pozitívnych nádorových buniek UM a ich prezentáciu T-bunkám, ktoré sa aktivujú a majú spôsobiť lýzu nádorových buniek. • Tebentafusp sa podáva intravenózne v dávke 20 µg v 1. deň, 30 µg v 8. deň, 68 µg v 15. deň a potom v dávke 68 µg raz týždenne. <p>MeSH³: Tebentafusp</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Dakarbazín (DAK) je chemoterapeutikum s indikáciou na liečbu malígnych melanómov. DAK sa má podľa DR užívať raz za 3 týždne v dávke 1 000 mg/m² telesného povrchu ako intravenózna infúzia. <p>MeSH³: Dacarbazine</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (progression-free survival; prežívanie bez progresie)

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

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

⁴ Európska lieková agentúra (z angl. European medicine agency)

	<ul style="list-style-type: none"> • TTD (time to treatment discontinuation; čas do ukončenia liečby) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (health related quality of life; kvalita života spojená so zdravotným stavom)
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

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 NCCN, ESMO, Českou onkologickou spoločnosťou (Modrá kniha) a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵, CADTH⁶, SÚKL⁷).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskej organizácie OcuMel UK (participujúca na hodnotení NICE); 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 (NICE⁵, CADTH⁶).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskej organizácie OcuMel UK (participujúca na hodnotení NICE); SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskej organizácie OcuMel UK (participujúca na hodnotení NICE); SPC a ďalšie zdroje.

⁵ National Institute for Health and Care Excellence

⁶ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

⁷ Státní ústav pro kontrolu léčiv

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 14.07.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od CADTH, NICE a SÚKL.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 17.07.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

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 (ZM) a kontrolované ďalšími (MP, LG).

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

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe NIHO (<https://niho.sk/>) dňa 19.07.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (19.07.2023) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcu Slovenskej onkologickej spoločnosti (SOS) a hlavného odborníka MZ pre klinickú onkológiu. Na základe odporúčania od zástupcu SOS sme 25.07.2023 a 16.8.2023 oslovili dvoch klinických odborníkov z Národného onkologického ústavu a Fakultnej nemocnice v Trenčíne, jeden súhlasil so zapojením do hodnotenia.

Pacientske organizácie boli vyhľadane ručne a prvotne kontaktované 19.07.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 4 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta (AOPP), Liga proti rakovine, Za Zdravé oči, OZ Pacientov s dermatologickými malignitami). Do hodnotenia sa nezapojila žiadna organizácia, AOPP odporučilo OZ Pacientov s dermatologickými malignitami. OZ Za zdravé oči odpovedali, že žiadneho pacienta s týmto ochorením neregistrujú. Využili sme vstup anglickej patientskej organizácie OcuMel UK dostupný v sprievodnej dokumentácii predbežného hodnotenia NICE.

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia 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 vyčieraním 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

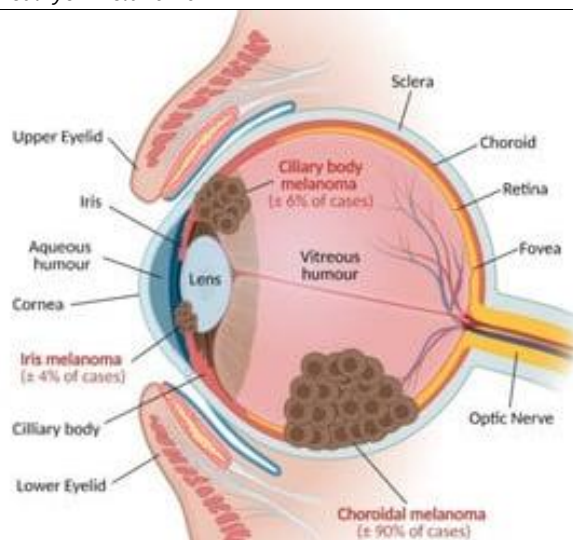
Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie 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)

Melanocyty, bunky produkujúce melanín, sa nachádzajú v rôznych častiach ľudského tela. Sú prítomné v koži, srdci, vnútornom uchu alebo v oku [1, 2], konkrétne v spojivke a vo všetkých častiach uvey (dúhovka, ciliárne teliesko a cieľovka). Množstvo a kvalita melanínového pigmentu určuje farbu dúhovky. Variácie v melanocytoch produkujúcich melanín súvisia s výskytom spektra očných ochorení vrátane uveálneho melanómu (UM; Obrázok 1) [2].

Obrázok 1: Možná lokalizácia uveálnych melanómov



Zdroj: [3]

Uveálny melanóm je najčastejším a najagresívnejším typom vnútroočného nádoru u dospelých (85 – 90 %) [1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9] reprezentujúc 3 – 5 % všetkých melanómov [5]. Najčastejšou formou je choroidálny UM s približne 90 % -ným zastúpením, nižšie zastúpenie majú UM dúhovky a ciliárnych teliesok [3 – 7]. UM charakteristický pozitivitou na ľudský leukocytový antigén (HLA)-A*02:01 tvorí približne 50 % prípadov [1, 13, 18]. Hoci UM, rovnako ako kožná forma melanómu, vzniká z melanocytov, odlišuje sa vo svojich molekulárno-biologických charakteristikách a charakterom metastatického šírenia [1, 2, 10]. Kvôli absencii lymfatického systému v uvee sa UM šíri priamo krvným riečiskom [2, 10]. Dominantným miestom metastázovania je pečeň [1, 2, 5, 9, 10], ďalšími sú pľúca, kosti,

kožné a podkožné tkanivá. Zriedka môže postihovať lymfatické uzliny a mozog [5, 9]. Metastatický UM (mUM) sa vyvinie u približne 50 % pacientov [1, 3, 5 – 10].

Rizikové faktory ochorenia (A0003)

UM je najčastejšie diagnostikovaný u pacientov vo veku 70 – 79 rokov [5] s mediánovým vekom okolo 60 rokov [5, 6]. Incidencia UM sa líši podľa pohlavia, rasy aj krajiny pôvodu [5]. Muži majú o 30 % vyššiu incidencia UM ako ženy [5, 6]. Svetlá pokožka a bledé sfarbenie dúhovky zvyšujú riziko UM [5, 6, 7, 8]. Nehispánski belosi majú oproti hispáncom, aziatom a černochoch vyššie riziko vzniku UM. V Európe bola pozorovaná korelácia medzi počtom prípadov UM a zvyšujúcou sa zemepisnou šírkou [5, 7]. Ďalšími rizikovými faktormi sú očná melanocytóza, syndróm dysplastických névov a prítomnosť *BAP1* mutácií [5, 6, 7]. Dedičnosť v ochorení nezohráva významnú úlohu (menej ako 5 % pacientov s UM) [6]. Vplyv ultrafialového žiarenia nie je jasný [8].

Lokalizácia UM v rámci oka rovnako ovplyvňuje prognózu pacientov, pričom najlepšiu prognózu majú pacienti s UM dúhovky. Táto skutočnosť môže byť zdôvodnená ľahkou (napr. vizuálnou) identifikáciou malígnych lézií, čo podporuje skorú diagnostiku a manažment ochorenia [3].

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, H0200) [8, 9]

Prítomnosť UM sa zistí počas rutínnej oftalmologickej prehliadky, keďže väčšina je asymptomatická, avšak u približne polovice pacientov sa vyskytnú vizuálne symptómy ako napr. zhoršenie zrakovkej ostrosti, výpadky v zornom poli, zrakové fenomény (iskrenie, záblesky). V niektorých prípadoch sa môže vyskytnúť bolesť bulbu alebo je nádor viditeľný [5, 8, 10].

Väčšina pacientov s mUM je počas diagnostikovania ochorenia asymptomatická, k diagnostike dochádza počas rutinných zobrazovacích vyšetrení. U pacientov s veľkým nádorovým zaťažením sú prítomné symptómy ako únava, strata hmotnosti, či anorexia. Orgánovo špecifické symptómy napovedajú o ich lokalizácii:

- **pečeň** – abdominálna bolesť, pocit plnosti, bolesť chrbta, opuch; pri rýchlo progredujúcom ochorení sa môže objaviť hepatomegália, žltacka a iné prejavy ochorenia pečene
- **plúca** – bolesť v hrudníku, dýchavičnosť
- **kosti** – bolesť kostí, patologické fraktúry
- **mozog** – neurologické symptómy ako napr. bolesti hlavy, slabosť, zmätenosť, strata zmyslov

Lokálna liečba primárneho nádoru je efektívna v prevencii lokálnej rekurencie (cca 95 %), no riziko progresie do metastatického ochorenia je vysoké (cca 50 % prípadov). Predpokladá sa, že riziko metastatického ochorenia je spôsobené tendenciou primárneho nádoru tvoriť skoré mikrometastázy, po ktorých nasleduje variabilné obdobie latencie pred vznikom zjavného metastatického ochorenia [8]. Až 67 % pacientov prežije 30 rokov po diagnostikovaní UM [11], avšak pri vyvinutí metastatického ochorenia je relatívna miera 1-ročného prežívania na úrovni 15 % [4] s mediánom prežívania 4 – 15 mesiacov [1, 4, 12, 13]. U pacientov s neliečeným mUM bol pozorovaný medián prežívania približne 2 mesiace [12]. Metastatický UM je v súčasnosti nekurabilné ochorenie [14].

Podľa klinického odborníka ochorenie môžu diagnostikovať lekári z viacerých odborov (podľa prezentácie ochorenia), najčastejšie však oftalmológ, internista, gastroenterológ alebo všeobecný lekár.

Organizácia OcuMel UK uviedla, že pacienti s UM žijú v neustálom strachu z rozšírenia ochorenia, pretože vedia, že metastatický UM nie je liečiteľný. Dodáva, že ak sa u pacientov potvrdí mUM, očakávaná dĺžka života je 6 – 12 mesiacov, v závislosti od rozsahu ochorenia. Mnoho pacientov s mUM reportuje silnú únavu. Podľa lokalizácie metastáz pacienti reportujú nevoľnosť, vracanie, hnačky, stratu chuti do jedla, bolesť, výraznú stratu na hmotnosti, či žltacku. U pacientov s pečefňovými metastázami sa môže vyskytnúť hepatomegália, zväčšenie sleziny alebo tekutina v abdomene. Kostné metastázy sú charakteristické prítomnou bolesťou. Dlhodobý dopad na pacienta má strata zraku a iné zdravotné problémy oka.

3.1.2 Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)

Primárny uveálny melanóm [8]

Diagnostika je založená na funduskopickom vyšetrení, po ktorom nasledujú ďalšie neinvazívne diagnostické metódy – vyšetrenie ultrazvukom, optická koherentná tomografia alebo fluoresceínová angiografia.

Najčastejšou s UM zameniteľnou léziou v diferenciálnej diagnostike je névus. Pri klinickom vyšetrení ich nemožno s istotou rozlíšiť kvôli prekryvaniu veľkostí medzi malým UM a veľkým névom. Diferenciálna diagnostika UM rovnako zahŕňa vylúčenie metastáz do uvey (najčastejšie pôvodom z prsníka a pľúc).

Zobrazovanie pomocou magnetickej rezonancie (MRI) sa môže využiť na potvrdenie diagnózy, u pacientov s veľkým UM alebo pri podozrení na extraokulárne metastázy. V nízkom % prípadov je potrebná biopsia.

Metastatický uveálny melanóm [9]

Laboratórne testy

U pacientov s podozrením na metastázy sa vyšetruje kompletný krvný obraz, metabolický panel (funkčný pečeneňový test, alkalická fosfatáza, celkový bilirubín) a hladina laktátdehydrogenázy (LDH). Zároveň sa vykonáva genotypizačný test HLA z plnej krvi.

Zobrazovacie metódy

Pre zistenie rozsahu ochorenia (prípadne počiatočnú odpoveď na liečbu) a identifikáciu vhodného miesta pre odber bioptickej vzorky sa využívajú zobrazovacie metódy. MRI sa využíva pre identifikáciu metastáz v pečeni bez kontrastnej látky alebo v mozgu s využitím kontrastnej látky. Počítačovú tomografiou s využitím kontrastnej látky sa identifikujú extrahepatálne metastázy.

Potvrdenie diagnózy analýzou biopsií

Diagnóza mUM sa potvrdí histopatologickou a molekulárnou analýzou biopsií z metastatických lézií a, ak je to možné, z primárneho tumoru.

Pacienti s *de novo* mUM a neznámym primárnym ložiskom prvotne podstupujú vyšetrenie u oftalmológa, ktorý identifikuje primárnu léziu.

OcuMel UK uvádza, že pacienti sú pre sledovanie prítomnosti metastatického ochorenia skenovaní každých 6 mesiacov pomocou ultrazvukových alebo MRI vyšetrení.

Liečba pacienta (A0025)

Medzinárodné odporúčania

- **UpToDate** (2023; Metastatický UM) [9]

Pacienti vhodní na TEB

liečba TEB

Pacienti nevhodní na TEB (z dôvodu imunosupresie alebo rýchlo progredujúceho ochorenia)

1. odporúča sa zapojenie do klinických štúdií

Ak pacient odmietne alebo nie je vhodný na zapojenie do klinickej štúdie, terapia závisí od lokalizácie nádorových ložísk, stavu pacienta a jeho preferencií.

2. manažment metastatického ochorenia podľa lokalizácie metastáz

a) rozšírené extrahepatálne ochorenie

- nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI)
- monoterapia NIVO alebo pembrolizumabom (PEM) u pacientov nevhodných na NIVO + IPI
- monoterapia CTLA-4 inhibítormi napr. IPI (menej preferované)

b) dominantne hepatálne ochorenie

Ak je pacient vhodný na systémovú terapiu a preferuje ju, odporúča sa imunoterapia ako v prípade rozšíreného extrahepatálneho ochorenia.

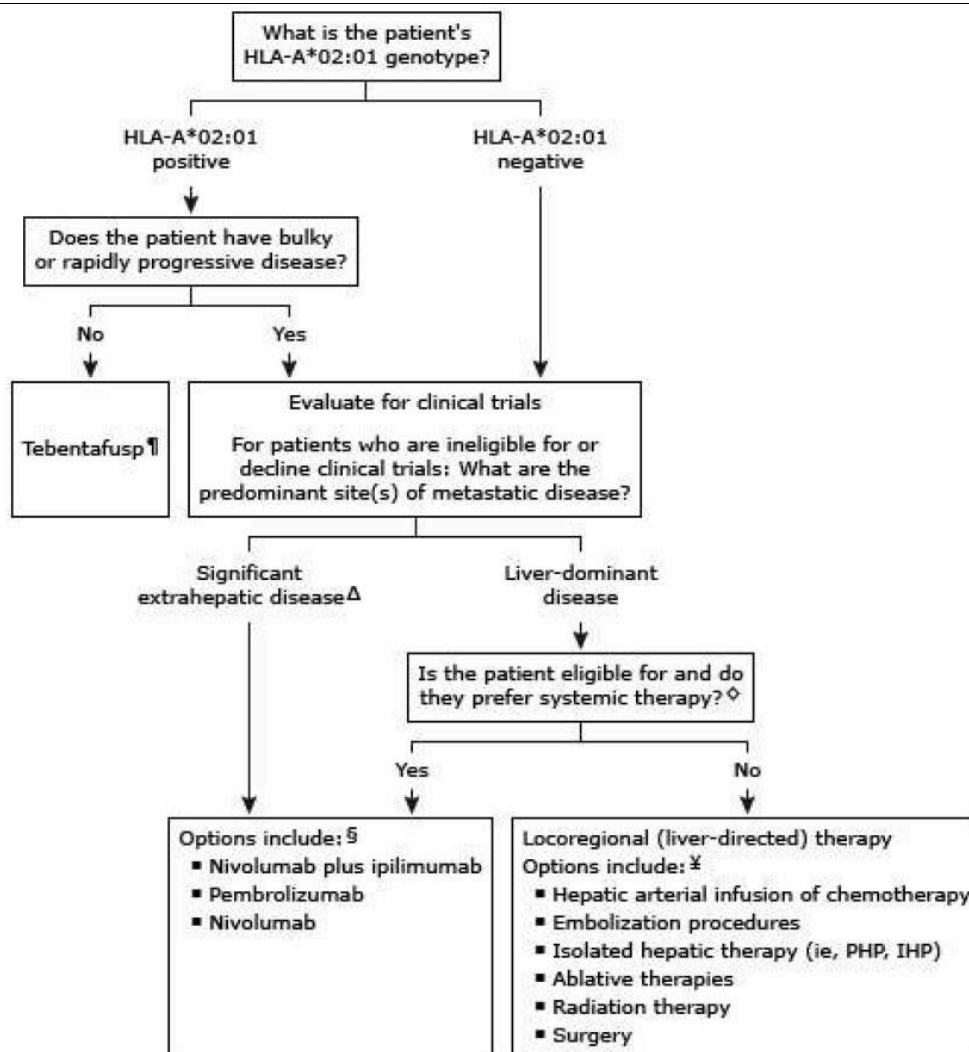
V prípade, že pacient nie je vhodný na systémovú terapiu odporúča sa lokoregionálna terapia:

- chemoterapia infúzne aplikovaná do hepatálnej artérie (fotemustín, melfalan, cisplatina)
- embolizácia (chemo/rádioembolizácia)
- izolovaná hepatálna terapia (melfalan)
- ablačná terapia
- rádioterapia
- chirurgická resekcia

Pacienti s metastázami v pečeni alebo limitovaným extrahepatálnym ochorením môžu dostávať na pečeň cieleňú terapiu s následnou systémovou terapiou.

Vyššie opísané odporúčania sú zhrnuté v rozhodovacom strome vid' Obrázok 2.

Obrázok 2: Odporúčania UpToDate



Zdroj: [9]

Menej využívané možnosti liečby

a) Chemoterapia

- dakarbazín
- temozolomid
- cisplatina
- bendamustín

- treosulfán
- gemcitabín
- režimy na báze fotemustínu

b) Cielená molekulová terapia

- dabrafenib + tremetinib

• **NCCN** (Verzia 1.2023; Neresekovateľný a metastatický UM) [15]

Odporúča sa **zapojenie do klinických štúdií** alebo zváženie 1 alebo viacerých možností liečby:

1. Systémová terapia

preferovaná

- zapojenie sa do klinických štúdií, ak je to možné a pacient je vhodným kandidátom
- TEB u pacientov s pozitivitou na (HLA)-A*02:01
- imunoterapia (NIVO+IPI, monoterapia PEM alebo NIVO)

v niektorých prípadoch vhodná

- imunoterapia (monoterapia IPI)
- chemoterapia (dakarbazín, temozolomid, paklitaxel, albumínom viazaný paklitaxel, karbplatina+paklitaxel)
- cielená terapia (tremetinib)

2. Terapia hepatálnych metastáz (embolizácia, ablácia, resekcia alebo rádioterapia)

3. Najlepšia podporná/paliatívna liečba

• **Modrá kniha Českej onkologickej spoločnosti** (Metastatický UM) [10]

V liečbe metastatického ochorenia je kladený dôraz na využitie lokoregionálnych metód liečby a zváženie zaradenia do klinických skúšaní. U pacientov s preukázanou pozitivitou na (HLA)-A*02:01 sa odporúča zvážiť liečba TEB*.

1. Lokoregionálne metódy

využitie pri izolovanom alebo oligometastatickom postihnutí pečene, alebo oligometastatickom postihnutí iných orgánov

- chirurgická resekcia a alebo cielená rádioterapia
- embolizácia
- ablácia
- v prípade izolovaného postihnutia pečene intraarteriálna chemoterapia (fotemustín, melfalan)

2. Systémová liečba

- TEB u pacientov s pozitivitou na (HLA)-A*02:01 (v ČR ku 07/2023 nekategorizovaný [16])
- NIVO, PEM
- IPI
- NIVO+IPI
- Chemoterapia (dakarbazín, temozolomid, paklitaxel, fotemustín)

Prítomnosť očného melanómu znamená výnimku v indikačnom obmedzení úhrady imunoterapie (NIVO, PEM, IPI).

*Modrá kniha Českej onkologickej spoločnosti uvádza TEB ako možnosť liečby uveálneho melanómu podľa schválenej EMA registrácie (neresekovateľný a metastatický UM) [10, 16].

• **ESMO**

Na základe výsledkov zo štúdie IMCgp100-202 dosiahla nekuratívna liečba uveálneho melanómu s TEB ESMO-MCBS⁸ skóre 4 (z 5), čo znamená významný klinický prínos [17].

⁸ESMO-MCBS z angl. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale – Stupnica veľkosti klinického prínosu (skóre 1-2 – nepatrný prínos, skóre 3 – mierny klinický prínos, skóre 4-5 – významný klinický prínos).

Klinická prax na Slovensku

DR na základe konzultácie s klinickým odborníkom na uveáľny melanóm na Slovensku uvádza, že súčasným štandardom liečby predmetného ochorenia je chemoterapeutikum dakarbazín [1, 18].

Podľa klinického odborníka, ktorý poskytol vstup do hodnotenia NIHO, v súčasnosti nie je v liečbe mUM dostupná štandardná liečba. Možnosťou je zaradenie do klinických štúdií, v ktorej pacienti dostanú novú intervenciu alebo dakarbazín. Pembrolizumab ako jedna z terapeutických možností liečby mUM v zahraničnej klinickej praxi nie je na Slovensku hrađený. Odborník uviedol, že onkológovia podávajú žiadosti o liečbu pre svojich pacientov, presné % schválených a podaných liečob pembrolizumabom nepozná. Ako následnú liečbu klinický odborník označil chemoterapiu dakarbazínom alebo paklitaxelom.

3.2. Opis a vlastnosti technológie

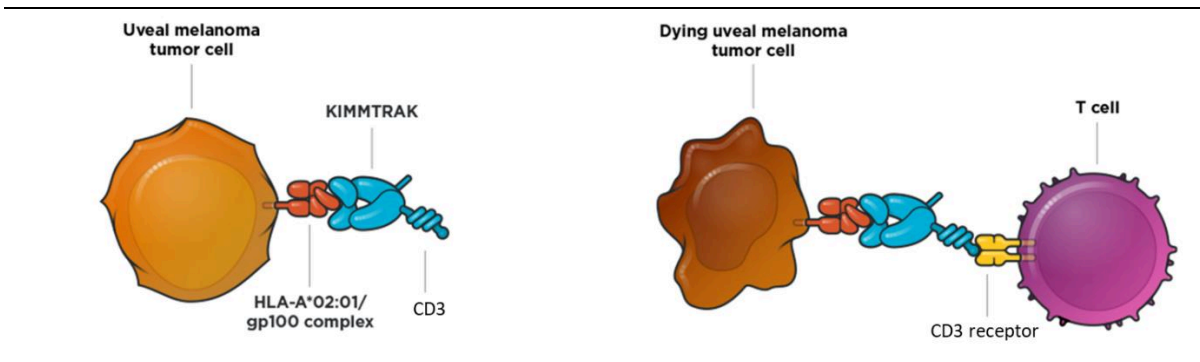
Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	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 a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1 Opis technológie (B0001)

Tebentafusp (TEB, liek Kimmtrak)

Tebentafusp je forma imunoterapie zameraná na detekciu (HLA)-A*02:01 pozitívnych nádorových buniek UM a ich prezentáciu T-bunkám, ktoré následne majú aktivovať lýzu nádorových buniek. Molekula TEB pozostáva z T-bunkového receptora, ktorý sa viaže na peptid gp100 nachádzajúci sa na (HLA)-A*02:01 na povrchu bunky UM. Z druhej strany obsahuje CD3 antigén (efektorová doména), ktorý sa naviaže na CD3 receptor na povrchu T-buniek. Aktivácia T-buniek touto väzbou spustí uvoľňovanie cytokínov a cytolytických proteínov, čo má spôsobiť lýzu rakovinovej bunky (Obrázok 3) [1, 6].

Obrázok 3: Mechanizmus účinku TEB



Zdroj: [19]

Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu lieku Kimmtrak vo forme 100 µg/0,5 ml koncentrátu na infúzny roztok. Odporúčaná dávka Kimmtraku je 20 µg v 1. deň, 30 µg v 8. deň, 68 µg v 15. deň a potom 68 µg raz týždenne. V liečbe Kimmtrakom sa má pokračovať, kým má pre pacienta klinický prínos a pokiaľ sa nevyskytne neprijateľná toxicita [1, 20].

3.2.2 Registrácia technológie (A0020) [20]

Liek Kimmtrak (tebentafusp) bol 01.04.2022 registrovaný Európskou liekovou agentúrou (EMA) pod číslom EMEA/H/C/004929.

Je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov pozitívnych na ľudský leukocytový antigén (HLA)-A*02:01 s neresekovateľným alebo metastatickým uveálnym melanómom.

Liek má EMA orphan dezignáciu pre liečbu uveálneho melanómu od 19.02.2021 [21].

3.2.3 Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [1]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov pozitívnych na ľudský leukocytový antigén (HLA)-A*02:01 s neresekovateľným alebo metastatickým uveálnym melanómom.

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

3.2.4 Komparátory (B0001)

DR za relevantný komparátor považuje chemoterapeutikum **dakarbazín (DAK)**, ktorý je podľa neho jedinou súčasne dostupnou terapiou v liečbe predmetného ochorenia na Slovensku [1]. DAK sa má podľa DR užívať raz za 3 týždne v dávke 1 000 mg/m² telesného povrchu ako intravenózna infúzia [1]. Podľa SPC je DAK indikovaný na liečbu metastatického malígneho melanómu bez ďalšieho špecifikovania, či sa jedná o kožnú alebo uveálnu formu. Dávkovanie podľa DR je v súlade s SPC – ide o jednu z možností podávania [22]. DAK je hradený nad rámec kategorizácie všetkými 3 zdravotnými poisťovňami [23, 24, 25].

Stanovisko NIHO ku výberu komparátora

Napriek tomu, že DAK je (rovnako ako PEM) indikovaný na liečbu malígneho melanómu bez ďalšej špecifikácie, považujeme ho za relevantný komparátor. Česká onkologická spoločnosť pre Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), ktorý aktuálne hodnotí TEB v indikácii uvedenej v časti 3.2.5, uviedla, že DAK má v ČR 90 – 95 %-né zastúpenie v liečbe mUM [16 (odpoveď na výzvu k súčinnosti zo dňa 21.12.2022)]. Klinický odborník participujúci na hodnotení označil DAK ako jednu z možností liečby v prípade zaradenia do klinickej štúdie.

Liečivá, ktoré nepovažujeme za relevantné komparátory pre hodnotenie

- **PEM** – pembrolizumab je zaradený do ZKL s indikačným obmedzením pre pacientov s pokročilým (neresekovateľným alebo metastatickým) melanómom a pacientov s metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc; bez indikácie na liečbu uveálneho melanómu
 - klinický odborník participujúci na hodnotení NIHO rovnako ako klinický odborník pre DR [18] uvádza, že PEM nie je v slovenskej praxi rutinne hradený, teda nie je možné jednoznačne určiť, či PEM je alebo nie je relevantný komparátor
 - zároveň DR v modeli nákladovej efektívnosti modeluje prínos s použitím zmiešaného komparátora (s väčšinovým zastúpením PEM), no náklady na liečbu odvodzuje z nákladov na dakarbazín; tento prístup považujeme za konzervatívny, a preto nezahrnutie PEM ako komparátora akceptujeme
- **NIVO+IPI** – liečivá nivolumab a ipilimumab nie sú v súčasnosti na Slovensku kategorizované ani štandardne hradené nad rámec kategorizácie zdravotnými poisťovňami [23, 24, 25]
- **NIVO** – v SR nie je kategorizovaný ani štandardne hradený nad rámec kategorizácie zdravotnými poisťovňami [23, 24, 25]

3.2.5 Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

DR v hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu za KIMMTRAK 100 mikrogramov/0,5 ml, koncentrát na infúzny roztok, 1x0,5 ml/100 µg (liek.inj.skl.) vo výške 14 827,50 €, ktorá je zhodná s navrhovanou maximálnou úhradou vo verejnej lekární [1].

Pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti DR navrhuje oproti pôvodne navrhovanej úhrade ■ % -nú zľavu, čo predstavuje úhradu vo výške ■ € [1]. Predložený farmako-ekonomický model nepočíta s touto zľavou. V odpovedi na výzvu č. 2 DR dodal aktualizovaný model nákladovej efektívnosti, ktorý rovnako s touto zľavou nepočíta. Navyše, DR po odpovedi na výzvu č. 2 FER neaktualizoval.

Na to, aby liečivo potenciálne nemuselo pre zaradenie do ZKL spĺňať pri navrhovanej úhrade prahovú hodnotu nákladovej efektívnosti, je nutné splniť podmienky v zmysle § 7 ods. 5 písm. c) zákona č. 363/2011 Z. z.:

1. TEB spĺňa podmienku podľa bodu 1 § 7 ods. 5 písm. c) zákona č. 363/2011 Z. z.

V ZKL nie je dostupná iná intervencia, ktorá by v predmetnej indikácii preukázala účinnosť a bezpečnosť výsledkami skúšok realizovaných na princípoch medicíny založenej na dôkazoch. Napriek tomu, že DAK, relevantný komparátor v slovenskej praxi, je hradený nad rámec kategorizácie všetkými 3 zdravotnými poisťovňami [23, 24, 25], je táto podmienka splnená, pretože nie je zaradený do ZKL.

2. TEB spĺňa podmienku podľa bodu 2 § 7 ods. 5 písm. c) zákona č. 363/2011 Z. z.

Primárnym cieľom klinickej štúdie IMCgp100-202 je OS [27]. Podmienka v tomto bode je splnená ak je v primárnom ukazovateli štúdie, ktorý má dopad na kvalitu života, dokázaný prínos intervencie aspoň 30 % oproti inému lieku. Podľa najnovších výsledkov dodaných DR v odpovedi na výzvu č. 2 je HR pre OS (TEB vs. IC) ([REDACTED] ; Tabuľka 5).

Vzhľadom na vyššie uvedené liek Kimmtrak tieto podmienky spĺňa a môže byť zvažované aplikovanie výnimky zo splnenia nákladovej efektívnosti. Ďalšou podmienkou je napríklad aj uzavretie zmluvy o podmienkach kategorizácie lieku (MEA), ktorou bude zabezpečené efektívne vynakladanie prostriedkov.

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- V Anglicku aktuálne prebieha hodnotenie lieku Kimmtrak v rovnakej indikácii ako v žiadosti podanej na Slovensku. NICE predbežne vydal zamietavé stanovisko. Dátum predpokladaného ukončenia hodnotenia nie je známy [26].
- V ČR je rovnako hodnotenie lieku Kimmtrak v procese [16]. V upravenej hodnotiacej správe zverejnenej 01.06.2023 sú SÚKLom navrhované podmienky úhrady nasledovné:

*Tebentafusp je hrazen jako monoterapie pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A*02:01 a se stavem výkonnosti 0-1 dle ECOG, kteří doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro neresekovatelné nebo metastatické onemocnění.*

3.2.6 Predpokladaný prínos technológie (B0002) [1]

DR očakáva významný prínos TEB v celkovom prežívaní (OS) pacientov a v ukazovateľoch prežívane bez progresie (PFS) a prežívanie po progresii (PPS) na základe výsledkov z klinickej štúdie IMCgp100-202 (NCT03070392) u pacientov s predtým neliečeným mUM, v ktorej bola liečba TEB porovnaná s PEM, IPI alebo DAK – podľa voľby ošetrojúceho lekára.

rozdiel v prínose TEB voči DAK by bol väčší ako rozdiel pozorovaný v klinickej štúdií IMCgp100-202. Analýza podskupín by v tomto prípade neprodukovala spoľahlivé výsledky, pretože podiel pacientov liečených DAK v kontrolnom ramene je veľmi nízky (6 %). Internú validitu znižuje otvorený dizajn štúdie, či prítomnosť cross-overu, ktorá nebola adresovaná.

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

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

TTD (z angl. time to treatment discontinuation) je čas do ukončenia liečby.

Kvalita života

Kvalita života meraná cez **EQ-5D-5L** a **EORTC QLQ-C30** dotazník.

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 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30) je dotazník hodnotiaci celkový zdravotný stav pacienta a kvalitu života spojenú so zdravím. Rozsah je od 0 do 100 bodov; čím vyššie skóre, tým lepší celkový stav a kvalita života.

4.2.2 Zahnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 2 alebo 3 u dospelých pacientov s uveálnym melanómom, ktorým bol podávaný TEB alebo komparátor DAK. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedala 1 štúdia (viď Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Názov	Intervencia (TEB)	Komparátor (IC – PEM/IPI/DAK)		Ukončenie
		Počet pacientov	Komparátor	Počet pacientov	
NCT03070392	IMCgp100-202	252	IC PEM IPI DAK	126 103 (82 %) 16 (13 %) 7 (6 %)	06/2025

DAK – dakarbazín, IC – výber skúšajúceho lekára, IPI – ipilimumab, PEM – pembrolizumab, TEB – tebentafusp

Zdroj: [27, 28]

Popis klinických štúdií [1, 27, 28]

Základná charakteristika

Štúdia **IMCgp100-202** je otvorená multicentrická štúdia fázy 2, do ktorej sa zapojili liečebne naivní dospelí pacienti s metastatickým uveálnym melanómom. Celkové prežívanie pacientov bolo primárnym ukazovateľom, prežívanie bez progresie sekundárnym. Dávkovanie pacientov liečených TEB bolo v súlade s SPC (Tabuľka 3) [20] a pacienti boli po prvých 3 dávkach monitorovaní minimálne po dobu 16 hodín. V kontrolnom ramene bolo pacientom

podávané liečivo podľa výberu skúšajúceho lekára (IC, z angl. investigator's choice) – PEM, IPI alebo DAK (Tabuľka 3) intravenózne. Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou Immunocore Ltd.

Tabuľka 3: Dávkovanie liečiv

Intervenčné rameno		Kontrolné rameno (IC)					
TEB		PEM		IPI		DAK	
1. deň	20 µg	1. deň (21-dňový cyklus)	2 mg/kg hmotnosti alebo fixne 200 mg	1. deň (21-dňový cyklus)	3 mg/kg hmotnosti pacienta	1. deň (21-dňový cyklus)	1000 mg/m ² povrchu tela pacienta
8. deň	30 µg						
15. deň	68 µg						
1x/týždeň	68 µg						

DAK – dakarbazín, IPI – ipilimumab, PEM – pembrolizumab, TEB – tebentafusp

Zdroj: [27, 28]

CO z kontrolného do intervenčného ramena v **IMCgp100-202** bol povolený na základe výsledkov 1. priebežnej analýzy. DR vo farmako-ekonomickom rozbere (FER) uvádza, že za obdobie od 1. priebežnej analýzy do 08/2021 došlo ku CO u 16 pacientov [1, 20, 29]. Výsledky analýzy z augusta 2021 o CO ošetrené nie sú.

Inklúzne a exklúzne kritériá

Do štúdií mohli byť zaradení dospelí (≥ 18 rokov) pacienti s histologicky potvrdenou diagnózou mUM s pozitívou na (HLA)-A*02:01 v dobrom celkovom zdravotnom stave (ECOG⁹ skóre 0 – 1). Hlavným inklúznym kritériom pre participáciu v štúdiu bola absencia predchádzajúcej liečby metastatického ochorenia (s výnimkou chirurgickej resekcie oligometastatického ochorenia).

Zo štúdie boli vyradení pacienti s ochorením srdca, pľúc a čriev, pacienti s neliečenými symptomatickými metastázami v mozgu alebo s iným aktívnym malígnym ochorením (mimo mUM) a pacienti s aktívnou infekciou vírusovej hepatitídy B a C, HIV alebo inou infekciou vyžadujúcou antibiotickú liečbu. Do štúdie sa nemohli zapojiť tehotné a dojčiacie ženy a pacienti užívajúci systémovú imunosupresívnu terapiu a terapiu steroidmi.

Opis populácie zo štúdií

Mediánový vek pacientov v intervenčnom ramene bol 64 rokov a v kontrolnom ramene 66 rokov. Pomer mužov a žien v štúdiu bol približne rovnaký (50,3 % a 49,7 %). Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 (TEB:IC) na základe LDH statusu. Hepatálne metastázy malo 52 % pacientov z intervenčného a 47 % pacientov u kontrolného ramena. Oligometastatické ochorenie (hepatálne aj extrahepatálne metastázy) bolo prítomné u 44 % pacientov z oboch ramien.

Čas analýzy dát

Analýzy dát zo štúdie sú vykonávané priebežne. Prehľad vykonaných analýz je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 4).

Tabuľka 4: Časy dátových analýz

Medián dĺžky sledovania	Dátum ukončenia zberu dát	Zdroje
<i>Mortalita (OS), Morbidita (PFS, TTD)</i>		
14,1 mesiacov	10/2020	[1, 28]
22,4 mesiacov	08/2021	[1, 30]
neudané	04/2022	[1 (odpoveď na výzvu č. 2)]
<i>Mortalita (OS)</i>		
neudané	11/2022	[1 (odpoveď na výzvu č. 2)]
<i>Kvalita života</i>		
14,1 mesiacov	10/2020	[29 (CADTH, str. 15)]

Analýza podskupín (TEB vs. PEM, IPI a DAK)

Účinnosť TEB voči jednotlivým liečivám predstavujúcim kontrolnú liečbu v ukazovateli OS bola analyzovaná na základe dát získaných v prvej priebežnej analýze (10/2020).

V prvom kroku mali dohliadajúci lekári vybrať pre pacientov jednu z kontrolných liečob (PEM, IPI alebo DAK). Randomizácia v rámci klinickej štúdie prebehla až po tom [31]. Napríklad, po získaní dát zo štúdie sa porovnávali pacienti, ktorým bol odporúčaný PEM, ale randomizáciou boli zaradení do intervenčnej skupiny (n = 199) a pacienti,

⁹ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group performance status – metóda hodnotenia celkového stavu/stavu telesnej výkonnosti onkologického pacienta v škále 0 (plne aktívny) – 5 (mŕtvy).

ktorým bol skutočne podávaný PEM (n = 103). Rovnaký prístup bol využitý pri ďalších 2 porovnaníach. Výsledky spolu s celkovým rozložením pacientov sú uvedené nižšie (Obrázok 4) [[28 (suppl. Figure S2)].

Kvalita života

Pre určenie východiskových hodnôt pacienti vyplnili dotazníky ešte pred randomizáciou. Podľa protokolu klinickej štúdie mali pacienti vyplňať dotazníky v prvý deň cyklu po dobu 5 cyklov, potom každý 4. cyklus až do ukončenia liečby. Pacienti mali vyplňať dotazníky aj po ukončení liečby, a to každých 12 týždňov (fáza sledovania progresie – EORTC QLQ-C30 a EQ-5D-5L a fáza sledovania celkového prežívania – EQ-5D-5L) [31, 32 (NICE, str. 171-173)].

4.2.3 Výsledky

V rámci Výzvy na opravu č. 1 sme DR vyzvali, aby doplnil najnovšie výsledky pre OS, PFS a TTD. DR požadované údaje doplnil, no výsledky označil za dôverné, a preto k nim pristupujeme v režime obchodného tajomstva.

Mortalita (D0001) [1, 28, 30]

Primárnym ukazovateľom klinického prínosu bol OS [27]. V skupine pacientov liečených TEB bol pozorovaný výrazne nižší počet úmrtí v porovnaní s kontrolnou liečbou [1, 28, 30]. Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 5). Po 14,1-mesačnom mediáne sledovania (data cut-off október 2020) bol pozorovaný štatisticky významný rozdiel v mediánovom celkovom prežívaní (mOS) medzi pacientmi liečenými TEB (21,7 mesiacov) a pacientmi v kontrolnej skupine (16,0 mesiacov) s HR pre OS 0,51; 95 % CI (0,37 – 0,71; p < 0,001) [1, 20, 29]. Trend sa zachoval aj pri ďalších analýzách prežívania (data cut-off 08/2021, 04/2022, 11/2022). V najnovšej analýze s cut-offom v novembri 2022 sa mOS u pacientov s TEB ■ na ■ mesiacov a pacienti randomizovaní do kontrolného ramena dosiahli mOS ■ mesiacov; HR pre OS ■ [1 (odpoveď na výzvu č. 2)]. Výsledky ITT analýzy po druhom cut-offe sú skreslené prítomnosťou CO (do intervenčného ramena prešlo do času tejto analýzy celkovo 16 pacientov) [1, 20, 29]. Spomedzi pacientov liečených PEM v kontrolnom ramene prešlo na liečbu TEB počas obdobia medzi októbrom 2020 a aprílom 2022 ■ pacientov. Údaje o tom, u koľkých pacientov celkovo z kontrolnej skupiny (nie iba z PEM skupiny), došlo ku CO k aprílu 2022, nie sú známe [1 (odpoveď na výzvu č. 2)]. Uvedené výsledky nie sú ošetrené o CO a sú reportované pre ITT populáciu, v dôsledku čoho sú skreslené v prospech kontrolnej skupiny. Preferovali by sme, keby DR reportoval výsledky aj s úpravou o CO.

Tabuľka 5: Výsledky klinickej štúdie IMCgp100-202 v ukazovateli mortalita – OS

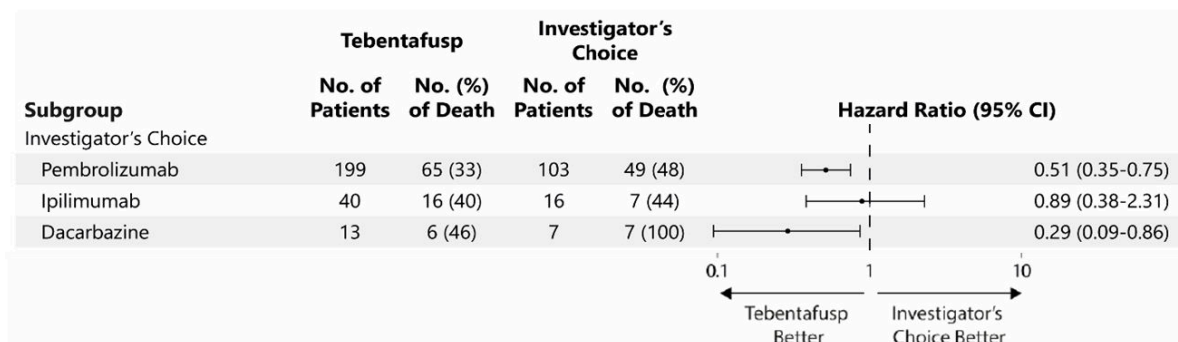
ITT populácia	TEB	PEM/IPI/DAK	TEB	PEM/IPI/DAK
	(n = 252)	(n = 126)	(n = 252)	(n = 126)
Dátum zberu dát (medián dĺžky sledovania [mesiace])	10/2020 (14,1)		08/2021 (22,4)	
Medián OS (95 % CI) [mesiace]	21,7 (18,6 – 28,6)	16,0 (9,7 – 18,4)	21,7 (19,5 – 26,4)	16,7 (13,1 – 19,5)
Δ medián OS [mesiace]	5,7		5,0	
OS HR (95 % CI; p)	0,51 (0,37 – 0,71; p < 0,001)		0,58 (0,44 – 0,77)	
Počet udalostí (%)	87 (35)	63 (50)	127 (50,4)	79 (62,7)
Dátum zberu dát	04/2022		11/2022	
Medián OS (95 % CI) [mesiace]	■	■	■	■
Δ medián OS [mesiace]	■		■	
OS HR (95 % CI; p)	■		■	

CI – konfidenčný interval, DAK – dakarbazín, HR – pomer rizík, IPI – ipilimumab, OS – celkové prežívanie, p – p-hodnota, PEM – pembrolizumab, TEB – tebentafusp

Zdroj: [1, 1 (odpoveď na výzvu č. 2), 28, 30]

Analýzou podskupín pacientov s TEB oproti pacientom liečeným s PEM, IPI alebo DAK sa ukázalo, že liečba TEB bola oproti všetkým 3 liečivám favorizovaná, no v prípade porovnania TEB s IPI bez štatistickej významnosti (Obrázok 4) [28 (suppl. Figure S2)].

Obrázok 4: Analýza podskupín pacientov liečených TEB vs. PEM, IPI alebo DAK v ukazovateli OS



Zdroj: [28 (suppl. Figure S2)]

Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Sekundárnym ukazovateľom účinnosti TEB bolo PFS [27]. Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 6). Po mediánovom sledovaní 14,1 mesiacov bol medián PFS (mPFS) u pacientov liečených TEB 3,3 mesiacov a u pacientov liečených v kontrolnom ramene podľa voľby lekára 2,9 mesiacov. Rozdiel medzi ramenami bol štatisticky významný s HR pre PFS 0,73; 95 % CI (0,58 – 0,94; p = 0,01) [1, 28, 30]. Po mediáne sledovania 22,4 mesiacov bol mPFS u pacientov v intervečnom ramene ■ mesiacov a u pacientov v kontrolnom ramene ■ mesiacov s HR pre PFS ■ [1, 1 (odpoveď na výzvu č. 2)]. Po zbere dát v apríli 2022 ■ s HR pre PFS ■ [1 (odpoveď na výzvu č. 2)].

Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie IMCgp100-202 v ukazovateli mortalita – PFS

ITT populácia	TEB	PEM/IPI/DAK	TEB	PEM/IPI/DAK
	(n = 252)	(n = 126)	(n = 252)	(n = 126)
Dátum zberu dát (medián dĺžky sledovania [mesiace])	10/2020 (14,1)		08/2021 (22,4)	
Medián PFSS (95 % CI) [mesiace]	3,3 (3,0 – 5,0)	2,9 (2,8 – 3,0)	■	■
Δ medián PFS [mesiace]	0,4		■	
PFS HR (95 % CI; p)	0,73 (0,58 – 0,94; p = 0,01)		■	
Počet udalostí (%)	198 (78,6)	97 (77)		
Dátum zberu dát	04/2022			
Medián PFS (95 % CI) [mesiace]	■	■		
Δ medián PFS [mesiace]	■			
PFS HR (95 % CI; p)	■			
Počet udalostí (%)	■	■		

CI – konfidenčný interval, DAK – dakarbazín, HR – pomer rizík, IPI – ipilimumab, p – p-hodnota, PEM – pembrolizumab, PFS – prežívanie bez progresie, TEB – tebentafusp

Zdroj: [1, 1 (odpoveď na výzvu č. 2), 28, 30]

Prerušenie liečby bolo podmienené potvrdenou progresiou ochorenia na základe RECIST v. 1.1. Pacienti v kontrolnom ramene ukončili liečbu po potvrdení progresie ochorenia s mediánom času do ukončenia liečby (mTTD) v čase ■ analýzy ■ mesiacov. DR vo FER uvádza, že v ramene s TEB pacienti zostali na liečbe aj po progresii ochorenia. V čase 1. priebežnej analýzy (data cut-off 10/2020; medián sledovania 14,1 mesiaca) bol mTTD u pacientov na TEB 5,6 mesiacov a v 2. (cut-off 08/2021) a 3. priebežnej analýze (data cut-off 04/2022) ■ mesiacov [1, 1 (odpoveď na výzvu č. 2)] s HR pre TTD získaný v 3. priebežnej analýze ■ [1 (odpoveď na výzvu č. 2)].

Kvalita života (D0012, D0013)

Ukazovatele kvality života boli hodnotené pomocou základných dotazníkov kvality života Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny EORTC QLQ-C30 a EQ-5D-5L.

- **EORTC QLQ-C30**

Na začiatku štúdie neboli medzi liečebnými ramenami pozorované žiadne rozdiely v skóre EORTC-QLQ-C30 (vyššie skóre znamená horšie symptómy). Vo všeobecnosti bolo počas celej štúdie skóre EORTC-QLQ-C30 medzi liečebnými ramenami podobné. Klinicky významné zmiernenie príznakov nespavosti bolo identifikované u pacientov s TEB so štatisticky signifikantným rozdielom voči výsledkom získaným od pacientov v kontrolnom ramene (-9,3 oproti 2,8; $p < 0,05$) [29, 30]. Naopak, v prípade zápchy bolo reportované zníženie o 3,5 bodu u kontrolných pacientov s rovnako štatisticky signifikantným rozdielom oproti pacientom liečeným TEB (3,2 oproti -3,5; $p < 0,05$). Zmiernenie únavy oproti počiatočnému stavu nebolo pozorované ani u jednej skupiny pacientov, avšak u pacientov s TEB bolo zhoršenie nežiaducej udalosti menšie (10,9 oproti 20,1; $p < 0,05$) [30].

- **EQ-5D-5L**

Pacienti v TEB ramene dosiahli počiatočné skóre 81 bodov a v kontrolnom ramene 80,4 bodov (čím vyššie skóre, tým lepšia kvalita života). Priemerná zmena oproti počiatočnému skóre bola podobná v oboch liečebných ramenách (-10,1 pre TEB a -11,7 pre IC) [29].

4.3. Bezpečnosť

4.3.1 Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí.

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

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí.

- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2 Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť TEB v porovnaní s kontrolnou liečbou PEM, IPI alebo DAK bola hodnotená na základe klinickej štúdie IMCgp100-202, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2.2. Bezpečnosť podania TEB iba oproti komparátoru DAK nebola hodnotená.

4.3.3 Výsledky

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [28]

Bezpečnosť liečby bola v klinickej štúdiu IMCgp100-202 analyzovaná v populácii všetkých pacientov ($n = 356$), ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (245 pacientov v intervenčnom a 111 pacientov v kontrolnom ramene). Liečba TEB bola spájaná s vyššou toxicitou ako liečba podľa ošetrojúceho lekára (PEM, IPI a DAK) – nežiaduca udalosť sa vyskytla u 99 % pacientov liečených TEB a u 82 % pacientov zaradených do kontrolnej skupiny. Vo väčšine prípadov sa nežiaduce udalosti v TEB skupine vyskytli počas prvých 4 týždňov liečby z dôvodu zvyšovania dávky. Najčastejšie nežiaduce udalosti akéhokoľvek stupňa boli syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS, z angl. cytokine release syndrome; 89 %), vyrážka (83 %), pyrexia (76 %) a svrbenie kože (69 %). Liečba v kontrolnom ramene sa najčastejšie prejavovala vyrážkou (24 %) a svrbením kože (21 %), no pacienti hlásili aj únavu (26 %) a nevoľnosť (19 %). Nežiaduca udalosť 3. a vyššieho stupňa sa vyskytla u 44 % pacientov liečených TEB a u 17 % pacientov liečených PEM, IPI alebo DAK. Nebolo hlásené žiadne úmrtie, ktoré by súviselo s podaním TEB, PEM, IPI alebo DAK. Percento pacientov, ktorí ukončili liečbu bolo v oboch liečebných ramenách nízke (2 % v TEB skupine a 5 % v kontrolnej skupine). Prehľad nežiaducich udalostí je k dispozícii na obrázku nižšie (Obrázok 5).

Obrázok 5: Nežiaduce udalosti pozorované v klinickej štúdii IMCgp100-202

Table 2. Treatment-Related Adverse Events (Safety Population).*				
Event	Tebentafusp Group (N = 245)		Control Group (N = 111)	
	Any Grade	Grade \geq 3	Any Grade	Grade \geq 3
<i>number of patients (percent)</i>				
Any treatment-related adverse event	243 (99)	109 (44)	91 (82)	19 (17)
Cytokine release syndrome†	217 (89)	2 (1)	3 (3)	0
Rash‡	203 (83)	45 (18)	27 (24)	0
Pyrexia	185 (76)	9 (4)	3 (3)	0
Pruritus	169 (69)	11 (4)	23 (21)	0
Chills	114 (47)	1 (<1)	3 (3)	0
Nausea	105 (43)	2 (1)	21 (19)	0
Fatigue	101 (41)	7 (3)	29 (26)	1 (1)
Hypotension	93 (38)	8 (3)	0	0
Dry skin	72 (29)	0	4 (4)	0
Vomiting	64 (26)	1 (<1)	7 (6)	0
Erythema	56 (23)	0	1 (1)	0
Headache	53 (22)	1 (<1)	3 (3)	1 (1)
Aspartate aminotransferase increased	47 (19)	11 (4)	9 (8)	0
Alanine aminotransferase increased	43 (18)	7 (3)	8 (7)	2 (2)
Lipase increased	32 (13)	9 (4)	7 (6)	6 (5)
Diarrhea	31 (13)	2 (1)	16 (14)	3 (3)
Lymphopenia	22 (9)	6 (2)	2 (2)	0
Hyperbilirubinemia	21 (9)	5 (2)	2 (2)	0
Hypophosphatemia	19 (8)	7 (3)	1 (1)	0
Hypertension	15 (6)	9 (4)	2 (2)	1 (1)

Zdroj: [28]

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

Kimtrak sa má podávať pod vedením a dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových látok a ktorý je schopný liečiť CRS v prostredí, v ktorom je okamžite k dispozícii kompletne resuscitačné zariadenie. Hospitalizácia sa odporúča aspoň pri prvých troch infúziách lieku. U osobitných skupín pacientov (napríklad s poruchou funkcie pečene/starší pacienti) úprava dávky nie je potrebná.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Liečba TEB preukázala v prvolíniovej liečbe mUM oproti kontrolnému ramenu štatisticky a klinicky významné prínosy v relevantných ukazovateľoch. Pacientom v kontrolnom ramene mohla byť podaná liečba PEM, IPI alebo DAK, podľa voľby ošetrojúceho lekára.

V IMCgp100-202 bol pri mediánovom sledovaní 14,1 mesiaca mOS v intervenčnom ramene 21,7 mesiacov a v kontrolnom ramene 16 mesiacov s HR pre OS 0,51; 95% CI (0,37 – 0,71; $p < 0,001$). Trend sa zachoval aj pri ďalších analýzach prežívania (data cut-off 08/2021, 04/2022, 11/2022). V najnovšej analýze s cut-offom v novembri 2022 sa mOS u pacientov s TEB [redacted] na [redacted] mesiacov a pacienti randomizovaní do kontrolného ramena dosiahli mOS [redacted] mesiacov; HR pre OS [redacted]. Výsledky analýz sú skreslené o CO, no DR v populácii zmiešaného komparátora nevykonalo očistenie CO pomocou dostupných štatistických metód. V období medzi 1. a 2. analýzou

začalo 16 pacientov z kontrolného ramena s liečbou TEB. A v období medzi októbrom 2020 a aprílom 2022 prešlo [redacted] pacientov z PEM na liečbu TEB. Údaje o tom, u koľkých pacientov celkovo z kontrolnej skupiny došlo ku CO k aprílu 2022 nie sú známe. Dalo by sa preto predpokladať, že skutočný prínos TEB voči komparátoru (IC) bude v ukazovateli OS vyšší ako ukazujú dáta z priebežných analýz.

Prínos v OS u pacientov liečených TEB voči tým, ktorí dostávali DAK bol stanovený analýzou podskupín z dát pochádzajúcich z 1. priebežnej analýzy OS. V čase analýzy zomrelo 6 z 13 pacientov liečených TEB a všetci pacienti (n = 7) liečení DAK. Rozdiel v mOS bol štatisticky signifikantný s HR pre OS 0,29; 95 % CI (0,09 - 0,86). Výsledky analýzy však nie sú spoľahlivé, nakoľko sa navzájom porovnávali malé skupiny pacientov.

Napriek štatistickej významnosti je prínos v PFS u pacientov užívajúcich TEB oproti pacientom liečeným PEM, IPI alebo DAK malý. Po mediánovom sledovaní 14,1 mesiacov bol mPFS u pacientov liečených TEB 3,3 mesiacov a u pacientov liečených v kontrolnom ramene podľa voľby lekára 2,9 mesiacov; HR pre PFS 0,73; 95 % CI (0,58 - 0,94; p = 0,01). Pri neskorších cut-offoch (08/2021, 04/2022) [redacted]. U pacientov v intervenčnom ramene bol mPFS [redacted] mesiacov a v kontrolnom ramene [redacted] mesiacov s HR pre PFS pri najnovšom cut-offe [redacted]. Analýza podskupín v ukazovateli PFS nebola vykonaná.

V čase najnovšej analýzy TTD (cut-off 04/2022) bol mTTD [redacted] mesiacov v intervenčnom a [redacted] mesiacov v kontrolnom ramene s HR pre TTD [redacted]. Prerušenie liečby bolo podmienené potvrdenou progresiou ochorenia, no DR uvádza, že pacienti mohli užívať TEB aj po progresii ochorenia.

Liečba TEB bola spájaná s vyšším výskytom nežiaducich udalostí akéhokoľvek stupňa ako reportovali pacienti v kontrolnej skupine (99 % vs. 82 %). Najčastejšie nežiaduce udalosti akéhokoľvek stupňa boli CRS (89 %), vyrážka (83 %), pyrexia (76 %) a svrbenie kože (69 %). Liečba v kontrolnom ramene sa najčastejšie prejavovala vyrážkou (24 %) a svrbením kože (21 %), no pacienti hlásili aj únavu (26 %) a nevoľnosť (19 %). Nežiaduca udalosť 3. a vyššieho stupňa sa vyskytla u 44 % pacientov liečených TEB a u 17 % pacientov liečených PEM, IPI alebo DAK. Nebolo hlásené žiadne úmrtie, ktoré by súviselo s liečbou. Percento pacientov, ktorí ukončili liečbu bolo v oboch liečebných ramenách nízke (2 % v TEB skupine a 5 % v kontrolnej skupine).

DR preukazuje klinický prínos a nákladovú efektívnosť TEB na základe RCT štúdie fázy 2 (IMCgp100-202), do ktorej boli zaradení iba liečebne naivní na (HLA)-A*02:01 pozitívni pacienti s mUM. Cieľová populácia, o ktorú žiada je však rozšírením populácie v pivotnej klinickej štúdii. Je tu teda prítomná neistota ohľadom klinického prínosu TEB u predliečených pacientov s mUM a u pacientov s neresekovateľným UM. Tento aspekt by mohol byť adresovaný zúžením indikačného obmedzenia.

Vo všeobecnosti bolo počas celej štúdie skóre EORTC-QLC-C30 medzi liečebnými ramenami podobné. Klinicky významné zmiernenie príznakov nespavosti bolo identifikované u pacientov s TEB so štatisticky signifikantným rozdielom voči výsledkom získaným od pacientov v kontrolnom ramene (-9,3 oproti 2,8; p < 0,05). Naopak, v prípade zápchy bolo reportované zníženie o 3,5 bodu u kontrolných pacientov so štatisticky signifikantným rozdielom oproti pacientom liečeným TEB (3,2 oproti -3,5; p < 0,05). Rovnako ako pri EORTC-QLC-C30, výsledky získané z EQ-5D-5L dotazníka boli v oboch liečebných ramenách podobné (-10,1 pre TEB a -11,7 pre IC).

Kvalita klinického dôkazu pochádzajúca zo štúdie IMCgp100-202 je v kontexte externej validity limitovaná. Výsledky sú spojené s neistotou plynúcou najmä z výberu kontrolného ramena v štúdii, v ktorom je DAK, relevantný komparátor v slovenskej klinickej praxi, zastúpený iba v 6 %. Liečivo PEM je v kontrolnom ramene zastúpené najviac (82 %), IPI v 13 %. Najväčší prínos v kontrolnom ramene je teda získaný od pacientov liečených PEM. Vzhľadom na predpoklad o vyššej účinnosti cielených terapií a imunoterapií oproti chemoterapii [33, 34] očakávame, že rozdiel v prínose TEB voči DAK by bol väčší ako rozdiel pozorovaný v klinickej štúdii IMCgp100-202, čo predstavuje pozitívne riziko.

4.4.2 Validita klinických dát

Interná validita klinickej štúdie IMCgp100-202

Pri hodnotení internej validity multicentrickej otvorenej klinickej štúdie fázy 2, IMCgp100-202, sme sa opierali o hodnotenie kanadského CADTH [29 (CADTH, str. 65, 66)]. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Randomizácia** – randomizácia je považovaná za úspešnú, nakoľko neboli identifikované rozdiely vo východiskových charakteristikách pacientov.

- **Vyššia miera užívania antihistaminík, analgetík, kortikosteroidov a iných protizápalových liečob u pacientov s TEB** – klinický expert túto skutočnosť označil za opodstatnenú, nakoľko išlo o manažment nežiaducich udalostí (CRS, vyrážka), ktoré sa vo väčšej miere vyskytovali práve u pacientov v intervenčnom ramene (viď 4.3.3).
- **Otvorený dizajn štúdie** – otvorený dizajn štúdie je akceptovateľný; vzhľadom na rozdiely v dávkovacích schémach a liečivám špecifickej toxicite nie je možné zabezpečiť zaslepenie pacientov a lekárov. Podľa CADTH je nepravdepodobné, že otvorený dizajn štúdie ovplyvní reportovanie OS, avšak môže ovplyvniť hlásenie nežiaducich udalostí a kvality života.
- **Reportovanie odpovede na liečbu založené na hodnotení skúšajúceho** – stanovenie odpovede na liečbu (napr. PFS) skúšajúcim môže vzhľadom na nezaslepený dizajn štúdie viesť ku bias, ktorého miera je neznáma.
- **Prítomnosť cross-overu** – v období medzi októbrom 2020 (1. priebežná analýza) a augustom 2021 prešlo z kontrolného ramena na liečbu TEB celkovo 16 pacientov; ošetrovanie o CO v analýze celkového prežívania nebolo vykonané, čo skresľuje výsledky v OS v prospech kontrolného ramena.
- **Reportovanie kvality života** – dotazníky EORTC QLQ-C30 a EQ-5D-5L neboli u pacientov s UM validované. Navyše, CADTH vyjadril neistotu o spoľahlivosti výsledkov kvality života kvôli chýbajúcim dátam o čo výsledky neboli ošetrované.

Externá validita klinickej štúdie IMCgp100-202

Pri hodnotení externej validity štúdie sme vychádzali z hodnotenia CADTH [29 (CADTH, str. 66, 67)] a predbežného hodnotenia NICE. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Nízke zastúpenie DAK v štúdiu** – v kontrolnom ramene boli pacienti liečení PEM, IPI alebo DAK. To nereprezentuje súčasnú slovenskú klinickú prax pretože DAK, identifikovaný ako štandardná liečba na Slovensku, je najmenej zastúpený (Tabuľka 2). Zvolený komparátor v štúdiu nezodpovedá klinickej praxi na Slovensku. Klinický odborník pre DR identifikoval DAK ako jedinú liečebnú možnosť pre pacientov s mUM. Ďalšie liečebné režimy nie sú podľa neho v hodnotenej indikácii bežne používané ani hražené vo výnimkovom režime [1, 18]. Liečba PEM je na Slovensku indikovaná pacientom s melanómom (rovnako ako liečba DAK), ipilimumab nie je na Slovensku kategorizovaný. Výber komparátora (IC) akceptujeme, pretože analýza podskupín nie je z dôvodu nízkeho počtu pacientov liečených DAK v štúdiu IMCgp100-202 možná. Výsledok je však spojený s pozitívnym rizikom, pretože očakávame, že prínosy voči TEB by u pacientov liečených DAK boli menšie ako tie, ktoré v porovnaní s TEB dosahujú pacienti liečení PEM a IPI. Predpoklad je založený na skutočnosti, že chemoterapia je všeobecne menej účinná v liečbe onkologických ochorení ako cieľené terapie alebo imunoterapie [33, 34].
- **Liečebne naivní pacienti** – exklúznym kritériom štúdie bola predchádzajúca liečba metastatického ochorenia, čo predstavuje významnú limitáciu. Klinický odborník pre CADTH uviedol, že TEB by mal byť ponúknutý pacientom aj v 2. a vyššej línii. V českom podaní v aktualizovanej hodnotiacej správe SÚKL odporúča indikovať liečbu TEB iba pacientom bez predchádzajúcej liečby [16]. Komisia v NICE predbežne uznala možnosť podania TEB aj v 2. línii, avšak poznamenala, že počet pacientov liečených v 2. línii sa časom zníži. Preto predbežne dospela k záveru, že TEB by mal byť predovšetkým prvoliniovým liečivom [35 (NICE, str. 7, 8)].
- **Pacienti s mUM** – štúdia charakterizuje iba pacientov s mUM, čo nie je v súlade s populáciou, ktorá je predmetom DR požadovaného indikačného obmedzenia v slovenskom konaní. DR požaduje úhradu nielen pre pacientov s mUM, ale aj pre pacientov s neresekovateľným UM.
- **Užívanie TEB po progresii ochorenia** – v protokole štúdie bolo pokračovanie v liečbe TEB po progresii ochorenia za určitých podmienok povolené [31 (kapitola 6.11.1)]. Klinický odborník pre CADTH vysvetlil, že v klinickej praxi je vhodnejšie v liečbe pokračovať aj po počiatočnej progresii, a to dokým klinický prínos pretrváva.
- **Vylúčenie pacientov s ECOG \geq 2 a komorbiditami** – do štúdie mohli byť zaradení pacienti s dobrým celkovým zdravotným stavom charakterizovaným ECOG skóre 0 a 1 (avšak v štúdiu bol do kontrolného ramena zaradený 1 pacient s ECOG 2). Naopak vylúčení z účasti boli pacienti s ochorením srdca, symptomatickými metastázami v mozgu alebo aktívnym nádorovým ochorením nesúvisiacim s UM, pacienti s infekčnými ochoreniami, vyžadujúci terapiu steroidmi alebo imunosupresívami a iní. V dôsledku exklúzných kritérií je možné, že časť pacientov, ktorí by dostávali liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdiu. V českom podaní v aktualizovanej hodnotiacej správe SÚKL odporúča indikovať liečbu TEB iba pacientom s výkonnostným stavom 0 – 1 podľa ECOG [16].

- **Žiadni pacienti zo Slovenska sa štúdiu nezúčastnili** – napriek multicentrickému dizajnu do štúdiu neboli zaradení pacienti zo SR ani Česka.

4.4.3 Prebiehajúce štúdie

Predpokladané ukončenie IMCgp100-202 je naplánované na jún 2025. Na základe týchto výsledkov bude možné hodnotenie dlhodobého účinku a bezpečnosti podania TEB.

4.4.4 Limitácie hodnotenia

- Nedostupnosť RCT fázy 3, v ktorej by bol porovnávaný účinok TEB voči DAK. Analýza podskupín (TEB vs. DAK) v IMCgp100-202 negeneruje spoľahlivé výsledky z dôvodu nízkeho počtu pacientov.
- Nedostupnosť RCT fázy 3, v ktorej by boli pozorovaní pacienti vo vyššej línii liečby (2. +).
- Vykonalenie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

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. Záver o nákladovej efektívnosti

Tebentafusp pri požadovanej výške úhrady 14 827,50 € za koncentrát na infúzny roztok nedosahuje nákladovú efektívnosť.

Liek Kimmtrak spĺňa niektoré z podmienok na to, aby mohol byť kategorizovaný aj bez splnenia kritérií nákladovej efektívnosti, konkrétne § 7 ods. 5 písm. c) zákona č. 363/2011 Z. z. Ďalšími podmienkami je však uzavretie MEA, tiež aby vynakladanie prostriedkov bolo účelne a efektívne a aby finančná stabilita verejného zdravotného poistenia (VZP) bola zabezpečená. Táto zákonná výnimka môže byť aplikovaná až po posúdení riadneho splnenia kritérií nákladovej efektívnosti.

Predložená žiadosť pracuje s plnou úhradou vo výške 14 828 € za balenie lieku Kimmtrak, čo zodpovedá navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární. DR v žiadosti vyjadril ochotu poskytnúť ■■■ % zľavu voči tejto sume, čo zodpovedá úhrade vo výške ■■■ €. V kontexte výsledkov nákladovej efektívnosti diskutovaných nižšie, z pohľadu hodnotiteľov nejde ani pri tejto úhrade o efektívne vynakladanie prostriedkov VZP.

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol TEB ICUR voči komparátoru DAK vo výške ■■■ €/QALY (■■■ QALY; inkrementálne náklady ■■■ €). Odhadovaná prahová hodnota pre rok 2024, kedy sa bude rozhodovať o kategorizácii, je 202-tis. €/QALY. V základnom scenári dodanom DR by na dosiahnutie prahovej hodnoty bola potrebná zľava ■■■ % z navrhovanej maximálnej úhrady vo verejnej lekární vo výške 14 827,50 € za balenie.

V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili s cieľom dosiahnuť vyššiu klinickú hodnovernosť (diskutované v časti 5.3.2).

Vzhľadom na neistotu plynúcu z nastavenia farmako-ekonomického modelu v základnom scenári DR sme okrem NIHO nastavenia pripravili aj NIHO exploratívny scenár. Výsledky sú zhrnuté v bodoch nižšie.

NIHO nastavenie:

Podľa NIHO nastavenia dosahuje TEB ICUR voči DAK vo výške 1,57 mil. €/QALY (inkrementálne náklady ■■■ €). V dôsledku zmien došlo k poklesu inkrementálneho QALY na ■■■, čo spôsobilo pokles prahovej hodnoty pre porovnanie so štandardnou liečbou na hodnotu 101-tisíc €/QALY.

Aby bol Kimmtrak podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. nákladovo efektívny, úhrada za jedno balenie koncentráту na infúzny roztok môže byť maximálne vo výške ■■■ € za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární.

Pri NIHO nastavení je však prítomné podstatné riziko, že výsledok nákladovej efektívnosti je príliš konzervatívny. Neistota vyplýva z modelovania nadhodnotenej účinnosti komparátora DAK na základe zmiešaného komparátora (PEM / IPI / DAK) v štúdií IMCgp100-202. V zloženom komparátore mal DAK (6 %) najnižšie zastúpenie, pričom PEM (82 %) je zastúpený väčšinou. Prínosy DAK teda do veľkej miery zodpovedajú prínosom PEM, zatiaľ čo náklady DR v modeli odvodzuje podľa DAK. Považujeme za klinicky hodnoverné predpokladať, že DAK má podstatne nižšiu účinnosť než PEM. Je tak vysoko pravdepodobné, že prínos TEB voči DAK je v skutočnosti vyšší, než modeluje DR.

V kontexte pozitívneho rizika a zvyšných zdrojov neistoty vnímame celkovo nízku neistotu, že pri tejto nákladovo efektívnej úhrade nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Zvyšné zdroje neistoty súvisia so spôsobom odvodenia kvality života, modelovania zotrvania na liečbe, či nezahrnutia vyprchania prínosu TEB. Zároveň je prítomná mierna pozitívna neistota spojená so skutočnosťou, že modelovaná účinnosť nebola upravená o CO₂, čo potenciálne podhodnocuje prínos TEB.

NIHO exploratívny scenár:

Pozitívna neistota spojená s modelovaním prínosu je odhadnutá v exploratívnom scenári NIHO (viac v časti 5.2.8). Podľa tohto scenára dosahuje TEB voči DAK ICUR vo výške 666-tis. €/QALY (■ QALY; inkrementálne náklady ■ €), pričom odhadovaná prahová hodnota je 202-tis. €/QALY. V exploratívnom scenári NIHO sú kritériá nákladovej efektívnosti splnené pri úhrade vo výške ■ € za balenie, čo predstavuje ■ % zľavu z požadovanej úhrady, ktorá je zhodná s navrhovanou maximálnou úhradou vo verejnej lekární 14 828 €.

NIHO exploratívny scenár je pre účely stanovenia zľavy nedostatočný, pretože je prítomné riziko, že výsledok nákladovej efektívnosti je v tomto scenári príliš optimistický a výsledná zľava by mala byť vyššia než ■ %. Neistota vyplýva z modelovania nadhodnotenej účinnosti TEB voči DAK. Pre určenie účinnosti DAK sme odvodili HR OS a PFS PEM vs. DAK na základe výsledkov štúdií KEYNOTE-006 (PEM vs. IPI) a CA184-024 (IPI + DAK vs. placebo + DAK). Metodicky adekvátnejšie by bolo, ak by tieto štúdie mali rovnakú spoločnú intervenciu, t. j. ak by v štúdií KEYNOTE-006 išlo o porovnanie PEM vs. IPI + DAK. Je dôvod predpokladať, že prínos PEM voči kombinovanej liečbe IPI + DAK by bol nižší, než bol zistený v KEYNOTE-006. Následné HR odvodené pre exploratívny scenár preto nadhodnocuje prínos PEM vs. DAK (podhodnocuje prínos DAK), a tým nadhodnocuje výsledný prínos TEB voči DAK.

V kontexte zvyšných zdrojov neistoty vnímame celkovo extrémne riziko (neistotu), že pri uvedenej nákladovo efektívnej úhrade v NIHO exploratívnom scenári nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Neistota plynie z výberu klinických štúdií, v ktorých boli sledovaní pacienti s neresekovateľným melanómom, čo je biologicky odlišné ochorenie a spôsob odvodenia HR PEM vs. DAK. Tento prístup je značne zjednodušený, vyššiu kvalitu dôkazu by poskytla metodicky vhodne vykonaná sieťová meta-analýza. Ďalšie zdroje neistoty sú rovnaké ako pri NIHO nastavení. Neistotu aj v exploratívnom scenári čiastočne znižuje nevykonanie úpravy účinnosti o CO₂ a tým potenciálne podhodnotenie prínosu TEB. Celkovú neistotu v exploratívnom scenári aj napriek tomu považujeme za extrémnu.

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

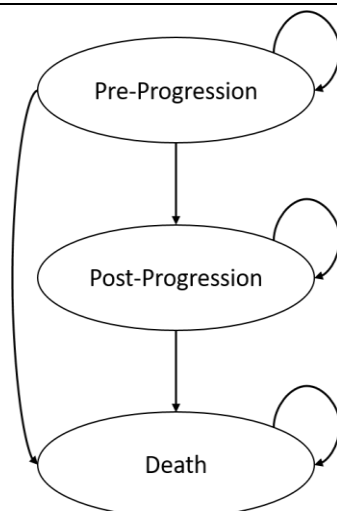
Počas hodnotenia boli držiteľovi zaslané 2 výzvy. Prvou bola Výzva na doplnenie (ďalej výzva č. 1), ktorá sa týka hodnotenia dopadu na rozpočet, viac v časti 6. Druhou výzvou bola Výzva na opravu (ďalej výzva č. 2), v rámci ktorej dodal DR dňa 21.09.2023 aktualizovaný model nákladovej efektívnosti. DR do modelu podľa požiadaviek NIHO doplnil najnovšie dáta pre OS a TTD so zberom v apríli 2022. Napriek požiadavke NIHO nebol model aktualizovaný o novšie dáta v PFS, pretože DR uvádza, že dáta sa v podstate nelíšia od dát so zberom v apríli 2022 [1 (odpoveď na výzvu č. 2)]. V modeli preto zostávajú dáta pre PFS s mediánom sledovania 22,4 mesiacov (data cut-off august 2021). Tento scenár považujeme za základný scenár DR.

Pre potreby reportovania výsledkov nákladovej efektívnosti komparátorom nazývame DAK, napriek tomu, že prínosy sú v základnom nastavení DR a v NIHO nastavení modelované podľa zloženého komparátora (teda najmä podľa PEM, ktorý mal väčšinové zastúpenie v kontrolnom ramene štúdie IMCgp100-202); náklady sú odvodené od DAK.

5.2.1 Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou (PFS), po progresii (PD) a smrť (Obrázok 6). Podiely pacientov žijúcich v stavoch PFS a PD sú odvodené z kriviek PFS a OS zo štúdie IMCgp100-202. Dĺžka jedného cyklu je 1 týždeň. Za komparátor DR považuje dakarbazín (DAK), do modelu však vstupuje zmiešaný komparátor (IC) v zložení pembrolizumab, ipilimumab a DAK so zastúpením 82 %, 13 % a 6 %, ktorý bol komparátorom v štúdií IMCgp100-202.

Obrázok 6: Štruktúra modelu



Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**, jeho výber je však spojený s neistotou. Diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Model typu PSM akceptujeme.** Tento typ modelu je v onkológii štandardne používaný v ekonomických hodnoteniach. CADTH vo svojej správe uvádza, že 72 % prínosu v OS sa zakladá na extrapoláciách po sledovaných dátach v štúdiu [29 (CADTH, str. 116)]. Komisia v NICE v predbežnom finálnom odporúčaní uznala použitie PSM modelu ako akceptovateľné [35 (NICE, str. 11)].
- **Akceptujeme výber zloženého komparátora (viac v časti 4.4.2), ktorý je však spojený s výraznou pozitívnou neistotou.** Táto neistota je adresovaná v exploratívnom scenári (časť 5.2.8).

5.2.2 Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Priemerný počiatkový vek v modeli je 62 rokov. Pre výpočet dávky DAK do modelu vstupuje priemerná plocha tela pacientov (1,90 m²). Model pracuje s podielom mužov (50,3 %) a žien (49,7 %). Tieto údaje pochádzajú zo štúdie IMCgp100-202. Ďalej bol v modeli zvolený časový horizont 20 rokov a diskontná sadzba na úrovni 5 % pre prínosy aj náklady.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Akceptujeme** použitie priemernej plochy tela pochádzajúcej zo štúdie IMCgp100-202, hoci priemer v slovenskej populácii je 1,97 m².
- **Akceptujeme** pomer mužov a žien v modeli. Epidemiologické dáta však ukazujú, že u mužov je o 30 % vyššia incidencia UM ako u žien (časť 3.2.1. Rizikové faktory ochorenia). Zohľadnenie tohto aspektu v modeli by malo zanedbateľný dopad na ICUR.
- **Neakceptujeme** časový horizont zvolený DR. Preferujeme celoživotný (38-ročný) časový horizont, ktorý bol zvolený aj v anglickom [35 (NICE, str. 11, stať 3.9)] a v kanadskom hodnotení [29 (CADTH, str. 115)]. Zmena má za následok zníženie ICUR o 49,8-tis. €/QALY.
- Použitá diskontácia vo výške 5 % je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.

5.2.3 Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR po výzve č. 2 predložil aktualizované výsledky štúdie IMCgp100-202, z ktorých v modeli nákladovej efektívnosti odvodzuje prínos TEB voči IC v ukazovateľoch OS (data cut-off 04/2022) a PFS (data cut-off 08/2021). DR vo FER uvádza, že do modelu vstupujú nežiaduce udalosti pozorované u pacientov zapojených do klinickej štúdie IMCgp100-202 3. a vyššieho stupňa, ktoré sa vyskytli u viac ako 3 % všetkých pacientov, ďalej endokrinné poruchy a kolitída akéhokoľvek stupňa [1]. Model pre limitáciu všeobecnou mortalitou v ramene TEB pracuje s úmrtnostnou

tabuľkou Štatistického úradu Slovenskej republiky (ŠÚ SR) z roku 2019. Pacienti v kontrolnom ramene mohli po progresii ochorenia prejsť na liečbu TEB (cross-over). Dáta v modeli nie sú ošetrené o CO.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR **akceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** modelovanie OS a PFS, aj keď sú dostupné novšie dáta. DR v rámci odpovede na výzvu č. 2 doplnil výsledky klinickej štúdie v ukazovateľoch OS a PFS s novším dátumom zberu dát (11/2022 pre OS; 04/2022 pre PFS), no nezpracoval ich do modelu nákladovej efektívnosti. Dôvodom je absencia významnej zmeny vo výsledkoch. Na zapracovaní nových dát by sme trvali v prípade, kedy by novšie dáta neboli v súlade s tými staršími. Novšie údaje sa takmer nelíšia od novších údajov (Tabuľka 5, Tabuľka 6). Zároveň DR uviedol, že aktualizovaný model (cut-off pre OS 04/2022; cut-off pre PFS 08/2021) je najnovším existujúcim modelom a bol predložený aj pre NICE.
- **Akceptujeme s neistotou** prístup DR ku CO. V štúdiu bol CO povolený po progresii ochorenia. Podľa údajov DR v období medzi októbrom 2020 a aprílom 2022 prešlo ■ pacientov z PEM na liečbu TEB [1]. Dalo by sa preto predpokladať, že skutočný prínos TEB voči komparátoru (IC) bude v ukazovateli OS vyšší ako ukazujú dáta z priebežných analýz. V súlade s NICE sme zhodnotili, že za najoptimálnejšie je o CO neošetrovať, pretože ku CO došlo u malého počtu pacientov [44 (NICE, stať 3.7)]. ERG pracovná skupina uviedla, že DR zvolený prístup o CO neošetrovať je metodologicky správny [43 (NICE, str. 107), 44 (NICE, stať 3.7)]. S daným postupom je spojená pozitívna neistota, keďže neošetrenie o CO potenciálne nadhodnocuje účinnosť komparátora a podnecuje účinnosť TEB.
- **Akceptujeme** údaje o bezpečnosti použité v modeli.
- **Neakceptujeme** úmrtnostnú tabuľku, ktorú v modeli využíva DR. Model pracuje s úmrtnostnou tabuľkou ŠÚ SR z roku 2019 so zohľadnením pomeru mužov a žien z klinickej štúdie IMCgp100-202. DR vo FER uvádza, že sa týmto chcel vyhnúť skresleniu úmrtnosti všeobecnej populácie v dôsledku pandémie ochorenia Covid-19. Zároveň udáva, že novšie údaje, ktoré by už pandémiu nezachytávali, nie sú publikované [1]. V čase hodnotenia NIHO boli zverejnené úmrtnostné tabuľky za rok 2022, ktoré sme do modelu zapracovali vzhľadom na stabilizáciu ochorenia Covid-19 na Slovensku, v súlade s inými hodnoteniami NIHO. Táto zmena má za následok zvýšenie ICUR oproti základnému scenáru DR o 2,1-tis. €/QALY.

5.2.4 Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Tebentafusp

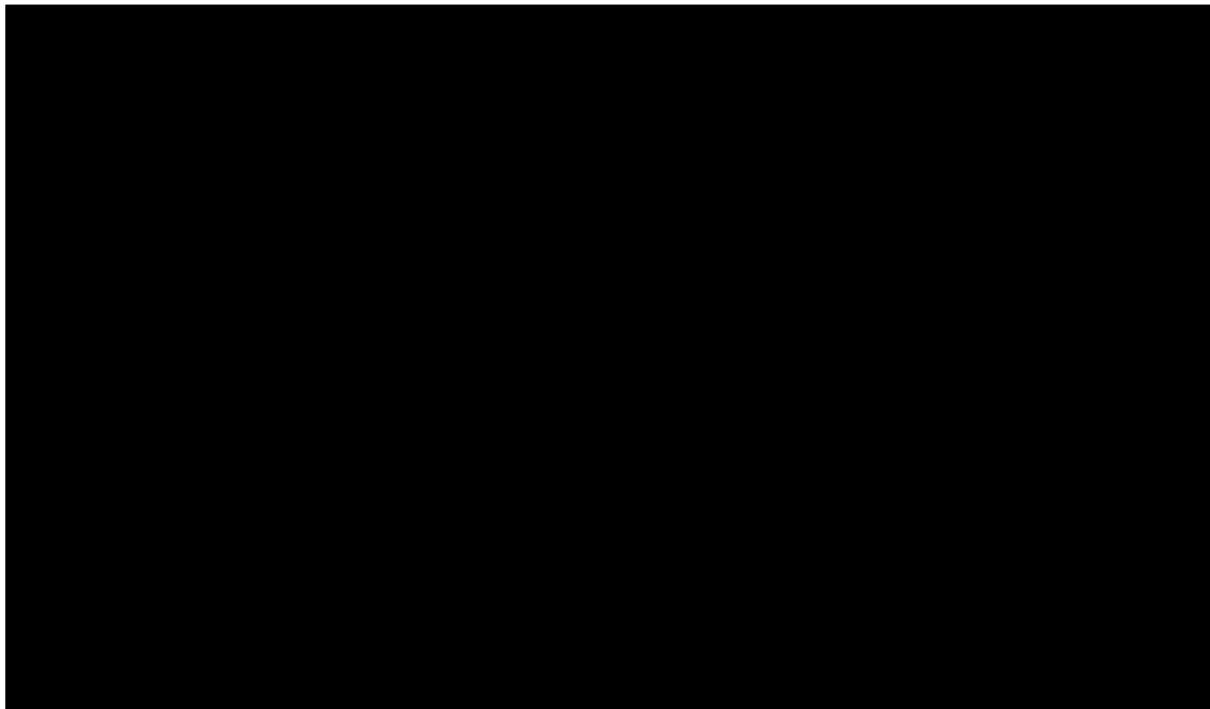
V rámci odpovede na výzvu č. 2 DR pre modelovanie prínosu v OS využíva kombinovaný model, v ktorom je na KM dáta zo štúdie (dátum zberu dát apríl 2022) naviazaný parametrizovaný chvost. Pri kombinovanom modelovaní sú KM krivky celkového prežívania extrapolované od 25. mesiaca pomocou log-normálnej funkcie. Tá podľa AIC kritérií poskytuje 3. najlepšiu zhodu, podľa BIC kritérií je až 4. najvhodnejšia (Tabuľka 7). Grafické znázornenia všetkých parametrizácií sú k dispozícii nižšie (Obrázok 7). OS je limitované rizikom úmrtia všeobecnej mortality tak, že je aplikované riziko úmrtia podľa všeobecnej mortality, ak je v danom cykle vyššie ako riziko úmrtia podľa OS.

Tabuľka 7: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre TEB (kombinovaný model, extrapolácia od 25. mesiaca)

Kombinovaný model (KM + parametrizácia)	AIC	BIC
Exponential	(5)	(2)
Weibull	(4)	(5)
Log-normal	(3)	(4)
Log-logistic	(2)	(3)
Gompertz	(1)	(1)
Generalised Gamma	(6)	(7)

Zdroj: [1 (odpoveď na výzvu č. 2)]

Obrázok 7: Prehľad parametrizácií v ramene TEB v ukazovateli OS (kombinovaný model), extrapolácia od 25. mesiaca



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR v rámci odpovede na výzvu č. 2

IC

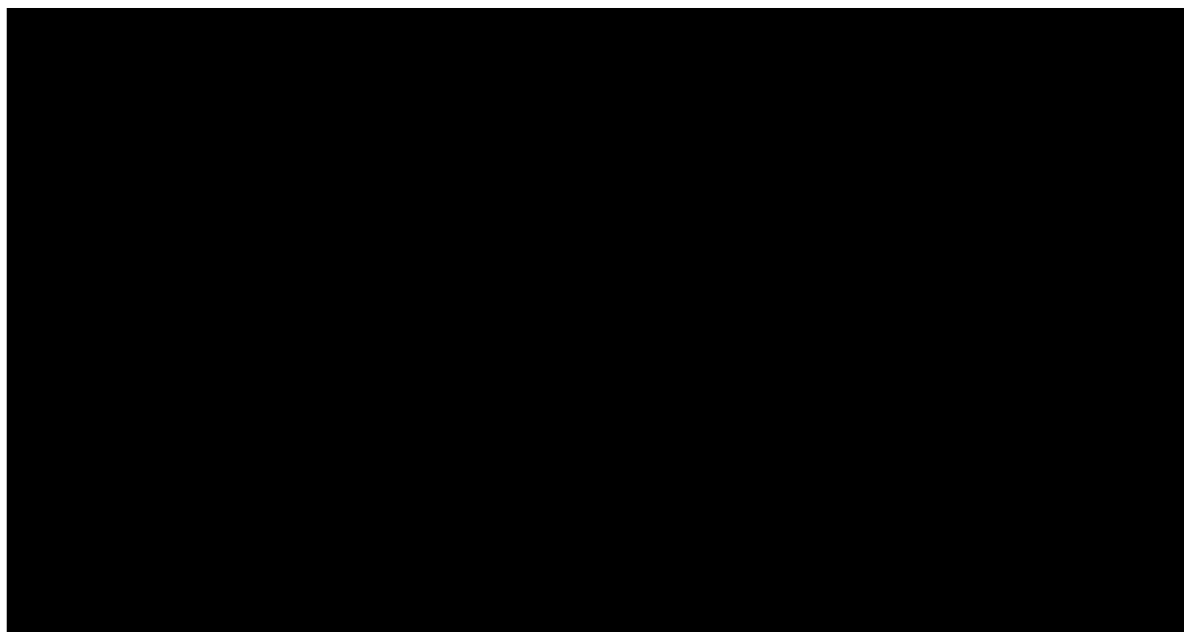
OS pacientov zaradených do ramena komparátora DR v základnom scenári parametrizuje v celom horizonte pomocou Weibullovej funkcie, ktorá vykazovala podľa AIC a BIC kritérií najlepšiu zhodu. Hodnoty AIC a BIC kritérií ako aj grafické znázornenie všetkých parametrizácií je k dispozícii nižšie (Tabuľka 8, Obrázok 8). Limitácia celkového prežívania všeobecnou mortalitou sa v základnom scenári DR v ramene IC neaplikuje.

Tabuľka 8: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre IC

Parametrický model	AIC	BIC
Exponential	(3)	(1)
Weibull	(1)	(2)
Log-normal	(2)	(3)
Log-logistic	(2)	(3)
Gompertz	(4)	(4)
Generalised Gamma	(2)	(5)

Zdroj: [1]

Obrázok 8: Prehľad parametrizácií v ramene IC v ukazovateli OS (parametrický model)



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR v rámci odpovede na výzvu č. 2

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Spôsob modelovania dlhodobého prínosu v OS **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** použitie kombinácie dát získaných z KM krivky pre TEB zo štúdie IMC-gp100-202 a následnej extrapolácie od 25. mesiaca. Preferujeme použitie štandardného parametrického modelu, v súlade s NICE [43 (NICE, str. 111), 44 (NICE, stať 3.11)]. Predložený model DR zahŕňa aj možnosť voľby parametrizácie OS v ramene TEB v celom horizonte. Použitie parametrizácie v celom horizonte môže znižovať nepresnosti K-M „schodov“ a je zároveň konzistentné s nastavením komparátora. Zmena nastavenia na parametrický model za zachovania log-normálnej funkcie podľa DR má za následok zvýšenie ICUR o 352,6-tis. €/QALY.
- **Akceptujeme** využitie štandardného parametrického modelu pri modelovaní OS v ramene komparátora.
- **Neakceptujeme** skutočnosť, že pri voľbe štandardného parametrického modelu pri OS v ramene TEB model nezohľadňuje limitáciu mortalitou všeobecnej populácie. Model sme preto upravili. Zapracovali sme limitáciu OS tak, že sme aplikovali riziko úmrtia podľa všeobecnej mortality v prípade, ak je v danom cykle vyššie riziko úmrtia podľa všeobecnej mortality ako riziko úmrtia podľa OS. Dopad tejto zmeny na ICUR voči základnému scenáru nie je možné samostatne vyčíslit. Zmenu možno vykonať až po zvolení štandardného parametrického modelu pre TEB. Oproti základnému scenáru s následne zvoleným štandardným parametrickým modelom pre TEB spôsobí zohľadnenie mortality všeobecnej populácie v oboch ramenách zvýšenie ICUR o 875 €/QALY.
- Rovnako **neakceptujeme** nezohľadnenie limitácie všeobecnou mortalitou pri štandardnom parametrickom modeli pre OS v IC, model sme upravili v súlade s bodom vyššie. Zohľadnenie mortality všeobecnej populácie v ramene IC nemá vplyv na ICUR (Obrázok 8).
- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie limitácie všeobecnou mortalitou bez korekcie podľa vekovej distribúcie UM. Ochorenie je najčastejšie diagnostikované u starších pacientov vo veku 70 – 79 rokov, kedy je incidencia až 6x vyššia ako u pacientov mladších ako 70 rokov. Keďže nedisponujeme údajmi potrebnými pre váženie všeobecnej mortality vekovou distribúciou pacientov s UM, úpravu sme nevykonali. Zároveň predpokladáme, zohľadnenie distribúcie by zvýšilo výslednú úmrtnosť vo všeobecnej populácii, keďže viac zastúpení pacienti vo veku nad 70 rokov zomierajú s výraznejšie vyššou pravdepodobnosťou v porovnaní s populáciou v priemernom veku. Zapracovanie upravenej všeobecnej mortality by potenciálne zvýšilo ICUR.
- **Neakceptujeme** výber log-normálnej funkcie pre rameno TEB a Weibullovej funkcie pre rameno IC, zvolili sme parametrizáciu oboch ramien funkciou generalizovaná gama. Vzhľadom na štandardný postup podľa odporúčaní NICE DSU preferujeme parametrizovať jednotlivé ramená samostatne s využitím rovnakej parametrickej funkcie [36]. Pre rameno TEB vychádzajú podľa AIC a BIC informačných kritérií a vizuálneho

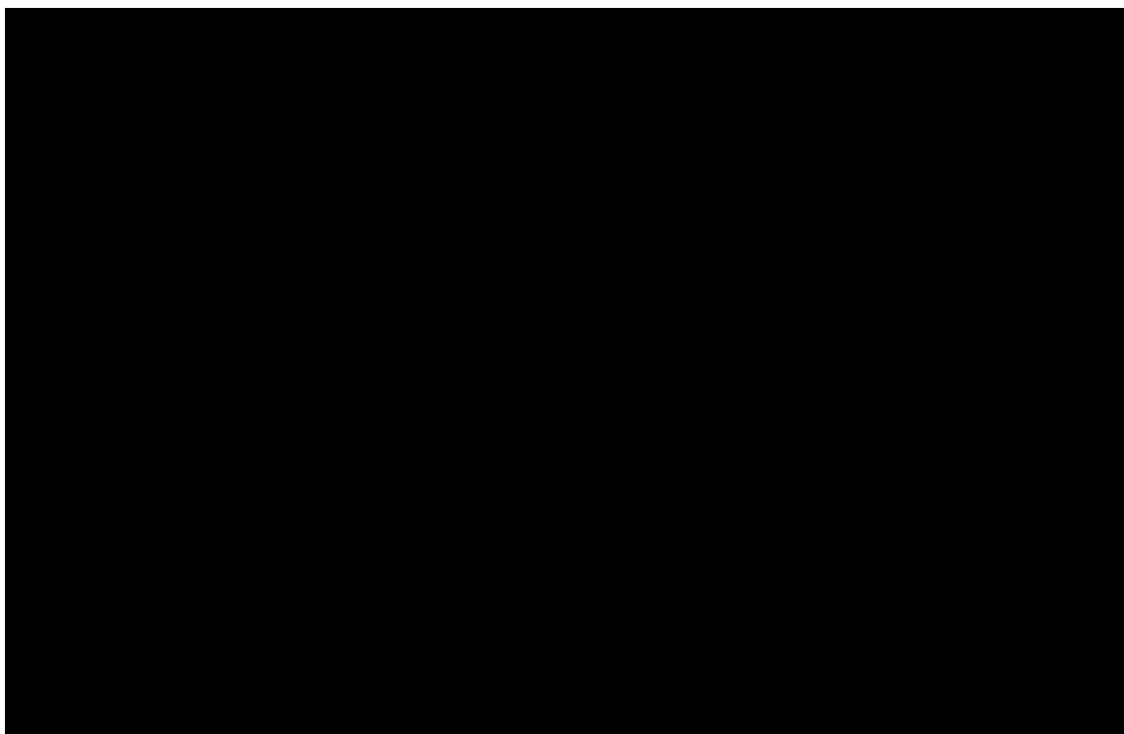
fitu najpriaznivejšie funkcie log-logistická, generalizovaná gama a log-normálna (Tabuľka 9). Pre rameno komparátora vychádza vzhľadom na AIC a BIC kritériá najvhodnejšie Weibullova, log-normálna, log-logistická funkcia alebo funkcia generalizovaná gama (Tabuľka 8). ERG pracovná skupina za najvhodnejšie pre obe ramená označila parametrické funkcie generalizovaná gama alebo log-logistická [35 (NICE, stať 3.10), 44 (NICE, stať 3.11)]. Vizuálny fit parametrizácií na KM dáta je zobrazený nižšie, vid' Obrázok 8 a Obrázok 9. Zvolili sme parametrizovanie pomocou funkcie generalizovaná gama, teda najoptimistickejšiu z daných možností vzhľadom na dopad na ICUR, a to pre čiastočné zníženie pozitívnej neistoty spojenej so spôsobom modelovania účinnosti komparátora (viac čast' 5.2.1., 5.2.8). Výber štandardného parametrického modelu s extrapoláciou pomocou funkcie generalizovaná gama pre obe ramená zvyšuje ICUR o 950-tis. €/QALY.

Tabuľka 9: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre TEB (parametrický model)

Parametrický model	AIC	BIC
Exponential	(6)	(6)
Weibull	(4)	(3)
Log-normal	(3)	(2)
Log-logistic	(1)	(1)
Gompertz	(5)	(5)
Generalised Gamma	(2)	(4)

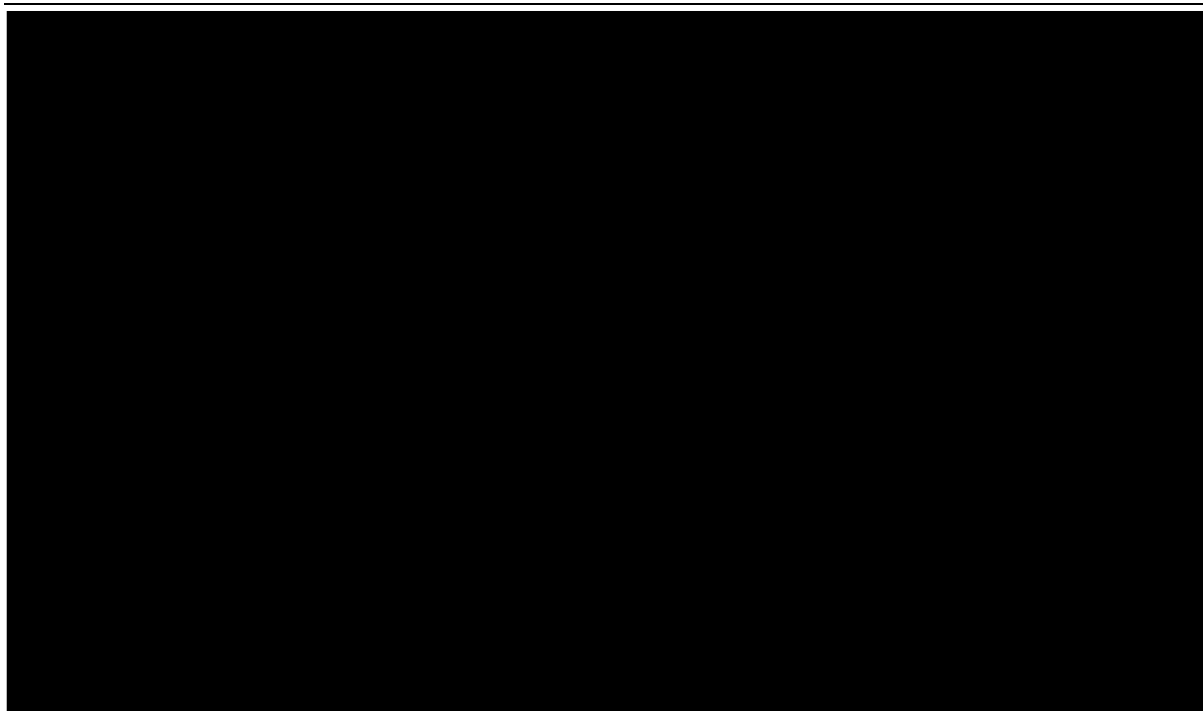
Zdroj: [1]

Obrázok 9: Prehľad parametrizácií v ramene TEB v ukazovateli OS (parametrický model)



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR v rámci odpovede na výzvu č. 2

Obrázok 10: Porovnanie NIHO a DR nastavenia pre modelovanie OS



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR v rámci odpovede na výzvu č. 2

Prežívanie bez progresie

DR v odpovedi na výzvu č. 2 uvádza, že novšie dáta pre PFS neboli do modelu doplnené, pretože dáta získané po 22,4-mesačnom sledovaní (cut-off august 2021) boli dostatočne zrelé a podobné tým s neskorším dátumom zberu (cut-off apríl 2022). DR využíva kombinovaný model, v ktorom je na KM dáta zo štúdie naviazaný parametrizovaný chvost v oboch ramenách. Pri kombinovanom modelovaní sú KM krivky prežívania bez progresie extrapolované od bodu, kedy je v riziku 15 % pacientov. Parametrizácie sú modelované pre obe ramená samostatne. Na základe AIC a BIC kritérií (Tabuľka 10) a vizuálneho fitu bola DR zvolená parametrizácia chvostu KM dát pomocou funkcie generalizovaná gama pre obe liečby [1]. Grafické znázornenie je k dispozícii na obrázkoch nižšie (Obrázok 11, Obrázok 12). DR v základnom scenári aplikuje limitáciu PFS pomocou OS tak, že počet pacientov v PFS nepresiahne počet pacientov v OS.

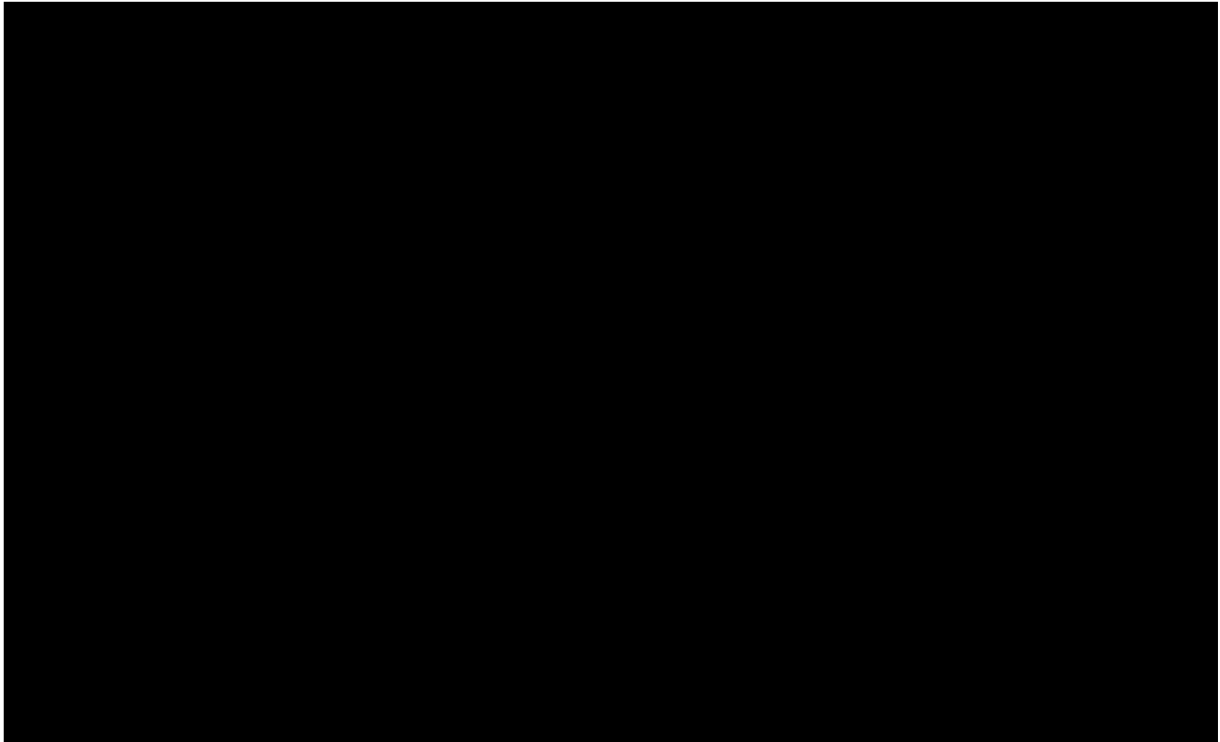
Tabuľka 10: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS

	TEB		IC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1 336,4 (6)	1 340,0 (5)	540,6 (5)	543,5 (5)
Weibull	1 335,6 (5)	1 342,7 (6)	534,8 (4)	540,4 (4)
Lognormal	1 251,4 (3)	1 258,5 (3)	497,4 (3)	503,1 (3)
Loglogistic	1 248,5 (2)	1 255,6 (2)	492,1 (2)	497,7 (1)
Gompertz	1 327,0 (4)	1 334,1 (4)	542,3 (6)	548,0 (6)
Generalised Gamma	1 202,4 (1)	1 213,0 (1)	491,2 (1)	499,7 (2)

IC – výber hodnotiaceho lekára, TEB – tebentafusp

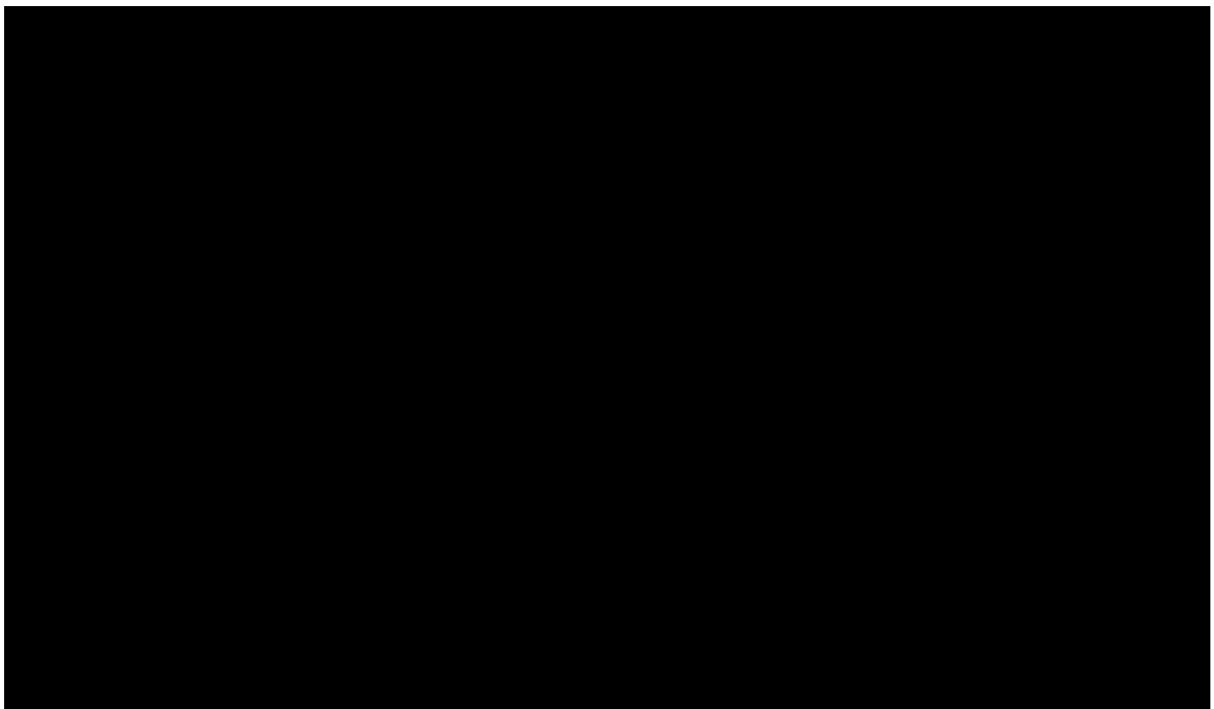
Zdroj: [1]

Obrázok 11: Prehľad parametrizácií v ramene TEB v ukazovateli PFS (kombinovaný model)



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR v rámci odpovede na výzvu č. 2

Obrázok 12: Prehľad parametrizácií v ramene IC v ukazovateli PFS (kombinovaný model)



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR v rámci odpovede na výzvu č. 2

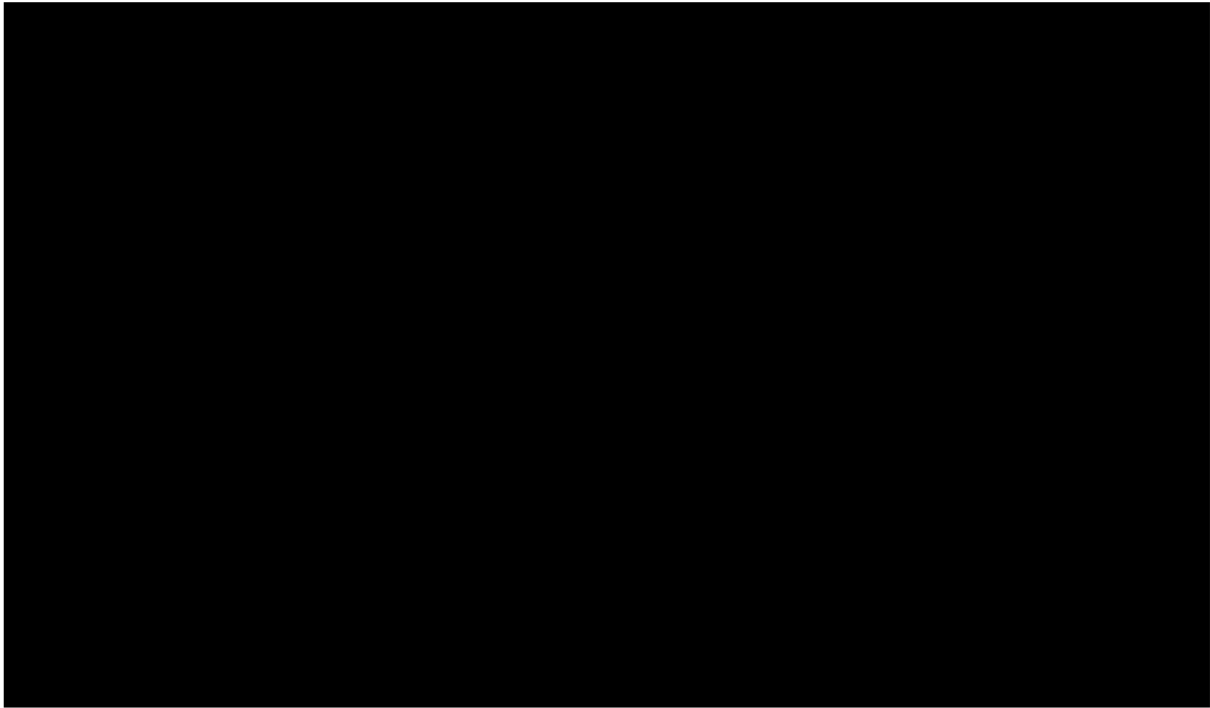
Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

- **Neakceptujeme** použitie kombinovaného modelu (KM dáta + parametrizácia), pre obe ramená sme zvolili štandardný parametrizovaný model. Náš prístup je v súlade s prístupom pri modelovaní OS (viac vyššie) a tiež s NICE ERG, ktorá zároveň uviedla, že miesto zlomu pre spájanie KM kriviek s tými extrapolovanými je arbitrárne [35 (NICE, stať 3.11), 44 (NICE, stať 3.12)]. Zmena z kombinovaného modelu na štandardný

parametrický má zanedbateľný vplyv na ICUR. Napriek zanedbateľnému vplyvu na ICUR ponechávame pre konzistentnosť s NIHO preferenciou modelovanie prínosu pomocou štandardného parametrického modelu.

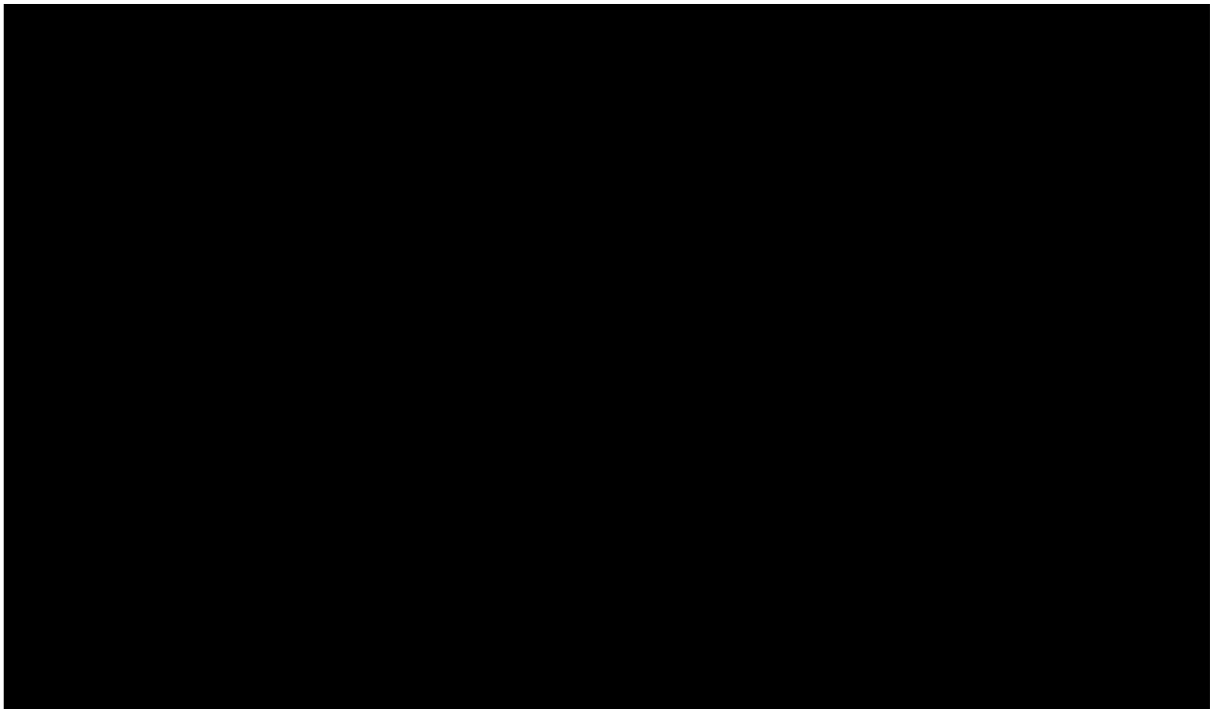
- Výber parametrickej funkcie generalizovaná gama pre obe ramená **akceptujeme s neistotou**. Vzhľadom na AIC a BIC kritériá (Tabuľka 10) a vizuálny fit (Obrázok 13, Obrázok 14) vychádza DR zvolená funkcia generalizovaná gama najvhodnejšie. Žiadna z vybraných parametrizácií však nevykazuje dobrý fit na KM dáta TEB a IC, čo je spojené s neistotou.

Obrázok 13: Prehľad parametrizácií v ramene TEB v ukazovateli PFS (parametrický model)



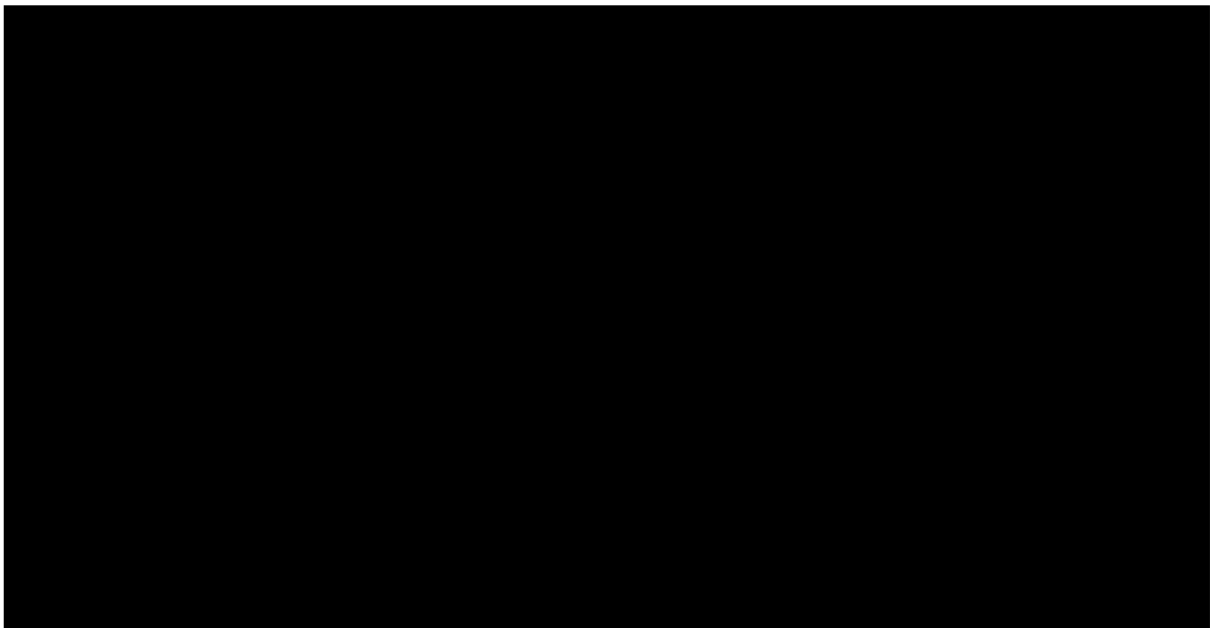
Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR v rámci odpovede na výzvu č. 2

Obrázok 14: Prehľad parametrizácií v ramene IC v ukazovateli PFS (parametrický model)



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR v rámci odpovede na výzvu č. 2

Obrázok 15: Porovnanie NIHO a DR nastavenia pre modelovanie PFS



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR v rámci odpovede na výzvu č. 2

Vyprchanie prínosu (z angl. *waning effect*)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos TEB časom nevyprchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. NIHO nemá k dispozícii dáta, ktoré by naznačovali vyprchanie prínosu, zároveň DR dané nastavenie nezdôvodnil. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Zvolené parametrizácie OS v NIHO nastavení modelujú určité vyprchanie prínosu tým, že sa krivky k sebe približujú rýchlejšie v porovnaní so základným scenárom (Obrázok 10). Tento aspekt znižuje neistotu o vyprchaní prínosu.
- V anglickej ani kanadskej žiadosti DR vyprchanie efektu liečby rovnako nezohľadnil a predpokladal, že PFS a OS pre TEB a komparátor budú počas celého časového horizontu rozdielne, čo DR podľa ERG dostatočne nezdôvodnil. Podľa ERG je nejasné, či je zachovanie prínosu liečby TEB po celú dobu liečby klinicky hodnoverné kvôli neistote spojenej s extrapoláciou dát [32 (NICE, str. 445)] a dodáva, že by mali byť preskúmané alternatívne predpoklady o vyprchaní efektu liečby, ktoré by podľa ERG pravdepodobne významne ovplyvnili ICUR [32 (NICE, str. 466)]. CADTH považuje nezahrnutie vyprchania prínosu TEB za akceptovateľné. Rozdiel medzi OS krivkami TEB a IC sa podľa CADTH postupne znižuje, čo naznačuje, že sa predpokladá znížená účinnosť liečby TEB [29 (CADTH, str. 125)].

5.2.5 Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty utilít v závislosti od času do smrti pacienta, teda čím je bližšie k smrti, tým má nižšiu utilitu. Za základnú utilitu, od ktorej sa odvodzujú jednotlivé hodnoty utilít s prihliadnutím na čas do smrti DR, zvolil utilitu pacientov „na liečbe“ (■) pochádzajúcu z klinickej štúdie IMCgp100-202. Následne boli z hodnotenia NICE TA366 (Pembrolizumab u pacientov s pokročilým melanómom bez predchádzajúcej liečby ipilimumabom) [50 (committee papers (CP), str. 237)] prevzaté intervaly časov do smrti (Tabuľka 11). Utility pre kožný melanóm v hodnotení TA366 boli využité pre odvodenie utilít pri mUM: z utilít v TA366 boli vyrátané multiplikátory ako pomer utility pacientov nachádzajúcich sa v rôznych intervaloch času do smrti a utility „najzdravších“ pacientov, ktorí žili viac ako 360 dní. Následne boli multiplikátory aplikované na základnú utilitu (■) pre mUM. Napríklad, multiplikátor utility pre pacientov s časom do smrti < 30 dní sa vypočítal ako 0,33/0,82 = 0,40; upravená hodnota utility pacientov s mUM teda bola vypočítaná ako ■*0,40 = ■ (Tabuľka 11).

DR vo FER poukazuje na skutočnosť, že nie sú publikované žiadne štúdie, ktoré by poskytovali hodnoty utilít pacientov s mUM (mimo analýzy z IMCgp100-202, ktorú však považuje za nedostatočnú pre prístup „času do smrti“) a výber utilít z externého zdroja pre odvodenie multiplikátorov odôvodňuje tým, že v IMCgp100-202 bol PEM hlavnou liečbou kontrolného ramena [1].

Tabuľka 11: Hodnoty utilít identifikované prístupom „čas do smrti“

Čas do smrti [dni]	Utilita z TA366 (pokročilý melanóm)	Multiplikátor	Upravená utilita pre mUM
≥ 360	0,82	-	■*
270 – 360	0,71	0,87	
180 – 270	0,66	0,80	
90 – 180	0,66	0,80	
30 – 90	0,57	0,70	
< 30	0,33	0,40	

*základná utilita pacientov na liečbe z klinickej štúdie IMCgp100-202

mUM – metastatický uveálny melanóm

Zdroj: [1]

DR modeluje pokles kvality života so zvyšujúcim sa vekom tak, že utilita sa znižuje pomerovo voči začiatocnému veku v modeli podľa faktora uvedeného v tabuľke nižšie (Tabuľka 12). Tento faktor je vypočítaný podľa hodnôt pre všeobecnú populáciu v Spojenom kráľovstve ako podiel utility v danej vekovej kategórii a utility vo veku 55 – 64 rokov (referenčná veková skupina pre účely modelu, faktor = 1). Vzhľadom na to, že začiatocný vek v modeli je 62 rokov, referenčný faktor sa aplikuje na pacientov vo veku 62 – 64 rokov. S rastúcim vekom je utilita upravovaná podľa faktorov v tabuľke (Tabuľka 12).

Tabuľka 12: Faktor upravujúci kvalitu života podľa veku

Veková kategória [roky]	Hodnota utility všeobecnej populácie (UK)	Faktor upravujúci utilitu podľa veku
18 – 24	0,929	1,147
25 – 34	0,919	1,135
35 – 44	0,893	1,102
45 – 54	0,855	1,056
55 – 64	0,810	1,000
65 – 74	0,773	0,954
75 +	0,703	0,868

UK – Spojené kráľovstvo

Zdroj: [1]

Dekrementy utilít kvôli nežiaducim udalostiam sprevádzajúcim liečbu TEB a IC (DAK) boli aplikované jednorazovo v prvom cykle. Dekrement utility pre DAK (0,0236) bol prevzatý z NICE hodnotenia TA384 (Nivolumab na liečbu pacientov s pokročilým (neresekovateľným alebo metastatickým) melanómom) [37 (NICE TA384, str. 46)]. Vo FER DR uvádza, že v modeli sa predpokladá rovnaký dekrement utility aj pri liečbe TEB. V modeli je pre TEB ale využitá hodnota 0,0210 prevzatá z NICE hodnotenia TA319 (Ipilimumab na liečbu neliečených pacientov s pokročilým malígnym melanómom) [38 (NICE TA319, str. 82)].

Utility sa v modeli počítajú podľa časov do smrti, avšak výsledné QALY sú vo výsledku reportované ako QALY v stavoch bez progresie (PFS) a po progresii ochorenia (PD). Výsledné QALY odvodené na základe časov do smrti boli následne rozpočítané pomerovo podľa počtu pacientov v PFS a PD.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme vo viacerých aspektoch upravili. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** odvedenie kvality života podľa času do smrti a iba čiastočné použitie údajov o kvalite života zo štúdie IMCgp100-202.
 - Akceptujeme odvedenie utilít u pacientov podľa času do smrti. Podobný princíp NIHO akceptovalo aj pri hodnoteniach liečiva atezolizumab [39, 40, 41]. Evidujeme rozsiahlu diskusiu aj v anglickom konaní. Prístup založený na čase do smrti je podľa DR vhodnejší ako využitie utilít v progresii a bez progresie ochorenia. Klinickí a pacientski odborníci sa zhodli, že pacienti si napriek progresii môžu zachovať primerane dobrú kvalitu života a že až ku koncu života dochádza u pacientov k rýchlemu zhoršeniu kvality života [44 (NICE, stať 3.14)].
 - DR uviedol, že do modelu nezahrnul údaje o kvalite života z klinickej štúdie kvôli chýbajúcim dátam (okrem základnej utility u pacientov „na liečbe“). DR pre NICE vysvetlil, že TEB je prvou liečbou, ktorú NICE hodnotí na liečbu mUM. Rovnako uviedol, že UM je biologicky odlišný od melanómu kože s odlišnými fyziologickými, genetickými a epidemiologickými charakteristikami. Podľa ERG toto vysvetlenie DR podporuje argument, že by mali byť použité priame dôkazy – údaje EQ-5D zo štúdie IMCgp100-202 [43 (NICE, str. 115)].
 - ERG žiadala od DR scenár s utilitami z klinickej štúdie upravené o chýbajúce dáta tak, aby charakterizovali stavy „bez progresie“ a „v progresii“ ochorenia, pretože prístup času do smrti nereflektuje pokles kvality života pri progresii. DR však tieto údaje nedoplnil [43 (NICE, str. 116)]. ERG nakoniec vo svojom základnom scenári zachovala prístup DR [44 (NICE, stať 3.14)] a podotkla, že nejasnosť v modelovaní utilít nedokáže vzhľadom na nesúčinnosť DR vyriešiť [43 (NICE, str. 116)]. Komisia NICE uviedla, že je nepravdepodobné, že by prístup stanovenia utilít výrazne ovplyvnil výsledok [44 (NICE, stať 3.14)].
- **Neakceptujeme** hodnotu základnej utility v stave „na liečbe“, ktorá vstupuje do výpočtu ako utilita pacientov, ktorých čas do smrti je ≥ 360 dní. V modeli je utilita pacientov s mUM, ktorí sú na liečbe (■) vyššia ako utilita všeobecnej populácie vo veku 62 rokov vypočítaná metódou podľa Ary & Braziera [42] (0,83). Model sme upravili tak, že sme za utilitu pacientov v čase do smrti ≥ 360 dní považovali hodnotu 0,83. Nové upravené hodnoty utilít vstupujúce do modelu sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 13). V anglickom podaní na túto skutočnosť poukázala aj ERG. DR pre NICE dodal scenár, v ktorom zapracoval limitovanie utility priemernou utilitou zdravej populácie vo veku 62 – 64 rokov v Spojenom kráľovstve (UK; 0,810) a uviedol, že dopad na výsledok je minimálny [43 (NICE, str. 116-117)]. V slovenskom kontexte táto limitácia **zvýši ICUR o 11,3-tis. €/QALY**.

Tabuľka 13: Hodnoty utilít identifikované prístupom „čas do smrti“ pri limitovaní utilitou všeobecnej populácie

Čas do smrti [dni]	Utilita z TA366 (pokročilý melanóm)	Multiplikátor	Upravená utilita pre mUM
≥ 360	0,82	-	0,83*
270 – 360	0,71	0,87	0,72
180 – 270	0,66	0,80	0,67
90 – 180	0,66	0,80	0,67
30 – 90	0,57	0,70	0,58
< 30	0,33	0,40	0,33

* Podľa všeobecnej populácie vo veku 62 rokov, Ara a Brazier (2010) [42].

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR v odpovedi na výzvu č. 2

- **Neakceptujeme** spôsob úpravy utilít vzhľadom na zvyšujúci sa vek pacientov. DR v modeli aplikoval zníženie utilít podľa všeobecnej populácie v UK. V NIHO nastavení preferujeme pre odvedenie hodnôt utilít

použitie metódy podľa Ary a Braziera [42], pri ktorej sa zníženie utility počíta pre jednotlivé roky veku a nie vekové skupiny. Táto metóda je používaná a akceptovaná v slovenských aj zahraničných podaniach. Uvedená zmena znižuje ICUR o 4,6-tis. €/QALY.

- Použitie dekrementov utilít z dôvodu nežiaducich udalostí **akceptujeme s neistotou** spojenou s využitím externého zdroja a absenciou špecifikovania časového obdobia, ku ktorému sa dekrementy utilít viažu. V konaní TA384, z ktorého bol prebraný dekrement pre DAK, je podľa ERG zapracovanie dekrementov z dôvodu nežiaducich udalostí nejasné [37 (NICE TA384, str. 493, 494)]. V anglickom podaní boli dekrementy pre liečbu TEB, PEM a IPI rovnaké. Vzhľadom na to, že pri liečbe TEB sa vyskytlo viac nežiaducich udalostí ako pri liečbe komparátorom (zmiešaný komparátor), ERG by očakávala vyšší dekrement u TEB ako u komparátora [32 (NICE, str. 450)]. V slovenskom podaní je dekrement utility pacientov liečených DAK dokonca vyšší ako dekrement utility na liečbe TEB. DR vo FER ale uvádza, že aplikovanie jednorazového dekrementu z dôvodu nežiaducich udalostí je konzervatívnym prístupom, pretože nežiaduce udalosti sa u TEB vyskytovali najmä v priebehu prvých 3 cyklov a potom už nemali na kvalitu života pacientov vplyv, čo v prípade komparátora podľa klinických odborníkov neplatilo [1]. Pri alternatívnom nastavení, kedy by sme aplikovali dekrement utilít z dôvodu nežiaducich udalostí použitom pri DAK na rameno TEB (0,0236) v prvom cykle, by táto zmena zvýšila ICUR o 1-tis. €/QALY.

5.2.6 Náklady

Čas do ukončenia liečby (z angl. time to treatment discontinuation, TTD)

Zotrvanie na liečbe TEB aj DAK je modelované podľa KM dát TTD s dátumom zberu v apríli 2022, ktoré boli DR dodané po výzve č. 2. DR využíva kombinovaný model, v ktorom je na KM dáta zo štúdie naviazaný parametrizovaný chvost v oboch ramenách. Pri kombinovanom modelovaní sú KM krivky prežívania bez progresie extrapolované od bodu, kedy je v riziku 15 % pacientov. Parametrizácie sú modelované pre obe liečby samostatne. DR zvolil parametrizáciu chvosta KM dát pomocou funkcie generalizovaná gama pre obe liečby [1]. AIC a BIC kritériá (Tabuľka 14) a grafické znázornenia (Obrázok 16, Obrázok 17) sú k dispozícii nižšie. DR v základnom scenári aplikuje limitáciu TTD pomocou OS tak, že počet pacientov v TTD nepresiahne počet pacientov v OS.

Tabuľka 14: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli TTD

	TEB		IC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	(4)	(3)	(5)	(2)
Weibull	(5)	(5)	(2)	(3)
Lognormal	(6)	(6)	(6)	(6)
Loglogistic	(1)	(1)	(4)	(4)
Gompertz	(2)	(2)	(1)	(1)
Generalised Gamma	(3)	(4)	(3)	(5)

IC – výber hodnotiaceho liečiva, TEB – tebentafusp

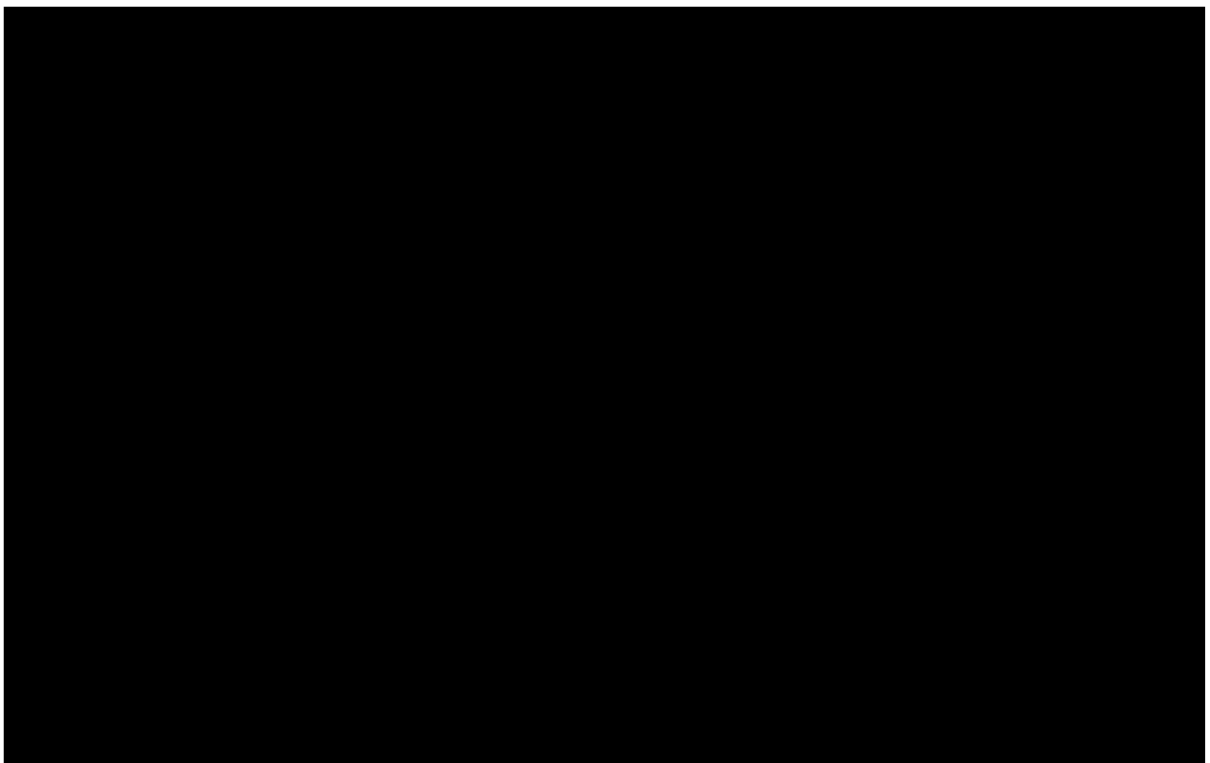
Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR v rámci odpovede na výzvu č. 2

Obrázok 16: Prehľad parametrizácií v ramene TEB v ukazovateli TTD (kombinovaný model)



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR v rámci odpovede na výzvu č. 2

Obrázok 17: Prehľad parametrizácií v ramene IC v ukazovateli TTD (kombinovaný model)



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR v rámci odpovede na výzvu č. 2

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Neakceptujeme** použitie kombinovaného modelu (KM dáta + parametrizácia) a preferujeme použitie štandardného parametrického modelu. Náš postup je v súlade s prístupom pri modelovaní OS a PFS (viac vyššie) a v súlade s ERG. ERG uviedla, že miesto zlomu pre spájanie KM kriviek s tými extrapolovanými je

arbitrárne [35 (NICE, stať 3.11), 44 (NICE, stať 3.12)]. Zmena z kombinovaného modelu na štandardný parametrický **znižuje ICUR o 3,4-tis. €/QALY**.

- **Akceptujeme s neistotou** výber parametrickej funkcie generalizovaná gama pre obe ramená. Podľa AIC a BIC kritérií je táto funkcia (Tabuľka 15 Tabuľka 14) po log-logistickej a Gompertzovej až tretia najvhodnejšia pre extrapoláciu KM dát pre TEB. Rovnako tomu je aj pri extrapolácii KM dát pre IC, kedy Gompertzova a Weibullova funkcia predstavujú lepší fit na dáta ako DR zvolená generalizovaná gama. Vizuálny fit na dáta je možné zhodnotiť podľa obrázkov nižšie (Obrázok 18, Obrázok 19). Výber parametrickej funkcie pre TEB značne ovplyvňuje ICUR, napr. pri log-logistickej funkcii by sa zvýšil ICUR o 64-tisíc €/QALY. Výber parametrickej funkcie pre IC ovplyvňuje výsledok minimálne. Argumenty podporujúce výber funkcie generalizovaná gama pre TEB sú zhrnuté v bodoch nižšie:
 - Máme za to, že extrapolácia KM dát pre TEB pomocou log-logistickej a Gompertzovej funkcie produkuje klinicky nehodnoverné výsledky, nakoľko modeluje, že po 5 a 10 rokoch bude na liečbe ■ % a ■ %, resp. ■ % a ■ % pacientov (Tabuľka 15). DR v anglickom podaní pre NICE uvádza, že na základe názoru klinických odborníkov a súčasných dát sa očakáva, že podiel pacientov na liečbe TEB bude po 5 resp. 10 rokoch nízky a modelovanie pomocou Gompertzovej funkcie nemusí byť realistické. Preto DR zvolil funkciu generalizovaná gama [32 (NICE, str. 134)]. ERG výber parametrickej funkcie nerozporovala a vo svojom scenári rovnako použila funkciu generalizovaná gama [32 (NICE, str. 444), 44 (NICE, stať 3.12)]. Rovnaký problém vidíme aj pri výbere log-logistickej funkcie.
 - Zároveň zmena extrapolácie vo výslednom NIHO nastavení (Tabuľka 20) z funkcie generalizovaná gama na log-logistickú alebo Gompertzovu funkciu by mala veľký dopad na ICUR, no dopad na zľavu potrebnú pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti by bol nízky.

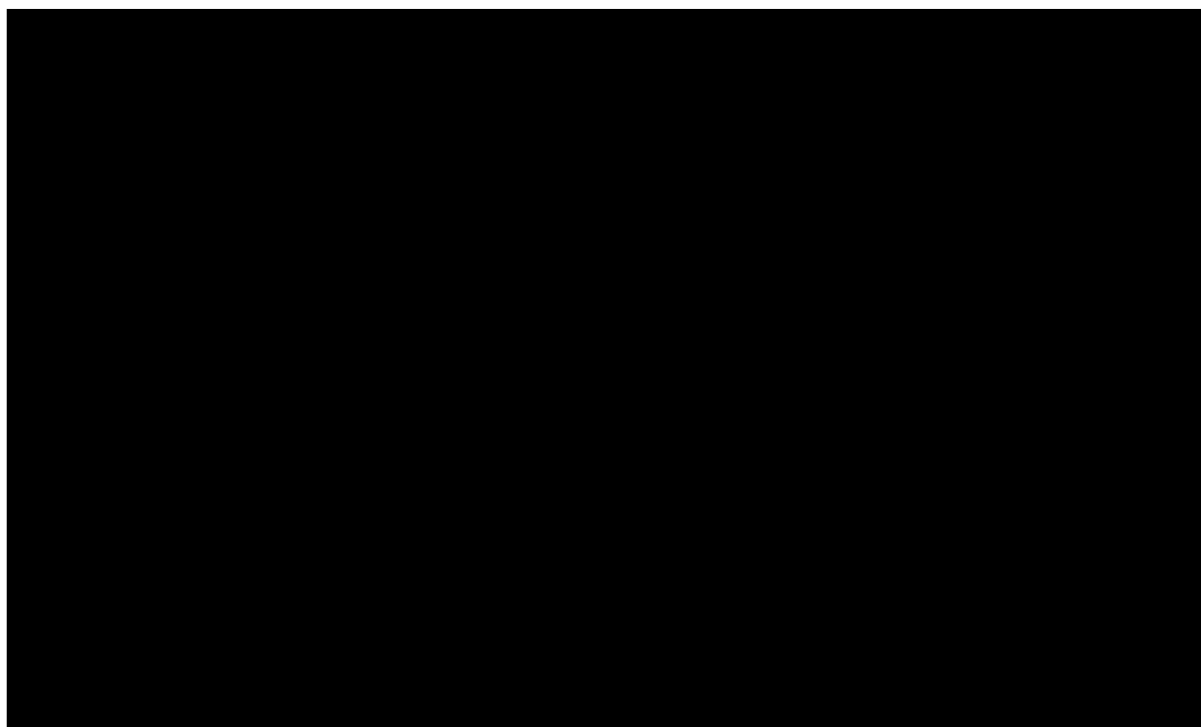
Tabuľka 15: Modelovaný počet pacientov na liečbe TEB podľa jednotlivých parametrizácií v 2., 5. a 10. roku

Rok	Log-log	Gompertz	Gen. gama	Exp	Weibull	Log-normal
2.	■	■	■	■	■	■
5.	■	■	■	■	■	■
10.	■	■	■	■	■	■

Log-log – loglogistická funkcia, Gen. gama – funkcia generalizovaná gama, Exp – exponenciálna funkcia

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dodaného DR v odpovedi na výzvu č. 2

Obrázok 18: Prehľad parametrizácií v ramene TEB v ukazovateli TTD (parametrický model)



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR v rámci odpovede na výzvu č. 2

Obrázok 19: Prehľad parametrizácií v ramene IC v ukazovateli TTD (parametrický model)



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR v rámci odpovede na výzvu č. 2

Náklady na lieky

DR v modeli ráta s 92 %-nou adharenciou na liečbe TEB a 100 %-nou adharenciou na liečbe DAK. DR vo FER uviedol, že je takmer isté, že v reálnej klinickej praxi bude intenzita dávkovania nižšia ako 100 %, či dokonca nižšia ako 92 % (hodnota, ktorú používajú v modeli), pretože pacienti sú viazaní protokolom klinickej štúdie a frekvenciou návštev a monitorovania. Uvádza, že je zrejmé, že sa pacienti nie vždy zúčastnia predpísaných návštev z dôvodu dovolenky, zabudnutia alebo bežného ochorenia. DR použil náklady na albumín potrebný pre prípravu infúzneho roztoku Kimmtraku pochádzajúce zo Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL, 05/2023). Náklady na DAK boli prevzaté zo zoznamu liekov s úradne určenou cenou s úpravou úhrady do konečnej ceny. V modeli sa TEB dávkuje raz za týždeň. Pri prvej dávke je pacientom podaných 20 µg, pri 2. je to 30 µg a pri 3. a každej ďalšej dávke pacienti dostávajú dávku o sile 68 µg [1]. DAK sa v modeli podáva každé 3 týždne v dávke 1 000 mg/m².

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme** a model sme vo viacerých aspektoch upravili. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** nastavenie DR o 92 %-nej adharencii na liečbe TEB. DR využil zníženie adharencie na liečbe, aby zohľadnil vynechanie dávky alebo prerušenie liečby, ktoré sa v klinickej praxi môže udiť. Podľa výsledkov z klinickej štúdie IMCgp100-202 bolo až 40 % prerušení liečby z dôvodu zmeškania kontroly, 20 % prípadov prerušenia liečby TEB bolo z dôvodu výskytu nežiaducej udalosti [32 (NICE CP1, str. 575)]. Predpoklad DR o zníženej adharencii na liečbe TEB (pod 100 %) bol predložený aj v anglickom a kanadskom podaní, konkrétne šlo o zníženie na 92 % [44 (NICE, stať 3.16)] resp. 95 % [29 (CADTH, str. 116)]. NICE-ERG uvádza, že adharencia na liečbe by nemala byť na úrovni 100 % ani pri jednom ramene, adharenciu na úrovni 92 % pri liečbe TEB bližšie nekomentuje. Špecificky však uvádza, že na základe príkladov od DR nie je jasné, akou metódou bola hodnota adharencie na TEB stanovená [43 (NICE, str. 113)]. CADTH do svojho základného scenára tento predpoklad nezahrnul, počíta so 100 % adharenciou na liečbe [29 (CADTH, str. 116)]. TEB sa podáva vo forme jednorazových injekčných liekoviek a akýkoľvek nepoužitý liek by sa mal vyhodiť. Klinickí odborníci pre CADTH uviedli, že akékoľvek plánované vynechanie liečby z dôvodu dovolenky alebo nežiaducich udalostí by nemalo mať za následok plytvanie liekom, pretože ten sa nepripravuje v lekární [29 (CADTH, str. 123)].
- **Neakceptujeme** nastavenie DR o 100 %-nej adharencii na liečbe u pacientov v kontrolnom ramene. Zvolili sme rovnakú adharenciu na liečbe (92 %) pre obe ramená. Na základe údajov zo štúdie IMCgp100-202 došlo u pacientov na IC rovnako ako u pacientov liečených TEB k prerušeniu liečby, vo väčšine prípadov kvôli nežiaducim udalostiam [32 (NICE CP1, str. 575)]. Rovnako v NICE sa viedla diskusia o zotrvaní pacientov na liečbe [35 (NICE, str. 16, stať 3.16), 43 (NICE CP1, str. 113, 114), 44 (NICE, stať 3.16)]. Komisia NICE v aktualizovanom finálnom dokumente uviedla, že adharencia na liečbe u PEM (komparátor

v ich hodnotení) nebude 100 %-ná a že istá redukcia by mala byť aplikovaná [44 (NICE, stať 3.16)]. V slovenskej klinickej praxi nie je PEM štandardne hrađený a nepovažujeme ho za relevantný komparátor, no je väčšinovo zastúpený v ramene komparátora klinickej štúdie. Zmena má zanedbateľný dopad na ICUR.

- **Akceptujeme** úhradu DAK uvedenú DR. Náklady na DAK DR vyčíslil na 96,80 € [1]. Úradne určená cena lieku Dakarbazín medac 200 mg prášok na injekčný alebo infúzny roztok (plo jof 10x200 mg) predstavuje 85 € [45]. Liek nie je na Slovensku kategorizovaný, no je hrađený nad rámec kategorizácie všetkými 3 zdravotnými poisťovňami. Úhrada poisťovní je nasledovná: VŠZP – 92,84 € (nemocničná lekáreň) [23]; Dôvera – 92,84 € [24] a Union – 78,38 € [25]. Ponechali sme DR uvedenú hodnotu úhrady DAK, nakoľko zmena na inú spomínanú úhradu má zanedbateľný dopad na ICUR.
- **Neakceptujeme** náklady na albumín modelované DR. Pre prípravu infúzneho roztoku je liek Kimmtrak potrebné riediť injekčným roztokom 0,9 %-ného chloridu sodného s obsahom ľudského albumínu tak, aby bola konečná koncentrácia ľudského albumínu v rozsahu 225 – 275 µg/ml. DR do modelu nákladovej efektívnosti zarátal náklady na 50 ml liekovku albumínu Human Albumin 200 g/l BAXALTA sol inf 1x50 ml (liek. inj. skl.), ktorá je zaradená do Zoznamu liekov s úradne určenou cenou, ktoré nie sú zaradené v ZKL [45]. V ZKL je zaradená len liekovka s objemom 100 ml [46]. Podľa SPC sa má otvorená liekovka ľudského albumínu ihneď použiť, v opačnom prípade je potrebné nespotrebovaný liek zlikvidovať [47], čo uvádza aj DR vo FER [1]. Tento postup je v súlade s postupom DR v anglickom podaní [32 (NICE, str. 183)]. Náklady na albumín sme upravili tak, aby sa zarátala plná úhrada balenia zaradeného do ZKL, nakoľko predpokladáme, že bude nemocnicami použité práve to balenie (tzn. úhradu 62,49 € a nie 31,25 €). Výnimku tvoria prvé 3 podania, kedy je nutné pacienta hospitalizovať. Predpokladáme, že náklady na albumín sú v tomto prípade zarátané priamo v náklade na hospitalizáciu. Zmenou sa zvýšil ICUR o 1-tis. €/QALY.
- **Akceptujeme** dávkovacie schémy oboch liečiv, ktoré sú v súlade s klinickou štúdiou IMCgp100-202 [27] a SPC [20, 22]. V SPC DAK sa použité dávkovanie uvádza ako jedna z možností pri liečbe malígneho melanómu [22].

Náklady na následnú liečbu

Pri zložení následnej liečby a percentuálnom zastúpení jednotlivých liekov v následnej línii liečby sa DR opiera o názor klinického odborníka získaný dotazníkom (Tabuľka 16). Uvádza, že približne 15 % pacientov, ktorí boli liečení TEB v prvej línii, bude pokračovať v následnej liečbe DAK. Maximálna dĺžka následnej liečby sa odhaduje na dva mesiace. Pacienti, u ktorých došlo k progresii pri liečbe DAK v prvej línii, budú bez farmakologickej liečby, pretože podľa experta na Slovensku nie je dostupná iná možnosť liečby [18]. Náklady do modelu vstupujú pri ukončení liečby.

Tabuľka 16: Náklady na následnú liečbu DAK

	TEB (1. línia)	DAK (1. línia)
Následná liečba DAK [%]	15 %	0 %
Pacienti bez následnej liečby [%]	85 %	100 %
Dĺžka následnej liečby [dni]	60	0
Počet dávok DAK	3	0
Náklady na následnú liečbu DAK	45,86 €	-

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR **akceptujeme**, diskusiu uvádzame nižšie:

- Klinický odborník pre NIHO potvrdil, že v súčasnej klinickej praxi nie je zaužívaná následná liečba (tzn., že pacienti po liečbe DAK nemajú žiadne ďalšie dostupné možnosti liečby). Klinický odborník pre NIHO odhaduje, že v následnej línii by mohol byť pacientom podávaný DAK alebo možno paklitaxel, o ktorom však DR v modeli neuvažuje. Paklitaxel podľa SPC nie je určený na liečbu pacientov s melanómom ani s UM [48], no podľa účtu poistenca za rok 2021 bol podaný 5 pacientom a za rok 2022 2 pacientom s diagnózami C69.3 alebo C69.4 [49].
- Klinický odborník pre NIHO odhadol trvanie následnej liečby na cca 3 mesiace. Rovnako odhaduje, že následnú liečbu by po liečbe TEB dostalo 25 – 30 % pacientov. S prístupom DR k následnej liečbe DAK súhlasí.
- Zmeny v trvaní následnej liečby (na 3 mesiace) a v podiele pacientov s následnou liečbou po liečbe TEB (na 30 %) by mali zanedbateľný dopad na ICUR.

Náklady na testovanie pozitivity na (HLA)-A*02:01 antigén

V súlade s indikáciou sú pacienti vhodní na liečbu TEB iba po potvrdení (HLA)-A*02:01 pozitivity stanovenej testom, ktorý, ako DR uvádza, v súčasnosti nie je rutinne hradený. Náklady na testovanie pochádzajú z Databázy jednotkových nákladov z roku 2022 (kódy 4680 a 4680a) a v modeli sa aplikujú jednorazovo v prvom cykle liečby v ramene s TEB. DR v modeli zahrnul náklady na testovanie všetkých pacientov (s potvrdenou aj nepotvrdenou pozitivitou na HLA antigén) a nie len pozitívnej frakcie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Spôsob, akým DR do modelu zahrnul náklady na testovanie (HLA)-A*02:01 pozitivity **akceptujeme**.
- DR neuvažuje o náklade na vyhodnotenie výsledkov testov (kód 4681a), čo predstavuje 1,13 € za každý vyhodnotený test. Zaradenie týchto nákladov by malo zanedbateľný vplyv na ICUR, preto **akceptujeme** pôvodné nastavenie DR.

Náklady na manažment pacientov v zdravotných stavoch

Klinický odborník pre DR identifikoval viaceré výkony vykonávané v rámci manažmentu pacientov. Pacienti podstupujú kontrolné vyšetrenia (kód 3275), CT v oblasti hrudníka, brucha a panvy (kód 5204b), ale aj vyšetrenie krvného obrazu (kód 3784R) a analýzu vybraných biochemických parametrov [18]. Výkony spolu s ich frekvenciou pri pacientoch bez progresie a v progresii potvrdil odborník participujúci na hodnotení pre NIHO. Náklady na jednotlivé výkony boli získané z Databázy jednotkových nákladov MZ SR publikovanej v roku 2022. Náklady na sprogredovaných pacientov sa aplikujú v každom cykle iba na nových sprogredovaných pacientov. Ide o jednorazový náklad za 4-mesačnú liečbu každého práve sprogredovaného pacienta, pretože podľa klinického odborníka [18] a zahraničnej literatúry trvá stav progresie zvyčajne okolo 4 mesiacov [18, 32 (NICE, str. 453)].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Akceptujeme** typy výkonov a ich frekvenciu počas manažmentu pacientov. Tie boli potvrdené aj klinickým odborníkom participujúcim na hodnotení pre NIHO.
- **Akceptujeme** náklady na výkony získané z Databázy jednotkových nákladov z roku 2022.
- **Neakceptujeme** spôsob, akým DR odvodil náklady na pacientov v stave progresie. Zmenili sme modelovanie nákladov na cyklus podľa celkového počtu sprogredovaných pacientov v danom cykle. Ide o štandardný spôsob aplikovania nákladov na zdravotné stavy za predpokladu, že všetkým pacientom vznikajú náklady na zdravotný stav až do smrti. Jednorazové zarátanie 4-mesačných nákladov na manažment sprogredovaného ochorenia vytýkala DR aj ERG v anglickom hodnotení. Uviedla, že náklady na stav po progresii závisia od toho, ako dlho pacient v danom stave prežíva a že pri TEB pacienti po progresii (v Anglicku liečení najlepšou podpornou liečbou, BSC) prežívajú dlhšie ako pacienti v IC ramene po progresii liečení BSC [32 (NICE, str. 453)]. Predložené nastavenie preto vedie k podhodnoteniu nákladov u pacientov liečených TEB. Zmena navýšila ICUR o 1-tis. €/QALY.

Korekcia na polovicu cyklu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** aplikáciu korekcie na polovicu cyklu v nákladoch na lieky a ich podanie. Dĺžka cyklu je jeden týždeň. TEB sa užíva raz týždenne. Model sme upravili tak, aby korekcia na polovicu cyklu nebola aplikovaná pri nákladoch (pri TTD).
- **Neakceptujeme** spôsob aplikácie korekcie na polovicu cyklu v prínosoch. Spôsob, akým DR korekciu na polovicu cyklu zapracoval je nesprávna, model sme preto upravili (odstránenie 100% podielu pacientov v prvom cykle).
- Tieto zmeny majú zanedbateľný dopad na ICUR.

Ostatné náklady

V modeli boli zohľadnené náklady na manažment nežiaducich udalostí, administráciu TEB a DAK a hospitalizáciu pacientov pri prvých 3 podaniach TEB. DR pre určenie týchto nákladov použil Databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva. Náklady na hospitalizáciu pri nádore oka (kód C65Z; 1 076,77 €) boli prerátané na 1 deň. DR za týmto účelom zo strednej doby ošetrovania 3,6 dní jednoduchým pomerom odvodil náklady na 1 deň hospitalizácie (1 076,77 € / 3,6 dní = 299,10 €/deň). Podiely manažmentu nežiaducich udalostí v nemocničnom a ambulantnom prostredí vychádzali z predložených údajov o pembrolizumabe pre pokročilý melanóm, ktorý nebol predtým liečený ipilimumabom [1, 50] alebo z názorov klinických odborníkov [1], ktorých DR v opise bližšie nešpecifikoval.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** náklady na hospitalizácie, ktoré vychádzajú z neaktuálnej celoslovenskej zákonnej sadzby pre hospitalizácie. Vzhľadom na dostupnú novú zákonnú sadzbu za rok 2023 preferujeme využitie tejto hodnoty (2 400 €) [51]. Z toho dôvodu sa zmenili náklady na nežiaduce účinky manažované v ústavnej starostlivosti. Aktualizácia celoslovenskej zákonnej sadzby pre výkony zvýšila ICUR o 328 €/QALY.
- **Neakceptujeme** spôsob, akým DR prerátal náklady na hospitalizáciu počas prvých 3 podaní TEB. Náklad na hospitalizáciu (kód C65Z) po aplikovaní zákonnej sadzby za rok 2023 predstavuje 1 755,60 €. Stredná hodnota ošetrovacej doby je 3,6 dňa. Pri hospitalizáciách trvajúcich kratšie ako 2 dni sa zohľadňuje zníženie relatívnej váhy o 0,3792 bodu. Výsledný náklad na jednu hospitalizáciu tak predstavuje 845,52 € (2 400 * (0,7315 - 0,3792)). Zmena zvyšuje ICUR o 1 195 €/QALY.
- Podiely manažmentu nežiaducich udalostí v ambulantnej a ústavnej starostlivosti **akceptujeme**, nakoľko zmena nemá významný dopad na ICUR ani pri aplikovaní manažmentu nežiaducich udalostí iba v ústavnom prostredí.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov (TEB aj DAK) sa vyhadzujú. DR v modeli vypočítal na základe BSA v IMCgp100-202 dávku DAK 1900 mg, ktorú zaokrúhlil na 2000 mg v súlade s balením DAK zaradeným do Zoznamu liekov s úradne určenou cenou (10x200 mg) [45].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Pre výpočet spotrebovaných balení DAK DR používa priemerné BSA. Avšak vzhľadom na vyššie zastúpenie mužov s UM v porovnaní so štúdiou je možné predpokladať, že BSA by mohla byť vyššia. Je možné, že vzhľadom na váhovú distribúciu existuje skupina pacientov s BSA, pri ktorej by bolo potrebné otvoriť ďalšie balenie DAK. Vzhľadom na nízke náklady na DAK však predpokladáme, že tieto náklady by mali zanedbateľný dopad na výsledok.

5.2.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu a kvalita FER

Model dodaný v rámci odpovede na výzvu č. 2 pracuje spoľahlivo, výsledky prepočítava automaticky a okamžite. Model obsahoval makro, ktoré pri zatvorení modelu prepísalo zmeny vykonané NIHO (napr. pri zvolení modelovania dlhodobých prínosov a parametrických funkcií) a pri opätovnom otvorení dokumentu nastavilo základný scenár DR. Model sme upravili, aby toto makro neobsahovalo.

FER obsahuje viacero nejasností, no najvýraznejšou bolo určenie základného scenára, keďže DR vo FER ponúkol neverejnú zľavu z pôvodne požadovanej úhrady a výsledky analýzy nákladovej efektívnosti reportuje pre plnú aj zníženú úhradu. Po aktualizovaní modelu nákladovej efektívnosti v odpovedi na výzvu č. 2 DR už zľavu v modeli neuvádza. Po aktualizovaní modelu nebol aktualizovaný FER.

5.2.8 Exploratívny scenár pre určenie prínosu TEB voči DAK

Model predložený DR je spojený s výraznou pozitívnou neistotou, ktorá vyplýva z nadhodnotenej účinnosti komparátora. Relevantným komparátorom pre Slovensko je DAK, avšak účinnosť komparátora DR modeluje podľa

zloženého komparátora IC (PEM / IPI / DAK) zo štúdie IMCgp100-202. V IC mal DAK (6 %) najnižšie zastúpenie, pričom PEM (82 %) je zastúpený väčšinou. Účinnosť komparátora je odvodená najmä z účinnosti PEM, no náklady sú modelované podľa DAK (viac v časti 4.4.2).

Pozitívnu neistotu spojenú s modelovaním prínosu sme adresovali v exploratívnom scenári. V tomto scenári sme účinnosť DAK izolovali od účinnosti PEM a IPI v zloženom komparátore. Model si zachováva rovnakú štruktúru, používa však dodatočné zdroje pre odvodenie účinnosti a dlhodobého prínosu DAK. Exploratívny scenár zahŕňa všetky zmeny NIHO v časti 0, a zároveň počíta s dodatočnými predpokladmi, ktoré sú uvedené nižšie:

- **Identifikovali sme prínos TEB voči PEM.** V prvom kroku sme využili možnosť v modeli zvoliť krivku účinnosti u podskupiny pacientov, ktorí v štúdiu v rámci komparátora užívali PEM. Tiež bolo možné zvoliť podskupinu rameno pacientov liečených TEB, ktorí boli počas randomizácie predurčení na liečbu PEM (TEB-PEM). Použitie zúženej populácie pre intervenciu (TEB-PEM) je v súlade s hodnotením anglického NICE, v ktorom však za komparátor bol považovaný PEM. Pracovná skupina ERG poukázala na skutočnosť, že medzi jednotlivými skupinami pacientov (určenie na liečbu PEM, IPI a DAK) boli rozdiely v hladine LDH, či veľkosti nádorových lézií [43 (NICE, str. 106)], do základného scenára ERG zahrnula rameno pacientov liečených PEM bez ošetrenia o cross-over a rameno pacientov liečených TEB, ktorí boli predurčení na liečbu PEM [43 (NICE, str. 75)].
- **Identifikovali sme prínos DAK voči PEM.** Následne bolo potrebné určiť veľkosť prínosu DAK voči PEM a naviazať ho na krivku komparátora PEM. Za týmto účelom sme identifikovali dve štúdie - KEYNOTE-006 [52] a CA184-024 [53]. V klinickej štúdiu KEYNOTE-006 sa porovnávala účinnosť PEM voči IPI v 1. a 2. línii liečby u pacientov s neresekovateľným melanómom v štádiu III a IV [52]. Klinická štúdia CA184-024 porovnávala účinnosť kombinácie IPI + DAK oproti liečbe DAK v kombinácii s PBO u nepredliečených pacientov s neresekovateľným melanómom v štádiu III alebo IV [53]. Dané štúdie identifikovali prínos skúmaných liečiv prostredníctvom pomerov rizík HR pre OS a PFS, ktoré sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 17). Následne sme jednoduchým vynásobením daných HR odvodili HR OS a HR PFS pre PEM voči DAK (Tabuľka 18).
- **Modelovali sme prínos TEB voči DAK.** HR pre OS a PFS DAK voči PEM sme v modeli naviazali na krivky OS PEM a PFS PEM a získali tak krivky OS a PFS pre DAK. Takto vytvorený komparátor DAK je v modeli priamo porovnaný s TEB.
- **Tento postup je metodicky zjednodušený vzhľadom na relevantnosť a porovnateľnosť štúdií KEYNOTE-006 a CA184-024. Najväčším nedostatkom je skutočnosť, že použité štúdie nemajú úplne rovnakú spoločnú intervenciu.** Metodicky adekvátnejšie by bolo, ak by tieto štúdie mali rovnakú spoločnú intervenciu, t. j. ak by v štúdiu KEYNOTE-006 išlo o porovnanie PEM vs. IPI + DAK. Je dôvod predpokladať, že prínos PEM voči kombinovanej liečbe IPI + DAK by bol nižší, než bol zistený v KEYNOTE-006. Následné HR odvodené pre exploratívny scenár preto nadhodnocuje prínos PEM vs. DAK (podhodnocuje prínos DAK), a tým nadhodnocuje výsledný prínos TEB voči DAK. Ďalšia neistota je spojená s porovnateľnosťou populácií pacientov či dávkovaním liečiv v štúdiách, a tiež so spôsobom odvodenia HR DAK vs. PEM jednoduchým vynásobením HR zo štúdií. Vyššiu kvalitu dôkazu by poskytla metodicky vhodne vykonaná sieťová meta-analýza.

Tabuľka 17: Pomery rizík získané z klinických štúdií KEYNOTE-006 a CA184-024

KEYNOTE-006 - ITT populácia	PEM	IPI
	(n = 556)	(n = 278)
OS HR PEM vs. IPI [mesiace] (95 % CI)	0,73 (0,61 - 0,88; p = 0,00049)	
PFS HR PEM vs. IPI [mesiace] (95 % CI; p)	0,57 (0,48 - 0,67; p < 0,0001)	
CA184-024 - ITT populácia	IPI + DAK	PBO + DAK
	(n = 250)	(n = 252)
OS HR IPI + DAK vs. DAK + PBO [mesiace] (95 % CI)	0,69 (0,57 - 0,84)	
PFS HR PEM vs. IPI [mesiace] (95 % CI; p)	0,76 (0,63 - 0,93; p = 0,006)	

DAK – dakarbazín, HR – pomer rizík, IPI – ipilimumab, ITT – s úmyslom liečiť, OS – celkové prežívanie, p – p-hodnota, PBO – placebo, PEM – pembrolizumab, PFS – prežívanie bez progresie Zdroj: [54, 55, 56]

Tabuľka 18: Odvodenie HR pre OS a PFS v ramene komparátora

Odvodenie výsledného HR PEM vs. DAK	
OS (HR KEYNOTE-006 * HR CA184-024)	0,73 * 0,69 = 0,5037
PFS (HR KEYNOTE-006 * HR CA184-024)	0,57 * 0,76 = 0,4332

DAK – dakarbazín, HR – pomer rizík, OS – celkové prežívanie, PEM – pembrolizumab, PFS – prežívanie bez progresie
Zdroj: [54, 55, 56]

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model pri dátach získaných zberom v apríli 2022 (OS, TTD) a v auguste 2021 (PFS) zo štúdie IMCgp100-202 (dodaný v odpovedi na výzvu č. 2). Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 19). TEB je voči komparátoru v základnom scenári nákladovo neefektívny s ICUR ■■■ €/QALY. Aby bol liek Kimmtrak nákladovo efektívny v základnom scenári DR, úhrada za jedno balenie v hodnotenej indikácii by mohla byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % z navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární (14 827,50 €). V hodnotení používame odhadovanú prahovú hodnotu (201 886,72 €/QALY) na rok 2024 vzhľadom na to, že rozhodovanie o kategorizácii lieku Kimmtrak prebehne v roku 2024.

Tabuľka 19: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	Tebentafusp	IC
Roky života (diskontované)	■■■	■■■
QALY		
V stave pred progresiou*	■■■	■■■
V stave po progresii*	■■■	■■■
Zníženie kvôli nežiaducim udalostiam	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
Náklady		
Lieky	■■■	■■■
Podanie	■■■	■■■
Následná liečba	■■■	■■■
Zdravotná starostlivosť pred progresiou	■■■	■■■
Zdravotná starostlivosť po progresii	■■■	■■■
Manažment nežiaducich udalostí	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
Tebentafusp vs.		
Inkrementálne QALY	■■■	■■■
Inkrementálne náklady	■■■	■■■
ICUR [€/QALY]		■■■
Prahová hodnota - násobok**		10
Prahová hodnota**		201 886,72 €/QALY

* prerátané z časov do smrti, ** doplnené NIHO

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

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že TEB nie je nákladovo efektívny voči komparátoru pri požadovanej úhrade.

Identifikovali sme viacero nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V nastavení modelu preferovanom NIHO sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 0):

- Zmenili sme časový horizont na 38 rokov.
- Pri modelovaní dlhodobého prínosu v OS u TEB sme využili štandardný parametrický model namiesto kombinácie KM dát a parametrizácie.
- V oboch ramenách sme využili parametrizáciu OS pomocou funkcie generalizovaná gama.
- Do modelu sme aplikovali limitáciu mortalitou všeobecnej populácie pri parametrizáciách v OS za využitia úmrtnostných tabuliek z roku 2022.

- Pri modelovaní dlhodobého prínosu v PFS sme využili štandardný parametrický model namiesto kombinácie KM dát a parametrizácie.
- Limitovali sme utilitu pacientov na liečbe získanú z klinickej štúdie IMCgp100-202 (utilita v čase do smrti viac ako 360 dní) podľa utility všeobecnej populácie vo veku 62 rokov získanej metódou podľa Ara a Braziera.
- Aplikovali sme znižovanie kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku podľa Ara a Braziera po cykloch.
- Pri modelovaní dlhodobého prínosu v TTD sme využili štandardný parametrický model namiesto kombinácie KM dát a parametrizácie.
- Upravili sme adhérenciu na liečbe komparátora, aby bola rovnaká ako adhérenca na liečbe TEB.
- Upravili sme náklad na albumín, ktorý je potrebný pre prípravu infúzie TEB.
- Zmenili sme spôsob výpočtu nákladov na manažment pacientov po progresii ochorenia. Namiesto fixného 4-mesačného nákladu sme aplikovali náklad na daný cyklus podľa počtu všetkých sprogredovaných pacientov v danom cykle.
- Neaplikovali sme korekciu na polovicu cyklu pri TTD a opravili sme spôsob, akým DR korekciu na polovicu cyklu aplikoval v prínosoch.
- Pri nákladoch na výkony sme aplikovali novú sadzbu za rok 2023 a upravili sme výpočet nákladov na hospitalizáciu, ktorá je potrebná pri prvých 3 podaniach TEB.

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

NIHO nastavenie

V tejto časti uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie (Tabuľka 20), TEB dosahuje ICUR voči komparátoru na úrovni **1,57 mil. €/QALY**, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade. V dôsledku zmien došlo k poklesu inkrementálneho QALY z ■ (základný scenár DR) na ■ (NIHO), čo spôsobilo pokles prahovej hodnoty pre porovnanie so štandardnou liečbou na hodnotu 100 943,36 €/QALY.

V prípade, ak by liečivo nespĺňalo podmienky v zmysle § 7 ods. 5 písm. c) zákona č. 363/2011 Z. z., pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť by mohla byť maximálna výška UZP za Kimmtrak 100 mikrogramov/0,5 ml, koncentrát na infúzny roztok v indikácii liečby pacientov s UM charakteristickým pozitívitou na (HLA)-A*02:01 antigén maximálne vo výške ■ €, čo by znamenalo zľavu ■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární 14 827,50 €.

Tabuľka 20: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	Tebentafusp	IC
Roky života (diskontované)	■	■
QALY		
V stave pred progresiou*	■	■
V stave po progresii*	■	■
Zníženie kvôli nežiaducim udalostiam	■	■
Spolu	■	■
Náklady		
Lieky	■	■
Podanie	■	■
Následná liečba	■	■
Zdravotná starostlivosť pred progresiou	■	■
Zdravotná starostlivosť po progresii	■	■
Manažment nežiaducich udalostí	■	■
Spolu	■	■
Tebentafusp vs.		
Inkrementálne QALY	■	■
Inkrementálne náklady	■	■
ICUR [€/QALY]		1 570 226
Prahová hodnota - násobok		5
Prahová hodnota		100 943,36 €

* prerátané z časov do smrti Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

NIHO exploratívny scenár

Nižšie uvádzame výsledok exploratívneho scenára v NIHO nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky (Tabuľka 21), TEB dosahuje ICUR voči komparátoru na úrovni **666-tis. €/QALY**, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade. Prahová hodnota je 202-tisíc €/QALY.

V prípade, ak by liečivo nespĺňalo podmienky v zmysle § 7 ods. 5 písm. c) zákona č. 363/2011 Z. z., pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť by mohla byť maximálna výška UZP za Kimmtrak 100 mikrogramov/0,5 ml, koncentrát na infúzny roztok v indikácii liečby pacientov s UM charakteristickým pozitívou na (HLA)-A*02:01 antigén maximálne vo výške ■■■ €, čo by znamenalo zľavu vo výške ■■■ % oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární 14 827,50 €.

Tabuľka 21: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO (exploratívny scenár)

Výsledky TEB vs. DAK	
Inkrementálne QALY	
Inkrementálne náklady	
ICUR [€/QALY]	666 120
Prahová hodnota - násobok	10
Prahová hodnota	201 886,72 €

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

5.3.4 Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch a praxi, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30 tisíc £/QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

NIHO nastavenie

Tabuľka 22: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty, NIHO nastavenie

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ oficiálna úhrada v ZKL je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy.
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu.
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu.
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame, pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Vnímame celkovo nízke riziko (neistotu), že pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. NIHO nastavenie je spojené s významným pozitívnym rizikom, teda rizikom, že výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO nadhodnocuje výšku potrebnej zľavy. Aj po zohľadnení ďalších zdrojov neistoty tak ostáva celková neistota nízka. Pre odhadnutie pozitívnej neistoty sme vytvorili exploratívny scenár, ktorého výsledky sú uvedené vyššie (Tabuľka 21). Aspekty neistoty detailne diskutujeme nižšie:

- Výrazná pozitívna neistota vyplýva z modelovania nadhodnotenej účinnosti komparátora DAK na základe zmiešaného komparátora IC. DR v ekonomickom modeli používa zmiešaný komparátor, pričom DAK, nahrádzaná liečba na Slovensku, je zastúpený v malej miere (menej ako 10 %). Pembrolizumab je zastúpený v ramene komparátora väčšinou (viac ako 80 %). Prínosy komparátora sú teda modelované najmä pre PEM, náklady však pre DAK. Hoci nastavenie na základe diskusie v časti 5.2.1 akceptujeme, produkuje vysokú neistotu, nakoľko predpokladáme, že účinnosť zloženého komparátora je vyššia, ako by tomu bolo, keby bol komparátorom iba DAK. Pre chýbajúci dôkaz o účinnosti komparátora DAK nebolo možné jednoznačne určiť výsledok jeho porovnania s TEB. Je pravdepodobné, že pri porovnaní s týmto komparátorom by pre splnenie zákonnej podmienky nákladovej efektívnosti bola potrebná nižšia zľava ako je prezentovaná v rámci NIHO preferovaného scenára. V exploratívnom scenári sme zjednodušeným spôsobom modelovali prínos TEB voči samostatnému DAK v OS a PFS. Výsledok exploratívneho scenára naznačuje možné výrazné nadhodnotenie ICUR v nastavení NIHO. Viac v časti 5.2.8.

- Ďalšou pozitívnu neistotu je použitie dát pre modelovanie prínosu, ktoré neboli upravené o cross-over. Neošetrenie o cross-over potenciálne nadhodnocuje účinnosť komparátora a podhodnocuje účinnosť TEB.
- Výber parametrizácie pre extrapoláciu KM dát pre TTD je najmä pri TEB neisté. Zmena parametrizácie z DR zvolenej funkcie generalizovaná gama, ktoré je podľa AIC a BIC kritérií až 3. najvhodnejšia, na log-logistickú alebo Gompertzovu funkciu, ktoré sú podľa fitu na KM dáta vhodnejšie, zvyšuje ICUR, no má malý dopad na zľavu z navrhovanej maximálnej úhrady vo verejnej lekární potrebnú pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti. Predpokladáme však, že v porovnaní s funkciou generalizovaná gama však obe funkcie generujú klinicky nerealistické výsledky. Viac v časti 5.2.6.
- Výber parametrickej funkcie použitej pre extrapoláciu PFS pre intervenciu aj komparátor je spojený s neistotou, pretože žiadna z kriviek nevykazuje dobrý vizuálny fit na KM dáta.
- DR pre odvodenie kvality života u pacientov s rôznym časom do smrti využíva údaje z externého zdroja. Pomery medzi utilitami v rôznych časoch do smrti sú odvodené podľa utilít pacientov v jednotlivých časoch do smrti v NICE hodnotení PEM na liečbu melanómu (TA366). Multiplikátory aplikuje na utilitu pacientov na liečbe z klinickej štúdie IMCgp100-202, ktorá predstavuje čas do smrti ≥ 360 dní a ktorá je v NIHO nastavení limitovaná utilitou všeobecnej populácie (podľa Ary a Braziera) vo veku 62 rokov (počítačny vek v modeli). Nastavenie je spojené s neistotou plynúcou z využitia utilít získaných od pacientov s odlišným ochorením, ktorí sú liečení na základe inej indikácie a iným liečivom.
- Použitie limitácie všeobecnou mortalitou nezohľadňuje vekovú distribúciu u pacientov s UM.
- DR nepredpokladá vyprchanie prínosu TEB. NICE ERG uvádza, že extrapolácie dát sú neisté, a preto nie je jasné, či je zachovanie klinického prínosu klinicky hodnoverné. Neistotu môže čiastočne znížiť skutočnosť, že NIHO zvolené extrapolácie vyprchanie prínosu TEB čiastočne modelujú.
- DR aplikuje dekrementy kvality života z dôvodu výskytu nežiaducich udalostí z externého zdroja bez špecifikovania časového obdobia, ku ktorému sa dekrementy utilít viažu. Zároveň sú dekrementy modelované pre obe ramená jednorazovo v prvom cykle s odlišnými hodnotami pre rameno intervencie a komparátora, kedy je utilita pacientov na TEB znížená viac ako u pacientov na DAK, čo nie je v súlade s výsledkami štúdie. Nežiaduce udalosti boli u pacientov na TEB v klinickej štúdii IMCgp100-202 podľa DR pozorované najmä počas prvých 3 cyklov liečby, a uvádza, že to neplatí pre komparátor.

NIHO exploratívny scenár

Tabuľka 23: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty, NIHO exploratívny scenár

Miera neistoty výsledku (v NIHO exploratívnom scenári)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ oficiálna úhrada v ZKL je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy.
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu.
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu.
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame, pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Vnímame extrémne riziko (neistotu), že pri uvedenej nákladovo efektívnej úhrade v NIHO exploratívnom scenári nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. NIHO exploratívny scenár je pre účely stanovenia zľavy nedostatočný, pretože je prítomné riziko, že výsledok nákladovej efektívnosti je v tomto scenári príliš optimistický a výsledná zľava by mala byť vyššia než ■ %.

Kvôli absencii klinických štúdií s TEB vs. DAK u pacientov s mUM sme za zdroje dát pre odhadnutie účinku DAK úpravou PEM krivky využili klinické štúdie KEYNOTE-006 (PEM vs. IPI) a CA184-024 (IPI + DAK vs. DAK), s čím sú spojené nasledovné zdroje neistoty:

- **Najväčším nedostatkom je skutočnosť, že štúdie použité pre odvodenie prínosu PEM vs. DAK nemajú úplne rovnakú spoločnú intervenciu.** Metodicky adekvátnejšie by bolo, ak by tieto štúdie mali rovnakú spoločnú intervenciu, t.j. ak by v štúdii KEYNOTE-006 išlo o porovnanie PEM vs. IPI + DAK. Je dôvod predpokladať, že prínos PEM voči kombinovanej liečbe IPI + DAK by bol nižší, než bol zistený v KEYNOTE-006. Následné HR odvodené pre exploratívny scenár preto nadhodnocuje prínos PEM vs. DAK (podhodnocuje prínos DAK), a tým nadhodnocuje výsledný prínos TEB voči DAK.

- V štúdiách boli zapojení pacienti s neresekovateľným melanómom v štádiu III alebo IV. Jedná sa však o biologicky odlišné ochorenie ako je UM, čo výrazne zvyšuje neistotu odhadu.
- Neistotu zvyšuje aj spôsob, akým sme výsledné HR získali. Ide o jednoduché prenášobenie HR získaných z klinických štúdií. Tento postup považujeme za metodicky značne zjednodušený. Vyššiu kvalitu dôkazu by poskytla metodicky vhodne vykonaná sieťová meta-analýza.

Keďže exploratívny scenár je vo všetkých aspektoch okrem modelovania účinnosti izolovaného komparátora DAK rovnaký so štandardným nastavením NIHO, sú s ním ďalej spojené všetky zvyšné zdroje neistoty uvedené vyššie v časti 5.3.4 NIHO nastavenie.

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. Záver o dopade na rozpočet

NIHO nastavenie:

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Kimmtrak v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ € a čistý dopad intervencie vo výške ■■■ €, v prípade, ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z.

NIHO exploratívny scenár:

V exploratívnom scenári, teda pri potrebnej zľave ■■■ % pre splnenie nákladovej efektívnosti, predstavuje sumárna úhrada VZP za liek Kimmtrak v tretí rok od kategorizácie ■■■ €, s čistým dopadom vo výške ■■■ €. V tomto scenári je použitá úhrada, ktorá je potrebná pre splnenie nákladovej efektívnosti v exploratívnom scenári analýzy nákladovej efektívnosti (viac časť 5.2.8).

Odhady v oboch scenároch sú spojené so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie Kimmtraku a z odvodenia počtu pacientov vhodných na liečbu Kimmtrakom.

6.2. Základný scenár predložený DR

DR do verejnej časti kategorizačného portálu v rámci žiadosti o kategorizáciu nedodal model dopadu na rozpočet. Na podnet NIHO bola DR doručená Výzva na doplnenie podľa § 75 ods. 8 zákona 363/2011 Z. z. (výzva č. 1). DR v zákonnej lehote 7 dní žiadosť doplnil. V rámci odpovede na Výzvu na opravu (výzva č. 2) DR doplnil aktualizovaný model dopadu na rozpočet obsahujúci výsledky podľa aktualizovaného modelu nákladovej efektívnosti, ktorého aktualizácia bola jedným z bodov tejto výzvy.

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR v rámci odpovedí na výzvy nedodal štandardný model dopadu na rozpočet, ale excel dokument, v ktorom sú jednoducho zosumarizované výsledky dopadu na rozpočet v jednotlivých rokoch a obdobiach so zohľadnením penetrácie trhu a nákladov z modelu nákladovej efektívnosti. Excel neobsahuje žiadny hárok, v ktorom by DR priamo modeloval počet pacientov na liečbe podľa základných predpokladov o zotrvaní pacientov na liečbe, mesačnom nástupe pacientov na liečbu, či počte prevalentných pacientov, v hodných na liečbu TEB. Preto nie je možné výsledky overiť a zhodnotiť.

DR vo FER predpokladá zaradenie lieku do ZKL od 01/2024. DR nechal do úvahy predĺženie času hodnotenia kvôli výzvam a v aktualizovanom BIA dokumente pravdepodobne operoval s rovnakým dátumom. Do cieľovej populácie DR zahrnul pacientov s neresekovateľným alebo mUM, ktorí sú vhodní na liečbu TEB. DR vo FER uviedol, že veľkosť cieľovej populácie stanovil na základe dostupnej literatúry, NCZI dát a odhadu klinického odborníka v liečbe UM. DR uvádza stabilnú ročnú incidenciu predstavujúcu 40 pacientov s UM. Ako zdroj pre tento údaj DR uvádza NCZI dáta, dotazník expertov a údaj o incidencii UM, ktorá predstavuje 5 – 7 prípadov na 1 milión obyvateľov vo veku 30 – 70 rokov, pričom u ľudí starších ako 70 rokov je incidencia 6x vyššia [57]. DR udáva, že podiel pacientov s mUM predstavuje 50 % [4, 7, 18], z toho 50 % pacientov vykazuje pozitivitu na (HLA)-A*02:01 antigén [18]. Odhad DR o počte pacientov vhodných na liečbu TEB ročne je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 24).

Tabuľka 24: Odhadované počty pacientov vhodných na liečbu TEB podľa DR

Populácia pacientov	Podiel pacientov		Zdroje
	v %	numericky	
Novo diagnostikovaní pacienti s UM ročne		40	[18, 57, 58]
Počet pacientov pribúdajúcich ročne (stabilná incidencia)	100 %	40	[18, 58]
Z toho pacienti s metastatickým alebo neresekovateľným UM	50 %	20	[4, 7, 18, 59, 60, 61]
Z toho pacienti s pozitivitou na (HLA)-A*02:01	50 %	10	[18, 62]
Z toho pacienti vhodní na TEB ročne	100 %	10	[18]

Zdroj: [1]

Na základe vstupu od klinického odborníka DR očakáva, že liek Kimmtrak bude podávaný väčšine pacientov na trhu od 3. roku. V prípade kategorizovania lieku Kimmtrak bude jeho podiel na trhu v prvý rok od kategorizácie 50 % s očakávaným navýšením na 70 % v piatom roku. DAK bude tvoriť zvyšok trhu, ktorý bude predstavovať 50 % až 30 % [1, 18]. Odhad DR o počte pacientov na liečbe TEB alebo DAK so zohľadnením penetrácie je zhrnutý v tabuľke nižšie (Tabuľka 25).

Tabuľka 25: Podiel liečiv na trhu po kategorizácii Kimmtraku podľa DR

	2024	2025	2026	2027	2028
Celkový počet pacientov vhodných na TEB	10	10	10	10	10
TEB – penetrácia trhu	50 %	60 %	70 %	70 %	70 %
TEB – počet pacientov	5	6	7	7	7
DAK – penetrácia trhu	50 %	40 %	30 %	30 %	30 %
DAK – počet pacientov	5	4	3	3	3

DAK – dakarbazín, TEB – tebentafusp

Zdroj: [1]

DR vo výsledkoch dopadu na rozpočet počíta s nákladmi na administráciu liečiv, zohľadňuje 92 %-né dodržiavanie liečby TEB pacientmi, pri DAK adherenciu na liečbe neupravujú. Rovnako nezahŕňa náklady na testovanie (HLA)-A*02:01 pozitivy. Dokument obsahoval aj výsledky dopadu na rozpočet bez nákladov na podanie liekov, ktoré v hodnotení uvádzame (Tabuľka 26).

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú uvedené v tabuľke nižšie. Dokument bol dodaný v odpovedi na výzvu č. 2 po aktualizácii modelu nákladovej efektívnosti. Pre prehľadnejšie porovnanie dopadu na rozpočet podľa rokov a podľa období s NIHO scenárom štandardne upravujeme scenár DR tak, aby sme použili rovnaký predpokladaný dátum zaradenia do ZKL. Povaha modelu DR nám však v tomto prípade túto úpravu neumožňuje. DR predpokladá zaradenie Kimmtraku do ZKL v januári 2024, dopad na rozpočet rozpočítaný na obdobia je zhodný s dopadom za roky 2024 – 2026 (Tabuľka 26).

Tabuľka 26: Dopad na rozpočet podľa DR

		2024	2025	2026	2027	2028
TEB v ZKL	Počet pacientov liečených TEB	5	6	7	7	7
	Náklady na TEB	■	■	■	■	■
	Počet pacientov liečených DAK	5	4	3	3	3
	Náklady na DAK	■	■	■	■	■
	Spolu náklady (TEB + DAK)	■	■	■	■	■
bez TEB v ZKL	Počet pacientov liečených TEB	0	0	0	0	0
	Náklady na TEB	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
	Počet pacientov liečených DAK	10	10	10	10	10
	Náklady na DAK	■	■	■	■	■
	Spolu náklady (TEB + DAK)	■	■	■	■	■
Hrubý dopad (náklady na TEB v ZKL)						
Čistý dopad (TEB v ZKL - bez TEB v ZKL)						

DAK – dakarbazín, TEB – tebentafusp, ZKL – Zoznam kategorizovaných liekov

Zdroj: NIHO spracovanie na základe dopadu na rozpočet dodaného DR

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

DR v neverejnom podaní v rámci odpovede na výzvu č. 1 dodal dokument, ktorý nespĺňa základné požiadavky potrebné pre zhodnotenie dopadu hodnoteného liečiva na zdroje VZP. Predložený dokument **neakceptujeme**, vytvorili sme vlastný model dopadu na rozpočet, ktorý popisujeme nižšie.

Cieľová populácia podľa NIHO

Cieľovú populáciu, ktorú odhadol DR **neakceptujeme**. V modeli sme v roku 2024 zohľadnili aj prevalentných pacientov z predchádzajúceho roku (2023). Predpokladáme, že sa prevalentní pacienti liečia dostupnou terapiou – DAK. Podľa prežívania pacientov na DAK z klinickej štúdie SUAVE [63] sme identifikovali pacientov, ktorí by mohli v apríli 2024 začať s liečbou TEB. Jednotlivé predpoklady špecifikujeme nižšie.

Incidentní pacienti

V NIHO nastavení sme zachovali odhad DR o stabilnej ročnej incidencii pacientov ($n = 10$) bližšie odvodenej v časti 6.2.1.

Prevalentní pacienti v roku 2024

Prevalentní pacienti v prvom roku boli identifikovaní na základe predpokladu, že v čase zaradenia TEB do ZKL budú existovať pacienti, ktorým bolo ochorenie už diagnostikované. Podľa klinickej praxe na Slovensku predpokladáme, že sa títo pacienti ihneď po diagnostike budú liečiť DAK a zároveň budú vhodní na liečbu TEB. Odvodenie počtu pacientov je nasledovné:

- Vychádzali sme z DR odhadovaného počtu každoročne pribúdajúcich pacientov vhodných na liečbu TEB ($n = 10$).
- Pre identifikáciu prevalentných pacientov za rok 2024 sme pracovali s predpokladom, že DAK je v súčasnosti jedinou štandardne dostupnou možnosťou liečby mUM. Prežívanie pacientov na liečbe DAK sme odvodili z klinickej štúdie fázy II (SUAVE; NCT01551459) [63], kedy bol medián prežívania pacientov na liečbe DAK 8,65 mesiacov. Pre zjednodušenie modelu sme pracovali s mediánovou hodnotou pre OS zaokrúhlenou na 9 mesiacov. Údaj je však spojený s neistotou kvôli prítomnosti CO povoleného po progresii ochorenia a nízkemu počtu pacientov zapojených do štúdie [64].

Poznámka: Pre tento výpočet sme nepoužili prežívanie pacientov na kontrolnej liečbe zo štúdie IMCgp100-202, pretože sa jedná o zmiešaný komparátor (PEM, IPI alebo DAK) a celkové prežívanie pacientov v kontrolnom ramene môže byť oproti prežívaniu pacientov liečených DAK značne skreslené.

- Do výpočtu vstupujú pacienti, ktorí boli liečení DAK maximálne 8 mesiacov s modelovaným prežívaním 9 mesiacov a majú šancu podľa predpokladaného zaradenia do ZKL (04/2024) dostať liečbu TEB (minimálne v hypotetickom poslednom mesiaci života). Na základe toho sme identifikovali celkovo **6,67** prevalentných pacientov vhodných na liečbu TEB. So zohľadnením penetrácie v roku 2024 sa v scenári so zaradením TEB do ZKL sa TEB lieči polovica prevalentných pacientov ($n = 3,33$). V prípade, že TEB nie je zaradený do ZKL, sú títo pacienti liečení DAK (Tabuľka 27). S nastavením je spojená neistota, pretože v modeli sa neuvažuje o predĺženom prežívaní prevalentných pacientov, ktorí v nejakom bode (za posledných 9 mesiacov ich života) začali užívať TEB. Predpokladáme, že takíto pacienti by žili dlhšie, s čím by boli spojené vyššie náklady.

Penetrácia trhu

V NIHO nastavení sme zachovali odhad DR o penetrácii trhu. Odhad počtu pacientov vhodných na TEB so zohľadnením penetrácie približne koreluje s odhadom klinického odborníka participujúceho na hodnotení NIHO, ktorý očakáva celkovo do 5 pacientov vhodných na liečbu TEB. Celkový odhad počtu pacientov vhodných na liečbu TEB podľa NIHO je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 27).

Tabuľka 27: Odhad cieľovej populácie podľa NIHO

	2024*	2025	2026	2027	2028
Penetrácia trhu TEB	50 %	60 %	70 %	70 %	70 %
Prevalentní pacienti do 04/2024	3,33	0,00	0,00	0,00	0,00
Incidentní pacienti	3,75	5,75	6,75	6,75	7,00
Celkovo pacienti vhodní na liečbu TEB	7,08	5,75	6,75	6,75	7,00

*Zaradenie do ZKL od 04/2024

TEB – tebentafusp, ZKL – Zoznam kategorizovaných liekov

Zdroj: NIHO spracovanie podľa vlastného modelu

Zotrvanie na liečbe

Zotrvanie na liečbe TEB aj DAK je modelované podľa použitých extrapolovaných dát pre TTD limitovaných celkovým prežívaním prevzatých z NIHO nastavenia modelu nákladovej efektívnosti. Pre rameno TEB = TEB (IC), pre rameno DAK = IC.

Administratívne náklady

Náklady spojené s podaním, prípravou liečob a hospitalizáciou neboli vo výsledku dopadu na rozpočet zohľadnené.

Ďalšie aspekty

- **Neakceptujeme** spôsob, akým DR zohľadňuje adhérenciu na liečbe. Pri nákladoch na lieky sme v modeli sme zohľadnili 92 %-nú adhérenciu na liečbe oboma liekmi.
- **Neakceptujeme** predpoklad o zaradení lieku Kimmtrak do ZKL v januári 2024. Kimmtrak môže byť zaradený do ZKL najskôr v apríli 2024, preto sme v modeli pracovali s týmto dátumom.

Exploratívny scenár

V súlade s modelom nákladovej efektívnosti sme pristúpili k exploratívnemu scenáru, v ktorom sme účinok DAK očistili o účinok PEM a IPI v zloženom komparátore (viac v 5.2.8). V niektorých aspektoch sa preto exploratívny scenár líši od NIHO scenára:

- Dopad na rozpočet bol modelovaný s úhradou ■■■ € za jeden infúzny koncentrát Kimmtraku, ktorá bola získaná v exploratívnom scenári farmako-ekonomického modelu.
- Zotrvanie na liečbe TEB aj DAK je modelované podľa použitých extrapolovaných dát pre TTD s cut-offom v apríli 2022 prevzatých z NIHO exploratívneho scenára modelu nákladovej efektívnosti (diskutované v časti 5.2.8). Na rozdiel od krivky PFS nebola krivka TTD pre komparátor upravovaná cez HR.

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

- **NIHO nastavenie**
Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Kimmtrak v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ €, a čistý dopad vo výške ■■■ €, v prípade ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa §7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Výsledné tabuľky sumarizujúce dopad kategorizovania lieku Kimmtrak na rozpočet VZP v jednotlivých rokoch (Tabuľka 28) a v obdobiach (Tabuľka 29) sú uvedené nižšie.
- **NIHO exploratívny scenár**
Pre adresovanie pozitívnej neistoty vyplývajúcej z farmako-ekonomického modelovania podľa DR sme vytvorili exploratívny scenár (5.2.8). V prípade, ak by bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa exploratívneho scenára, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Kimmtrak v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ €, a čistý dopad vo výške ■■■ €. Viac v tabuľkách nižšie (Tabuľka 30, Tabuľka 31).

Odhad dopadu na rozpočet je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu vývoja penetrácie trhu liekom Kimmtrak, údajov o počte samoplatcov a pacientov vo výnimkovom režime, a z odvodenia prevalentných pacientov vhodných na liečbu Kimmtrakom.

Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet prevalentných pacientov vhodných na TEB (liečenie TEB)	3,33	0,00	0,00	0,00	0,00
Počet incidentných pacientov vhodných na TEB (liečenie TEB)	3,75	5,75	6,75	6,75	7,00
Počet pokračujúcich pacientov vhodných na TEB z predchádzajúceho roka liečených TEB	■	■	■	■	■
Celkový počet pacientov liečených TEB	■	■	■	■	■
Hrubý dopad - požadovaná úhrada (14 827,50 €)	■	■	■	■	■
Hrubý dopad - nákladovo-efektívna úhrada (■ €)	■	■	■	■	■
Celkový počet pacientov liečených DAK	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu DAK	■	■	■	■	■
Čistý dopad - požadovaná úhrada (14 827,50 €)	■	■	■	■	■
Čistý dopad - nákladovo-efektívna úhrada (■ €)	■	■	■	■	■

*Zaradenie do ZKL ku 04/2024 Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	04/2024 – 03/2025	04/2025 – 03/2026	04/2026 – 03/2027
Počet prevalentných pacientov vhodných na TEB (liečenie TEB)	3,33	0,00	0,00
Počet incidentných pacientov vhodných na TEB (liečenie TEB)	5,00	6,00	7,33
Počet pokračujúcich pacientov vhodných na TEB z predchádzajúceho roka liečených TEB	■	■	■
Celkový počet pacientov liečených TEB	■	■	■
Hrubý dopad - požadovaná úhrada (14 827,50 €)	■	■	■
Hrubý dopad - nákladovo-efektívna úhrada (■ €)	■	■	■
Celkový počet pacientov liečených DAK	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu DAK	■	■	■
Čistý dopad - požadovaná úhrada (14 827,50 €)	■	■	■
Čistý dopad - nákladovo-efektívna úhrada (■ €)	■	■	■

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

Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO exploratívneho scenára, rozpočítané na roky

	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet prevalentných pacientov vhodných na TEB (liečenie TEB)	3,33	0,00	0,00	0,00	0,00
Počet incidentných pacientov vhodných na TEB (liečenie TEB)	3,75	5,75	6,75	6,75	7,00
Počet pokračujúcich pacientov vhodných na TEB z predchádzajúceho roka liečených TEB	■	■	■	■	■
Celkový počet pacientov liečených TEB	■	■	■	■	■
Hrubý dopad - požadovaná úhrada (14 827,50 €)	■	■	■	■	■
Hrubý dopad - nákladovo efektívna úhrada (■ €)	■	■	■	■	■
Celkový počet pacientov liečených DAK	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu DAK	■	■	■	■	■
Čistý dopad - požadovaná úhrada (14 827,50 €)	■	■	■	■	■
Čistý dopad - nákladovo efektívna úhrada (■ €)	■	■	■	■	■

*Zaradenie do ZKL ku 04/2024 Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 31: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO exploratívneho scenára, rozpočítané na obdobia

	04/2024 – 03/2025	04/2025 – 03/2026	04/2026 – 03/2027
Počet prevalentných pacientov vhodných na TEB (liečenie TEB)	3,33	0,00	0,00
Počet incidentných pacientov vhodných na TEB (liečenie TEB)	5,00	6,00	7,33
Počet pokračujúcich pacientov vhodných na TEB z predchádzajúceho roka liečených TEB	■	■	■
Celkový počet pacientov liečených TEB	■	■	■
Hrubý dopad - požadovaná úhrada (14 827,50 €)	■	■	■
Hrubý dopad - nákladovo efektívna úhrada (■ €)	■	■	■
Celkový počet pacientov liečených DAK	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu DAK	■	■	■
Čistý dopad - požadovaná úhrada (14 827,50 €)	■	■	■
Čistý dopad - nákladovo efektívna úhrada (■ €)	■	■	■

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 klinický prínos TEB (menší v PFS, väčší v OS), čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie TEB; nebolo hlásené žiadne úmrtie súvisiace s jeho podaním. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborník sa vyjadril, že na Slovensku nie je súčasná liečba mUM v súlade s najnovšími medzinárodnými odporúčaniami. Odhaduje, že kategorizáciou TEB by sa naplnila medicínska potreba, nakoľko očakáva, že liek bude

mať významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou klinickou praxou na Slovensku. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania TEB na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3 Rovnosť (F0012, H0012)

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

Z vyjadrení OcuMel UK vyplýva, že pacienti sú často z dôvodu ochorenia a jeho manažmentu zrakovo postihnutí. Pre niektorých môže byť dochádzanie do špecializovaných centier náročné a vyžaduje si asistenciu ďalšej osoby. Respondent patientskeho dotazníka OcuMel UK dúfa, že v prípade rozhodnutia o hradení Kimmtraku bude liečba dostupnejšia.

7.2. Organizačné aspekty

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

Tebentafusp je podávaný intravenózne jedenkrát za týždeň. Vzhľadom na výskyt nežiaducich udalostí je nutné pacienta po prvých troch podaniach lieku hospitalizovať minimálne po dobu 16 hodín a jeho stav monitorovať. Ak sa u pacientov vyskytne počas ktorejkoľvek z prvých troch infúzií Kimmtraku hypotenzia 3. alebo 4. stupňa, majú byť počas ďalších troch infúzií v ambulantnom zariadení sledovaní každú hodinu najmenej po dobu 4 hodín.

TEB by mal v klinickej praxi nahradiť chemoterapeutickú liečbu DAK, ktorá sa podáva intravenózne každé 3 týždne. Počas prvých 3 podaní TEB je nutné pacientov hospitalizovať. DAK sa podáva ambulantne, no pri nastavovaní liečby je možné, že časť pacientov bude z dôvodu toxicity DAK vyžadovať hospitalizáciu. Celkový vplyv na organizačnú záťaž pacienta na liečbe TEB aj špecializovaného pracoviska podávajúceho liečbu je vyšší kvôli prvotným hospitalizáciám a dlhšej monitorácii v ambulantnom prostredí vzhľadom na očakávané dlhšie prežívanie oproti pacientom liečeným DAK.

Klinický odborník uvádza, že štandardne by mala byť liečba podávaná ambulantne pod dozorom onkológa. Prvé tri podania si vyžadujú hospitalizáciu.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia môže liečbu predpísať onkológ. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Odborník s návrhom na preskripčné obmedzenie onkológom súhlasil.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Nemáme informácie od slovenských patientskych organizácií, avšak predpokladáme, že očakávania by sa týkali najmä predĺženia a skvalitnenia života. Súčasná liečba je podľa patientskej organizácie (PO) OcuMel UK nedostatočná a mUM naďalej zostáva nevyliciteľným ochorením. Nová možnosť liečby metastatického ochorenia Kimmtrakom dodá nádej nielen pacientom s mUM, ale aj pacientom s novo diagnostikovaným UM, ktorí budú vedieť, že keď u nich ochorenie zmetastázuje (až v 50 % prípadov), nájde sa pre nich, podľa OcuMel UK, účinná liečba. Pacienti, ktorí majú skúsenosti s liečbou liekom Kimmtrak pre PO reportujú zlepšenú kvalitu života z dôvodu absencie dlhodobých závažných nežiaducich udalostí a predĺženie života.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborník participujúci na NIHO hodnotení poukázal na skutočnosť, že aktuálne všetci pacienti s mUM nemajú dostupnú štandardnú liečbu, ktorá je odporúčaná podľa najnovších medzinárodných štandardov. Dopíňa, že iba pacienti s pozitivitou na (HLA)-A*02:01 budú z liečby TEB benefitovať.

PO OcuMel UK neidentifikovala skupinu pacientov, ktorí by z akéhokoľvek dôvodu z liečby TEB benefitovali menej. Sú si vedomí geografických rozdielov v dostupnosti liečby vrátane vyšetrení potrebných na identifikáciu metastatického ochorenia, avšak nevedia určiť, či to má za následok rozdiely v miere prežívania u pacientov.

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

OcuMel UK uvádza, že liečba Kimtrakom si vyžaduje veľa cestovania vzhľadom na dávkovaciu schému lieku, čo zaťažuje nie len pacienta (bez ohľadu na stratu zraku), ale aj jeho blízkych. Ďalej uvádza, že TEB je po počiatkových nežiaducich udalostiach dobre tolerovaný, čo vedie k zvýšenej kvalite života pacientov.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

OcuMel UK priamo túto otázku nerieši. Na základe predchádzajúcich vstupov od patientskych organizácií predpokladáme, že pre pacientov je dôležité poznať praktickú rovinu a cieľ liečby a aký bude postup pri manažovaní nežiaducich udalostí.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Tebentafusp sa podáva dospelým pacientom, nakoľko bezpečnosť a účinnosť Kimtraku u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené. U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. TEB sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu (ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 1 týždeň po poslednej dávke liečby TEB). U žien vo fertilnom veku sa má pred začatím liečby TEB overiť, či nie sú tehotné. Dojčenie má byť počas liečby TEB vylúčené vzhľadom na nedostatočné informácie o vylučovaní TEB alebo jeho metabolitov do materského mlieka [20].

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 informovaného 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
Vedúca projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Lucia Grajcarová, M.Sc.
Autorka: Mgr. Zuzana Majerčíková, PhD.
Konzultácie a interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

Klinický odborník: MUDr. Branislav Bystrický, PhD., MPH.

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

Majercikova Z., Grajcarova L., Palencar M., Kozak D.: Liečivo tebentafusp (Kimmtrak) na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým uveálnym melanómom. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 46; 2024; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade 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.

Vyhĺasenie

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). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

8. Zdroje

- [1] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Kimmtrak a jeho prílohy; ID konania 29029; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29029>
- [2] van der Kooij MK, Speetjens FM, van der Burg SH, Kapiteijn E. Uveal Versus Cutaneous Melanoma; Same Origin, Very Distinct Tumor Types. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6):845. Published 2019 Jun 19. doi:10.3390/cancers11060845
- [3] Lamas NJ, Martel A, Nahon-Estève S, Goffinet S, Macocco A, Bertolotto C, Lassalle S, Hofman P. Prognostic Biomarkers in Uveal Melanoma: The Status Quo, Recent Advances and Future Directions. *Cancers*. 2022; 14(1):96. <https://doi.org/10.3390/cancers14010096>
- [4] Bai H, Bosch JJ, Heindl LM. Current management of uveal melanoma: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2023;51(5):484-494. doi:10.1111/ceo.14214
- [5] Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:279-289. Published 2017 Jan 31. doi:10.2147/OPHTH.S89591
- [6] Damato BE, Dukes J, Goodall H, Carvajal RD. Tebentafusp: T Cell Redirection for the Treatment of Metastatic Uveal Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):971. Published 2019 Jul 11. doi:10.3390/cancers11070971
- [7] Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, Marr B, Francis JH, Nathan PD. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(1):38-44. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309034
- [8] UpToDate; Harbour JW, Shih HA. Initial management of uveal and conjunctival melanomas. 2023; dostupné 07/2023 z odkazu: <https://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-uveal-and-conjunctival-melanomas>
- [9] UpToDate; Carvajal RD, Harbour JW. Metastatic uveal melanoma. 2023; dostupné 07/2023 z odkazu: <https://www.uptodate.com/contents/metastatic-uveal-melanoma>
- [10] Kiss I. a kol. Modrá kniha české onkologické společnosti. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2023; 29. aktualizácia.
- [11] Stålhammar G, Herrspiegel C. Long-term relative survival in uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Commun Med (Lond)*. 2022;2:18. Published 2022 Mar 1. doi:10.1038/s43856-022-00082-y
- [12] Lane AM, Kim IK, Gragoudas ES. Survival Rates in Patients After Treatment for Metastasis From Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(9):981-986. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.2466
- [13] Podhorec J, Lakomý R, Poprach A, Kiss I. Imunoterapie v léčbě metastatického uveálního melanomu. *Onkologie*. 2022, 16(3):130-133.
- [14] Li Y, Shi J, Yang J, et al. Uveal melanoma: progress in molecular biology and therapeutics. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2020;12. doi:10.1177/1758835920965852
- [15] NCCN; Melanoma: Uveal; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®); Version 1.2023 — May 4, 2023
- [16] SÚKL; Hodnotenie lieku Kimmtrak, spisová značka: SUKLS235088/2022; dostupné 07/2023 z odkazu: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS235088%2F2022>
- [17] ESMO-MCBS skóre Tebentafusp; dostupné 07/2023 z odkazu: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-316-1>
- [18] Expertní dotazování pro LP KIMMTRAK v indikaci nerezekovatelného/metastatického uveálního melanomu na Slovensku; Kolektiv autorů Value Outcomes, Březen 2023, Praha. dostupné 07/2023 z odkazu: <https://valueoutcomes.cz/home-cz/publikace/ostatni-publikace/#ostatni>
- [19] KIMMTRAK; dostupné 07/2023 z odkazu: <https://www.kimmtrak.com/>
- [20] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Kimmtrak; dostupné 07/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_sk.pdf
- [21] EMA; Orphan designation for the treatment of uveal melanoma; dostupné 07/2023 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2397>
- [22] ŠÚKL; SPC lieku Dakarbazín medac; dostupné 07/2023 z odkazu: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00763943.pdf>
- [23] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie z 03.08.2023; dostupné 09/2023 z odkazu: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [24] Dôvera; Predchádzajúci súhlas; dostupné 09/2023 z odkazu: <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>
- [25] Union; Úhrada registrovaných nekategorizovaných liekov z 01.8.2023; dostupné 09/2023 z odkazu: <https://www.union.sk/uhrada-registrovanych-nekategorizovanych-liekov/>
- [26] NICE [GID-TA10428]; Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]; dostupné 07/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10428>
- [27] klinická štúdia IMCgp100-202; dostupné 07/2023 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03070392>
- [28] Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1196-1206. doi:10.1056/NEJMoa2103485
- [29] CADTH; Reimbursement Review Tebentafusp (Kimmtrak) April 2023; dostupné 07/2023 z odkazu: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0290-Kimmtrak.pdf>

- [30] EMA Assessment Report – Kimmtrak; 24. February 2022; dostupné 07/2023 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [31] Clinical Study Protocol IMCgp100-202; Immunocore, Ltd.
- [32] NICE; Committee papers - Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]
- [33] Cao Y, Qin S, Luo S, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for patients with esophageal squamous cell carcinoma enrolled in the randomized KEYNOTE-181 trial in Asia. ESMO Open. 2022;7(1):100341. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100341.
- [34] de Castro G Jr, Kudaba I, Wu YL, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score \geq 1% in the KEYNOTE-042 Study. J Clin Oncol. 2023;41(11):1986-1991. doi:10.1200/JCO.21.02885.
- [35] NICE; Appraisal consultation document - Tebentafusp for treating advanced uveal melanoma; June 2022
- [36] Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data. 2011. Dostupné 12/2023 z odkazu: <http://www.nicedsu.org.uk>
- [37] NICE; Committee papers – Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma [ID845]; dostupné 09/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384/documents/committee-papers>
- [38] NICE; Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma Technology appraisal guidance [TA319]; Evaluation Report; Evidence Review Group's Final Report Ipilimumab for previously untreated unresectable malignant melanoma; dostupné 10/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta319/history>
- [39] NIHO; Bačik A., Tomek F., Lucia G., Palenčár M., Kozák, D.; Liečivo Tecentriq (Atezolizumab) na liečbu prvej línie dospelým pacientom s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 \geq 50 % TC alebo \geq 10 % nádor infiltrujúcich imunitných buniek (tumor-infiltrating immune cells, IC) a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitívou ALK. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26/B; 2023; Bratislava: NIHO.
- [40] NIHO; Tomek F., Grajcarova L., Palencar M., Kozak D., Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc po predchádzajúcej chemoterapii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26/C; 2023; Bratislava: NIHO.
- [41] NIHO; Bačik A., Kozák D., Palenčár M.; Liečivo Tecentriq (Atezolizumab) v kombinácii s bevacizumabom na liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo neresekovačelným hepatocelárnym karcinómom pacientom s pečňovou funkciou v triede A podľa Child-Pugh klasifikácie, ktorí predtým nedostávali systémovú terapiu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26/D; 2022; Bratislava: NIHO.
- [42] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health. 2010;13(5):509-518. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.
- [43] NICE; Committee papers 2 – Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441] dostupné 09/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10428/documents/committee-papers-2>
- [44] NICE; Final Appraisal Document - Tebentafusp for treating advanced uveal melanoma; August 2023; dostupné 09/2023 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10428/documents>
- [45] MZ SR; Zoznam liekov s úradne určenou cenou 1.10.2023 – 31.10.2023 časť A; dostupné 09/2023 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?zuuc-202310-lieky>
- [46] MZ SR; MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.10.2023 – 31.10.2023; Časť I: Abecedný zoznam liekov; dostupné 09/2023 z odkazu: <https://health.gov.sk/Clanok?lieky202310>
- [47] ŠÚKL; SPC lieku Human Albumin 200 g/l BAXALTA; dostupné 09/2023 z odkazu: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=62471
- [48] ŠÚKL; SPC lieku Paclitaxel Kabi; dostupné 09/2023 z odkazu: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00748683.pdf>
- [49] NCZI; ÚČET POISTENCA – HUMÁNNE LIEKY HRADENÉ Z VEREJNÉHO ZDRAVOTNÉHO POISTENIA V SR; dostupné 09/2023 z odkazu: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [50] NICE; 2015. TA366 Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366>
- [51] Szalayová A. Základné sadzby pre rok 2023 (platnosť od 1.1.2023); MZ SR, 2022; dostupné 11/2023 z odkazu: https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne_sadzby_2023?id=243
- [52] klinická štúdia KEYNOTE-006; dostupné 11/2023 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01866319>
- [53] klinická štúdia CA184-024; dostupné 11/2023 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00324155>
- [54] Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019;20(9):1239-1251. doi:10.1016/S1470-2045(19)30388-2.
- [55] Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. J Clin Oncol. 2015;33(10):1191-1196. doi:10.1200/JCO.2014.56.6018.
- [56] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011;364(26):2517-2526. doi:10.1056/NEJMoa1104621.
- [57] Glezgová J. Uveální melanom. Onkologie. 2017;11(1):34–7.

-
- [58] NCZI, Národný onkologický register Slovenskej republiky, stav spracovania k 06/2023. <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia>.
- [59] Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, Marr B, Francis JH, Nathan PD. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jan;101(1):38–44.
- [60] Khoja L, Atenafu EG, Suciu S, Leyvraz S, Sato T, Marshall E, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol*. 2019 Aug;30(8):1370–80.
- [61] Orphanet. Uveal melanoma. Available at https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10453 as of Septemeber 26, 2022.
- [62] Gonzalez-Galarza FF, McCabe A, Santos EJM dos, Jones J, Takeshita L, Ortega-Rivera ND, et al. Allele frequency net database (AFND) 2020 update: gold-standard data classification, open access genotype data and new query tools. *Nucleic Acids Res*. 2020 Jan 8;48(D1):D783–8.
- [63] klinická štúdia SUAVE; dostupné 08/2023 z odkazu: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01551459>
- [64] Sacco JJ, Nathan PD, Danson S, et. al. Sunitinib versus dacarbazine as first-line treatment in patients with metastatic uveal melanoma. Meeting Abstract, 2013 ASCO Annual Meeting I; 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.9031 *Journal of Clinical Oncology* 31, no. 15_suppl (May 20, 2013) 9031-9031; dostupné 08/2023 z odkazu: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.9031

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od klinického odborníka, ktorý by podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Liečivo tebentafusp (Kimmtrak) na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým **uveálnym melanómom**

Požadovaná indikácia: Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov pozitívnych na ľudský leukocytový antigén (HLA)-A*02:01 s neresekovateľným alebo metastatickým uveálnym melanómom.

<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 dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikładajte 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	MUDr. Branislav Bystrický
Názov organizácie	Fakultná nemocnica Trenčín Slovenská onkologická spoločnosť
Pracovná pozícia	Primár a prednosta oddelenia Podpredseda SOS
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 (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	[REDACTED]
Zdravotný problém a opis liečiva	

<p>B0002</p> <p>1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?</p> <p>2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?</p> <p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?</p>	<p>1. OS a PFS</p> <p>2. HR <0.70-0.75</p> <p>3. áno</p>
<p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.</p>	<p>1. Do 5</p> <p>2. HLA-A*02:01 pozit</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?</p>	<p>žiadne</p>
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>2.1 Aké % pacientov sa lieči pembrolizumabom? Je bežne hradený na výnimky pre liečbu neresekovateľného alebo metastatického uveálneho melanómu?</p> <p>3. Existujú národné ŠDTP?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (ďalšie línie)?</p>	<p>1. Cestou oftalmológa alebo cez nález mts ochorenia INT/GAE/všeobecným lekárom</p> <p>2. Žiadne, v štúdií výber IO alebo DTIC</p> <p>2.1 nie je bežne hradený, ale žiadame, ako jediná možná liečba, % neviem</p> <p>3. Nie, ideme podľa ESMO, NCCN, EADO</p> <p>4. Nič, možno paklitaxel, DTIC</p>
<p>B0004</p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Onkológ, ambulantne, prvé dávky bude treba odsledovať počas hospitalizácie</p>
Etické a organizačné aspekty	
<p>H0201</p> <p>Existujú skupiny pacientov, ktoré v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Všetky – nie je kategorizovaný</p>
<p>F0007</p> <p>Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?</p>	<p>Liek ma ESMO MCBS 4 - Štandard</p>
<p>G0009</p>	<p>ONK</p>

Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • nie
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • Štandardná liečba selektovaných pacientov s orfan Dg. Uveálneho melanómu, HLA-A*02:01 pozit • ESMO MCBS 4 - vysoká známka • Nutnosť hospitalizácie po podaní prvých 3 dávok 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

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 tebentafusp v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z., 1 výzvy na doplnenie podľa § 75 ods. 8 zákona 363/2011 Z. z. a 2 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Žiadosť o súčinnosť č. 1 (komunikácia e-mailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 13.07.2023	Odpoveď držiteľa registrácie Dátum odpovede: 14.07.2023	Vyhodnotenie odpovede držiteľa registrácie
Predložiť dokument expertného dotazovania vo FER referencovaného pod číslom 3, nakoľko nebol na odkazovanej stránke v čase overovania citácie dostupný.	DR zabezpečil sprístupnenie požadovaného dokumentu.	Odpoveď akceptujeme .

Výzva na doplnenie podľa § 75 ods. 8 zákona 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 27.07.2023	Odpoveď držiteľa registrácie Dátum odpovede: 02.08.2023	Vyhodnotenie odpovede držiteľa registrácie
Doplniť model dopadu na rozpočet.	DR požadované doplnil.	Odpoveď neakceptujeme . DR doplnil model dopadu na rozpočet, ktorý však pre potreby hodnotenia nie je dostatočný. NIHO vytvorilo vlastný model dopadu na rozpočet.

Výzva na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z.

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 22.08.2023	Odpoveď držiteľa registrácie Dátum odpovede: 21.09.2023	Vyhodnotenie odpovede držiteľa registrácie
Predloženie detailných výsledkov v ukazovateľoch OS, PFS a TTD z klinickej štúdie IMCgp100-202 s najnovším data cut-offom (novšie dáta boli poskytnuté v procese hodnotenia liečiva v Anglicku pre NICE aj v Českej republike pre SÚKL).	DR poskytol požadované výsledky. Vzhľadom na to, že výsledky ešte neboli publikované, pristupovali sme k nim v režime obchodného tajomstva.	Odpoveď akceptujeme . Informovali sme DR, že použité výsledky vo verejnom dokumente začerníme, pričom v neverejnej časti (ktorá je k dispozícii pre členov kategorizačnej komisie) budú všetky dáta nezačiernené.
Zahrnutie najnovších výsledkov do modelu nákladovej efektívnosti. Doplnenie KM dát a AIC a BIC kritérií pre jednotlivé parametrizácie pre OS, PFS a TTD do modelu.	DR poskytol farmako-ekonomický model s aktualizovaným OS a TTD. PFS v modeli aktualizované nebolo, pretože DR ukázal, že výsledky sú oproti predošlej analýze takmer nezmenené (Tabuľka 6). Rovnako DR do modelu doplnil KM dáta pre všetky spomínané ukazovatele.	Odpoveď akceptujeme .

Žiadosť o súčinnosť č. 2 (komunikácia e-mailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 10.10.2023	Odpoveď držiteľa registrácie Dátum odpovede: 13.10.2023	Vyhodnotenie odpovede držiteľa registrácie
Predložiť výsledky klinickej štúdie IMCgp100-202 – dodať pomer rizík s 95 % konfidenčným intervalom pre PFS so zberom dát z 08/2021 a pre OS so zberom dát v 04/2022.	DR požadované doplnil.	Odpoveď akceptujeme .