

Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou ako neoadjuvantná liečba s následným pokračovaním vo forme adjuvantnej liečby u dospelých s trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka.

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:

28018

ATC skupina:

L01FF02(L01XC18)

ŠÚKL kód:

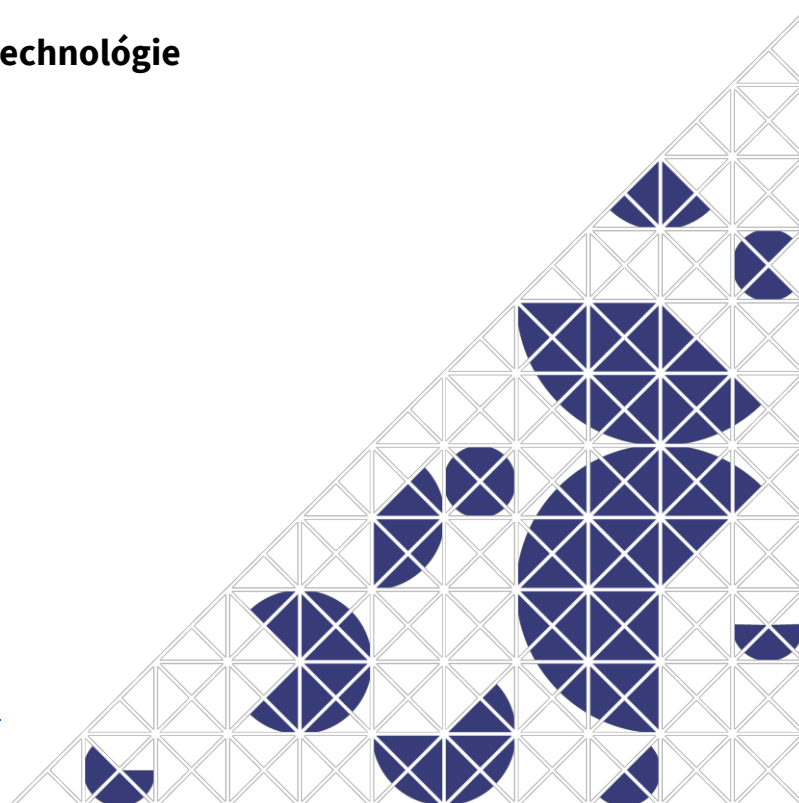
0975C

Publikované dňa:

22.09.2023

Link:

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



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

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

Zodpovedný za obsah:

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

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

Hodnotenie číslo: 39/2023

Obsah

Záver odborného hodnotenia	8
Časový prehľad priebehu hodnotenia	12
1. Predmet hodnotenia	13
1.1. Výskumné otázky	13
1.2. Inklúzne kritéria	13
2. Metóda	16
2.1. Výskumné podotázky.....	16
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	16
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	17
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	17
3. Úvod	19
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	19
3.2. Opis a vlastnosti technológie	24
4. Hodnotenie klinického prínosu	31
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	31
4.2. Klinická účinnosť.....	33
4.3. Bezpečnosť.....	43
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	45
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	51
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	51
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	52
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	78
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	83
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	85
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	85
6.2. Základný scenár predložený DR	85
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	90
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	93
7.1. Etická analýza	93
7.2. Organizačné aspekt	94
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	94
7.4. Právne aspekty.....	95
8. Zdroje	97
9. Apendix	101
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez informácie o konflikte záujmov.....	101
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	101
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	104

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	112
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	113
9.6. Validita klinických štúdií	116

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria	13
Tabuľka 2: Zastúpenie liečebných režimov v prvej línii liečby TNBC na Slovensku podľa prieskumu DR	28
Tabuľka 3: Komprátory použité v neoadjuvantnej liečbe	28
Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií	34
Tabuľka 5: Prehľad klinických štúdií zahrnutých v základnom scenári NMA	36
Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-522 v ukazovateli mortalita	38
Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-522 v ukazovateľoch EFS a pCR	40
Tabuľka 8: Porovnanie zmien v hodnotách kvality života v liečebných ramenách zo štúdie KEYNOTE-522	41
Tabuľka 9: Vstupy pre exploratívny scenár s adjuvantným KAPE podľa DR	53
Tabuľka 10: Scenáre porovnania PEM+KPT+PACF PEM a KPT+PACF KAPE podľa arbitrárnych nastavení prínosu KPT+PACF KAPE voči KPT+PACF PBO	54
Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli EFS	61
Tabuľka 12: Parametre zvolené pre extrapoláciu údajov EFS	64
Tabuľka 13: Pravdepodobnosti prvej udalosti v jednotlivých liečebných ramenách	64
Tabuľka 14: Pravdepodobnosť prechodu zo stavu LR do stavu DM alebo D pre všetky liečebné ramená	64
Tabuľka 15: Pravdepodobnosť prechodu DM→D pre jednotlivé intervencie	65
Tabuľka 16: Prehľad kvality života podľa stavu vo farmako-ekonomickom modeli	70
Tabuľka 17: Údaje o liečbe 1L metastatického ochorenia	74
Tabuľka 18: Celkové náklady na operáciu a rádioterapiu v jednotlivých terapeutických ramenách	76
Tabuľka 19: Podiely chirurgických zákrokov a nákladov s nimi spojených	76
Tabuľka 20: Náklady na manažment nežiaducich udalostí	77
Tabuľka 21: Náklady v jednotlivých modelovaných zdravotných stavoch podľa druhu zdravotnej starostlivosti	77
Tabuľka 22: Výsledky základného scenára predloženého DR	79
Tabuľka 23: Úpravy vykonané NIHO a ich dopad na ICUR	80
Tabuľka 24: Výsledky nákladovej efektívnosti po úpravách NIHO	82
Tabuľka 25: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	83
Tabuľka 26: Výpočet podielu pacientov na neoadjuvantnej liečbe podľa DR	86
Tabuľka 27: Výpočet počtu nových pacientov v roku 2023 podľa DR	86
Tabuľka 28: Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa DR	87
Tabuľka 29: Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO	88
Tabuľka 30: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	89
Tabuľka 31: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	89
Tabuľka 32: Upravený dopad na rozpočet podľa DR po výzve č.3, rozpočítané na roky	90
Tabuľka 33: Upravený dopad na rozpočet podľa DR po výzve č.3, rozpočítané na obdobia	90
Tabuľka 34: Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO	91
Tabuľka 35: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	92
Tabuľka 36: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	92
Tabuľka 37: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu NMA, ktorá bola predložená DR	116

Obrázky

Obrázok 1: Algoritmus liečby skorého štádia rakoviny prsníka podľa ESMO	22
Obrázok 2: Dizajn štúdie KEYNOTE-522	35
Obrázok 3: Prehľad štúdií zahrnutých v NMA v plnej sieti	36
Obrázok 4: KM krivky parametra OS zo štúdie KEYNOTE-522	38

Obrázok 5: KM krivky parametra EFS zo štúdie KEYNOTE-522.....	39
Obrázok 6: Vplyv pCR na parameter EFS zo štúdie KEYNOTE-522 (výsledky z IA3)	40
Obrázok 7: KM dáta pre parameter DFS a OS zo štúdie CREATE-X.....	42
Obrázok 8: Nežiaduce udalosti v klinickej štúdii KEYNOTE-522.....	44
Obrázok 9: Pravdepodobnosť prechodu zo stavu EF do smrti v základnom scenári od DR (vľavo) a po úprave NIHO (vpravo).....	55
Obrázok 10: Schéma farmako–ekonomického modelu	56
Obrázok 11: Extrapolácia KM krivky EFS: PEM + KPT + PACF PEM (KEYNOTE-522) (horizont 51 rokov)	59
Obrázok 12: Extrapolácia KM krivky EFS: KPT+PACF PBO (KEYNOTE-522) (horizont 51 rokov)	60
Obrázok 13: EFS krivky hodnotených intervencií v základnom scenári od DR*: PEM+KPT+PACF PEM extrapolovaná funkciou generalizovaná gamma a KPT+PACF PBO funkciou log-normal (časový horizont 0-50 rokov).....	60
Obrázok 14: Externá validácia modelovanej EFS krivky pre komparátor KPT+PACF PBO podľa DR (časový horizont 0-20 rokov)	61
Obrázok 15: EFS krivky hodnotených intervencií po úprave NIHO*: intervencia PEM+KPT+PACF PEM a KPT+PACF PBO extrapolované funkciou log-normal (časový horizont 0-50 rokov).....	63
Obrázok 16: Externá validácia modelovanej OS krivky pre komparátor KPT+PACF PBO podľa DR (časový horizont 0-20 rokov)	66
Obrázok 17: OS krivky hodnotených intervencií v časovom horizonte 0-50 rokov	67
Obrázok 18: Celkové prežívanie pacientov zo štúdie BrighTNess pri mediáne sledovania $\geq 4,5$ roka	67
Obrázok 19: Pravdepodobnosť rekurencie u pacientok s BC vs. TNBC	69
Obrázok 20: Čas do ukončenia neoadjuvantnej liečby zo štúdie KEYNOTE-522	71
Obrázok 21: Čas do ukončenia neoadjuvantnej liečby a operácie zo štúdie KEYNOTE-522	72
Obrázok 22: Čas do ukončenia liečby (neoadjuvantia + operácia + adjuvantia) zo štúdie KEYNOTE-522.....	72
Obrázok 23: Vypočítaný čas do ukončenia adjuvantnej liečby zo štúdie KEYNOTE-522.....	73
Obrázok 24: Podiel pacientov na liečbe PEM podľa údajov z FEM v nastavení NIHO	88
Obrázok 25: Aktualizovaný podiel pacientov na liečbe PEM podľa údajov z FEM v nastavení DR a NIHO po výzve č.3	91

Použité skratky

AEOSI	Adverse event of special interest - nežiaduca udalosť osobitného záujmu
AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
ALK	Anaplastic lymphoma kinase - Anaplastická lymfómová kináza
ANTRA	Antracyklín
AOPP	Asociácia na ochranu práv pacientov SR
ASCO	American Society of Clinical Oncology –Americká spoločnosť klinickej onkológie
ASCT	Autologous stem cell transplantation - Autológna transplantácia kmeňových buniek
AUC	Area under the curve – plocha pod krivkou
BC	Breast cancer - Karcinóm prsníka
BIA	Budget impact analysis - Model dopadu na rozpočet
BIC	Bayesian information criterion - Bayesianke informačné kritérium
BMI	Body mass index – Index telesnej hmotnosti
BRCA-1	Breast cancer gene 1 – Gén karcinómu prs 1 (tumor supresorové gény)
BRCA-2	Breast cancer gene 2 – Gén karcinómu prs 2 (tumor supresorové gény)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CFA	Cyklofosfamid
cHL	Classic Hodgkin lymphoma - Klasický Hodgkinov lymfóm
CI	Confidence interval – Interval spoľahlivosti
CRC	Colorectal cancer – Kolorektálny karcinóm
CrI	Credible interval – Inverval dôveryhodnosti
CSP	Combined positive score - Kombinované pozitívne skóre
ČOS	Česká onkologická spoločnosť
D	Death - Úmrtie

DFS	Disease-free survival – Prežívanie bez ochorenia
DIC	Deviation information criterion- Informačné kritérium odchýlky
DM	Distant metastases – Vzdialené metastázy
dMMR	Mismatch repair deficient – Deficit opravy chybné spárovaných báz
DNA	Deoxyribonucleic acid - Deoxyribonukleová kyselina
DOX	Doxurubicín
DR	Držiteľ registrácie
DRG	Diagnostic-related groups - Skupiny s podobnou diagnózou
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina
eDMC	External data monitoring committee - Externý výbor pre monitorovanie dát
EF	Event-free – bez udalosti
EFS	Prežívanie bez udalosti
EGFR	Epidermal growth factor - Receptor epidermálneho rastového faktora
EKG	Elektrokardiografia
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
EORTC QLQ-BR23	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast cancer - dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s karcinómom prsníka
EORTC-QLQ-C30	Dotazník European Organization for Research and Treatment of Cancer – Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny
EPI	Epirubicín
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
ER	Estrogénový receptor
ERG	Evidence review group – Skupina skúmajúca dôkazy
ESMO	European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
FE	Farmako-ekonomický
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
GFR	Glomerular filtration rate - Rýchlosť glomerulárnej filtrácie
HAS	La Haute Autorité de santé - Vysoký úrad pre zdravie (francúzska HTA agentúra)
HER-2	Human epidermal growth factor receptor 2 – Receptor 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor
HIV	Human Immunodeficiency Virus - Vírus ľudskej imunodeficiencie
HNSCC	Head and neck squamous cell carcinoma - Karcinóm hlavy a krku zo skvamózných buniek
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-related quality of life - Kvalita života v súvislosti so zdravím
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotníckej technológie
ChT	Chemoterapia
i.v.	Intravenózna forma
IA	Interim analysis – Priebežná analýza
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IO	Indikačné obmedzenie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Inštitút pre kvalitu a efektivitu v zdravotníctve
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research - Medzinárodná spoločnosť pre farmakoekonomiku a klinické výstupy
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
KAPE	Kapcitabín
KM	Kaplan-Meier
KPS	Karnofsky performance status - Karnofského výkonnostný stav
KPT	Karboplatina
LPR	Liga proti rakovine
LR	Lokoregionálna rekurencia
LY	Life years – roky života
MEA	Managed entry agreement – Dohoda o podmienkach vstupu do úhradového systému
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

MSI-H	Microsatellite instability-high - Vysoká mikrosatelitová nestabilita
mTNBC	Metastatic triple-negative breast cancer – Metastatický trojnásobne negatívny karcinóm prsníka
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
N/A	No answer – Bez odpovede
NCCN	National Comprehensive Cancer Network - Národná komplexná sieť proti rakovine
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	Network meta-analysis – Sieťová meta-analýza
NOR	Národný onkologický register
NSCLC	Non-small cell lung carcinoma - Nemalobunkový karcinóm pľúc
OČR	Ošetrovné člena rodiny
ONK	Onkológ
OR	Odds ratio – Pomer šancí
OS	Overall survival - Celkové prežívanie
OZ	Občianske združenie
PACF	Paklitaxel + Antracyklín + Cyklofosamid
PAK	Paklitaxel
PARPi	Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors - Inhibítory poly(ADP-ribózy) polymerázy
PBO	Placebo
pCR	Pathological complete response – Kompletná patologická odpoveď
PD-1	Programmed cell death protein 1 - Receptor programovanej bunkovej smrti-1
PD-L1	Programmed death-ligand 1 – Ligand receptoru programovanej bunkovej smrti-1
PD-L2	Programmed death-ligand 2 – Ligand receptoru programovanej bunkovej smrti-2
PEM	Pembrolizumab
PET-CT	Positron emission tomography (PET) - computed tomography (CT) Pozitronová emisná tomografia - výpočtová tomografia
PgR	Progesterónový receptor
PICO	Population - Intervention - Comparator – Outcome; Populácia – Intervencia – Komparátor - Výsledok
PN	Práce neschopnosť
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
RCC	Renal cell carcinoma - Karcinóm z renálnych buniek
RCT	Randomized controlled trial - Randomizovaná kontrolovaná štúdia
SABCS	San Antonio Breast Cancer Symposium - Sympóziu o rakovine prsníka v San Antoniu
SPC	Summary of Product Characteristic - Súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠDTP	Štandardné postupy
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TNBC	Triple-negative breast cancer – Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka
TNM	Primary tumour, nodal, distant metastasis – Primárny tumor, nodálny, vzdialené metastázy (klasifikácia malígnych nádorov)
ToT	Time on treatment - Čas na liečbe
vs.	verzus
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WOS	Web of science – web vedy (databáza vedeckých článkov)
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

- Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Keytruda (liečivo pembrolizumab)** o indikáciu v kombinácii s chemoterapiou ako neoadjuvantná liečba a následne s pokračovaním vo forme monoterapie ako adjuvantná liečba dospelým pacientom s lokálne pokročilým trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka (z angl. Triple-negative breast cancer, TNBC), **pokiaľ držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady a pokiaľ nebude v podmienkach zmluvy s DR o podmienkach úhrady lieku podľa §7a zákona 363/2011 Z.z. dostatočne adresovaná extrémna neistota**, že kritériá nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z. nebudú splnené.

Zľava potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti sa nachádza v rozmedzí ■■■% - ■■■%. **Odporúčame požadovať zľavu aspoň vo výške ■■■%** (úhrada maximálne ■■■ eur za balenie lieku Keytruda). Poskytnutie zľavy v rozmedzí ■■■% - ■■■% by znamenalo úhradu vo výške ■■■ € až ■■■€ za balenie oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 878 € lieku Keytruda v predmetnej indikácii. Pri zlave ■■■% je veľmi pravdepodobné, že kritériá nákladovej efektívnosti nie sú splnené. Zľava ■■■% vychádza zo stredového scenára analýzy nákladovej efektívnosti, aj tento scenár je však spojený s extrémne vysokou neistotou, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú splnené.

Zároveň nie je možné vylúčiť, že liek Keytruda má horšiu klinickú účinnosť ako jeden z komparátorov používaný v klinickej praxi. To by znamenalo nemožnosť vyhovieť žiadosti o rozšírenie IO aj pri nulovej úhrade za liek Keytruda. Túto možnosť však považujeme za málo pravdepodobnú.

- Odporúčame prehodnotiť klinický prínos a nákladovú efektívnosť do troch rokov od rozšírenia indikačného obmedzenia v Zozname kategorizovaných liekov.**
- Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:**
„Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0-1.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka (TNBC) patrí medzi agresívne typy nádorového ochorenia prsníka, ktorý postihuje častejšie pacientky v mladšom veku. S progresiou ochorenia klesá miera vitality pacientok a často sú odkázané na pomoc rodinných príslušníkov pri každodenných aktivitách, najmä počas aktívnej liečby. Ochorenie tiež negatívne vplyva na psychický stav pacientok a často okrem liečby ochorenia potrebujú vyhľadať aj pomoc psychológa. Zefektívnenie liečby TNBC patrí podľa slovenských odborníkov medzi doposiaľ nenaplnené terapeutické potreby.
- Hodnotený liečebný režim:
 - PEM+KPT+PACF|PEM = Neoadjuvantná fáza:** pembrolizumab + karboplatina + paklitaxel + antracyklín → Adjuvantná fáza: pembrolizumab
- Komparátormi sú režimy:
 - KPT+PACF|PBO = Neoadjuvantná fáza:** karboplatina + paklitaxel + antracyklín + cyklofosamid → Adjuvantná fáza: placebo
 - PACF|PBO = Neoadjuvantná fáza:** paklitaxel + antracyklín + cyklofosamid → Adjuvantná fáza: placebo
 - KPT+PACF|KAPE = Neoadjuvantná fáza:** karboplatina + paklitaxel + antracyklín + cyklofosamid → Adjuvantná fáza: kapecitabín
 - PACF|KAPE = Neoadjuvantná fáza:** karboplatina + paklitaxel + antracyklín + cyklofosamid → Adjuvantná fáza: kapecitabín

Klinický dôkaz a jeho limitácie:

- **Hodnotený režim PEM+KPT+PACF|PEM dosiahol v porovnaní s režimom KPT+PACF|PBO v randomizovanej kontrolovanej štúdii (z angl. randomized controlled trial, RCT) KEYNOTE-522 prínos v ukazovateľoch morbidita a nepreukázal prínos v ukazovateli mortalita. Pridanie PEM k platinovému chemoterapeutickému režimu viedlo k zvýšenej miere toxicity, nevedlo však k zmene kvality života.**
 - Pridanie PEM **preukázalo štatisticky signifikantné zlepšenie v ukazovateli prežívania bez udalosti (z angl. event-free survival, EFS)** pri mediáne sledovania 39,1 mesiaca s pomerom rizík (z angl. hazard ratio, HR) 0,63 (0,48 – 0,82; $p < 0,001$). Miera EFS bola po 3-ročnom sledovaní v ramene PEM+KPT+PACF|PEM 84,1% (79,5 – 87,7 %) a v ramene KPT+PACF|PBO 76,8% (72,2 – 80,7 %). Výsledky sú však nezrelé, keďže medián EFS nebol dosiahnutý ani v jednom z liečebných ramien. Miera **kompletnej patologickej odpovede** (z angl. pathological complete response, pCR) bola v ramene PEM+KPT+PACF|PEM o 7,5 percentuálneho bodu (1,6 – 13,4 %) väčšia v porovnaní s KPT+PACF|PBO.
 - Pridanie PEM **nepreukázalo štatisticky signifikantné zlepšenie v celkovom prežívaní (z angl. overall survival, OS) pacientok.** Pri mediáne sledovania 39,1 mesiaca bola hodnota HR= 0,72 (95 % CI, 0,51 – 1,02). Miera OS po 3-ročnom sledovaní bola v ramene PEM+KPT+PACF|PEM 89,2% a v ramene KPT+PACF|PBO 84,1%. Údaje o OS sú značne nezrelé. Podľa DR nebol štatisticky významný rozdiel v parametri OS dosiahnutý ani v rámci nasledujúcich priebežných analýz, avšak samotné výsledky nedodal.
 - **Kvalita života** pri liečbe s PEM je porovnateľná s liečbou komparátorom bez dosiahnutia štatistickej signifikancie.
 - U pacientok, ktorým bol podávaný terapeutický režim s PEM, bola zistená **vyššia miera ťažkých nežiaducich udalostí** (43,6 % vs 28,5 %) a vyššia miera prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí (29,9 % vs. 15,4 %) v porovnaní s ramenom KPT+PACF|PBO.
 - **Kvalitu dôkazu výrazne znižuje dizajn štúdie, keďže umožňuje reportovanie výlučne kombinovaných výsledkov neoadjuvantnej a adjuvantnej fázy.** Na základe tejto skutočnosti nemožno overiť klinický prínos PEM separátne v neoadjuvantnej a adjuvantnej fáze liečby. Pre zhodnotenie účinnosti PEM v jednotlivých fázach liečby by bolo nutné uskutočniť ďalšiu štúdiu, čo priznáva aj autorský kolektív štúdie.
- Na základe predloženej sieťovej meta-analýzy (z angl. network meta-analysis, NMA) liečba **PEM+KPT+PACF|PEM** **štatisticky** **rozdiel v porovnaní s komparátorom PACF|PBO** (teda bez KPT v neoadjuvantnej fáze) **v parametroch OS s HR =** **a EFS s HR =**.
- **Porovnanie liečby PEM+KPT+PACF|PEM s komparátorom PACF|KAPE nie je dostupné. Výsledky RCT CREATE-X a NMA naznačujú existujúci prínos režimu s PEM voči PACF|KAPE. Predpokladáme, že tento prínos je nižší než prínos režimu s PEM voči PACF|PBO.**
 - Účinnosť pridania KAPE do adjuvantnej liečby bola pozorovaná v RCT CREATE-X, avšak len v porovnaní PACF|KAPE s PACF|PBO. Pridanie KAPE do adjuvantnej fázy liečby po neplatinovej liečbe v neoadjuvantnej fáze preukázalo štatisticky významný prínos v ukazovateli EFS (HR = 0,58; 95% CI: 0,39-0,87). Režim s PACF|KAPE je teda účinnejší než režim s PACF|PBO, z čoho možno usúdiť, že potenciálny prínos režimu s PEM voči PACF|KAPE je nižší než prínos režimu s PEM voči PACF|PBO.
 - Jednoduché porovnanie pomerov rizík pre parameter EFS (teda HR=0,58 v prípade PACF|KAPE vs PACF|PBO podľa CREATE-X a HR= **PEM+KPT+PACF|PEM vs PACF|PBO podľa NMA**), naznačuje vyššiu účinnosť režimu s PEM voči režimu PACF|KAPE. Tento výsledok je spojený s vysokou mierou neistoty.
- **Klinický dôkaz o účinnosti pridania KAPE do adjuvantnej fázy režimu KPT+PACF|PBO nie je dostupný. Predpokladáme, že prínos režimu s PEM voči KPT+PACF|KAPE bude nižší než prínos režimu s PEM voči KPT+PACF|PBO. Nie je možné vylúčiť, že režim s PEM nemá klinický prínos voči KPT+PACF|KAPE, a teda predmetné rozšírenie IO by malo byť v súlade s podmienkami kategorizácie v zamietnuté. Porovnanie s týmto režimom je zdrojom extrémne vysokej miery neistoty.**
 - Predpokladáme, že pridanie KAPE v adjuvantnej fáze po platinovom režime v neoadjuvantnej fáze zvýši účinok tejto liečby v porovnaní s režimom bez liečby v adjuvantnej fáze (teda KPT+PACF|KAPE

- bude účinnejší než KPT+PACF|PBO, EFS HR<1). Z toho vyplýva, že prínos režimu s PEM voči KPT+PACF|KAPE bude nižší než prínos režimu s PEM voči KPT+PACF|PBO.
- DR navrhol plné prenesenie výsledkov z CREATE-X (teda EFS HR=0,58) z neplatínového režimu (PACF|KAPE vs PACF|PBO) na platínový režim (KPT+PACF|KAPE vs KPT+PACF|PBO). Tento scenár považujeme za nepravdepodobný. Predpokladáme, že pridanie KAPE do adjuvantnej fázy po „silnejšom“ platínovom režime bude mať menší pridaný benefit, než jeho pridanie po „slabšom“ neplatínovom režime v neoadjuvancii (KPT + PACF|PBO je „silnejší“ než PACF|PBO na základe NMA). Postup podľa DR by výrazne nadhodnotil účinnosť platínového režimu s KAPE a tým výrazne podhodnotil prínos režimu s PEM voči KPT+PACF|KAPE.
 - Na základe vyššie uvedeného predpokladáme, že účinnosť KPT+PACF|KAPE vs KPT+PACF|PBO sa v rámci EFS HR nachádza v medzi 0,58 až 1. V ekonomickej analýze sme zohľadnili aj exploratívny stredový scenár s HR=0,79, čo by viedlo k tomu, že režim s PEM má (bližšie nešpecifikovaný) klinický prínos voči KPT+PACF|KAPE.
 - Aj v rámci rozmedzia HR medzi 0,58 až 1 však existujú scenáre, kedy režim PEM+KPT+PACF|PEM neprináša klinický prínos voči KPT+PACF|KAPE. Tieto scenáre nie je možné na základe dostupných dát vylúčiť.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie:

- **V nastavení NIHO liečivo PEM pri požadovanej výške úhrady 2 877,62 € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, pre ktoré model nezodpovedal klinickej praxi na Slovensku. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili s cieľom dosiahnuť vyššiu klinickú hodnovernosť.
- **Podľa NIHO nastavenia dosahuje PEM+KPT+PACF|PEM ICUR vo výške:**
 - 79 806 € / QALY v porovnaní s KPT+PACF|PBO
 - 26 285 € / QALY v porovnaní s PACF|PBO
 - 64 835 € / QALY v porovnaní s PACF|KAPE
 - 191 063 € / QALY v porovnaní s KPT+PACF|KAPE (exploratívny scenár, pri stredovej hodnote HR, viac nižšie)
 - Prahová hodnota ICUR je 54,3-tisíc € / QALY.

Pre chýbajúci dôkaz o účinnosti komparátora KPT+PACF|KAPE nebolo možné jednoznačne určiť výsledok jeho porovnania s režimom s PEM. Na základe vyššie diskutovaných predpokladov NIHO o účinnosti KPT+PACF|KAPE vykonal analýzu scenárov. Pri porovnaní s týmto komparátorom by bola potrebná výrazná zľava v rozpätí ■■■% - ■■■% (viď časť 5.2.Tabuľka 9). Účinnosť KPT+PACF|KAPE sa modeluje naviazaním EFS HR pre KPT+ PACF|KAPE na krivku KPT+PACF|PBO. Následne sa nová krivka porovná s režimom s PEM. V scenároch naviazania EFS HR na krivku KPT+PACF|PBO boli použité tri HR v rozsahu 0,58 až 1 podľa vyššie diskutovaných predpokladov o účinnosti KPT+PACF|KAPE:

- **Pre nedostatok iného relevantného klinického dôkazu sme aplikovali stredový scenár,** teda hodnotu HR=0,79. Výsledný ICUR by predstavoval 191 063 €/QALY. To by znamenalo, že **na dosiahnutie nákladovej efektívnosti by bola potrebná zľava ■■■ %**, čo predstavuje maximálnu úhradu za balenie lieku Keytruda vo výške ■■■ €.
 - Pri použití hodnoty HR=0,58 podľa návrhu DR by PEM preukázal nižšiu účinnosť v QALY než daný komparátor. V súlade s podmienkami kategorizácie by bolo predmetné rozšírenie IO zamietnuté. Tento scenár považujeme za výrazne konzervatívny.
 - Nastavenie hodnoty HR=1 by predpokladalo rovnaký prínos, a teda výsledok, ako pri porovnaní s KPT+PACF|PBO (ICUR vyššie). Aby v tomto prípade režim s PEM nákladovo efektívny, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ %. Tento scenár považujeme tiež za veľmi nepravdepodobný, keďže predpokladáme, že pridanie KAPE do adjuvantnej liečby zvyšuje celkový prínos liečby nielen v prípade neplatínového, ale aj v prípade platínového režimu v neoadjuvancii.
- **Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za extrémnu.** To znamená, že vnímame extrémne vysoké riziko, že ani pri stredovom scenári NIHO nákladovo efektívnej úhrady (■■■

€) nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z, odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu. Neistota vyplýva najmä z nasledujúcich dôvodov:

- **Nejasná účinnosť komparátora KPT + PACF | KAPE v danej indikácii.**
- **Dlhodobý prínos v EFS aj OS predmetného liečiva je generovaný takmer výlučne na základe extrapolácie nezrelých údajov parametra EFS za časový horizont štúdie.**
- **Nepredloženie dát o účinnosti z novších sledovaní o OS**, na základe čoho odporúčame prehodnotiť klinický prínos a nákladovú efektívnosť liečiva do troch rokov od rozšírenia indikačného obmedzenia o predmetnú indikáciu v zozname kategorizovaných liekov. Finálna analýza štúdie KEYNOTE-522 je naplánovaná na 09/2025.
- **Nemožnosť oddeliť modelovanie klinického prínosu a nákladovej efektívnosti PEM v neoadjuvantnej a adjuvantnej fázy liečby.**

Dopad na rozpočet:

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Keytruda v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia o predmetnú indikáciu vo výške █████ € až █████ € v prípade, ak by s DR bola dohodnutá zľava v rozmedzí █████% - █████%. Sumárna úhrada predstavuje aj čistý dopad na rozpočet. Rozmedzie sumárnej úhrady vyplýva z možných scenárov porovnania režimu s PEM s komparátorom KPT+PACF|KAPE v analýze nákladovej efektívnosti. **Pri stredovom scenári, teda potrebnej zľave █████% pre splnenie nákladovej efektívnosti podľa §7a zákona 363/2011 Z.z., predstavuje sumárna úhrada v treťom roku █████ €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z určenia počtu pacientov vo výnimkovom režime a miery penetrácie na trh.**

Prehodnotenie klinického prínosu a doplnenie indikačného obmedzenia:

- **NIHO odporúča prehodnotiť klinický prínos a nákladovú efektívnosť prídavnej liečby PEM do troch rokov, keďže celkový prínos je v súčasnosti založený na výrazne nezrelých dátach parametra EFS.** V analýze nákladovej efektívnosti je v súčasnosti dlhodobý prínos v OS modelovaný takmer výlučne pomocou nezrelých dát o EFS. Toto nastavenie predpokladá, že prínos v EFS sa plne premietne do prínosu v OS, čo však DR nepodložil dôkazmi. Zároveň pridanie PEM k súčasnej liečbe nepreukázalo v štúdií KEYNOTE-522 štatisticky významný prínos v OS, dáta o OS sú tiež nezrelé. V porovnaní s predloženými dátami o OS boli podľa protokolu štúdie vykonané novšie priebežné analýzy (23.3.2022 a 23.3.2023), DR však tieto dáta ani na vyžiadanie nedodal. Finálna analýza je predpokladaná v roku 09/2025.
- **NIHO odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia** o celkový zdravotný stav pacientov, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Keytruda sú v predmetnej indikácii dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-1, nakoľko v štúdií KEYNOTE-522 boli zahrnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-1. V ČR je PS ECOG súčasťou IO v predmetnej indikácii, čo je v súlade so zaužívanou praxou českého SÚKL, kanadská agentúra CADTH odporúčala užívanie u pacientov v dobrom výkonnostnom stave.

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 zaoštvaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	28.02.2023
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	28.02.2023
Zverejnenie projektového protokolu	22.05.2023
Prerušenie konania č. 1	31.05.2023 – 20.06.2023 (30.05.2023 bola zverejnená výzva č. 1, 20.06.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 2	28.06.2023 – 26.07.2023 (27.06.2023 bola zverejnená výzva č. 2, 26.07.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 3	16.08.2023 - 10.09.2023 (16.08.2023 bola zverejnená výzva č. 3, 10.09.2023 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	22.09.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritéria

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 1).

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritéria

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí s lokálne pokročilým trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka alebo trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka v skorom štádiu s vysokým rizikom rekurencie. • MKCH-10¹: C50.- • MeSH²: Breast Neoplasms <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • V kombinácii s chemoterapiou indikovaná ako neoadjuvantná liečba a následne s pokračovaním vo forme monoterapie ako adjuvantná liečba po chirurgickom zákroku dospelým s lokálne pokročilým trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka alebo trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka v skorom štádiu s vysokým rizikom rekurencie. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • V kombinácii s chemoterapiou ako neoadjuvantná liečba a následne s pokračovaním vo forme monoterapie ako adjuvantná liečba po chirurgickom zákroku dospelým s lokálne pokročilým trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka (TNBC) alebo TNBC v skorom štádiu s vysokým rizikom rekurencie. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p><u>Neoadjuvantná liečba</u></p> <p>Podávanie kombinovaného režimu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab + paklitaxel + karboplatina v cykloch 1-4, po ktorých nasleduje • pembrolizumab + doxorubicín/epirubicín + cyklofosamid v cykloch 5-8

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

² [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

Pembrolizumab

- Humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1). Pembrolizumab má po naviazaní sa na receptor PD-1 blokovat' jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2, čím má zosilňovat' T-bunkové odpovede, vrátane protinádorových odpovedí.
- Odporúčaná dávka je buď 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút.

Paclitaxel

- Antineoplastická látka, ktorá podporuje zabudovávanie tubulínu do stabilných mikrotubulov, čím inhibuje normálnu dynamickú reorganizáciu mikrotubulárnej siete, ktorá je základom pre vitálnu interfázu a mitotické bunkové funkcie.
- Odporúčaná dávka paclitaxelu je 220 mg/m² podávaná intravenózne počas 3 hodín s trojtýždňovým intervalom medzi jednotlivými liečebnými cyklami.

Karboplatina

- Podporná chemoterapia na báze platiny patriaca medzi cytostatiká. Inhibuje syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb, čo vedie k inhibícii replikácie a bunkovej smrti.
- Odporúčaná dávka karboplatiny je 400 mg/m² ako jednorazová intravenózna dávka, alebo dávka vypočítaná cez Calvertov vzorec: Dávka (mg) = cieľová AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25].

Doxorubicín

- Doxorubicín patrí do skupiny antracyklínových antibiotík s antineoplastickými vlastnosťami.
- Odporúčaná dávka pre doxorubicín v kombinácii s inými protinádorovými látkami je 30 – 40 mg/m² každé 3 týždne.

Epirubicín

- Mechanizmus účinku epirubicínu sa vzťahuje na jeho schopnosť viazať sa na DNA, kde inhibuje syntézu nukleovej kyseliny a mitózy.
- Odporúčaná dávka pre epirubicín od 100 mg/m² (formou jednej dávky v deň 1) do 120 mg/m² (v dvoch rozdelených dávkach v deň 1 a 8) každé 3–4 týždne.

Cyklofosfamid

- Cyklofosfamid je derivát oxazofosforínov, chemicky príbuzný s nitrózomochovinou. Cytotoxický účinok cyklofosfamidu je založený na interakcii jeho alkylačných metabolitov s DNA.
- Odporúčaná dávka pre cyklofosfamid je v intervaloch 21-28 dní 800 – 1 600 mg/m².

Adjuvantná liečba

Pembrolizumab

- Podávaný v monoterapii v dávke 200 mg každé 3 týždne (1 cyklus) po dobu 9 cyklov

MeSH: pembrolizumab, paclitaxel, carboplatin, doxorubicin, epirubicin, cyclophosphamide

Komparátor (z angl. Control)	<p><u>Neoadjuvantná liečba</u></p> <p>Podávanie kombinovaného režimu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitaxel + karboplatina v cykloch 1-4, po ktorých nasleduje doxorubicín/epirubicín + cyklofosfamid v cykloch 5-8 <p>alebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitaxel v cykloch 1-4, po ktorých nasleduje doxorubicín/epirubicín + cyklofosfamid v cykloch 5-8 <p><u>Adjuvantná liečba</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pozorovanie pacienta bez aktívnej liečby <p>alebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kapecitabín <p>MeSH: paclitaxel, carboplatin, doxorubicin, epirubicin, cyclophosphamide, capecitabine</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • EFS (event-free survival; prežívanie bez udalostí) • pCR (pathological complete response; úplná patologická odpoveď) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (health-related quality of life; kvalita života v súvislosti so zdravím) meraná s využitím dotazníkov EQ-5D-5L³, EORTC-QLQ-C30⁴ a EORTC-QLQ-BR23⁵
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>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

³ EQ-5D-5L = dotazník, ktorým sa meria kvalita života jednotlivca v piatich dimenziách pomocou päťstupňovej škály odpovedí, vyvinutý firmou EuroQoL (z angl. Euro Quality of Life).

⁴ EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; dotazník má 30 otázok)

⁵ EORTC QLQ-BR23 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s karcinómom prsníka (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast cancer; dotazník má 23 otázok).

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO⁶ a NCCN⁷.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych 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 (NICE⁸, SÚKL⁹, CADTH¹⁰, IQWiG¹¹, HAS¹²).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL, CADTH, IQWiG, HAS).
- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a pacientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

⁶ European Society for Medical Oncology

⁷ National Comprehensive Cancer Network

⁸ National Institute for Health and Care Excellence

⁹ Státní ústav pro kontrolu léčiv

¹⁰ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

¹¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

¹² Haute Autorité de Santé

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 19.5.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií – NICE, SÚKL, CADTH, HAS, IQWiG.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 24.5.2023 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 publikácii v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (MPi) a kontrolované ďalšími (FT, LG, MP, DK).

Hodnotenie kvality a rizika skreslenia klinickej štúdie KEYNOTE-522 bolo vykonané s využitím hodnotenia NICE, CADTH, SÚKL a IQWiG. Hodnotenie kvality a rizika skreslenia predloženej NMA bolo vykonané NIHO s využitím ISPOR dotazníka.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 22.5.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli 22.5.2023 oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti a Národného onkologického ústavu. Odpoveď vo forme dotazníka sme však neobdržali. Súbežne s lekáorskými odbornými spoločnosťami bol kontaktovaný aj odborník A, od ktorého sme obdržali vstup vo forme dotazníka. V rámci hodnotenia boli vo forme e-mailovej konverzácie oslovení odborníci A-D. Odborník A bol kontaktovaný aj telefonicky. Znenie e-mailovej konverzácie a prepis telefonického hovoru bude pripojený k hodnoteniu cez neverejnú časť portálu kategorizácie.

Patientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 5.5.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 4 organizácie - Asociácia na ochranu práv pacienta (AOPP), Liga proti rakovine (LPR), občianske združenie (OZ) Nie rakovine, OZ Amazonky). Do hodnotenia sa zapojili OZ Amazonky a členská organizácia AOPP s názvom OZ Viktorky.

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 príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti 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 €, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 €.

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 oplatíť 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 € je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc € 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) [1,2,3,4]

Karcinóm prsníka (z angl. breast cancer, BC) je definovaný ako malígne bujnenie v tkanive prsníka. Toto ochorenie vzniká z epitelových buniek prsníka, ktoré začali abnormálne proliferovať a vytvorili hrčku alebo nádor. Karcinóm postihuje hlavne bunky v duktoch (mliekovody smerujúce k bradavke) alebo v lobuloch (žliazky produkujúce materské mlieko). Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka (z angl. triple-negative breast cancer, TNBC) je agresívnou formou rakoviny prsníka. V súčasnosti tvorí TNBC približne 15-20% všetkých nádorových ochorení prsníka. Charakteristickým znakom TNBC sú karcinómy bez exprimácie estrogénových receptorov (ER), progesterónových receptorov (PgR) a receptorov 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (z angl. human epidermal growth factor receptor 2, HER-2). Prevažnú väčšinu TNBC tvoria vysoko invazívne dukálne karcinómy bez bližšej špecifikácie. Vo všeobecnosti sa TNBC vyznačuje signifikantným metastatickým potenciálom, náchylnosťou k recidíve a zlou prognózou prežívania pacientov.

Rizikové faktory ochorenia (A0003) [1,3,5]

TNBC je najčastejšie diagnostikovaný premenopauzálnym ženám vo veku do 40 rokov. Nemodifikovateľným rizikovým faktorom tohto ochorenia sú mutácie v génoch BRCA1 (z angl. breast cancer gene 1) a BRCA2 (z angl. breast cancer gene 2). TNBC sa častejšie vyskytuje u žien s hispánskym a afroamerickým pôvodom. Na prognózu pacienta negatívne vplyva perorálne užívanie antikoncepcie v období ≥ 1 rok, horší výkonnostný stav, vysoká hustota prsného tkaniva a vysoký BMI index¹³. Rakovina prsníka sa u mužov vyskytuje len zriedkavo ~1% všetkých prípadov [6].

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

V porovnaní s inými podtypmi karcinómu prsníka je doba prežitia pacientov s TNBC kratšia a úmrtnosť počas prvých 5 rokov od stanovenia diagnózy výrazne závisí od štádia a typu liečby. Kým staršie dáta uvádzajú v priemere 40 % mieru prežitia po dobu 5 rokov od diagnózy, novšie dáta z nemeckej a americkej populácie uvádzajú hodnoty 75,8 a 77% [7]. TNBC je vysoko invazívny a u približne 46 % pacientov sa vytvoria vzdialené metastázy. Medián doby prežitia po vzniku metastáz je 13,3 mesiaca a miera recidívy po operácii je 25 %. Metastázy sa vyskytujú hlavne v mozgu a vo viscerálnych orgánoch. Vzdialené metastázy sa väčšinou vyskytujú v 3. roku po stanovení diagnózy. Priemerný čas do recidívy u pacientov s BC, bez TNBC je 35-67 mesiacov, zatiaľ čo u pacientov s TNBC je to len 19-40 mesiacov. Úmrtnosť pacientov s TNBC do 3 mesiacov po recidíve je až 75 %. Medzi najčastejšie symptómy

¹³ Index telesnej hmotnosti (z angl. body mass index, BMI).

ochorenia patria: hrčka v prsníku, zmena vo veľkosti a tvare prsníka, vťahovanie kože alebo zhrubnutie v tkanive prsníka, vtiahnutá bradavka, vyrážka na bradavke, výtok z bradavky, opuch alebo hrčka v pazuche, pretrvávajúca bolesť alebo nepríjemný pocit v prsníku, začervenanie na koži prsníka a zhrubnutie kože [8].

OZ Amazonky na základe rozhovorov s pacientkami s TNBC uvádza, že u každej z pacientok došlo k výraznej zmene oproti životu pred chorobou. Mnohé museli pre zvládnutie zlého psychického stavu vyhľadať pomoc psychológa, psychoterapeuta, či psychiatra. Veľkou záťažou pre pacientky sú tiež následky vedľajších účinkov liečby, pre ktoré museli pravidelne navštevovať viacerých odborníkov (fyzioterapeuta, neurológa, kardiológa, endokrinológa, či diabetológa a i.). Väčšina pacientok udáva dlhodobú únavu v závislosti od stavu ochorenia, ale aj typu liečby.

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [6, 8, 9]

Prvým krokom pri diagnostike TNBC je klinické bimanuálne palpačné vyšetrenie prsníkov a regionálnych lymfatických uzlín. Po ňom spravidla nasleduje vyšetrenie využitím zobrazovacích techník, najčastejšie sa používa mamografické bilaterálne vyšetrenie v kombinácii s ultrazvukovým vyšetrením prsníkov a regionálnych lymfatických uzlín. V niektorých prípadoch sa vykoná vyšetrenie prsníkov pomocou magnetickej rezonancie. V prípade pozitívneho nálezu sa vykoná histologické vyšetrenie primárneho nádoru a cytológia/histológia axilárnych uzlín. Histologické vyšetrenie biopsiou hrubou ihlou je preferované pred tenkoihlovou aspiračnou biopsiou. V prípade negatívneho nálezu ER/PgR a HER-2 vo vzorke sa odporúča ich opätovné vyšetrenie v chirurgickej vzorke pre zohľadnenie heterogenity nádoru. V prípade nezhodujúcich sa výsledkov sa za definitívne považujú výsledky obdržané z chirurgickej vzorky. V závislosti od veľkosti a charakteru primárneho tumoru, postihnutia regionálnych lymfatických uzlín a prítomnosti metastáz – tzv. TNM klasifikácia (z angl. primary Tumour, Nodal, distant Metastasis), sa určuje štádium ochorenia v rozsahu IA-IV [10]. Jednotlivé štádiá TNBC sú zjednodušene popísané v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 1). TNBC sa označuje ako včasný, ak sa nádor nerozšíril za lymfatické uzliny v podpazuší (tiež ako štádium 0-IIA karcinómu prsníka). Za lokálne pokročilý TNBC sa považuje nádor, ktorý sa rozšíril do axilárnych lymfatických uzlín, ale nie do ďalších orgánov (štádium III.) [8]

Tabuľka 1: TNM klasifikácia TNBC

Štádium	Skratka TNM stavu	Popis
IA	T1N0M0	Nádor menší ako 2 cm v priemere a ohraničený na prsník (T1), lymfatické uzliny bez postihnutia (N0), bez vzdialených metastáz (M0)
IB	T0-1N1miM0	Bez primárneho nádoru (T0), alebo nádor nie je väčší ako 2 cm v priemere (T1), mikrometastázy menšie ako 2 mm prítomné v ipsilaterálnej lymfatickej uzline/uzlinách oblasti I/II, lymfatické uzliny sú pohyblivé (N1mi), bez vzdialených metastáz (M0)
IIA	T0-1N1M0 alebo	Bez primárneho nádoru (T0), alebo nádor nie je väčší ako 2 cm v priemere (T1), metastázy prítomné v ipsilaterálnej lymfatickej uzline/uzlinách oblasti I/II, lymfatické uzliny sú pohyblivé (N1), bez metastáz (M0)
	T2N0M0	Nádor o veľkosti 2-5 cm v priemere (T2), ohraničený na prsník (N0), bez vzdialených metastáz (M0)
IIB	T2N1M0 alebo	Nádor o veľkosti 2-5 cm v priemere (T2), metastázy prítomné v ipsilaterálnej lymfatickej uzline/uzlinách oblasti I/II, lymfatické uzliny sú pohyblivé (N1), bez vzdialených metastáz (M0)
	T3N0M0	Nádor väčší ako 5 cm v priemere (T3), ohraničený na prsník (N0), bez metastáz (M0)
IIIA	T0-2N2M0 alebo	Bez primárneho nádoru (T0), alebo nádor nie je väčší ako 2 cm v priemere (T1), metastázy sú prítomné v ipsilaterálnej lymfatickej uzline/uzlinách oblasti I/II; lymfatické uzliny sú fixované, zlepené (N2), bez vzdialených metastáz
	T3N1-2M0	Nádor väčší ako 5 cm v priemere (T3), metastázy prítomné v ipsilaterálnej lymfatickej uzline/uzlinách oblasti I/II, lymfatické uzliny sú pohyblivé (N1), bez vzdialených metastáz (M0)

IIIB	T4N0-2M0	Nádor (akejkoľvek veľkosti) sa rozšíril do hrudnej steny a/alebo do kože (T4), ohraničený na prsník (N0), alebo metastázy prítomné v ipsilaterálnej lymfatickej uzline/uzlinách oblasti I/II, lymfatické uzliny sú pohyblivé (N1), alebo metastázy sú prítomné v ipsilaterálnej lymfatickej uzline/uzlinách oblasti I/II; lymfatické uzliny sú fixované, zlepené (N2), bez vzdialených metastáz (M0)
IIIC	TnN3M0	Nádor ktoréhokoľvek štádia (akékoľvek T); metastázy sú prítomné v ipsilaterálnej oblasti III axilárnej lymfatickej uzline/uzlinách, v ipsilaterálnej vnútornej mamárnej lymfatickej uzline/uzlinách s klinicky evidentnými oblasťami I/II metastázami v axilárnych lymfatických uzlinách, alebo v ipsilaterálnej supraklavikulárnej lymfatickej uzline/uzlinách (N2 alebo N3); nie sú prítomné vzdialené metastázy (M0)
IV	TnNmM1	Nádor sa rozšíril do vzdialených častí tela (akékoľvek T, akékoľvek N, M1)

Zdroj: [8,10,11]

Odborník A uviedol, že časť prípadov je zachytená počas skríningu a preventívnych vyšetrení. Zvyšné pacientky sú diagnostikované na základe klinických prejavov ochorenia s následnými cieľovými vyšetreniami. TNBC je typicky agresívnejší, charakterizuje ho rýchlejšia rast, zvýraznená schopnosť metastázovania do lymfatických uzlín a vzdialených orgánov, diagnostika je oproti menej agresívnym podtypom posunutá do vyšších klinických štádií.

OZ Amazonky a OZ Viktorky na základe rozhovorov s pacientkami s TNBC uvádzajú, že najčastejšie sa ochorenie u pacientok diagnostikuje kombináciou ultrazvuku, mamografie, magnetickej rezonancie, výpočtovej tomografie, niekedy aj pozitronovej emisnej tomografie a biopsie. Ochorenie pacientkam diagnostikujú viacerí odborníci, zvlášť rádiológ, patológ, mamológ, klinický onkológ, či rádioterapeut. Doba od prejavu ochorenia po stanovenie diagnózy sa líši v závislosti od vzdelanosti pacientok a dostupnosti vyšetrení. Kým vo väčších mestách, kde sú špecializované onkologické zariadenia sú pacientky často diagnostikované niekoľko mesiacov po prepuknutí ochorenia, v menších mestách to často býva aj niekoľko rokov.

Liečba pacienta (A0025)

Medzinárodné odporúčania [6, 12]

Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) (2019)

ESMO odporúčania na liečbu skorého štádia BC neboli aktualizované od roku 2019. Algoritmus liečby skorého štádia BC je graficky znázornený na obrázku nižšie (viď Obrázok 1). Liečivo pembrolizumab (liek Keytruda) v týchto odporúčaníach ešte nefiguruje.

Odporúčaný režim podľa ESMO:

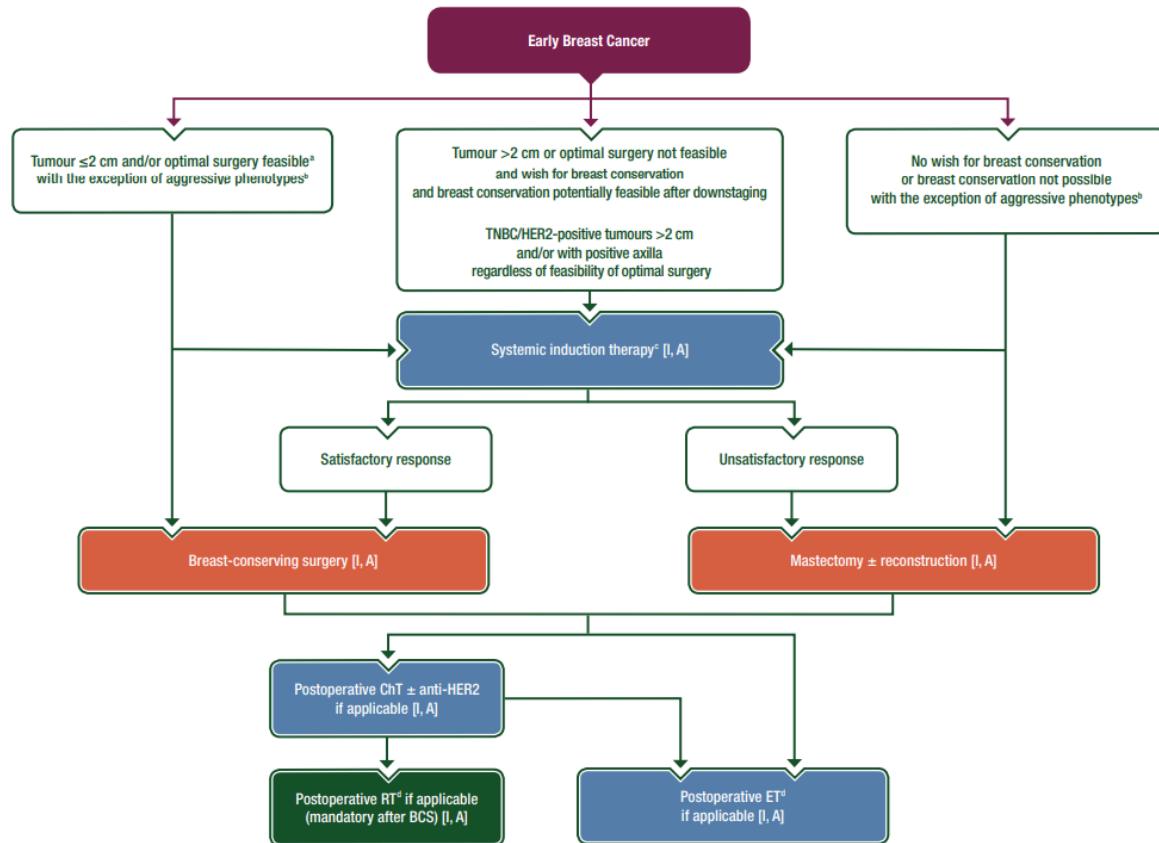
Po stanovení diagnózy a štádia TNBC sa odporúča nasadenie neoadjuvantnej liečby do 2-4 týždňov. V neoadjuvantnej liečbe TNBC je odporúčaný kombinovaný režim antracyklínov a/alebo taxánov. Štandardné režimy na báze antracyklínov sú doxorubicín+cyklofosfamid alebo epirubicín+cyklofosfamid. Pridanie taxánov k tomuto režimu mierne zlepšuje účinnosť chemoterapie (ChT), no je spojené so zvýšenou nekardiálnou toxicitou. Sekvenčné použitie antracyklínov a taxánov, je liečebná stratégia, pri ktorej sa tieto liečivá podávajú postupne, jednotlivo, v poradí a nie súbežne. Táto metóda je preferovaná, pretože je účinnejšia a menej toxická ako súbežné užívanie oboch liečiv naraz. Predpokladá sa, že sekvencia taxán→antracyklín je účinnejšia než tradične používaná sekvencia antracyklín→taxán, no obe sú prijateľné. Neantracyklínové režimy, ako sú 4 cykly docetaxelu a cyklofosfamidu môžu byť použité ako alternatívna liečba pre pacientov s rizikom srdcových komplikácií, hoci tento prístup sa ukázal byť horší ako kombinácia antracyklínov a taxánov u pacientov bez rizika srdcových ochorení. Navyše, pridanie karboplatiny k neoadjuvantnej chemoterapii vedie k zvýšenej miere kompletnej patologickej odpovede (z angl. pathological complete response, pCR) u pacientov s TNBC. Chemoterapia by mala byť podávaná 12-24 týždňov (4-8 cyklov). Adjuvantná liečba by mala začať od 3-6 týždňov po operácii, pričom dáta naznačujú výrazný pokles účinku liečby po 12 týždni od operácie. V adjuvantnej liečbe TNBC sa neodporúča užívanie karboplatiny.

Národná komplexná sieť proti rakovine (z angl. National Comprehensive Cancer Network, NCCN) (2023) –

Odporúčania NCCN boli aktualizované v apríli 2023. V liečbe vysokorizikového TNBC odporúčajú neoadjuvantnú

liečbu kombináciou pembrolizumab+karboplatina+paklitaxel, po ktorej nasleduje neoadjuvantná liečba pembrolizumab+cyklofosamid+doxorubicín/epirubicín. V adjuvantnej liečbe je podávaný pembrolizumab v monoterapii. V prípade nedosiahnutia pCR po neoadjuvantnej liečbe formou taxán+alkylátor+antracyklín uvádza NCCN ako možnosť v adjuvantnej fáze liečby použitie kapecitabínu.

Obrázok 1: Algoritmus liečby skorého štádia rakoviny prsníka podľa ESMO



Zdroj: [6]

Oslovený odborník A uviedol, že v neoadjuvantnej liečbe je odporúčaná sekvencia liečby v kombinácii na báze antracyklínu a taxánov (poradie nie je nevyhnutne definované). Indikované sú typicky 4 cykly na báze antracyklínu (doxorubicín + cyklofosamid, resp. epirubicín + cyklofosamid) ideálne v takzvanom denznom dvojtýždňovom režime s podaním rastových faktorov. Alternatívou sú rovnaké kombinácie v trojtýždňových režimoch, prípadne menej odporúčané kombinácie doxorubicín + cyklofosamid + 5-fluorouracil, resp. epirubicín + cyklofosamid + 5-fluorouracil a 4 cykly taxánovej sekvencie (docetaxel v trojtýždňových intervaloch, resp. paklitaxel v týždňovej schéme) resp. na základe posledných odporúčaní aj s pridaním karboplatiny - t.j. docetaxel+karboplatina, resp. paklitaxel + karboplatina. Možné je aj podávanie menej odporúčaných režimov ako docetaxel+cyklofosamid, či podanie kombinovaného režimu na báze antracyklínu a taxánu, ktoré sa v bežnej klinickej praxi takmer neindikuje pre zvýšené riziko toxicity. V prípade remisie ochorenia je pacientka sledovaná, ďalšia liečba sa nepodáva. V podskupine pacientok s BRCA mutáciami možná v prípade dostupnosti a splnenia indikačných kritérií adjuvantná liečba olaparibom. Pri nedostupnosti imunoterapie sa má pri nedosiahnutí patologickej remisie indikovať liečba kapecitabínom. V prípade relapsu ochorenia je indikovaná paliatívna chemoterapia podľa výberu onkológa- možná monoterapia (napríklad karboplatina, cisplatina, gemcitabín, kapecitabín, 5-fluorouracil, vinorelbín, eribulín a iné) alebo rôzne kombinácie uvedených cytostatík, resp. podľa odstupe od primárnej liečby to môže byť antracyklín, alebo taxán. V nasledujúcich líniách je možná liečba sacituzumab govitekanom, resp. pri BRCA pozitivite PARPi (z angl. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors, inhibítory poly(ADP-ribózy) polymerázy).

OZ Amazonky na základe rozhovorov s pacientkami uviedlo, že počas adjuvantnej, alebo paliatívnej aktívnej liečby a po liečbe pacientky chodia na vyšetrenia ku klinickému onkológovi na odbery krvi a ďalšie potrebné vyšetrenia napr. EKG vždy pred plánovanou liečbou (podanie chemoterapie, imunoterapie, biologickej liečby) od 1 krát týždenne až 1 krát za mesiac podľa harmonogramu podania liečby. Neskôr po absolvovaní adjuvantnej liečby á 3 mesiace po liečbe, neskôr á 6 mesiacov, neskôr á 1 rok v závislosti od typu nádoru. Na rádiodiagnostické vyšetrenie pacienti chodia tiež rôzne od á 3 mesiace po á 1 rok a viac. Na liečbu TNBC existuje podľa OZ Amazonky veľmi široké portfólio chemoterapeutík, pričom imunoterapia, kam patrí aj posudzované liečivo PEM nie je zdravotnými poisťovňami uhrádzaná.

3.2. Opis a vlastnosti technológie

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

3.2.1. Opis technológie (B0001)

Pembrolizumab [13]

Pembrolizumab (PEM) je humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (z angl. programmed cell death protein 1, PD-1). Receptor PD-1 je negatívnym regulátorom aktivity T-buniek imunitného systému. Ligandy PD-L1 a PD-L2 sú exprimované antigén prezentujúcimi bunkami a môžu byť exprimované nádorovými bunkami alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru. PEM má po naviazaní sa na receptor PD-1 blokať jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2, čím má zosilňovať T-bunkové odpovede, vrátane protinádorových odpovedí.

Pri neoadjuvantnej a adjuvantnej liečbe TNBC majú byť pacienti liečení PEM v kombinácii s chemoterapiou v neoadjuvantnom režime 8 dávkami 200 mg každé 3 týždne alebo 4 dávkami 400 mg každých 6 týždňov alebo do progresie ochorenia, ktorá vylučuje definitívny chirurgický zákrok alebo do neakceptovateľnej toxicity, po čom nasleduje adjuvantná liečba PEM vo forme monoterapie 9 dávkami 200 mg každé 3 týždne alebo 5 dávkami 400 mg každých 6 týždňov alebo do rekurencie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Pacientom, u ktorých dôjde k progresii ochorenia, ktorá vylučuje definitívny chirurgický zákrok alebo k neakceptovateľnej toxicite súvisiacim s neoadjuvantnou liečbou PEM v kombinácii s chemoterapiou, sa nesmie podávať adjuvantná liečba PEM vo forme monoterapie.

Paklitaxel [14]

Paklitaxel (PAK) je prírodný antimikrotubulárny liek, ktorý podporuje zoskupovanie mikrotubulov z tubulínových dimérov a stabilizuje ich zabránením ich depolymerizácie. Táto stabilita spôsobuje inhibíciu normálnej dynamickej reorganizácie mikrotubulárnej siete, ktorá je základom pre vitálnu interfázu a mitotické bunkové funkcie. PAK navyše indukuje tvorbu abnormálnych zhlukov mikrotubulov počas bunkového cyklu a viacpočetných mikrotubulárnych asterov počas mitózy.

PAK je v rámci adjuvantnej terapie indikovaný na liečbu pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnym nálezom v uzlinách po liečbe antracyklínmi a cyklofosfamidom. Adjuvantná liečba PAK sa má zvážiť ako alternatíva k rozšírenej AC liečbe.

PAK je indikovaný na iniciálnu liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka buď v kombinácii s antracyklínmi u pacientok, u ktorých je liečba antracyklínmi vhodná, alebo v kombinácii s trastuzumabom u pacientok s nadmernou expresiou na úrovni 3+ na základe imunohistochemického vyšetrenia a u ktorých liečba antracyklínmi nie je vhodná.

V adjuvantnej chemoterapii BC je odporúčaná dávka PAK je 175 mg/m² podávaná počas 3 hodín každé tri týždne počas 4 cyklov po predchádzajúcej AC terapii. V chemoterapii prvej línie BC je odporúčaná dávka PAK je 220 mg/m²

podávaná intravenózne počas 3 hodín s trojtýždňovým intervalom medzi jednotlivými liečebnými cyklami. DR predpokladá dávku 80 mg/m² každý týždeň v po dobu 12 týždňov (4 cykly) podľa štúdie KEYNOTE-522.

Cyklofosamid [15]

Cyklofosamid (CFA) je derivát oxazofosforínov, chemicky príbuzný s nitrózomochovinou. CFA je in vitro neaktívny, aktivuje sa prostredníctvom pečenejých mikrozomálnych enzýmov na 4-hydroxycyklofosamid, ktorý je v rovnováhe so svojim tautomérom aldofosamidom. Cytotoxický účinok CFA je založený na interakcii jeho alkylačných metabolitov s DNA. Táto alkylácia má za následok zlomy a prepojenie jednotlivých reťazcov deoxyribonukleovej kyseliny (z angl. deoxyribonucleic acid, DNA) a prepojenie DNA s proteínmi. V bunkovom cykle je narušený prechod fázou G2. Cytotoxická aktivita nie je špecifická k bunkovej fáze, ale je špecifická k bunkovému cyklu.

V predmetnej indikácii uvádza DR dávkovanie 600 mg/m² každé tri týždne po dobu 4 cyklov. V SPC je odporúčané dávkovanie v intervaloch 21-28 dní 800-1600 mg/m².

Doxorubicín [16]

Doxorubicín (DOX) je fermentačný produkt huby *Streptomyces peucetius* a patrí do skupiny antracyklínových antibiotík s antineoplastickými vlastnosťami. Účinkuje priamo – na zabezpečenie cytostatického účinku nie je potrebná metabolická aktivácia. Inaktivuje sa rozštiepením glykozidovej väzby. Presný mechanizmus účinku nie je jasný. Predpokladá sa, že ním môže byť:

- schopnosť viazať sa na DNA a následná interkalácia medzi dvojice báz, čo vedie k priestorovej prekážke spôsobujúcej inhibíciu syntézy DNA a RNA
- tvorba voľných radikálov
- väzba na bunkové membrány
- inhibícia aktivity topoizomerázy II.

DOX je indikovaný pri viacerých neoplastických ochoreniach, vrátane BC, často sa používa v kombinovaných chemoterapeutických režimoch s inými cytostatikami.

V prípade, že sa DOX podáva samostatne, odporúča sa rozmedzie dávok 60 – 75 mg/m² telesného povrchu každé tri týždne. Ak sa používa v kombinácii s inými protinádorovými látkami, dávky DOX sa majú znížiť na 30 – 40 mg/m² každé tri týždne.

V predmetnej indikácii uvádza DR dávkovanie 60 mg/m² každé tri týždne po dobu 4 cyklov. V SPC je odporúčané dávkovanie v kombinácii s inými protinádorovými látkami v intervale troch týždňov 30-40mg/m².

Epirubicín [17]

Mechanizmus účinku epirubicínu (EPI) sa vzťahuje na jeho schopnosť viazať sa na DNA. Štúdie bunkových kultúr ukázali rýchly prienik do bunky, lokalizáciu v jadre a inhibíciu syntézy nukleovej kyseliny a mitózy.

EPI sa používa na liečbu viacerých nádorových ochorení, vrátane karcinómu prsníka

Pri podpornej liečbe pacientov s BC v skorom štádiu a s pozitívnymi lymfatickými uzlinami sa odporúčajú intravenózne podané dávky epirubicínium chloridu od 100 mg/m² (formou jednej dávky v deň 1) do 120 mg/m² (v dvoch rozdelených dávkach v deň 1 a 8) každé 3–4 týždne. V predmetnej indikácii uvádza DR dávkovanie 90 mg/m² každé tri týždne po dobu 4 cyklov.

Karboplatina [18]

Karboplatina (KPT) vytvára hlavne medzireťazcové a vnútroreťazcové priečne väzby DNA. KPT má účinok porovnateľný s cisplatinou, ich mechanizmus účinku je podobný. Vyvoláva zmeny v superhélixovej konformácii DNA, ktoré zodpovedajú „účinku skrátenej DNA“.

KPT nie je podľa SPC indikovaná na liečbu včasného, alebo lokálne pokročilého TNBC.

Odporúčaná dávka KPT je 400 mg/m² i.v. ako jednorazová intravenózna dávka, alebo dávka vypočítaná cez Calvertov vzorec: Dávka (mg) = cieľová AUC (koncentrácia liečiva v krvi vypočítaná vyjadrená ako plocha pod krivkou, z angl. area under the curve) (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]. DR predpokladá dávku 650 mg každé 3 týždne, alebo 200 mg každý týždeň, podľa štúdie KEYNOTE-522.

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [13]

Liek Keytruda bol registrovaný v Európskej únii v 07/2015 pod číslom EMEA/H/C/003820 a postupne mu bola rozšírená indikácia na liečbu viacerých druhov rakoviny.

Liek Keytruda nemá EMA (Európska lieková agentúra, z angl. European Medicines Agency) pridelenú orphan deznáciu.

Predmetom tohto hodnotenia je použitie lieku Keytruda v indikácii lokálne pokročilého trojnásobne negatívneho karcinómu prsníka alebo trojnásobne negatívneho karcinómu prsníka v skorom štádiu s vysokým rizikom rekurencie. Rozšírenie registrácie pre uvedenú indikáciu odporučila EMA v 5/2022.

Plné znenie schválených indikácií je dostupné z [13], nižšie uvádzame skrátený sumár, ak nie je uvedené inak, liečba je indikovaná pre dospelých pacientov:

- Melanóm u dospelých a dospievajúcich vo veku ≥ 12 rokov
 - pokročilý, neresekovateľný alebo metastatický melanóm
 - v štádiách IIB, IIC alebo III po úplnej resekcii
- Nematobunkový karcinóm pľúc (NSCLC z angl. non-small cell lung carcinoma)
 - v 1. línii metastatického NSCLC s expresiou ligandu receptora programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. programmed cell death protein 1 ligand, PD-L1) s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) ≥ 50 %, bez pozitivity mutácií receptora faktora rastu epidermy (z angl. epidermal growth factor receptor ,EGFR) alebo anaplastickej lymfómovej kinázy (z angl. Anaplastic lymphoma kinase, ALK) v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu v 1. línii metastatického neskvamózneho NSCLC, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK
 - v kombinácii s karboplatinou a buď paklitaxelom alebo nab-paklitaxelom v 1.línii metastatického skvamózneho NSCLC
 - lokálne pokročilý alebo metastatický NSCLC s expresiou PD-L1, s TPS ≥ 1 %, po minimálne jednom predchádzajúcom chemoterapeutickom režime
- Klasický Hodgkinov lymfóm (cHL z angl. classic Hodgkin lymphoma) u dospelých a deti vo veku ≥ 3 rokov
 - relabujúci alebo refraktérny cHL po zlyhaní autológnej transplantácie kmeňových buniek (z angl. autologous stem cell transplantation, ASCT) alebo po minimálne dvoch predchádzajúcich terapiách v prípade, že ASCT nie je liečebnou možnosťou
- Uroteliálny karcinóm
 - lokálne pokročilý alebo metastatický po liečbe chemoterapiou obsahujúcou platínu
 - lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm s expresiou PD-L1 s hodnotou kombinovaného pozitívneho skóre (z angl. combined positive score, CPS) ≥ 10 , ak liečba chemoterapiou obsahujúca cisplatinu nie je vhodná
- Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku
 - v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu a 5-fluóruracil v 1. línii metastatického alebo neresekovateľného rekurentného karcinómu hlavy a krku zo skvamóznych buniek (z angl. head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) s pozitivitou PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 1
 - rekurentný alebo metastatický HNSCC s pozitivitou PD-L1 s hodnotou TPS ≥ 50 % po progresii počas alebo po liečbe chemoterapiou obsahujúcou platínu
- Karcinóm z renálnych buniek (RCC z angl. renal cell carcinoma)
 - v kombinácii s axitinibom v 1. línii pokročilého RCC
 - v kombinácii s lenvatinibom v 1. línii pokročilého RCC
 - v monoterapii RCC so zvýšeným rizikom rekurencie po nefrektómii alebo po nefrektómii a resekcii metastatických lézií
- Karcinómy s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (z angl. microsatellite instability-high, MSI-H) alebo deficitom opravy chybné spárovaných báz (z angl. mismatch repair deficient, dMMR) – kolorektálny

- karcinóm (z angl. colorectal cancer, CRC) a iné karcinómy
- v monoterapii v prvej línii metastatického CRC
 - neresekovateľný alebo metastatický CRC po predchádzajúcej kombinovanej liečbe na báze fluórpyrimidínu
 - pokročilý alebo rekurentný endometriálny karcinóm po progresii v priebehu alebo po predchádzajúcej liečbe terapiou obsahujúcou platínu u pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na kuratívny chirurgický zákrok alebo ožarovanie
 - neresekovateľný alebo metastatický karcinóm žalúdka, tenkého čreva alebo biliárneho traktu po progresii v priebehu alebo po minimálne jednej predchádzajúcej liečbe
- Karcinóm ezofágu
 - v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a fluórpyrimidínu v 1. línii lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického karcinómu ezofágu alebo adenokarcinómu gastroezofágového prechodu negatívneho na HER-2, s expresiou PD-L1 s $CPS \geq 10$
 - Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka
 - v kombinácii s chemoterapiou indikovaná ako neoadjuvantná liečba a následne s pokračovaním vo forme monoterapie ako adjuvantná liečba po chirurgickom zákroku dospelým s lokálne pokročilým TNBC alebo TNBC v skorom štádiu s vysokým rizikom rekurencie.
 - v kombinácii s chemoterapiou na lokálne rekurentný neresekovateľný alebo metastatický TNBC s expresiou PD-L1 s $CPS \geq 10$, ak neboli pacienti v minulosti liečení chemoterapiou pre metastatické ochorenie
 - Endometriálny karcinóm
 - v kombinácii s lenvatinibom na pokročilý alebo rekurentný karcinóm po progresii v priebehu alebo po predchádzajúcej liečbe obsahujúcej platínu u pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na kuratívny chirurgický zákrok alebo ožarovanie.
 - Cervikálny karcinóm
 - v kombinácii s chemoterapiou a bevacizumabom alebo bez neho na perzistentný, rekurentný alebo metastatický karcinóm s expresiou PD-L1 s $CPS \geq 1$.

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [3]

Predmetom tohto hodnotenia je zmena (rozšírenie) indikačného obmedzenia o indikáciu:

Hradená liečba je v kombinácii s chemoterapiou ako neoadjuvantná liečba a následne s pokračovaním vo forme monoterapie ako adjuvantná liečba po chirurgickom zákroku dospelým s lokálne pokročilým trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka alebo trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka v skorom štádiu s vysokým rizikom rekurencie.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia je v súlade s indikáciou podľa EMA.

3.2.4. Komparátory (B0001)

Relevantné komparátory v neoadjuvantnej fáze liečby (B0001)

V rámci výzvy č.1 bol DR vyzvaný k tomu, aby podložil vysvetlenie relevantných komparátorov v klinickej praxi na Slovensku dôkazmi. V odpovedi na výzvu č.1 DR aktualizoval publikáciu [20], v ktorej uviedol percentuálne zastúpenie komparátorov v neoadjuvantnej liečbe TNBC v klinickej praxi na Slovensku. Jednotlivé terapeutické režimy vyplývajú z výsledkov prieskumu špecialistov Delphi panelu a kvôli prehľadnosti sú uvedené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Zastúpenie liečebných režimov v prvej línii liečby TNBC na Slovensku podľa prieskumu DR

Liečba	Percentuálne zastúpenie

Zdroj: [20]

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) považuje za relevantné komparátory v neoadjuvantnej fáze (s adjuvantným podávaním PBO podľa KEYNOTE-522) nižšie uvedené chemoterapeutické režimy:

Paklitaxel + Karboplatina → Antracyklín + Cyklofosfamid | Placebo (KPT+PACF|PBO) [3, 6, 12]

Tento režim vychádza z medzinárodných odporúčaní a je zvolený aj v štúdiu KEYNOTE-522. NICE vo svojom hodnotení taktiež akceptoval tento režim ako relevantný a bežne používaný v tamojšej praxi.

PAK a KPT boli podávané v cykloch 1-4. V prípade KPT boli navrhnuté dva dávkovacie režimy a to intravenózne podávanie každý týždeň s plochou pod krivkou koncentrácie liečiva v krvi (z angl. area under the curve, AUC) 1.5 (max 225 mg) v cykloch 1-4, alebo podávanie AUC5 (max. 750 mg) každý cyklus, teda raz za tri týždne. Následne bola v cykloch 5-8 podávaná kombinácia CFA a DOX/EPI. Liečebný režim je prehľadne spracovaný v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 3). Opis jednotlivých liečiv a ich dávkovanie v predmetnej indikácii uvádza kapitola 3.2.1.

Karboplatina je v tomto prípade používaná off-label.

Tabuľka 3: Komparátory použité v neoadjuvantnej liečbe

Liečivo	Dávkovacia schéma	Frekvencia podania (týždne)	Dĺžka liečby
Paklitaxel	80 mg/m ²	1	12 týždňov (cykly 1.-4.)
Karboplatina	AUC 1.5 (max. 225 mg)	1	12 týždňov (cykly 1.-4.)
Karboplatina	AUC 5 (max. 750 mg)	3	12 týždňov (cykly 1.-4.)
Doxorubicín	60 mg/m ²	3	12 týždňov (cykly 5.-8.)
Epirubicín	90 mg/m ²	3	12 týždňov (cykly 5.-8.)
Cyklofosfamid	600 mg/m ²	3	12 týždňov (cykly 5.-8.)

Zdroj: [3, 19]

Paklitaxel → Antracyklín + Cyklofosfamid | Placebo (PACF|PBO) [3, 6, 12]

Tento režim je odporúčaný v predmetnej indikácii podľa NCCN. DR ho uvádza ako alternatívu k použitiu režimu s KPT. Dávkovacia schéma, frekvencia podania a dĺžka liečby sú totožne ako uvádza tabuľka vyššie (viď Tabuľka 3).

DR uvádza, že k identifikácii relevantných komparátorov využil publikáciu Ondrušová M., Bónová M.: Vybraný manažment liečby a nákladovost triple negatívneho karcinómu prsníka na Slovensku [20]. Publikácia je chránená obchodným tajomstvom a bola dodaná DR ako súčasť podkladov pre hodnotenie. V tejto publikácii však zastúpenie komparátorov na Slovensku nebolo uvedené. DR bol preto následne vyzvaný k dodaniu zastúpenia relevantných komparátorov na Slovensku v rámci výzvy č.1. V odpovedi na výzvu č.1 DR aktualizoval publikáciu, v ktorej uviedol tabuľku s relevantnými komparátormi v neoadjuvantnej fáze. DR sa ďalej odvoláva na publikáciu [20] a uvádza, že sa okrem dvoch vyššie uvedených režimov na Slovensku štandardne používa aj režim docetaxel+KPT → ANTRA+CFA. Použitie docetaxelu resp. PAK je podľa DR dané len „vyklošťou“ v jednotlivých regiónoch, a nie odlišnými účinnosťmi profilmí. Na základe tohto faktu a porovnateľnej nákladovosti oboch režimov, DR uvažuje naďalej v analýze len s použitím PAK.

Relevantné komparátory v adjuvantnej fáze liečby (B0001)

Kapecitabín [21]

Podľa držiteľa registrácie (DR) nie je v klinickej praxi na Slovensku zatiaľ kategorizované žiadne liečivo na adjuvantnú liečbu včasného, alebo lokálne pokročilého TNBC po resekcii/mastektómii. DR preto za komparátora zvolil pozorovanie pacienta bez aktívnej liečby. **Tento návrh DR neakceptujeme.**

NIHO eviduje KAPE ako relevantný komparátor v adjuvantnej fáze liečby v predmetnej indikácii. Použitie adjuvantného KAPE je súčasťou medzinárodných odporúčaní NCCN a tiež štandardnej klinickej praxi na Slovensku [3,12,2020]. KAPE sa podľa informácií od odborníkov podáva v adjuvantnej fáze u pacientok s TNBC, ktoré nedosiahli pCR po neoadjuvantnej liečbe, čo predstavuje približne 50 % podiel pacientov na liečbe. Táto informácia vyplýva z publikácie, ktorú poskytol DR v rámci neverejnej časti portálu kategorizácie, ako aj od odborníkov, ktorí boli oslovení NIHO [20]. NIHO považuje za relevantný komparátor pre samostatné porovnanie, ak má minimálne 10% - 20% zastúpenie v klinickej praxi v rámci požadovanej indikácie, bez ohľadu na to, že je určený len pre podskupinu pacientov v rámci požadovanej indikácie.

KAPE je necytotoxický karbamát fluórpyrimidínu, ktorý účinkuje ako perorálne podávaný prekursor cytotoxickéj funkčnej skupiny 5-fluóruracilu (5-FU). Zistilo sa, že metabolizmus 5-FU v anabolickej dráhe blokuje metylačnú premenu kyseliny deoxyuridylovej na kyselinu tymidylovú, čím dochádza k poruche syntézy DNA.

Keďže použitie KAPE je v predmetnej indikácii off-label a adjuvantný KAPE nebol súčasťou štúdie KEYNOTE-522, uvádzame dávkovacia schému použitú v štúdiu CREATE-X, ktorá slúži ako klinicky dôkaz pri posudzovaní účinnosti adjuvantného KAPE v predmetnej indikácii. Podľa vstupu odborníka A usudzujeme, že dávkovanie KAPE v súčasnej klinickej praxi na Slovensku je zhodné s dávkovaním KAPE v štúdiu CREATE-X. KAPE je podávaný o dávke 1250 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby (tzv. 2+1 režim) po dobu 6-8 cyklov.

Na základe vyššie uvedených informácií identifikuje NIHO ako relevantné komparátory aj nižšie uvedené režimy:

Paklitaxel → Antracyklín + Cyklofosamid | Kapecitabín (PACF | KAPE)

Uvedený chemoterapeutický režim je súčasťou medzinárodných postupov NCCN. Podľa odporúčaní je možné podávať KAPE v adjuvantnej liečbe operovateľného TNBC, pri nedosiahnutí pCR po neoadjuvantnej liečbe. Z publikácie, ktorú DR poskytol v rámci neverejnej časti portálu kategorizácie vyplýva, že podávanie adjuvantného KAPE je súčasťou štandardnej klinickej praxi na Slovensku. Táto informácia bola potvrdená pre NIHO aj tromi nezávislými odborníkmi z klinickej praxe, ktorí sa venujú liečbe pacientov s BC. Podiel pacientov na adjuvantnej liečbe KAPE je približne 50 %.

DR však s týmto režimom v hodnotení klinickej účinnosti neuvažuje. DR vo FER odôvodňuje svoje rozhodnutie faktom, že použitie KAPE v rámci klinickej praxi na Slovensku v uvedenej indikácii nie je v súlade s SPC [21]. Samotný fakt, že sa jedná o podanie off-label však neznamená, že dané liečivo nemôže byť komparátorom. Podobný prístup volí NIHO aj v prípade KPT. Pri hodnotení účinnosti PEM bola pacientom v štúdiu KEYNOTE-522 v neoadjuvantnej fáze liečby podávaná KPT, ktorej použitie v predmetnej indikácii na Slovensku je taktiež off-label. Režim obsahujúci KPT DR považuje za relevantný komparátor. NIHO sa s týmto prístupom stotožňuje.

DR ďalej poukazuje na fakt, že v štúdiu KEYNOTE-522 nebolo použitie KAPE v adjuvantnej liečbe zahrnuté, pretože prínos KAPE v čase dizajnovania štúdie KEYNOTE-522 nebol známy. Uvedená skutočnosť síce odôvodňuje nepoužitie KAPE v rámci štúdie KEYNOTE-522 neznamená však, že sa nejedná o relevantný komparátor.

DR zároveň zmieňuje skutočnosť, že KAPE má klinickú evidenciu (štúdia CREATE-X) iba u pacientov v adjuvancii [22]. Neoadjuvantná chemoterapia nebola podľa DR súčasťou štúdie a pacienti boli na rozdiel od štúdie KEYNOTE-522 zaraďovaní až pred podaním adjuvancie. NIHO nesúhlasí s týmto výrokom. Do štúdie CREATE-X boli zaradení pacienti, ktorí boli predliečení neoadjuvantnou chemoterapiou, ktorá pozostávala najmä zo sekvenčného (80,6 % vs. 83,8 %) resp. konkurenčného (14,2 % vs. 11,9 %) podávania taxánov a antracyklínov. Teda až 80,6 % pacientov v ramene s adjuvantným KAPE a 83,8 % pacientov v ramene s PBO bolo predliečených neoadjuvantným režimom

PACF, ktorý považuje DR za relevantného komparátora a je súčasťou medzinárodných odporúčaní (ESMO, NCCN) a tiež klinickej praxi na Slovensku.

Karboplatina + Paklitaxel → Antracyklín + Cyklofosamid | Kapecitabín (KPT+PACF | KAPE)

Uvedený terapeutický režim je súčasťou medzinárodných postupov NCCN a súčasťou klinickej praxi na Slovensku. Dávkovací režim neoadjuvantnej fázy je totožný s vyššie uvedenou tabuľkou (viď Tabuľka 2). V adjuvantnej fáze je podávaný KAPE, ktorého dávkovaciú schému uvádzame v texte vyššie.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje úhradu za balenie lieku Keytruda 25mg/ml con inf 4ml/100mg vo výške 2877,62 € /balenie, čo je v súlade s aktuálne platnou maximálnou cenou vo verejnej lekárni [23]. Pri dávkovacej schéme 200mg á 3 týždne je potrebné v rámci jedného podania podať 2 balenia. Tomu zodpovedajú náklady 5755,24 € /cyklus, teda 1918,41 € /týždeň [3].

Úhrada v Anglicku a v Českej republike (ČR):

- NICE v 12/2022 vydal pozitívne odporúčanie na úhradu lieku Keytruda v predmetnej indikácii v prípade dodržania dohodnutej zľavy [24]. Na základe pozitívneho odporúčania sa dá predpokladať úhrada pre anglických pacientov.
- V ČR je liek Keytruda v predmetnej indikácii dočasne hradený (platnosť do 01.04.2026). Súčasťou indikačného obmedzenia je dobrý výkonnostný stav pacientov ECOG 0-1 [25].

Liek Keytruda 25mg/ml con inf 4ml/100mg je na Slovensku hradený v indikáciách:

- V monoterapii na liečbu pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu u dospelých,
- V monoterapii ako liečba prvej línie metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) $\geq 50\%$, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách, maximálne po dobu 24 mesiacov. Podľa zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) predstavuje úhrada zdravotnej poisťovne 2 877,62 € za balenie lieku Keytruda con inf 1x4 ml/100 mg (ŠÚKL kód 0975C) [13].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [3]

DR predpokladá, že pridanie PEM k štandardnému chemoterapeutickému režimu v neoadjuvantnej terapii a následná monoterapia PEM v adjuvancii vedie k zvýšeniu pravdepodobnosti pCR, významnému predĺženiu času do progresie ochorenia a výskytu lokoregionálnych alebo vzdialených metastáz. Odvoláva sa na výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-522 (NCT03036488), kde bolo režimu PEM v kombinácii s neoadjuvantnou s následným pokračovaním monoterapiou PEM po operácii v adjuvantnej fáze liečby u dospelých s lokálne pokročilým alebo včasným štádiom TNBC prsníka s vysokým rizikom rekurencie pridelené skóre A podľa ESMO-MCBS V1.1.

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Zhrnutie porovnaní hodnotenej intervencie s komparátormi:

Porovnanie s režimom KPT+PACF|PBO

- Hodnotený režim PEM+KPT+PACF|PEM v porovnaní s režimom KPT+PACF|PBO v RCT KEYNOTE-522 preukázal prínos v ukazovateľoch morbidita (EFS a pCR) a nepreukázal prínos v ukazovateli mortalita (OS). Pridanie PEM k platinovému chemoterapeutickému režimu viedlo k zvýšenej miere toxicity, nevedlo však k zmene kvality života.**
 - Kombinácia PEM+KPT+PACF|PEM **nepreukázala štatisticky významné zlepšenie v mortalite (OS)** v porovnaní s KPT+PACF|PBO. Pri mediáne sledovania 39,1 mesiaca bola hodnota HR pre OS 0,72 (95 % CI, 0,51 – 1,02). Miera OS po 3-ročnom sledovaní bola v ramene PEM+KPT+PACF|PEM 89,7% (87,3 – 91,7 %) a v ramene KPT+PACF|PBO 86,9 % (83,0 – 89,9 %). Medián OS nebol teda dosiahnutý ani v jednom z liečebných ramien. Údaje o celkovom prežívaní pacientov sú značne nezrelé.
 - Kombinácia PEM+KPT+PACF|PEM **preukázala štatisticky významné zlepšenie v morbidite** v porovnaní s KPT+PACF|PBO. Štatistický významný rozdiel v miere **kompletnej patologickej odpovede (pCR)** bol dosiahnutý v prvej priebežnej analýze (IA) a potvrdený v záverečnej druhej IA. Pri mediáne sledovania 15,5 mesiaca dosiahlo pCR 64,0 % (95 % CI; 60,2-67,6) pacientov v ramene PEM+KPT+PACF|PEM v porovnaní s 54,7 % (95 % CI; 49,1-60,1) v ramene KPT+PACF|PBO s rozdielom 9,2 percentuálneho bodu (95 % CI; 2,8 -15,6 ; P = 0,002). Podľa najnovších dostupných údajov zo štvrtej priebežnej analýzy pri mediáne sledovania 39,1 mesiaca bola miera pCR v ramene PEM+KPT+PACF|PEM o 7,5 percentuálneho bodu (95 % CI; 1,6 – 13,4) vyššia v porovnaní s KPT+PACF|PBO. Kombinácia PEM+KPT+PACF|PEM preukázala v porovnaní s KPT+PACF|PBO štatisticky signifikantné zlepšenie v **prežívaní bez udalosti (EFS)** pri mediáne sledovania 39,1 mesiaca s HR 0,63 (0,48 – 0,82; p<0,001). Miera EFS bola po 3-ročnom sledovaní v ramene PEM+KPT+PACF|PEM 84,1% (79,5 – 87,7 %) a v ramene KPT+PACF|PBO 76,8% (72,2 – 80,7 %). Medián EFS nebol dosiahnutý ani v jednom z liečebných ramien. Údaje o EFS sú značne nezrelé.

- U pacientov v ramene PEM+KPT+PACF|PEM bola zaznamenaná vyššia **miera ťažkých (3. - 5. stupeň) nežiaducich udalostí** (43, 6 % vs 28,5 %) a vyššia miera prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí (29,9 % vs. 15,4 %) v porovnaní s režimom KPT+PACF|PBO, čo poukazuje na zvýšenú toxicitu kombinovanej liečby PEM+KPT+PACF|PEM.
- **Kvalita života** pri liečbe PEM+KPT+PACF|PEM je na základe výsledkov dotazníkov EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30 a EORTC-QLQ-BR23 porovnateľná ako pri kombinácii KPT+PACF|PBO bez dosiahnutia štatistickej signifikancie.
- **Kvalita klinického dôkazu** pochádzajúca zo štúdie KEYNOTE-522 je postačujúca. Výsledky štúdie sú však spojené s rizikom neistoty, ktoré vyplýva najmä z:
 - nemožnosti oddeliť modelovanie klinického prínosu PEM v neoadjuvantnej a adjuvantnej fázy liečby.
 - nepredloženia dát o účinnosti z novších sledovaní, na základe čoho odporúčame prehodnotiť klinický prínos a nákladovú efektívnosť liečiva do troch rokov od rozšírenia indikačného obmedzenia o predmetnú indikáciu v zozname kategorizovaných liekov. Finálna analýza štúdie KEYNOTE-522 je naplánovaná na 09/2025. Nezrelosti dát, pomocou ktorých sa určoval klinický prínos a bezpečnosť terapie s PEM.
 - dávkovania PAK, DOX, EPI a CFA, ktoré sa v štúdií nezhoduje s dávkovaním v predmetnej indikácii v SPC uvedených liečiv na Slovensku.

Porovnanie s režimom PACF|PBO

- **Liečba PEM+KPT+PACF|PEM na základe predloženej NMA štatisticky rozdiel v porovnaní s komparátorom PACF|PBO (teda v neplatínom režime v neoadjuvantnej fáze) v ukazovateľoch morbidita (EFS) aj mortalita (OS).**
 - V ukazovateli **mortalita** dosahuje PEM+KPT+PACF|PEM numericky výsledky OS v porovnaní s PACF|PBO so štatisticky rozdielom. Hodnota pri použití konštantných HR pre vyjadrenie OS bola (95% CrI, z angl. credible interval, interval dôveryhodnosti).
 - V ukazovateli **morbidita** dosahuje PEM+KPT+PACF|PEM numericky výsledky pCR vyjadrené pomocou OR v porovnaní s PACF|PBO so štatisticky rozdielom. Hodnota OR (z angl. odds ratio, pomer šancí) pre pCR bola. PEM+KPT+PACF|PEM dosahuje numericky výsledky EFS vyjadrené pomocou HR v porovnaní s PACF|PBO so štatisticky rozdielom. Hodnota pri použití konštantných HR pre vyjadrenie EFS bola. Výsledky NMA boli získané použitím modelu fixného efektu.
 - DR nepredložil porovnanie **bezpečnosti** PEM+KPT+PACF|PEM vs. PACF|PBO.

Porovnanie s režimom PACF|KAPE

- **Porovnanie liečby PEM+KPT+PACF|PEM s komparátorom PACF|KAPE nie je dostupné.**
- **Výsledky RCT CREATE-X a NMA naznačujú existujúci prínos PEM+KPT+PACF|PEM voči PACF|KAPE, ktorý je nižší než je prínos režimu s PEM voči PACF|PBO.**
 - Účinnosť pridania KAPE do adjuvantnej liečby bola pozorovaná v RCT CREATE-X, avšak len v porovnaní PACF|KAPE s PACF|PBO. Pridanie KAPE do adjuvantnej fázy liečby po neplatínovej liečbe v neoadjuvantnej fáze preukázalo štatisticky významný prínos v ukazovateli EFS (HR = 0,58; 95% CI: 0,39-0,87). Režim s PACF|KAPE je teda účinnejší než režim s PACF|PBO, z čoho možno usúdiť, že potenciálny prínos režimu s PEM voči PACF|KAPE je nižší než prínos režimu s PEM voči PACF|PBO.
 - Jednoduché porovnanie pomerov rizík pre parameter EFS (teda HR= 0,58 v prípade PACF|KAPE vs PACF|PBO podľa CREATE-X a HR= PEM+KPT+PACF|PEM vs PACF|PBO podľa NMA), naznačuje vyššiu účinnosť režimu s PEM voči režimu PACF|KAPE. Tento výsledok je spojený s vysokou mierou neistoty.

Porovnanie s režimom KPT+PACF|KAPE

- **Klinický dôkaz o účinnosti pridania KAPE do adjuvantnej fázy režimu KPT+PACF|PBO nie je dostupný.**
- **Predpokladáme, že prínos režimu s PEM voči KPT+PACF|KAPE bude nižší než prínos režimu s PEM voči PACF|PBO. Porovnanie je zdrojom extrémne vysokej miery neistoty. Nie je možné vylúčiť, že režim s PEM má horšiu klinickú účinnosť ako režim KPT+PACF|KAPE, čo by znamenalo nemožnosť**

vyhovieť žiadosti o rozšírenie IO aj pri nulovej úhrade za PEM. Túto možnosť však považujeme za málo pravdepodobnú.

- Predpokladáme, že pridanie KAPE v adjuvantnej fáze po platinovom režime v neoadjuvantnej fáze zvýši účinok tejto liečby v porovnaní s režimom bez liečby v adjuvantnej fáze (teda KPT+PACF|KAPE bude účinnejší než KPT+PACF|PBO, EFS HR<1). Z toho vyplýva, že prínos režimu s PEM voči KPT+PACF|KAPE bude zrejme nižší než prínos režimu s PEM voči KPT+PACF|PBO (väčší prínos pridania PEM predpokladáme u menej účinného komparátora).
- DR navrhol plné prenesenie výsledkov z CREATE-X (teda EFS HR=0,58) z neplatinového režimu (PACF|KAPE vs PACF|PBO) na platinový režim (KPT+PACF|KAPE vs KPT+PACF|PBO). Tento scenár považujeme za nepravdepodobný. Predpokladáme, že pridanie KAPE po silnejšom platinovom režime bude mať menší pridaný benefit, než jeho pridanie po slabšom neplatinovom režime neoadjuvancie (KPT + PACF|PBO je silnejší než PACF|PBO na základe NMA). Postup podľa DR by výrazne nadhodnotil účinnosť platinového režimu a tým výrazne podhodnotil prínos PEM+KPT+PACF|PEM voči KPT+PACF|KAPE.
- Na základe vyššie uvedeného predpokladáme, že účinnosť KPT+PACF|KAPE vs KPT+PACF|PBO sa v rámci EFS HR nachádza v medzi 0,58 až 1. V ekonomickej analýze sme zohľadnili aj exploratívny stredový scenár s HR=0,79, čo by viedlo k tomu, že PEM+KPT+PACF|PEM má klinický prínos voči KPT+PACF|KAPE.
- Aj v rámci rozmedzia HR medzi 0,58 až 1 však existujú relevantné scenáre, kedy režim PEM+KPT+PACF|PEM neprináša klinický prínos voči KPT+PACF|KAPE. Tieto scenáre nie je možné na základe dostupných dát vylúčiť.

Prehodnotenie klinického prínosu a doplnenie indikačného obmedzenia:

- **NIHO odporúča prehodnotiť klinický prínos a nákladovú efektívnosť prídavnej liečby PEM do troch rokov, keďže celkový prínos je v súčasnosti založený na výrazne nezrelých dátach parametra EFS.** V analýze nákladovej efektívnosti je v súčasnosti dlhodobý prínos v OS modelovaný takmer výlučne pomocou nezrelých dát o EFS. Toto nastavenie predpokladá, že prínos v EFS sa plne premietne do prínosu v OS, čo však DR nepodložil dôkazmi. Zároveň pridanie PEM k súčasnej liečbe nepreukázalo v štúdiu KEYNOTE-522 štatisticky významný prínos v OS, dáta o OS sú tiež nezrelé. V porovnaní s predloženými dátami o OS boli podľa protokolu štúdie vykonané novšie priebežné analýzy (23.3.2022 a 23.3.2023), DR však tieto dáta ani na vyžiadanie nedodal. Finálna analýza je predpokladaná v roku 09/2025.
- **NIHO odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia** o celkový zdravotný stav pacientov, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Keytruda sú v predmetnej indikácii dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-1, nakoľko v štúdiu KEYNOTE-522 boli zahrnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-1. V ČR je PS ECOG súčasťou IO v predmetnej indikácii, čo je v súlade so zaužívanou praxou českého SÚKL, kanadská agentúra CADTH odporúčala užívanie u pacientov v dobrom výkonnostnom stave.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele [26]

Mortalita

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

Morbidity

EFS (prežívanie bez udalosti, z angl. event free survival) je definované ako čas od randomizácie po ktorúkoľvek z nasledujúcich udalostí: progresia ochorenia, ktorá vylučuje operáciu; lokálna alebo vzdialená recidíva; druhá primárna malignita (rakovina prsníka alebo iné rakoviny) alebo smrť z akejkoľvek príčiny.

pCR (patologická kompletná odpoveď, z angl. pathological complete response) použitím definície ypT0/Tis ypN0 (t. j. žiadne invazívne rezíduum v prsníku alebo uzlinách; neinvazívne rezíduá prsníka povolené) v čase definitívneho chirurgického zákroku.

Kvalita života

QLQ-C30 je dotazník na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou. Pacienti hodnotia svoj stav v doménach týkajúcich sa fyzického, emocionálneho, kognitívneho, sociálneho a funkčného zdravia a symptómy a dôsledky ako únava, nevoľnosť/vracanie, bolesť, nespavosť, dýchavičnosť, strata chuti do jedla, zápcha, hnačka, finančné dôsledky. Pacient hodnotí intenzitu príznakov na stupnici 1 – 4 (1 = žiadna). Na stupnici 1 – 7 (1 = veľmi zle) pacient hodnotí celkové zdravie a celkovú kvalitu života za posledný týždeň.

QLQ-BR23 je nadstavbou QLQ-C30. Je to 23-položkový dotazník vyvinutý na hodnotenie kvality života pacientov s rakovinou prsníka. Jednotlivé odpovede sú uvedené na 4-bodovej škále (1 = vôbec nie až 4 = veľmi veľa), pričom nižšie skóre znamená lepší výsledok. Skóre QLQ-BR23 bude prezentované pre všetkých účastníkov a pre účastníkov s nádormi exprimujúcimi PD-L1

EQ-5D-5L je dotazník, pomocou ktorého bola meraná všeobecná kvalita. Meria 5 dimenzií kvality života pacienta (pohyblivosť, starostlivosť o seba, bežné aktivity, bolesť/nepohodlie, nervozita/depresia) v piatich rôznych leveloch cez indexovanú hodnotu alebo na škále od 1 – 100 na vizuálnej analógovej škále.

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs (angl. randomized controlled trials, randomizované kontrolované štúdie), ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s TNBC v skorom alebo lokálne pokročilom štádiu, u ktorých bol podávaný PEM v (neo)adjuvantnej liečbe a niektorý z komparátorov. Do úvahy boli brané len klinické štúdie s publikovanými výsledkami. Kritériám zodpovedala jedna štúdia ako je uvedené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 4).

DR v žiadosti dokazuje účinnosť PEM+KPT+PACF | PEM v porovnaní s PACF | PBO pomocou nepriameho porovnania sieťovou meta-analýzou (z angl. network meta-analysis, NMA) vypracovanou kolektívom Frederickson et al [27]. Predložená verzia je z 12/2022.

Porovnanie PEM+KPT+PACF | PEM a PACF | KAPE bolo vykonané na základe údajov z NMA a klinickej štúdie CREATE-X ako jednoduché porovnanie pomerov rizík.

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Ukončenie
NCT03036488	KEYNOTE-522	<u>Neoadjuvantná liečba</u> PEM+KPT+PACF <u>Adjuvantná liečba</u> PEM	<u>Neoadjuvantná liečba</u> KPT+PACF <u>Adjuvantná liečba</u> Placebo	1174 (784:390)	9/2025*

* predpokladaný koniec štúdie

Zdroj: [26]

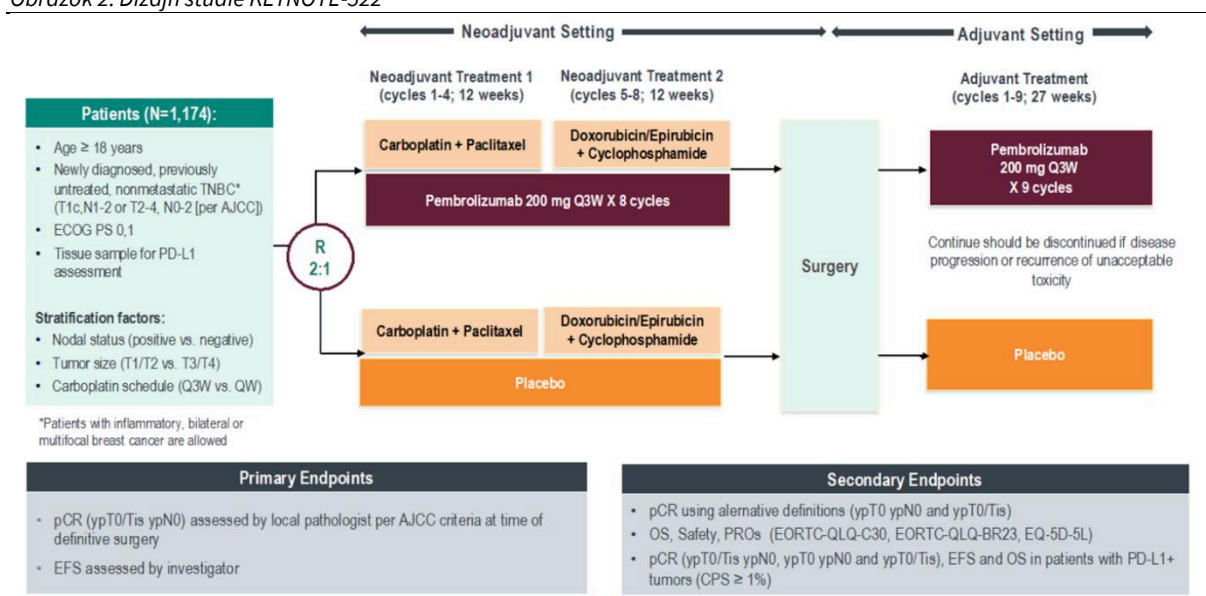
Popis klinickej štúdie KEYNOTE-522 a nepriamych porovnaní

Základná charakteristika štúdie KEYNOTE-522 [19,26,28]

Randomizovaná dvojito zaslepená placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy 3, do ktorej boli zaradené pacientky s predtým neliečeným TNBC v štádiu II až III. Zapojených bolo spolu 181 centier v 21 krajinách. Spolu 1174 pacientok bolo randomizovaných v pomere 2:1 a priradených k neoadjuvantnej terapii štyrmi cyklami PEM v dávke 200 mg každé 3 týždne v kombinácii s KPT a PAK (784 pacientok) alebo placebom každé 3 týždne v kombinácii s PAK a KPT (390 pacientok). Pacientky v oboch ramenách následne obdržali ďalšie štyri cykly terapie PEM alebo placebom podľa zaradenia pacientky v kombinácii s DOX+CFA alebo EPI+CFA. Dávkovací režim neoadjuvantnej liečby v súlade so štúdiou KEYNOTE-522 uvádza vyššie uvedená tabuľka (viď Tabuľka 3). Po chirurgickom zákroku pacientky obdržali adjuvantnú terapiu PEM alebo placebom každé 3 týždne počas 9 cyklov. Primárnymi ukazovateľmi boli pCR a EFS v populácii pacientok s úmyslom liečiť (z angl. intention to treat, ITT). Medián sledovania najnovšej

zverejnenej štvrtej priebežnej analýzy (23. marca, 2021) bol 39,1 mesiaca. Sponzorom štúdie je Merck Sharp & Dohme LLC. Dizajn štúdie KEYNOTE je zobrazený na obrázku nižšie (viď Obrázok 2).

Obrázok 2: Dizajn štúdie KEYNOTE-522



Zdroj: [28]

Základná charakteristika predloženej NMA [27]

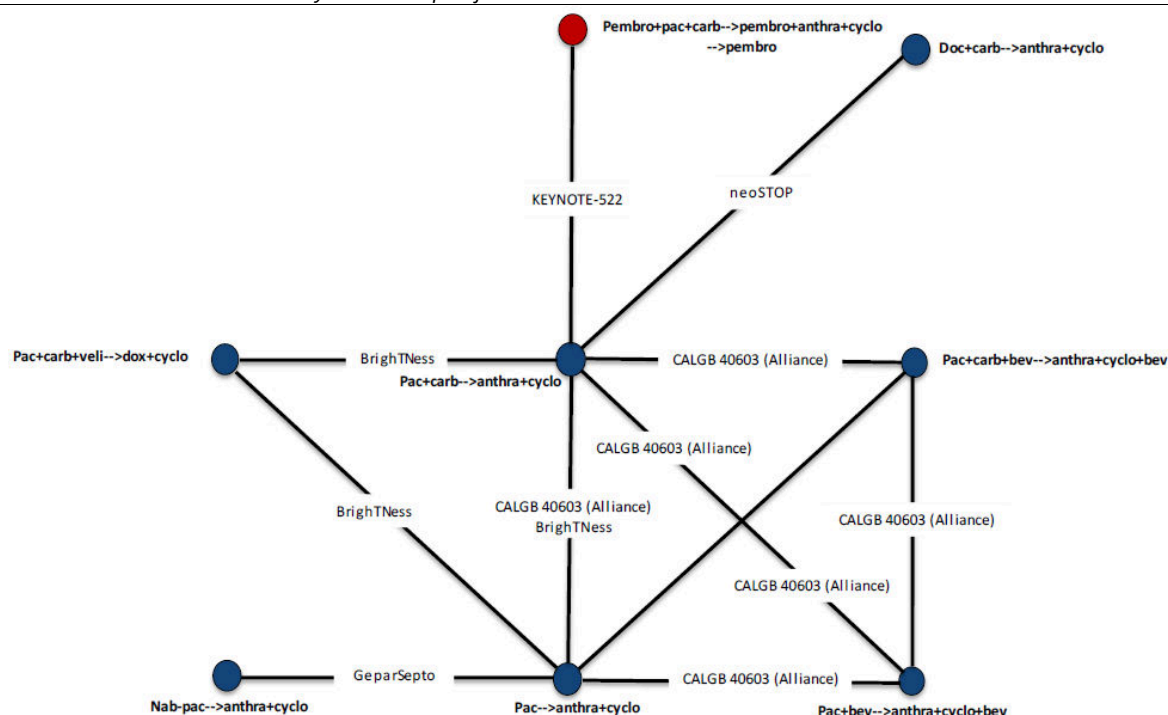
Pre DR bola vypracovaná NMA, ktorú predložil prostredníctvom neverejnej zóny. NMA zahŕňa v základnom scenári 5 štúdií: KEYNOTE-522 [26], CALGB40603 [29], GeparSepto [30], NeoSTOP [31] a BrighTNess [32]. Prehľad týchto štúdií je uvedený na obrázku (viď Obrázok 3) a v tabuľke (viď Tabuľka 5), ktoré sú uvedené nižšie. Všetky štúdie v predloženej NMA boli multicentrické RCTs fázy 3, alebo fázy 2 (CALGB40603, NeoSTOP). Zatiaľ čo štúdia KEYNOTE-522 bola dvojito zaslepená, ostatné štúdie boli otvorené. Dve štúdie boli medzinárodné (KEYNOTE-522 a BrighTNess), dve štúdie sa uskutočnili v USA (CALGB 40603 a NeoSTOP) a jedna štúdia sa uskutočnila v Nemecku (GeparSepto). Na základe podobnej účinnosti DOX a EPI boli skupiny pacientok liečené týmito liečivami považované za rovnocenné. Hlavnými ukazovateľmi v predloženej NMA boli pCR, EFS a OS. Všetky analýzy boli vykonané bayesiánskym prístupom s využitím modelu fixného vplyvu (z angl. fixed-effects, FE). NMA poskytuje porovnanie OR (z angl. odds ratio, pomer šancí) pre pCR a konštantných i časovo premenlivých HR (z angl. hazard ratio, pomer rizík) pre EFS a OS. Tieto prístupy boli vzájomne porovnané vizuálne aj hodnotami DIC. Na základe porovnania bol vybraný vhodnejší model. Na vyjadrenie okamžitých HR bol použitý frakčný polynomický model druhého stupňa s využitím modelu fixného vplyvu. Pri výpočte OR pre pCR boli do úvahy brané výsledky každej z vybraných štúdií. Pri výpočte HR pre EFS a OS sa v predloženej NMA ďalej uvažuje s dvoma scenármi. Ak boli k dispozícii údaje, EFS a OS sa analyzovali pomocou konštantných aj časovo premenlivých HR na základe KM (Kaplan-Meierových) kriviek. V scenári 1 bola z analýzy pre výpočet HR OS a EFS vylúčená štúdia CALGB-40603 z dôvodu reportovania nejasných údajov. Taktiež neboli zverejnené KM krivky OS pre štúdiu GeparSepto, pre ktorú bolo na základe tejto skutočnosti OS vyjadrené len na základe konštantných HR. V scenári 2 sa predpokladalo, že HR pre ukazovatele OS a EFS zo štúdie CALGB-40603 sú aplikovateľné a ich výsledky boli zahrnuté do výpočtov. Všetky liečivá majú reportované výsledky vo vzťahu k sebe navzájom. Dávkovanie liečiv bolo naprieč štúdiami mierne odlišné.

Tabuľka 5: Prehľad klinických štúdií zahrnutých v základnom scenári NMA

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Ukončenie
NCT03036488	KEYNOTE-522	<u>Neoadjuvantná liečba</u> PEM+KPT+PACF <u>Adjuvantná liečba</u> PEM	<u>Neoadjuvantná liečba</u> KPT+PACF <u>Adjuvantná liečba</u> Placebo	1174 (784:390)	9/2025*
NCT00861705	CALGB40603	<u>A:</u> PAK+DOX+CFA+BEV ^a <u>B:</u> PAK+DOX+CFA+KPT <u>C:</u> PAK+DOX+CFA+BEV ^a +KPT	PAK+DOX+CFA	443 (110:113:112 :108)	8/2014
NCT01583426	GeparSepto	Nab-PAK→EPI+CFA	PAK→EPI+CFA	1206 (606:600)	12/2018
NCT02413320	NeoSTOP	PAK+KPT→DOX+CFA	DOC ^c +KPT→DOX+CFA	100 (48:52)	2/2020
NCT02032277	BrighTNess	PAK+ KPT+VELI ^b →DOX+CFA	<u>A:</u> PAK+KPT→DOX+CFA <u>B:</u> PAK→ DOX+CFA	634 (316:160 :158)	11/2020

* predpokladaný koniec štúdie; a: bevacizumab; b: veliparib; c: docetaxel
Zdroj: [26, 28,29,30,31,32]

Obrázok 3: Prehľad štúdií zahrnutých v NMA v plnej sieti



Zdroj: [27]

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií [26,27,29,30,31,32]

Inklúzne kritériá:

- Dospelí pacienti s vekom ≥ 18 rokov (NeoSTOP 18-70 rokov) s dovtedy neliečeným TNBC v skorom, alebo lokálne pokročilom štádiu.
- ECOG (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group, Východná kooperatívna onkologická skupina) skóre 0-1, v prípade štúdie GeparSepto KPS (Karnofského výkonnostný stav, z angl. Karnofsky performance status) 80 %

Exklúzne kritéria:

- Pacienti s predošlým malígnym ochorením v období ≤ 5 rokov.
- Pacienti, ktorí za posledný rok absolvovali chemoterapiu, cieleňú terapiu a radiačnú terapiu.
- Pacienti s komorbiditami:
 - Vírus ľudskej imunodeficiencie (z angl. Human Immunodeficiency Virus, HIV)
 - Aktívna hepatitída B alebo hepatitída C
 - Závažné kardiovaskulárne ochorenie
 - Neinfekčný zápal pľúc, ktorý si vyžadoval liečbu kortikosteroidmi alebo aktuálny zápal pľúc.
 - Infekcia vyžadujúca systémovú liečbu
 - Imunodeficiencia
 - Aktívne autoimunitné ochorenie, ktoré si v posledných dvoch rokoch vyžadovalo systémovú liečbu
- Gravidné a dojčiace pacientky

Opis populácie zo štúdií

Do všetkých štúdií boli zaradené pacientky s predtým neliečeným, lokálne pokročilým nemetastázujúcim TNBC. V štyroch štúdiách, ktoré uvádzali vek, sa medián veku pohyboval od 48 do 54 rokov. Do štyroch štúdií boli zaradené len ženy, zatiaľ čo do štúdie KEYNOTE-522 bol zaradený aj jeden muž. Dve štúdie uvádzali údaje o rase (CALGB 40603 a NeoSTOP), v ktorých bolo 69-74 % pacientok kaukazskej rasy. Do štyroch štúdií boli zaradené pacientky s výkonnostným skóre ECOG (Východná spolupracujúca onkologická skupina, z angl. Eastern Cooperative Oncology Group) 0 alebo 1, zatiaľ čo do jednej štúdie boli zaradené pacientky s KPS (Karnofského výkonnostný stav, z angl. Karnofsky performance status) 70 - 80 % alebo lepším (GeparSepto). Pacientky boli zaradené do všetkých štúdií bez ohľadu na stav PD-L1, avšak iba štúdia KEYNOTE-522 uvádzala výsledky pre podskupinu s expresiou PD-L1.

Čas analýzy dát

Analýzy dát získaných z klinickej štúdie KEYNOTE-522 boli vykonávané priebežne. Výsledky prvej a druhej priebežnej analýzy (z angl. interim analysis, IA) s dátumom ukončenia zberu dát 24.4.2019 a mediánom dĺžky sledovania 15,5 mesiaca (2,7-25,0) boli publikované výskumnou skupinou Schmid et al. v roku 2020 [34]. Údaje o miere pCR pri prvej a druhej IA pochádzajú od menšej vzorky pacientok (602 v prvej IA a 1002 v druhej IA) a nie od celej kohorty (1174), ktorú bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT). Doposiaľ najnovšou publikovanou analýzou prežívania pacientok zaradených do klinickej štúdie KEYNOTE-522 je štvrtá IA s dátumom ukončenia zberu dát 21.3.2021 po mediáne dĺžky sledovania 39,1 mesiaca publikovaná 2/2022 [33].

V hodnoteniach IQWiG (z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Inštitút pre kvalitu a efektívitu v zdravotníctve) a CADTH (z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve) bol zverejnený harmonogram IA štúdie KEYNOTE-522. Dátum ukončenia zberu dát v rámci IA5 bol plánovaný na 23.3.2022 a pre IA6 23.3.2023. V rámci výzvy č. 1 bol DR vyzvaný k tomu, aby dodal najaktuálnejšie dáta z týchto IA pre ukazovatele EFS a OS. Vo vyjadrení na výzvu č.1 z 20.6.2023 DR uviedol, že údaje nie je možné aktualizovať, nakoľko sú výsledky pre DR zaslepené. Celkové prežívanie pacientok bolo v IA5 a IA6 vyhodnotené externým výborom pre monitorovanie dát (z angl. External data monitoring committee, eDMC) pre štúdiu KEYNOTE-522, ktorý posúdil výsledky OS so záverom, že nedosiahli štatistickú významnosť a preto nebudú v rámci IA5 a IA6 uverejnené. V odpovedi na výzvu č.1 DR ďalej uvádza, že primárny sledovaný parameter EFS dosiahol štatisticky významný rozdiel v rámci IA4, a preto v ďalších IA nebude formálne testovaný.

Jednoduché nepriame porovnanie

Porovnanie PEM+KPT+PACF | PEM a PACF | KAPE bolo vykonané na základe údajov z NMA a klinickej štúdie CREATE-X ako jednoduché porovnanie pomerov rizík.

Základná charakteristika štúdie CREATE-X [22]

Štúdia CREATE-X je randomizovaná (1:1), multicentrická, otvorená, štúdia 3.fázy, v ktorej bola posudzovaná klinická účinnosť a bezpečnosť adjuvantnej monoterapie KAPE u pacientok s HER-2 negatívnym BC, ktoré nedosiahli pCR po neoadjuvantnej chemoterapii obsahujúcej taxán a/alebo antracyklín. Zapojených bolo 910

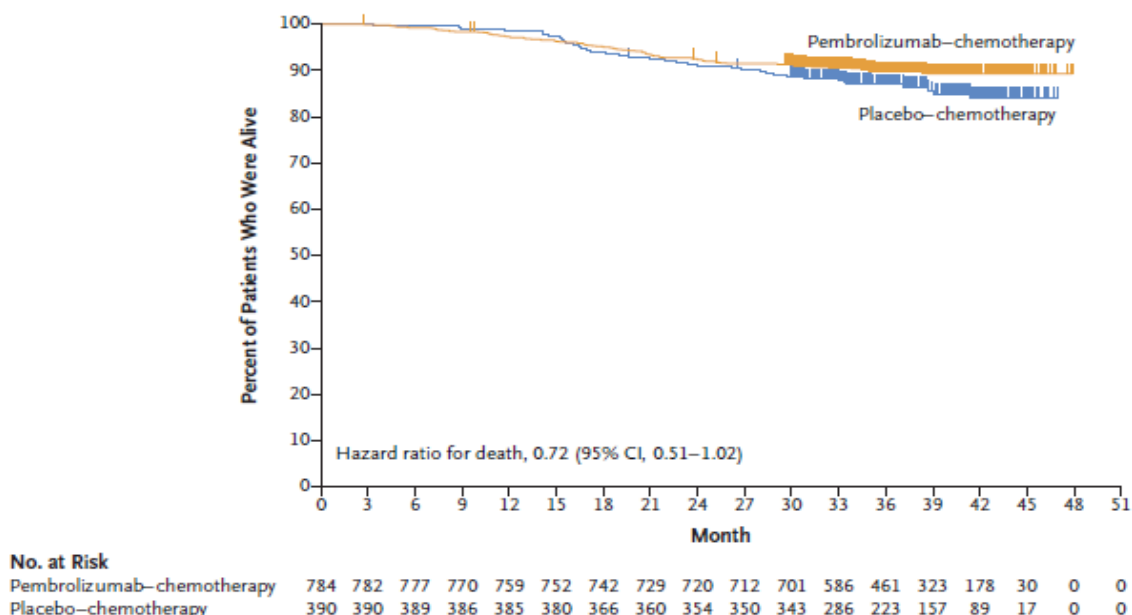
pacientok zo 84 inštitúcií z Japonska a Južnej Kórey. Podiel pacientov s TNBC bol 32,2 % (293 pacientov). Až 95,3 % pacientov bolo v neoadjuvancii (ktorá nebola súčasťou štúdie) liečených režimom taxán-antracyklín (82,2 % sekvenčné podávanie, 13,1 % konkurenčná terapia). V adjuvantnej fáze bol pacientkam perorálne podávaný KAPE o dávke 1250 mg/m² dvakrát denne v režime 2+1 (dva týždne na liečbe + jeden týždeň bez podávania KAPE) po dobu 6-8 cyklov.

4.2.3. Výsledky PEM+KPT+PACF|PEM v porovnaní s KPT+PACF|PBO

Mortalita (D0001) [19, 33]

Údaje o celkovom prežívaní (z angl. overall survival, OS) neboli v rámci IA1 a IA2 publikované. Vo štvrtjej IA z 3/2021 pri mediáne sledovania 39,1 mesiaca bol pozorovaný nižší relatívny počet úmrtí v ramene PEM+KPT+PACF|PEM v porovnaní s KPT+PACF|PBO v skupine pacientov ITT. Údaje o OS však boli v čase IA4 nezrelé. Medián OS nebol dosiahnutý ani v jednom ramene. Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 6). V odpovedi na výzvu č.1 DR uviedol, že režim PEM+KPT+PACF|PEM nedosiahol štatisticky významný rozdiel v OS v porovnaní s režimom KPT+PACF|PBO ani v rámci IA5 (23.5.2022) a IA6 (19. mája 2023). Najnovšie výsledky OS sú na základe dizajnu štúdie pre DR zaslepené.

Obrázok 4: KM krivky parametra OS zo štúdie KEYNOTE-522



Zdroj: [33]

Tabuľka 6: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-522 v ukazovateli mortalita.

	PEM+KPT+PACF PEM (n=784)	KPT+PACF PBO (n=390)
Čas analýzy*	IA4 (23.3.2021)	
Medián sledovania	39,1 mesiaca	
OS HR; (CI; p)	0,72 (0,51 – 1,02; p = 0.032)	
počet udalostí (%)	80 (10,2%)	55 (14,1%)
Medián OS	-	-
Miera OS v čase	PEM+KPT+PACF PEM (n=784) % (95% CI)	KPT+PACF PBO (n=390) % (95% CI)
12 mesiacov	97,2 (95,8 – 98,1)	98,7 (96,9 – 99,5)
24 mesiacov	92,3 (90,2 – 94,0)	91,0 (87,7 – 93,5)
36 mesiacov	89,7 (87,3 – 91,7)	86,9 (83,0 – 89,9)
42 mesiacov	89,2 (86,7 – 91,3)	84,1 (79,5 – 87,7)

*čas analýzy je vyjadrený na základe dátumu ukončenia zberu dát

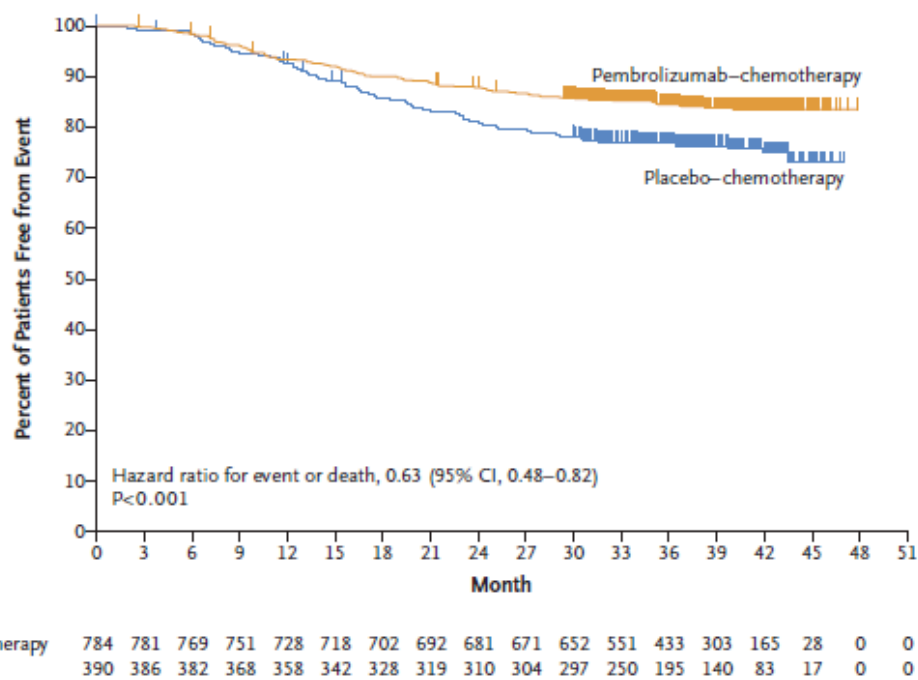
Zdroj: [19,33]

Morbidita (D0005, D0006, D0011) [3,19,28,33,34]

Štatistický významný rozdiel v miere pCR bol dosiahnutý v prvej IA a potvrdený v konečnej druhej IA. Pri mediáne sledovania 15,5 mesiaca bol rozdiel v miere pCR (PEM+KPT+PACF|PEM vs. KPT+PACF|PBO) 9,2 percentuálneho bodu (95 % CI, 2,8 % - 15,6 %; P = 0,0022). V najnovšej štvrtej IA pri mediáne sledovania 39,1 mesiaca bol rozdiel v miere pCR (PEM+KPT+PACF|PEM vs. KPT+PACF|PBO) 7,5 percentuálneho bodu (95 % CI, 2,8 % - 15,6 %). Ako bolo vopred špecifikované v harmonograme štatistických analýz, miera pCR nebola formálne testovaná v rámci štvrtej IA pre celú ITT populáciu, údaje boli zverejnené kvôli zachovaniu konzistentnosti. Miera EFS bola v rámci štvrtej IA pri mediáne sledovania 39,1 mesiaca 84,5 % (95 % CI; 81,7-86,9) v ramene PEM+KPT+PACF|PEM a 76,8 % (95 % CI; 72,2-80,7) v ramene KPT+PACF|PBO (HR 0,63; 95 % CI; 0,48-0,82; P < 0,001). Medián EFS nebol dosiahnutý ani v jednom z liečebných ramien.

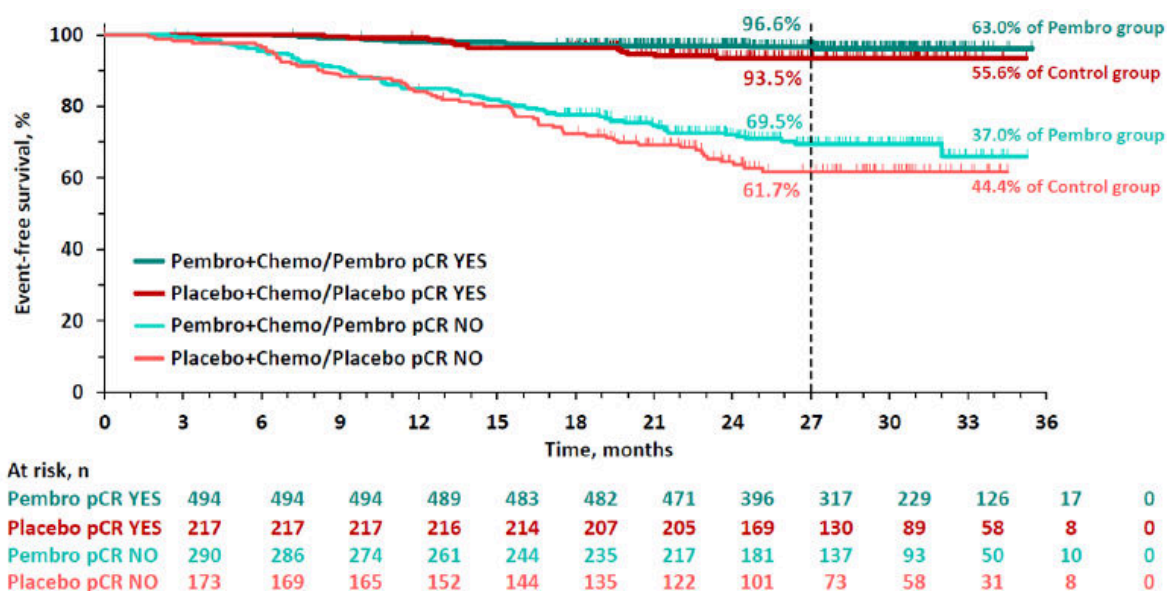
V hodnotení českého SÚKL evidujeme graf závislosti EFS od dosiahnutia pCR (v rámci IA1) v oboch ramenách štúdie KEYNOTE-522 z exploratívnej analýzy DR po IA3 [25]. Z uverejnených KM dát možno usudzovať, že pacientky, ktoré nedosiahli pCR po neoadjuvantnej liečbe majú výraznejšie horšie prognózy EFS a to nezávisle od liečebného režimu (Obrázok 6).

Obrázok 5: KM krivky parametra EFS zo štúdie KEYNOTE-522



Zdroj: [33]

Obrázok 6: Vplyv pCR na parameter EFS zo štúdie KEYNOTE-522 (výsledky z IA3)



Zdroj: [25]

Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-522 v ukazovateľoch EFS a pCR

	PEM+KPT+PACF PEM (n=784)	KPT+PACF PBO (n=390)	PEM+KPT+PACF PEM (n=784)	KPT+PACF PBO (n=390)
Čas analýzy*	IA2 (24.4.2019)		IA4 (23.3.2021)	
Medián sledovania	15,5 mesiaca (2,7 – 25,0)		39,1 mesiaca (2,7 – 48,0)	
EFS HR; (CI; p)	0,63 (0,43 - 0,93; p<0,001)		0,63 (0,48 - 0,82; p<0,001)	
počet udalostí (%)	45 (8,3%)	91 (16,8%)	123 (15,7%)	93 (23,8%)
Medián EFS	-	-	-	-
Miera EFS v čase	PEM+KPT+PACF PEM (n=784) % (95% CI)		KPT+PACF PBO (n=390) % (95% CI)	
6 mesiacov	98,3 (97,2 – 99,0)		98,5 (96,6, 99,3)	
12 mesiacov	93,3 (91,4 – 94,9)		92,5 (89,4, 94,7)	
18 mesiacov	90,0 (87,7 – 91,9)		85,8 (81,9, 88,9)	
24 mesiacov	87,8 (85,3 – 89,9)		81,0 (76,8, 84,6)	
30 mesiacov	85,8 (83,1 – 88,0)		78,2 (73,7, 82,0)	
36 mesiacov	84,5 (81,7 – 86,9)		76,8 (72,2, 80,7)	
42 mesiacov	83,5 (80,5 – 86,0)		74,9 (69,8, 79,2)	
	PEM+KPT+PACF PEM (n=401)	KPT+PACF PBO (n=201)	PEM+KPT+PACF PEM (n=669)	KPT+PACF PBO (n=333)
Čas analýzy*	IA1 (24.9.2018)		IA2 (24.4.2019)	
Medián sledovania	-		15,5 mesiaca (2,7 – 25,0)	
Počet pac. s pCR (%)	260 (64,8%)	103 (51,2%)	428(63,0%)	182 (55,6%)
Miera pCR pri mediáne sledovania	64,8 %(59,9–69,5%)	51,2%(44,1-58,3%)	64,0 %(60,2–67,6%)	54,7%(49,1-60,1%)
Rozdiel v perc. bod; p	13,6 % (5,4 – 21,8 %); p<0.001		9,2% (2,8 % – 15,6 %); p = 0.00221	
	PEM+KPT+PACF PEM (n=784)	KPT+PACF PBO (n=390)	PEM+KPT+PACF PEM (n=784)	KPT+PACF PBO (n=390)
Čas analýzy*	IA4 (23.3.2021)			
Medián sledovania	39,1 mesiaca (2,7 – 48,0)			
Počet pac. s pCR (%)	494 (63,0%)		217 (55,6%)	
Miera pCR pri mediáne sledovania	63,0 %(59,5 – 66,4 %)		55,6 %(50,6 – 60,6 %)	
Rozdiel v perc. bod; p	7,5% (1,6 % – 13,4 %)			

*čas analýzy je vyjadrený na základe dátumu ukončenia zberu dát

Zdroj: [19,33,34]

Kvalita života (D0012, D0013) [19,28]

Merania kvality života boli hodnotené využitím dotazníkov EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 a EQ-5D-5L. Pacientky vyplnili dotazníky vo vopred špecifikovaných časových úsekoch :

- Neoadjuvantná liečba:
 - V 1. deň 1. cyklu liečby 1 (PEM + PAK + KPT resp. PAK + KPT)
 - V 1. deň 1. a 4. cyklu liečby 2 (PEM + DOX/EPI + CFA resp. DOX/EPI + CFA)
- Adjuvantná liečba:
 - V 1. deň cyklov 1, 5 a 9
- Pri predčasnom ukončení liečby
- V rámci dlhodobého sledovania – po adjuvantnej liečbe boli dotazníky vyplňané každých 12 mesiacov, počas dvoch rokov alebo do progresie, v závislosti od toho, čo nastalo skôr

V rámci zverejnených výsledkov IA4 (ukončenie zberu dát 21.3.2023) v štúdií neboli nájdené štatisticky významné a zároveň klinicky relevantné rozdiely (zmena medzi ramenami o 10 bodov a viac). Bližšie výsledky ku štatisticky významným rozdielom uvádzame v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 8). Pre zverejnené výsledky neboli uskutočnené úpravy počtosti pre chybovosť typu I a hodnoty p boli nominálne. Zistenia sa považovali za prieskumné.

Tabuľka 8: Porovnanie zmien v hodnotách kvality života v liečebných ramenách zo štúdie KEYNOTE-522

Vopred stanovená stupnica	Rozdiel medzi ramenami PEM+KPT+PACF PEM vs KPT+PACF PBO (95% CI)
QLQ – C30	Neoadjuvancia Adjuvancia
– GHS/QoL	-1,04 (-3,46, 1,38); p=0,3985 -0,41 (-2,60, 1,77); p=0,7107
–Emočné fungovanie	-0,69 (-3,13, 1,75); p=0,5796 -0,60 (-2,99, 1,79); p=0,6209
–Fyzické fungovanie	-2,85 (-5,11, -0,60); p=0,0133 -1,57 (-3,36, 0,21); p=0,0839
QLQ-BR23	-0,13 (-1,92, 1,65); p=0,884 0,29 (-2,05, 2,63); p=0,8077
EQ-5D VAS	-1,61 (-3,87, 0,64); p=0,1605 -0,59 (-2,40, 1,23); p=0,5257

Zdroj: [28,35]

4.2.4. Výsledky PEM+KPT+PACF|PEM v porovnaní s PACF|PBO [27]

Mortalita (D0001)

PEM+KPT+PACF|PEM dosahuje numericky ■ výsledky OS vyjadrené pomocou HR v porovnaní s PACF|PBO so štatisticky ■ rozdielom. Hodnota HR pre OS pri použití konštantných HR bola ■ (95% CrI, z angl. credible interval, interval dôveryhodnosti; ■). Výsledky NMA boli získané použitím fixných efektov. Tento model mal najlepší fit podľa informačného kritéria odchýlky (z angl. deviation information criterion, DIC).

Morbidity (D0005, D0006, D0011)

PEM+KPT+PACF|PEM dosahuje numericky ■ výsledky pCR vyjadrené pomocou OR v porovnaní s PACF|PBO so štatisticky ■ rozdielom. Hodnota OR (z angl. odds ratio, pomer šancí) pre pCR bola pri použití konštantných HR ■. Výsledky NMA boli získané použitím fixných efektov. Tento model mal najlepší fit podľa DIC.

PEM+KPT+PACF|PEM dosahuje numericky ■ výsledky EFS vyjadrené pomocou HR v porovnaní s PACF|PBO so štatisticky ■ rozdielom. Hodnota HR pre EFS bola pri použití konštantných HR ■. Výsledky NMA boli získané použitím fixných efektov. Tento model mal najlepší fit podľa DIC.

4.2.5. Výsledky PEM+KPT+PACF|PEM v porovnaní s PACF|KAPE

V rámci výzvy č.2 bol DR vyzvaný na predloženie porovnania účinnosti PEM+KPT+PACF|PEM vs. PACF|KAPE. DR v rámci odpovede na výzvu č. 2 nedodal priame ani nepriame porovnanie výsledkov. NIHO na základe nedodania klinickej evidencie určoval klinický benefit PEM+KPT+PACF|PEM v porovnaní s PACF|KAPE na základe jednoduchého porovnania HR.

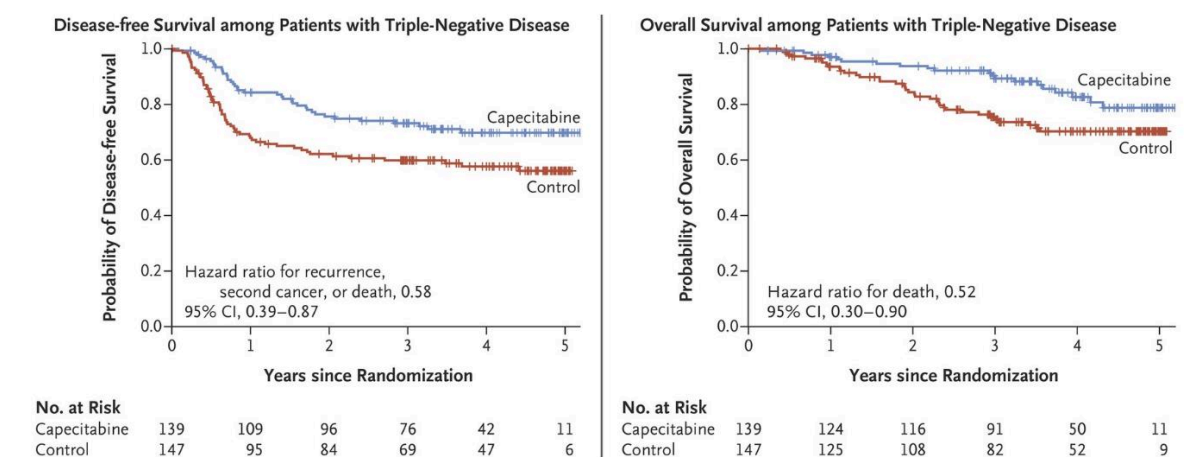
Režim PACF|KAPE preukázal v štúdií CREATE-X klinicky významný a štatisticky významný rozdiel v parametri DFS s HR=0,58 (95% CI, 0,39-0,87) v subpopulácii s TNBC v porovnaní s režimom PACF|PBO. Z DR dodanej NMA pomeru PEM+KPT+PACF|PEM dosahuje numericky ■ výsledky EFS vyjadrené pomocou HR v porovnaní s PACF|PBO so štatisticky ■ rozdielom. Hodnota HR pre EFS bola pri použití konštantných HR ■. Jednoduchým porovnaním

pomerov rizík režimov PEM+KPT+PACF|PEM a PACF|KAPE s režimom PACF|PBO možno predpokladať ■ klinický benefit v prípade režimu PEM+KPT+PACF|PEM. Toto porovnanie je však spojené s vysokým rizikom neistoty.

Výsledky porovnania PACF|PBO a PACF|KAPE zo štúdie CREATE-X [22]

U podskupiny pacientok s TNBC bola miera prežívania bez ochorenia (z angl. disease-free survival, DFS) 69,8 % u pacientok v ramene s adjuvantným KAPE vs. 56,1 % u pacientok bez aktívnej liečby. Hodnota HR bola 0,58 (95% CI; 0,39-0,87). Miera OS v ramene KAPE bola 78,8 % vs. 70,3 % v prospech ramena s adjuvantným KAPE, pričom hodnota HR bola 0,52 (95 % CI; 0,3-0,9). Výsledky sú v podobe KM kriviek pre DFS a OS zobrazené pre prehľadnosť na obrázku nižšie (vid' Obrázok 7). Uvedené výsledky preukazujú klinický benefit prídavku KAPE do adjuvantnej fázy v porovnaní s režimom PACF|PBO.

Obrázok 7: KM dáta pre parameter DFS a OS zo štúdie CREATE-X



Zdroj:[22]

4.2.6. Výsledky PEM+KPT+PACF|PEM v porovnaní s KPT+PACF|KAPE

V rámci výzvy č.2 bol DR vyzvaný na predloženie porovnania účinnosti PEM+KPT+PACF|PEM vs. PACF|KAPE. DR v rámci odpovede na výzvu č. 2 nedodal priame ani nepriame porovnanie výsledkov.

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 pacientok, ktoré predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť PEM+KPT+PACF|PEM v porovnaní s ramenom KPT+PACF|PBO bola hodnotená na základe klinickej štúdie KEYNOTE-522, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané údaje od pacientok, ktoré dostali aspoň 1 dávku liečby (1172 pacientov) [28]. DR nepredložil porovnanie bezpečnosti PEM+KPT+PACF|PEM vs. PACF|PBO.

4.3.3. Výsledky PEM+KPT+PACF|PEM v porovnaní s KPT+PACF|PBO

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [19,28,33,36]

V štúdiu KEYNOTE-522 sa bezpečnosť a znášanlivosť liečby hodnotila na populácii pacientok, ktoré dostali aspoň jednu liečbu v rámci štúdie (N=1172). Podrobnosti o nežiaducich udalostiach hlásených v rámci štúdie KEYNOTE-522 sú uvedené v texte a na obrázku nižšie (Obrázok 8):

- Frekvencia nežiaducich udalostí (stupeň 3 a viac) bola 82,4% u PEM+KPT+PACF|PEM a 78,7 % v ramene KPT+PACF|PBO
- V ramene PEM+KPT+PACF|PEM bol zaznamenaný vyšší výskyt (rozdiel ≥ 5 %) ťažkých nežiaducich udalostí v porovnaní s KPT+PACF|PBO (43,6 % oproti 28,5 %).
- Frekvencia závažných nežiaducich udalostí (stupeň 3 a viac) spojená s podávaním liečiva bola 77,1% u PEM+KPT+PACF|PEM a 73,3 % v ramene KPT+PACF|PBO .
- Miera prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí bola pri podávaní PEM+KPT+PACF|PEM 29,9% v porovnaní s 15,4 % v ramene KPT+PACF|PBO.
- Incidencia imunitne podmienených nežiaducich udalostí stupňa ≥ 3 zo štúdie KEYNOTE-522 bola v ramene s PEM 12,9 % v porovnaní s 1,0 % v ramene KPT+PACF|PBO.
- Počet úmrtí v dôsledku nežiaducich udalostí bolo 0,9% u PEM+KPT+PACF|PEM a 0,3 % v ramene KPT+PACF|PBO .
- Počet úmrtí v dôsledku nežiaducich udalostí spojených s podávaním liečiva bolo 0,5% u PEM+KPT+PACF|PEM a 0,3 % v ramene KPT+PACF|PBO .
- Celkový výskyt AEOSI (z angl. adverse event of special interest, nežiaduca udalosť osobitého záujmu) bol vyšší v skupine PEM+KPT+PACF|PEM (43,6 %) v porovnaní KPT+PACF|PBO (21,9 %).
- V dôsledku AEOSI došlo k 2 úmrtiam (pneumonitída a autoimunitná encefalitída) v ramene s PEM, ktoré investigátor považoval za súvisiace s podávaním PEM.
- Najčastejšie hlásené AEOSI (výskyt ≥ 5 %) boli hypotyreóza, infúzne reakcie, závažné kožné reakcie a hypertyreóza v ramene s PEM a hypotyreóza a infúzne reakcie v ramene KPT+PACF|PBO.

Obrázok 8: Nežiaduce udalosti v klinickej štúdií KEYNOTE-522

Event	Pembrolizumab–Chemotherapy (N=783)		Placebo–Chemotherapy (N=389)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
<i>number of patients (percent)</i>				
Any adverse event	777 (99.2)	645 (82.4)	389 (100)	306 (78.7)
Treatment-related adverse event†	774 (98.9)	604 (77.1)	388 (99.7)	285 (73.3)
Nausea	495 (63.2)	27 (3.4)	245 (63.0)	6 (1.5)
Alopecia	471 (60.2)	0	220 (56.6)	0
Anemia	429 (54.8)	141 (18.0)	215 (55.3)	58 (14.9)
Neutropenia	367 (46.9)	270 (34.5)	185 (47.6)	130 (33.4)
Fatigue	330 (42.1)	28 (3.6)	151 (38.8)	6 (1.5)
Diarrhea	238 (30.4)	20 (2.6)	98 (25.2)	5 (1.3)
Alanine aminotransferase increased	204 (26.1)	43 (5.5)	98 (25.2)	9 (2.3)
Vomiting	200 (25.5)	19 (2.4)	86 (22.1)	6 (1.5)
Asthenia	198 (25.3)	28 (3.6)	102 (26.2)	9 (2.3)
Rash	196 (25.0)	12 (1.5)	66 (17.0)	1 (0.3)
Constipation	188 (24.0)	0	85 (21.9)	0
Neutrophil count decreased	185 (23.6)	146 (18.6)	112 (28.8)	90 (23.1)
Aspartate aminotransferase increased	157 (20.1)	20 (2.6)	63 (16.2)	1 (0.3)
Peripheral neuropathy	154 (19.7)	15 (1.9)	84 (21.6)	4 (1.0)
Immune-mediated adverse event‡	262 (33.5)	101 (12.9)	44 (11.3)	4 (1.0)
Hypothyroidism	118 (15.1)	4 (0.5)	22 (5.7)	0
Severe skin reaction	45 (5.7)	37 (4.7)	4 (1.0)	1 (0.3)
Hyperthyroidism	41 (5.2)	2 (0.3)	7 (1.8)	0
Adrenal insufficiency	20 (2.6)	8 (1.0)	0	0
Pneumonitis	17 (2.2)	7 (0.9)	6 (1.5)	2 (0.5)
Thyroiditis	16 (2.0)	2 (0.3)	5 (1.3)	0
Hypophysitis	15 (1.9)	10 (1.3)	1 (0.3)	0

Zdroj: [33]

4.3.4. Výsledky PEM+KPT+PACF|PEM v porovnaní s PACF|PBO [27]

DR nepredložil porovnanie bezpečnosti PEM+KPT+PACF|PEM vs. PACF|PBO v dodanej NMA.

4.3.5. Výsledky PEM+KPT+PACF|PEM v porovnaní s KPT+PACF|KAPE

DR nepredložil porovnanie bezpečnosti PEM+KPT+PACF|PEM vs. KPT+PACF|KAPE.

4.3.6. Výsledky PEM+KPT+PACF|PEM v porovnaní PACF|KAPE

DR nepredložil porovnanie bezpečnosti PEM+KPT+PACF|PEM vs. PACF|KAPE.

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [13]

Liek Keytruda je určený na intravenózne použitie infúziou počas 30 minút. Liek Keytruda sa nesmie podávať formou rýchlej alebo bolusovej intravenózne injekcie. Pri podávaní lieku Keytruda v kombinovanej liečbe s intravenóznou chemoterapiou sa má liek Keytruda podať ako prvý. U pacientov dostávajúcich PEM sa vyskytli imunitne podmienené nežiaduce reakcie, vrátane závažných a fatálnych prípadov. Väčšina imunitne podmienených nežiaducich reakcií objavujúcich sa počas liečby PEM bola reverzibilná a zvládnutá prerušením podávania PEM, podaním kortikosteroidov a/alebo podpornou starostlivosťou. Liečba PEM môže u príjemcov transplantovaného solídneho orgánu zvýšiť riziko rejeckie. U týchto pacientov treba zvážiť prínos liečby PEM v porovnaní s rizikom nožnej rejeckie orgánu.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia [3,19,28,33,34]

Zhrnutie porovnaní hodnotenej intervencie PEM+KPT+PACF|PEM s komparátormi:

Priame porovnanie s režimom KPT+PACF|PBO

Hodnotený režim PEM+KPT+PACF|PEM v porovnaní s režimom KPT+PACF|PBO v RCT KEYNOTE-522 preukázal prínos v ukazovateľoch morbidita (EFS a pCR) a nepreukázal prínos v ukazovateli mortalita (OS). Pridanie PEM k platinovému chemoterapeutickému režimu viedlo k zvýšenej miere toxicity, nevedlo však k zmene kvality života.

- Kombinácia PEM+KPT+PACF|PEM **nepreukázala štatisticky významné zlepšenie v mortalite** v porovnaní s KPT+PACF|PBO. Pri mediáne sledovania 39,1 mesiaca bola hodnota HR pre celkové prežívanie (OS) 0,72 (95 % CI; 0,51 – 1,02). Miera OS po 3-ročnom sledovaní bola v ramene PEM+KPT+PACF|PEM 89,2% (86,7 – 91,3 %) a v ramene KPT+PACF|PBO 84,1% (79,5 – 87,7 %). Medián OS nebol teda dosiahnutý ani v jednom z liečebných ramien. Údaje o celkovom prežívaní pacientov sú značne nezrelé. V odpovedi na výzvu č. 1 DR uviedol, že ukazovateľ OS nedosiahol štatisticky významný rozdiel ani v rámci nasledujúcich priebežných analýz IA5 (23. mája 2022) a IA6 (19. mája 2023).
- Terapeutický režim PEM+KPT+PACF|PEM preukázal v porovnaní s KPT+PACF|PBO v klinickej štúdii štatisticky významný a klinicky relevantný prínos v ukazovateľoch **morbidita**. Štatisticky významný rozdiel v miere **kompletnej patologickej odpovede** (pCR) bol dosiahnutý v prvej priebežnej analýze (IA) a potvrdený v druhej IA, pri ktorej bol rozdiel v miere pCR o 9,2 percentuálneho bodu (95 % CI, 2,8 % - 15,6 %; p = 0,0022) väčší v ramene PEM+KPT+PACF|PEM v porovnaní s KPT+PACF|PBO. Podľa najnovších dostupných údajov zo štvrtej IA pri mediáne sledovania 39,1 mesiaca bola miera pCR v ramene PEM+KPT+PACF|PEM o 7,5 percentuálneho bodu (1,6 – 13,4) väčšia v porovnaní s KPT+PACF|PBO. Kombinácia PEM+KPT+PACF|PEM preukázala v porovnaní s KPT+PACF|PBO štatisticky významné zlepšenie v **prežívaní bez udalosti (EFS)** pri mediáne sledovania 39,1 mesiaca s HR 0,63 (95% CI; 0,48 – 0,82; p<0,001). Miera EFS bola po 3-ročnom sledovaní v ramene PEM+KPT+PACF|PEM 84,1% (79,5 – 87,7 %) a v ramene KPT+PACF|PBO 76,8% (72,2 – 80,7 %). Výsledky sú však nezrelé, medián EFS nebol dosiahnutý ani v jednom z liečebných ramien.
- U pacientov v ramene PEM+KPT+PACF|PEM bola zaznamenaná vyššia miera ťažkých (3. – 5. stupeň) nežiaducich udalostí (43,6 % vs. 28,5 %) a vyššia miera prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí (29,9 % vs. 15,4 %) v porovnaní s režimom KPT+PACF|PBO, čo poukazuje na zvýšenú toxicitu kombinovanej liečby PEM+KPT+PACF|PEM. Podľa EMA však celkové prínosy liečby PEM+KPT+PACF|PEM uvedené v KEYNOTE-522 prevažujú nad rizikami spojenými s liečbou [37].
- **Kvalita života** pri liečbe PEM+KPT+PACF|PEM je na základe výsledkov dotazníkov EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30 a EORTC-QLQ-BR23 porovnateľná ako pri kombinácii KPT+PACF|PBO. Výsledky boli značne nezrelé a štatisticky nesignifikantné.
- **Kvalita klinického dôkazu** pochádzajúca zo štúdie KEYNOTE-522 je spojená s neistotou, ktorá vyplýva najmä z:
 - nemožnosti oddeliť modelovanie klinického prínosu PEM v neoadjuvantnej a adjuvantnej fáze liečby.
 - nepredloženia dát o účinnosti z novších sledovaní, na základe čoho odporúčame prehodnotiť klinický prínos a nákladovú efektívnosť liečiva do troch rokov od rozšírenia indikačného obmedzenia o predmetnú indikáciu v zozname kategorizovaných liekov. Finálna analýza štúdie

KEYNOTE-522 je naplánovaná na 09/2025. Nezrelosti dát, pomocou ktorých sa určoval klinický prínos a bezpečnosť terapie s PEM.

- o dávkovania PAK, DOX, EPI a CFA, ktoré sa v štúdií nezhodujú s dávkovaním v predmetnej indikácii v SPC uvedených liečiv na Slovensku.

Nepriame porovnanie s režimom PACF|PBO

Na základe predloženej NMA ■■■ liečba PEM+KPT+PACF|PEM v porovnaní s PACF|PBO štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy.

- V ukazovateli **mortalita** dosahuje PEM+KPT+PACF|PEM numericky ■■■ výsledky OS v porovnaní s PACF|PBO so štatisticky ■■■ rozdielom. Hodnota pri použití konštantných HR pre vyjadrenie OS bola ■■■.
- V ukazovateli **morbidity** dosahuje PEM+KPT+PACF|PEM numericky ■■■ výsledky pCR vyjadrené pomocou OR v porovnaní s PACF|PBO so štatisticky ■■■ rozdielom. Hodnota OR (z angl. odds ratio, pomer šancí) pre pCR bola ■■■. PEM+KPT+PACF|PEM dosahuje numericky ■■■ výsledky EFS vyjadrené pomocou HR v porovnaní s PACF|PBO so štatisticky ■■■ rozdielom. Hodnota pri použití konštantných HR pre vyjadrenie EFS bola ■■■. Výsledky NMA boli získané použitím modelu fixného efektu.

Jednoduché porovnanie s režimom PACF|KAPE

Porovnanie liečby PEM+KPT+PACF|PEM s komparátorom PACF|KAPE nie je dostupné. Výsledky štúdie CREATE-X a NMA naznačujú existujúci prínos PEM+KPT+PACF|PEM voči PACF|KAPE, ktorý je nižší než jeho prínos režimu s PEM voči PACF|PBO.

- Účinnosť prídania KAPE do adjuvantnej liečby bola pozorovaná v štúdií CREATE-X, avšak len v porovnaní PACF|KAPE s PACF|PBO. Prídanie KAPE do adjuvantnej fázy liečby po neplatinovej liečbe v neoadjuvantnej fáze preukázalo štatisticky významný prínos v ukazovateli EFS (HR = 0,58; 95% CI: 0,39-0,87). Režim s PACF|KAPE je teda účinnejší než režim s PACF|PBO, z čoho možno usúdiť, že potenciálny prínos režimu s PEM voči PACF|KAPE je nižší než prínos režimu s PEM voči PACF|PBO.
- Jednoduché porovnanie pomerov rizík pre parameter EFS (HR= 0,58 PACF|KAPE vs HR= ■■■ PEM+KPT+PACF|PEM) voči ramenu PACF|PBO naznačuje ■■■ Tento výsledok je spojený s vysokým rizikom neistoty.
- Na tomto mieste považujeme za dôležité podotknúť, že do štúdie CREATE-X vstupovali len pacientky, ktoré nedosiahli pCR po neoadjuvantnej liečbe, teda pacientky s horšou prognózou prežívania. V hodnotení českého SÚKL evidujeme graf závislosti EFS od dosiahnutia pCR (v rámci IA1) v oboch ramenách štúdie KEYNOTE-522 z exploratívnej analýzy DR po IA3 [25]. Z KM dát je zreteľné, že pacientky, ktoré nedosiahli pCR po neoadjuvantnej liečbe majú v oboch terapeutických ramenách horšie výstupy EFS v porovnaní s pacientkami s dosiahnutou pCR (Obrázok 6). Uvedené dáta však ďalej naznačujú, že pacientky, ktoré dosiahli pCR ďalej výraznejšie neprofitujú z liečby PEM v ukazovateli EFS s rozdielom 3,1 % v prospech intervencie s PEM (96,6 % vs. 93,5 %). Naopak výraznejší rozdiel v EFS je v rámci analýzy pozorovaný u skupiny pacientok, ktoré nedosiahli pCR po neoadjuvantnej liečbe, kde bol rozdiel v EFS 7,8 % v prospech ramena s PEM (69,5% vs. 61,7%). Na základe týchto údajov možno predpokladať, že z prídavku PEM výraznejšie profitujú najmä pacientky bez pCR po neoadjuvantnej liečbe, teda skupina pacientok, ktorej je v klinickej praxi na Slovensku bežne podávaný KAPE.

Porovnanie s režimom KPT+PACF|KAPE

Klinický dôkaz o účinnosti prídania KAPE do adjuvantnej fázy režimu KPT+PACF|PBO nie je dostupný. Predpokladáme, že prínos režimu s PEM voči KPT+PACF|KAPE bude nižší než prínos režimu s PEM voči PACF|PBO. Nie je možné vylúčiť, že režim s PEM nemá klinický prínos voči KPT+PACF|KAPE, a teda predmetné rozšírenie IO by malo byť v súlade s podmienkami kategorizácie v zamietnuté. Porovnanie s týmto režimom je zdrojom extrémne vysokej miery neistoty.

- Predpokladáme, že prídanie KAPE v adjuvantnej fáze po platinovom režime v neoadjuvantnej fáze zvýši účinok tejto liečby v porovnaní s režimom bez liečby v adjuvantnej fáze (teda KPT+PACF|KAPE bude účinnejší než KPT+PACF|PBO, EFS HR<1). Z toho vyplýva, že prínos režimu s PEM voči KPT+PACF|KAPE bude nižší než prínos režimu s PEM voči KPT+PACF|PBO.
- DR navrhol plné prenesenie výsledkov z CREATE-X (teda EFS HR=0,58) z neplatinového režimu (PACF|KAPE vs PACF|PBO) na platinový režim (KPT+PACF|KAPE vs KPT+PACF|PBO). Tento scenár považujeme za

nepravdepodobný. Predpokladáme, že pridanie KAPE po silnejšom platinovom režime bude mať menší pridaný benefit, než jeho pridanie po slabšom neplatinovom režime neoadjuvancii (KPT + PACF|PBO je silnejší než PACF|PBO na základe NMA). Postup podľa DR by výrazne nadhodnotil účinnosť platinového režimu a tým výrazne podhodnotil prínos PEM+KPT+PACF|PEM voči KPT+PACF|KAPE.

- Na základe vyššie uvedeného predpokladáme, že účinnosť KPT+PACF|KAPE vs KPT+PACF|PBO sa v rámci EFS HR nachádza v medzi 0,58 až 1. V ekonomickej analýze sme zohľadnili aj exploratívny stredový scenár s HR=0,79, čo by viedlo k tomu, že PEM+KPT+PACF|PEM má klinický prínos voči KPT+PACF|KAPE.
- Aj v rámci rozmedzia HR medzi 0,58 až 1 však existujú relevantné scenáre, kedy režim PEM+KPT+PACF|PEM neprináša klinický prínos voči KPT+PACF|KAPE. Tieto scenáre nie je možné na základe dostupných dát vylúčiť.

Prehodnotenie klinického prínosu a doplnenie indikačného obmedzenia:

- **NIHO odporúča prehodnotiť klinický prínos a nákladovú efektívnosť prídavnej liečby PEM do troch rokov, keďže celkový prínos je v súčasnosti založený na výrazne nezrelých dátach parametra EFS.** V analýze nákladovej efektívnosti je v súčasnosti dlhodobý prínos v OS modelovaný takmer výlučne pomocou nezrelých dát o EFS. Toto nastavenie predpokladá, že prínos v EFS sa plne premietne do prínosu v OS, čo však DR nepodložil dôkazmi. Zároveň pridanie PEM k súčasnej liečbe nepreukázalo v štúdiu KEYNOTE-522 štatisticky významný prínos v OS, dáta o OS sú tiež nezrelé. V porovnaní s predloženými dátami o OS boli podľa protokolu štúdie vykonané novšie priebežné analýzy (23.3.2022 a 23.3.2023), DR však tieto dáta ani na vyžiadanie nedodal. Finálna analýza je predpokladaná v roku 09/2025.
- **NIHO odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia** o celkový zdravotný stav pacientov, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Keytruda sú v predmetnej indikácii dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-1, nakoľko v štúdiu KEYNOTE-522 boli zahrnutí iba pacienti s ECOG skóre 0-1. V ČR je PS ECOG súčasťou IO v predmetnej indikácii, čo je v súlade so zaužívanou praxou českého SÚKL, kanadská agentúra CADTH odporúčala užívanie u pacientov v dobrom výkonnostnom stave.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia KEYNOTE-522 [19,26,28,36]

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu KEYNOTE-522 považujeme postačujúcu pre analýzu prínosu režimu PEM + KPT + PACF|PEM v porovnaní s KPT + PACF|PBO. Základné a demografické charakteristiky pacientov boli medzi oboma skupinami vhodne vyvážené a prechod medzi jednotlivými ramenami štúdie nebol povolený. V hodnoteniach NICE i CADTH bola konštatovaná dobrá kvalita dizajnu štúdie s nízkym celkovým rizikom skreslenia. Rozsah skreslenia pri hodnotení parametrov EFS, HRQoL (z angl. Health-related quality of life, - kvalita života súvisiaca so zdravím) a nežiaducich udalostí bol podľa CADTH a ERG (z angl. Evidence Review Group, skupina skúmajúca dôkazy) NICE neistý. IQWiG konštatuje, že v doposiaľ publikovaných výsledkoch sekundárnych cieľov štúdie, konkrétne: OS, závažné nežiaduce udalosti, závažné nežiaduce udalosti súvisiace s imunitou a iné špecifické nežiaduce udalosti, je riziko skreslenia vysoké [36, strana 14]. Faktory, ktoré znižujú internú validitu štúdie KEYNOTE-522 sú predovšetkým:

- **Na základe dizajnu štúdie KEYNOTE-522 nemožno overiť klinický príspevok prídavku PEM ku štandardnému chemoterapeutickému režimu separátne v neoadjuvantnej a adjuvantnej fáze.** Výsledky zo štúdie KEYNOTE-522 sú reportované ako kombinované výsledky neoadjuvantnej a adjuvantnej fázy liečby. Pre zhodnotenie účinnosti PEM v adjuvantnej fáze liečby by bolo nutné uskutočniť ďalšiu štúdiu, čo priznáva aj autorský kolektív štúdie [34].
- **DR nepredložil najnovšie výsledky účinnosti zo štúdie KEYNOTE-522 pre hodnotené parametre.** DR posudzuje účinnosť a bezpečnosť režimu PEM+KPT+PACF|PEM na základe údajov z IA4 (23.3.2021). V protokole štúdie a v dostupných hodnoteniach zahraničných HTA agentúr IQWiG [36] a CADTH [28] je zverejnený harmonogram s plánovanými časmi analýz dát pre IA5: 23.3.2022 a pre IA6: 23.3.2023. V rámci výzvy č.1 požiadal NIHO o zverejnenie a zapracovanie najnovších údajov z týchto analýz. DR v rámci odpovede na výzvu č.1 uviedol, že model nie je možné aktualizovať o najnovšie výsledky, nakoľko sú DR zaslepené. DR ďalej v odpovedi na výzvu č.1 uvádza, že analýzu dát štúdie KEYNOTE-522 vykonáva externý výbor pre monitorovanie dát (external Data Monitoring Committee, eDMC), ktorý na základe nedosiahnutia štatisticky významného rozdielu parametra OS v rámci IA5 a IA6 usúdil, že tieto výsledky

nebudú DR reportované. Výsledky účinnosti a bezpečnosti štúdie KEYNOTE-522 budú zverejnené len v prípade, že sa dosiahne štatistická významnosť parametra OS, resp. bude dosiahnutý dátum finálnej priebežnej analýzy. Podobným spôsobom argumentoval DR nedodanie údajov aj v prípade hodnotenia predmetnej terapie v Anglicku a Nemecku. V samotnom protokole štúdie je na dvoch rôznych miestach uvedené, že DR si môže údaje analýzy prežívania vyžiadať od eDMC v rámci plánovaných IA a tiež mimo týchto termínov [38, str. 80 a 222]. IQWiG sa vyjadril, že nevidel dôvod, prečo by DR nemal disponovať priebežnými výsledkami analýzy, aj keď nebudú štatisticky významné [36]. Na základe tejto skutočnosti nevidí NIHO pádny dôvod k tomu, aby už analyzované údaje z IA5 a IA6 neboli zverejnené a hodnotenie klinickej účinnosti a nákladovej efektívnosti predmetného liečiva nebolo posudzované z najnovších dostupných údajov v zmysle dodržiavania princípov medicíny založenej na dôkazoch. Skutočnosť, že DR nepredložil novšie dáta, vytvára vysokú mieru neistoty a predstavuje riziko selektívneho skreslenia výsledkov.

- Sponzorom štúdie bola firma Merck Sharp & Dohme (DR), čo predstavuje potenciálny konflikt záujmov.

NMA Frederickson et al. [27]

V NMA Frederickson et al. sa autori snažili zahrnúť všetky relevantné RCTs, ktoré skúmali liečbu včasného, alebo lokálne pokročilého TNBC v neoadjuvantnej fáze liečby, keďže v základnom scenári s adjuvantným komparátorom neuvažoval. Nie sú indície, ktoré by nasvedčovali zahrnutie štúdií s nízkou kvalitou. Štúdie vytvárajú uzavretú sieť. Autori nepopisujú potenciálne modifikátory efektu liečiv. V NMA nie sú použité naivné porovnávanie, zachováva randomizáciu v jednotlivých štúdiách. Bol použitý model fixného efektu. NMA Frederickson et al. obsahuje jasne graficky spracovanú sieť štúdií s označením štúdií, ktoré definujú jednotlivé vzťahy v sieti. Všetky liečivá majú reportované výsledky vo vzťahu k sebe navzájom. Interpretácia sa zdá vyvážená a jasná, napriek tomu má NMA niekoľko nedostatkov:

- Kvôli nejednoznačnosti údajov o HR OS neboli tieto dáta pre klinickú štúdiu CALGB-40603 zahrnuté v primárnej analýze.
- Každú intervenciu v sieti dôkazov spájala len jedna štúdia, preto nebolo možné odhadnúť heterogenitu medzi štúdiami.
- Dávkovacie režimy jednotlivých liečiv boli naprieč zahrnutými štúdiami mierne odlišné [26,29,30,31,32].
- V štúdiu GeparSepto boli začlenené aj pacientky s HER-2 pozitívnym BC [30].
- Dodaná NMA neporovnáva bezpečnosť jednotlivých intervencií naprieč zahrnutými štúdiami.
- Sponzorom NMA bola firma Merck Sharp & Dohme, s.r.o (DR), čo predstavuje potenciálny konflikt záujmov.

Validita NMA bola zhodnotená využitím ISPOR dotazníka [39] v časti 9.6. v prílohe tohto hodnotenia (viď Tabuľka 37).

Jednoduché nepriame porovnanie

Na tomto mieste považujeme za potrebné poukázať na odlišnosť populácií v NMA a štúdiu CREATE-X. Zatiaľ čo populácia v štúdiu CREATE-X je tvorená len pacientkami bez pCR po neoadjuvantnej liečbe, výsledky štúdiu zahrnutých v NMA sú reportované bez ohľadu na pCR status pacientok.

Štúdia CREATE-X [22]:

V randomizovanej kontrolovanej štúdiu CREATE-X boli zahrnuté pacientky s HER-2 negatívnym karcinómom prsníka. Z nich tvorila podskupina pacientok s operovateľným TNBC 32,2 % (286 pacientok).

- Štúdia CREATE-X bola nezaslepená (angl. open-label)
- Štúdia zahŕňala len adjuvantné podanie KAPE vs. PBO. Neoadjuvantná liečba nebola administrovaná v rámci štúdie, ako v prípade KEYNOTE-522. Do štúdie však vstupovali len pacienti predliečení neoadjuvantnou chemoterapiou, ktorá pozostávala najmä zo sekvenčného (PACF – 82,2%) a konkurenčného (13,1 %) podania taxánu a antracyklínu (95,3 %). V štúdiu neboli zahrnuté pacientky predliečené chemoterapeutickým režimom obsahujúcim KPT v neoadjuvancii.
- Chýbajúca dávkovacia schéma neoadjuvantného režimu PACF, ktorou boli pacientky predliečené.

Externá validita

Klinická štúdia KEYNOTE-522

Pri posudzovaní externej validity sa NIHO opiera o hodnotenie NICE [19], SÚKL [25] CADTH [28] a IQWiG [36]. Boli identifikované viaceré zdroje neistoty v externej validite štúdií:

- Priemerný vek pacientok v štúdiu bol 49 rokov. Nakoľko sme neidentifikovali štatistiky pre vekovú štruktúru slovenskej populácie s TNBC, tento údaj v sebe nesie istú mieru neistoty.
- Klinická štúdia KEYNOTE-522 prebieha v nadnárodnom prostredí, vrátane európskych krajín. Európsku subpopuláciu tvorí 49,5 % pacientok štúdie. V hodnotení NICE požiadala ERG o výsledky EFS pre európsku subpopuláciu, ktoré ukázali, že relatívny účinok PEM bol v európskej subpopulácii menej priaznivý (HR 0,73; 95 % CI; 0,49 až 1,08) v porovnaní so zvyškom sveta (HR 0,55; 95 % CI; 0,38 až 0,80), čo naznačuje, že finálna spriemerovaná hodnota EFS môže poskytovať príliš optimistický predpoklad výsledkov pre slovenské pacientky.
- Zo štúdie boli vyradené pacientky, ktoré boli v minulosti (≤ 5 rokov) liečené na malígne ochorenie chemoterapiou, ožarovaním alebo cielenou liečbou. Vyradené boli taktiež pacientky so závažným kardiovaskulárnym ochorením, pacientky s pneumonitídou, či tehotné, alebo dojčiacie ženy. Celkovo bolo na základe týchto exklúzyvnych kritérií viac ako 25 % pacientok vylúčených zo štúdie, čo naznačuje, že účastníčky štúdie nemusia byť plne reprezentatívne pre populáciu pacientok v reálnych podmienkach. Veľkosť prínosu PEM+KPT+PACF|PEM pre pacientky v reálnej praxi na Slovensku je preto spojená s neistotou.
- Prínosy PEM boli v štúdiu KEYNOTE-522 preukázane len u pacientiek s ECOG skóre 0-1, nakoľko pacientky s iným skóre neboli do štúdie zaradené. Odborník uviedol, že imunoterapia nie je vhodná pre pacientky, ktoré sú v zlom výkonnostnom stave.
- KPT nie je podľa SPC indikovaná na liečbu včasného, alebo lokálne pokročilého TNBC [18]. Predpokladáme však jej rutinné použitie v rámci klinickej praxi na Slovensku.
- Dávkovanie PAK, DOX, EPI a CFA v štúdiu sa nezhoduje s dávkovaním v predmetnej indikácii v SPC uvedených liečiv [14,15,16,17].
- V štúdiu KEYNOTE-522 bol pacientkam podávaný PEM po dobu 9 cyklov, alebo do rekurencie ochorenia, alebo do neakceptovateľnej toxicity. Táto skutočnosť nie je súčasťou predmetného indikačného obmedzenia (IO) je však uvedená v SPC lieku Keytruda v časti 4.2.

NMA Frederickson et al. [27]:

V štyroch štúdiách, ktoré uvádzali vek, sa medián veku pohyboval od 48 do 54 rokov. Na základe nedostupnosti dát o vekovej štruktúre pacientok s TNBC v skorom a lokálne pokročilom štádiu na Slovensku, budeme uvažovať, že medián veku pre slovenskú populáciu spadá do uvedeného rozmedzia. Do štyroch štúdií boli zaradené len ženy, zatiaľ čo do štúdie KEYNOTE-522 bol zaradený aj jeden muž. Dve štúdie uvádzali údaje o rase (CALGB 40603 a NeoSTOP), v ktorých bolo 69-74 % pacientok kaukazskej rasy. Do štyroch štúdií boli zaradené pacientky s výkonnostným skóre ECOG (Východná spolupracujúca onkologická skupina, z angl. Eastern Cooperative Oncology Group) 0 alebo 1, zatiaľ čo do jednej štúdie boli zaradené pacientky s KPS (Karnofského výkonnostný stav, z angl. Karnofsky performance status) 70 - 80 % alebo lepším (GeparSepto). Pacientky boli zaradené do všetkých štúdií bez ohľadu na mieru expresie PD-L1. V štúdiu BrighTNess, ktorá bola vstupnou klinickou evidenciou režimu PAK → ANTRA + CFA boli v rámci druhej neoadjuvantnej fázy (DOX/EPI + CFA) využité dve rôzne dávkovacie schémy. V jednej skupine pacientok podávaná kombinácia DOX + CFA v klasickom režime totožnom so štúdiou KEYNOTE-522 á 3 týždne a druhej skupine bola podávaná kombinácia DOX + CFA v denznom režime á 2 týždne. Zároveň nebol pacientkam podávaný epirubicín.

Jednoduché nepriame porovnanie

Štúdia CREATE-X [22]:

Medián veku v štúdiu bol 48 rokov. Na základe nedostupnosti dát o vekovej štruktúre pacientok s TNBC v skorom a lokálne pokročilom štádiu na Slovensku, budeme na základe podobnosti uvedeného mediánu v rámci viacerých uvedených štúdií uvažovať, že medián veku pre slovenskú populáciu spadá do uvedeného rozmedzia. Zahrnuté boli pacientky s ECOG skóre 0-1. Napriek dobrému dizajnu štúdie sme identifikovali nižšie uvedené body, ktoré znižujú externú validitu CREATE-X:

- Štúdia bola vykonaná na ázijskej populácii (Japonsko a Južná Kórea).

- Časti pacientok bola podaná bolusová dávka 5-FU v rámci neoadjuvantnej liečby. Z analýz podskupín je však zjavné, že tento prídavok nemal vplyv na výsledok štúdie.
- KAPE nie je podľa SPC indikovaný v adjuvantnej fáze liečby včasného, alebo lokálne pokročilého TNBC [21]. Rovnako ako v prípade KPT sa KAPE rutinne používa v rámci klinickej praxi na Slovensku.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Bola identifikovaná jedna štúdia NordicTrip (NCT04335669) s relevantným komparátorom, ktorej výsledok je však v súčasnosti nedostupný [40]. Štúdia KEYNOTE-522 stále prebieha, pričom výsledky priebežných analýz IA5 a IA6, ktoré mali byť podľa harmonogramu štúdie uskutočnené 23.3.2022 a 23.3.2023 neboli doposiaľ zverejnené. V rámci výzvy č.1 bol DR vyzvaný na doplnenie údajov o EFS a OS z týchto priebežných analýz. V odpovedi na výzvu č.1 DR uviedol, že dátami o OS z IA5 a IA6 štúdie KEYNOTE-522 nedisponuje, nakoľko nedosiahli štatistickú významnosť a ostávajú teda pre DR zaslepené. DR taktiež neposkytol ani zrelšie dáta z najnovších IA pre primárny ukazovateľ EFS. Svoje rozhodnutie argumentoval skutočnosťou, že v rámci IA4 bol pre parameter EFS dosiahnutý štatisticky významný rozdiel a preto v ďalších IA nebude formálne testovaný. Štúdia KEYNOTE-522 stále prebieha a jej finálna analýza je podľa protokolu štúdie naplánovaná na 09/2025.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k úpravám PICO tabuľky, kde bol doplnený relevantný komparátor v adjuvantnej fáze – KAPE. Taktiež bol v PICO tabuľke pri ukazovateli kvalita života dotazník EQ-5D-5L nahradený dotazníkmi EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-BR23, ktorými bola hodnotená kvalita života v štúdii KEYNOTE-522. Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Došlo k zmene názvu hodnotenia uvedeného v projektovom protokole, vstupoch odborníkov a vstupoch patientskych organizácií.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

Pembrolizumab pri požadovanej výške úhrady 2 877,62 € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V základnom scenári modelu (upravený predložený model od DR, viac v časti 5.2) dosiahla kombinácia PEM + KPT + PACF|PEM ICUR vo výške:

- 40 162 € / QALY v porovnaní s KPT + PACF | PBO
- 19 200 € / QALY v porovnaní s PACF | PBO
- 39 578 € / QALY v porovnaní s PACF | KAPE
- dominovaný v porovnaní s KPT+PACF|KAPE – exploratívny scenár

pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc € / QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov, pre ktoré model nezodpovedal klinickej praxi na Slovensku. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili s cieľom dosiahnuť vyššiu klinickú hodnovernosť.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje PEM+KPT+PACF|PEM ICUR vo výške:

- 79 806 € / QALY v porovnaní s KPT+PACF|PBO
- 26 285 € / QALY v porovnaní s PACF|PBO
- 64 835 € / QALY v porovnaní s PACF|KAPE
- 191 063 € / QALY v porovnaní s KPT+PACF|KAPE (pri stredovej hodnote HR – exploratívny scenár, viac nižšie)
- Prahová hodnota ICUR je 54,3-tisíc € / QALY.

Pre chýbajúci dôkaz o prínose komparátora KPT+PACF|KAPE nebolo možné jednoznačne určiť výsledok jeho porovnania s režimom s PEM. Je vysoko pravdepodobné, že pri porovnaní s týmto komparátorom by pre splnenie zákonnej podmienky nákladovej efektívnosti bola potrebná výrazná zľava v rozpätí ■■■% - ■■■%(Tabuľka 9). NIHO v rámci exploratívnej analýzy pripravil alternatívne scenáre modelovania prínosu KPT+PACF|KAPE (viď časť 5.2., Tabuľka 10). V scenároch naviazania EFS HR pre KPT+PACF|KAPE na krivku KPT+PACF|PBO boli použité tri HR v rozsahu 0,58 až 1:

- **Pre nedostatok iného relevantného klinického dôkazu sme aplikovali stredový scenár,** teda hodnotu HR=0,79. Výsledný ICUR by predstavoval 191 063 €/QALY. To by znamenalo, že **na dosiahnutie nákladovej efektívnosti by bola potrebná zľava ■■■%**, čo predstavuje maximálnu úhradu za balenie lieku Keytruda vo výške ■■■€.
- **Pri použití hodnoty HR=0,58 podľa návrhu DR** by PEM preukázal nižšiu účinnosť v QALY než daný komparátor. V súlade s podmienkami kategorizácie by bolo predmetné rozšírenie IO zamietnuté. Tento scenár považujeme za výrazne konzervatívny.
- **Nastavenie hodnoty HR=1 by predpokladalo rovnaký prínos a teda výsledok ako pri porovnaní s KPT+PACF|PBO** (ICUR vyššie, najvyšší). Aby v tomto prípade režim s PEM nákladovo efektívny, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■€, za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■%. Tento scenár považujeme za veľmi nepravdepodobný, keďže predpokladáme, že prídanie KAPE do

adjuvantnej liečby zvyšuje celkový prínos liečby nielen v prípade neplatinového, ale aj v prípade platinového režimu v neoadjuvancii.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za extrémnu. To znamená, že vnímame extrémne vysoké riziko, že ani pri stredovom scenári NIHO nákladovo efektívnej úhrady (■ €) nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z, odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu. Neistota vyplýva najmä z nasledujúcich dôvodov:

- **Nejasná účinnosť komparátora KPT+PACF|KAPE v danej indikácii.**
- **Dlhodobý prínos v EFS aj OS predmetného liečiva je generovaný takmer výlučne na základe extrapolácie nezrelých údajov parametra EFS za časový horizont štúdie.**
- **Nepredloženie dát o účinnosti z novších sledovaní o OS,** na základe čoho odporúčame prehodnotiť klinický prínos a nákladovú efektívnosť liečiva do troch rokov od rozšírenia indikačného obmedzenia o predmetnú indikáciu v zozname kategorizovaných liekov. Finálna analýza štúdie KEYNOTE-522 je naplánovaná na 09/2025.
- **Nemožnosť oddeliť modelovanie klinického prínosu a nákladovej efektívnosti PEM v neoadjuvantnej a adjuvantnej fázy liečby.**

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

DR predložil v žiadosti pôvodný scenár a v odpovedi na výzvu č. 2 aj exploratívny scenár s novými komparátormi. V tejto časti popisujeme dve nastavenia, ktoré sme upravili a vytvorili tak tzv. „upravený základný scenár“. V upravenom základnom scenári sme zmenili nastavenia komparátorov a limitáciu všeobecnou mortalitou. Takto upravený základný scenár umožňuje realistejšie zhodnotenie nastavení DR, určenie zmien NIHO a dopadov zmien na výsledky upraveného základného scenáru v častiach 5.2 a 5.3.

Nastavenie DR:

Komparátory

DR predložil v žiadosti ekonomický model, v ktorom posudzuje nákladovú efektívnosť intervencie PEM + KPT + PACF|PEM voči komparátoru KPT+PACF|PBO na základe výsledkov štúdie KEYNOTE-522 pri mediáne sledovania 39,1 mesiaca. Pre porovnanie nákladovej efektívnosti voči druhému komparátoru PACF v neoadjuvantnej fáze liečby s následným podávaním placebo v adjuvancii využíva DR výsledky dodanej NMA.

V rámci odpovede na výzvu č. 2 DR doplnil na základe predloženej evidencie komparátor kapecitabín (KAPE) v adjuvantnej fáze liečby (viac v časti 3.2.4). Scenár hodnotenia nákladovej efektívnosti s komparátorom KAPE v adjuvantnej fáze označil DR ako exploratívny a v pôvodnom základnom scenári s ním neuvažuje. V exploratívnom scenári DR zapracoval KAPE do oboch pôvodne predložených komparátorov tak, že 44,5 % pacientov na komparátore v adjuvancii užíva KAPE a zvyšní pacienti neužívajú aktívnu adjuvantnú liečbu (pôvodné nastavenie). Podiel pacientov s KAPE DR určil na základe podielu pacientov v štúdiu KEYNOTE-522, ktorí nedosiahli pCR. DR tak v exploratívnom scenári vytvoril dva zmiešané komparátory s dvomi výsledkami pre ICUR:

1. Komparátor 1, ICUR = ■ €/ QALY
 - a. 55,5 % KPT+PACF| PBO
 - b. 44,5% KPT+PACF | KAPE
2. Komparátor 2, ICUR = ■ €/QALY
 - a. 55,5 % PACF | PBO
 - b. 44,5% PACF | KAPE

Prínos PEM voči režimom KPT+PACF|PBO a PACF|PBO odvodil DR na základe prínosu PACF|KAPE voči PACF|PBO podľa štúdie CREATE-X, resp. predloženej meta-analýzy Mackelenbergh et al. (2022) (ďalej len „MA (2022)“ [41]. DR uvádza viaceré HR, ktoré možno aplikovať na krivky pôvodných komparátorov (Tabuľka 9). Všetky HR pochádzajú zo zdrojov zahŕňajúcich neplatinové liečebné režimy. V dodanom exploratívnom scenári DR naviazal totožné HR na

oba pôvodné komparátory (s KPT aj bez KPT) a zvolil HR = 0,58. DR však zdôrazňuje, že aplikovanie HR zo štúdie CREATE-X nepovažuje za vhodné, keďže sú v štúdiu skúmaní len pacienti v adjuvantnej fáze liečby.

Tabuľka 9: Vstupy pre exploratívny scenár s adjuvantným KAPE podľa DR

	Hodnota	Zdroj
HR pre adjuvantný kapecitabín	0,58	CREATE-X, populácia TNBC
	0,70	CREATE-X, populácia ITT
	0,818	MA (2022), populácia TNBC
Podiel pacientov na adjuvantnej liečbe	44,50%	Podiel pacientov, ktorí nedosiahli pCR*

*v ramene KPT+PACF|PBO v štúdiu KN-522

Zdroj: Dokument dodaný DR v odpovedi na výzvu č.2

Limitácia všeobecnou mortalitou

DR v modeli limitoval pravdepodobnosť úmrtia pacientok s TNBC pravdepodobnosťou úmrtia všeobecnej populácie tak, že od pravdepodobnosti prechodu do stavu smrti podľa všeobecnej populácie odpočítal pravdepodobnosti prechodov zo stavu bez udalosti do stavov po progresii.

Upravený základný scenár:

Komparátory

V súlade s časťou 3.2.4 považujeme za relevantný komparátor a režim s KAPE.

Zastúpenie pacientov, ktorí dostanú adjuvantný KAPE, sme zmenili na 100%, čím sa vytvorili dodatočné komparátory oproti pôvodnému základnému scenáru. Nákladovú efektívnosť je potrebné preukázať pre všetky relevantné komparátory samostatne, porovnanie s terapeutickým mixom nie je akceptované. Relevantný komparátor pre samostatné porovnanie má minimálne 10% - 20% zastúpenie v klinickej praxi v rámci požadovanej indikácie, bez ohľadu na to, že je určený len pre podskupinu pacientov v rámci požadovanej indikácie (viac v časti 3.2.4).

Identifikovali sme štyri relevantné komparátory:

1. KPT+PACF|PBO
2. PACF|PBO
3. PACF|KAPE
4. KPT+PACF|KAPE

Pre odvodenie prínosu PACF|KAPE akceptujeme aplikovanie hodnoty HR = 0,58 na rameno PACF|PBO podľa štúdie CREATE-X pre pacientov s TNBC. Použitie výsledkov štúdie CREATE-X považujeme za vhodné, keďže v nej zaradení pacienti boli predliečení neoadjuvantnou chemoterapiou zloženou z kombinácie taxán+antracyklín (80,6 % pacientov v ramene s adjuvantnou liečbou KAPE vs. 83,8% pacientov v kontrolnom ramene s adjuvantným PBO) [22].

Tiež považujeme za opodstatnené uprednostniť v modeli použitie výsledkov zo štúdie CREATE-X pre podskupinu pacientok s TNBC (v súlade s hodnotenou indikáciou) (HR=0,58) a nie pre celú ITT skupinu pacientok (HR=0,70). Použitie HR = 0,818 z MA (2022) ako výsledok meta-analýzy zahrnutých štúdií pre pacientky s TNBC s prídavnou liečbou KAPE nepovažujeme za vhodné. Okrem štúdie CREATE-X všetky zvyšné štúdie v MA (2022) zahŕňajú aj režimy s kombinovanou liečbou KAPE v adjuvantnej liečbe, kým pre predmetné hodnotenie je relevantné iba porovnanie s monoterapiou KAPE v štúdiu CREATE-X.

Pre odvodenie prínosu KPT+PACF|KAPE chýba dostatočný klinický dôkaz, a preto tento komparátor v častiach 5.2 a 5.3. do hodnotenia zahrňame len v analýze scenárov (nižšie). Analýza scenárov naznačuje vysoké riziko, že výsledok porovnania PEM voči KPT+PACF|KAPE by vyžadoval výraznú zľavu pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti PEM.

Pre odvodenie prínosu KPT+PACF|KAPE neakceptujeme nastavenie DR, teda aplikovanie HR = 0,58 zo štúdie CREATE-X pre pacientov s TNBC na rameno KPT+PACF|PBO, považujeme ho za veľmi konzervatívne. Takéto nastavenie predpokladá, že pridanie KAPE do adjuvantnej liečby má rovnaký dopad v prípade platinovej aj neplatinovej chemoterapie. Keďže liečba KPT+PACF|PBO má výrazne vyšší prínos voči PACF|PBO na základe predloženej NMA (HR = 0,57), predpokladáme, že pridanie KAPE k platinovému režimu bude mať nižší prínos než jeho pridanie k režimu bez platiny. Neidentifikovali sme štúdie ani iné podklady, ktoré by identifikovali prínos KPT+PACF|KAPE.

- Nižšie (viď Tabuľka 10) uvádzame alternatívne informatívne scenáre zapracovania potenciálneho prínosu KPT+PACF|KAPE voči KPT+PACF|PBO v rámci exploratívnej analýzy NIHO. Pri nedostatku iného relevantného klinického dôkazu sme aplikovali stredovú hodnotu HR=0,79 čo by znamenalo, že na dosiahnutie nákladovej efektívnosti by bola potrebná zľava ■ %, čo predstavuje úhradu za balenie vo výške ■ €.
- Pri aplikácii HR=0,58 podľa nastavenia DR by tak v NIHO nastavení by režim s PEM bol dominovaný režimom s KAPE (úbytok QALY, teda nemožnosť splniť podmienky kategorizácie¹⁴).
- Scenár s HR=1 považujeme za nepravdepodobný, keďže predpokladáme, že pridanie KAPE do adjuvantnej liečby zvyšuje celkový prínos liečby, a to najmä u pacientov s nedostatočnou pCR – cca 44,5% pacientov podľa štúdie KEYNOTE-522. Tieto výsledky zároveň zahŕňajú všetky zmeny NIHO popísané v časti 5.2 a 5.3.

Tabuľka 10: Scenáre porovnania PEM+KPT+PACF|PEM a KPT+PACF|KAPE podľa arbitrárnych nastavení prínosu KPT+PACF|KAPE voči KPT+PACF|PBO

	Scenár 1 (DR podľa HR)	Scenár 2	Scenár 3 (stredový scenár)	Scenár 4	Scenár 5
HR - režim KPT+PACF KAPE vs. KPT+PACF PBO	0,58	0,7	0,79	0,9	1
Porovnanie PEM+KPT+PACF PEM vs KPT+PACF KAPE					
ICUR pri NIHO nastaveniach, požadovaná úhrada	dominovaný	522 125 €	191 063 €	109 518 €	76 806 €
QALY	■	■	■	■	■
prahová hodnota	■	■	■	■	■
úhrada pre splnenie nákladovej efektívnosti	■	■	■	■	■
zľava pre splnenie nákladovej efektívnosti	■	■	■	■	■

Pozn.: zvyšné nastavenia podľa NIHO, podrobne popísané v časti 5.2.

Zdroj: Zmeny vykonané NIHO vo FE modeli

V rámci výzvy č.3 bol DR oboznámený s úpravami FE modelu, ktoré vykonal NIHO. NIHO oboznámil DR s využitím KAPE ako relevantného komparátora v adjuvantnej fáze liečby a nastavení 100% podielu pacientov na adjuvantnej liečbe KAPE vo FE modeli. DR bol taktiež informovaný o použití hodnoty HR= 0,58 zo štúdie CREATE-X. K uvedeným zmenám dodal NIHO potrebnú argumentáciu. V odpovedi na výzvu č.3 DR toto nastavenie akceptoval.

Limitácia všeobecnou mortalitou

Nastavenie pravdepodobností prechodu do stavu smrti v scenári DR neaplikuje správne limitáciu všeobecnou mortalitou. Nastavenie DR vedie k situácii, pri ktorej bude po určitej dobe vyššia pravdepodobnosť úmrtia všeobecnej populácie než pacientok s TNBC v stave bez udalosti (z angl. event free, EF), alebo lokoregionálnej rekurencie (LR). Pri bežnom postupe by sme úpravu limitácie všeobecnou mortalitou a dopad tejto úpravy na ICUR diskutovali v časti 5.2.3. oproti bežnému základnému scenáru DR. V tomto prípade však skutočnosť, že pacientky zomierajú s menšou pravdepodobnosťou, než všeobecná populácia, nerealisticky ovplyvňovať výsledky modelu už

¹⁴Zákon 363/2011, § 7

v základnom scenári a následne aj môže znižovať relevantnosť dopadov na ICUR pri úpravách diskutovaných ďalej v častiach tejto kapitoly.

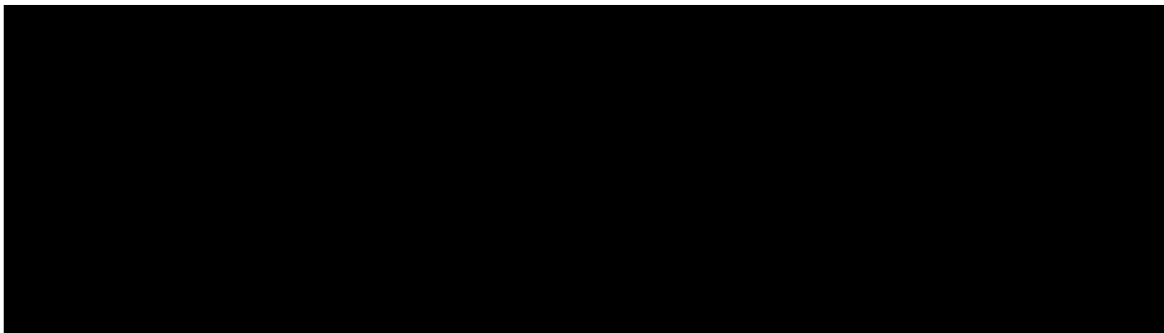
V prípade prechodovej pravdepodobnosti zo stavu so vzdialenými metastázami (z angl. distant metastases, DM) do stavu smrti (z angl. death, D), nebolo potrebné vykonať úpravu nakoľko pravdepodobnosť tohto prechodu neprekročila pri celoživotnom modelovaní pravdepodobnosť úmrtia všeobecnej populácie. Štruktúra modeli a zdravotné stavy sú bližšie opísané v časti 5.2.1.

Základný scenár od DR sme upravili tak, aby bola pravdepodobnosť prechodu do stavu D zo všetkých relevantných stavov (Obrázok 9) upravená tak, aby nebola nižšia, než je pravdepodobnosť úmrtia (teda bez odčítania pravdepodobnosti progresie do LR alebo DM).

V rámci výzvy č.3 bol DR oboznámený s uvedenou zmenou vykonanou NIHO. V odpovedi na výzvu č.3 DR akceptoval uvedenú zmenu.

K tejto úprave pristúpili NICE ERG, aj CADTH [19, str. 352; 28].

Obrázok 9: Pravdepodobnosť prechodu zo stavu EF do smrti v základnom scenári od DR (vľavo) a po úprave NIHO (vpravo)



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

Na základe vyššie uvedených údajov budeme uvažovať upravený základný scenár DR, v ktorom

- Sú uvažované tri samostatné komparátory
 - KPT+PACF|PBO, prínos na základe štúdie KEYNOTE-522
 - PACF|PBO, prínos na základe porovnania s KPT+PACF|PBO z NMA
 - PACF|KAPE, prínos na základe porovnania s PACF|PBO zo štúdie CREATE-X pre TNBC subpopuláciu
- Je pravdepodobnosť úmrtia pacientok s TNBC v stave EF a LR zastropovaná pravdepodobnosťou úmrtia všeobecnej slovenskej populácie

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu [3,19,28,42]

K hodnoteniu nákladovej efektívnosti lieku Keytruda v predmetnej indikácii využil DR Markovov model, v ktorom boli zadané štyri možné zdravotné stavy kohorty pacientok (viď Obrázok 10):

- Stav bez udalosti (EF)
- Stav lokoregionálnej rekurencie (LR)
- Stav vzdialených metastáz (DM)
- Úmrtie (D)

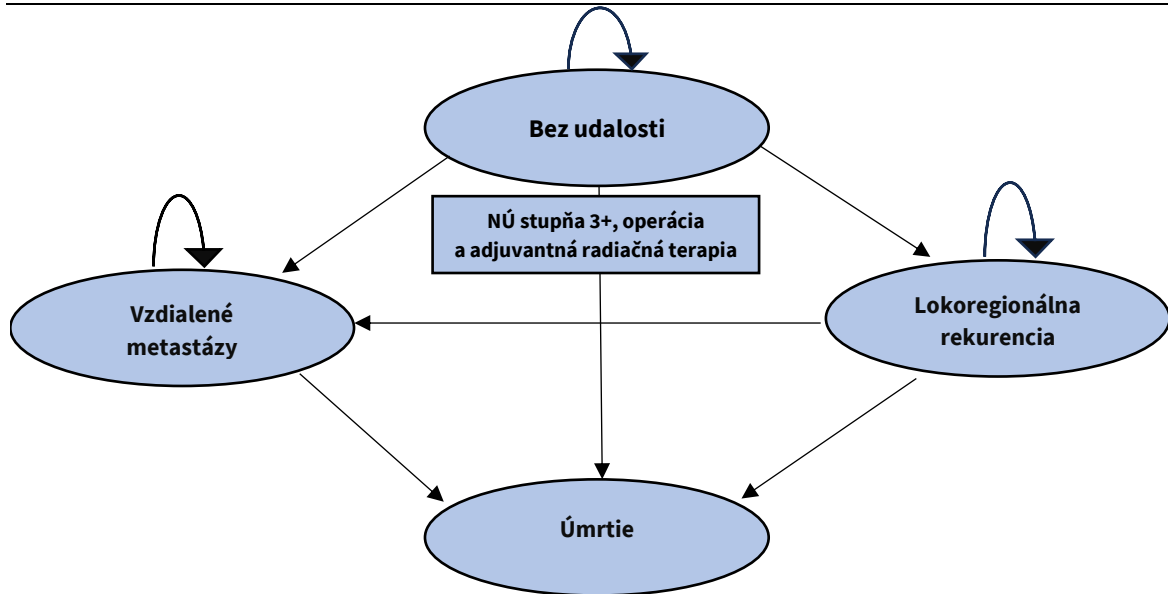
Pacientky vstupujú do modelu v stave EF, z ktorého postupne prechádzajú do stavu LR, DM alebo D (Obrázok 10). Pravdepodobnosť, že v jednotlivých liečebných ramenách dôjde k udalosti a percentuálne pravdepodobnosti typu prvej EFS udalosti, boli odvodené pre terapeutické režimy PEM+KPT+PACF|PEM a KPT+PACF|PBO extrapolovaním dát ukazovateľa EFS zo štúdie KEYNOTE-522.

Pre liečebné rameno PACF|PBO bola pravdepodobnosť udalosti určená aplikovaním konštantného HR na EFS krivku referenčného ramena KPT+PACF|PBO z NMA (viac v časti 4.2.2 a 4.2.4).

Ako bolo uvedené v časti 5.2, v upravenom základnom scenári pre liečebné rameno PACF|KAPE bola pravdepodobnosť EFS udalosti určená aplikovaním konštantného HR na EFS krivku referenčného ramena PACF|PBO zo štúdie CREATE-X.

Pacienti zároveň podstupovali chirurgický výkon po neoadjuvantnej fáze liečby a v rádioterapiu v adjuvantnej fáze liečby.

Obrázok 10: Schéma farmako-ekonomického modelu



Zdroj: [3]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme s vysokou mierou neistoty.**

- Vysoká miera neistoty je spojená s chýbajúcim komparátorom KPT+PACF|KAPE. Ako bolo vysvetlené v časti 5.2, DR zahrnul tento komparátor do mixu s komparátorom KPT+PACF|PBO (44,5% vs. 55,5%) a jeho prínos odvodil aplikovaním HR = 0,58 na rameno KPT+PACF|PBO zo štúdie CREATE-X. Tento postup nepovažujeme za vhodný. Pre prínos KPT+PACF|KAPE chýba dôkaz, keďže v štúdii CREATE-X neboli použité platinové režimy. Použitie HR produkuje výrazne konzervatívny výsledok, keďže platinový režim sa javí ako účinnejší oproti neplatinovému na základe predloženej NMA. Viaceré scenáre hodnôt HR ukazujú, že pri porovnaní s KPT+PACF|KAPE by režim s PEM bol dominovaný, resp. by bola potrebná vysoká zľava pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti (Tabuľka 10).
- Štruktúru modelu akceptujeme s neistotou. NICE ERG porovnávala model s hodnotením liečiva pertuzumab v neoadjuvantnej liečbe HER2+ karcinómu prsníka (hodnotenie TA424), na základe ktorého DR vytvoril model pre PEM. ERG kritizovala nezahrnutie prechodu do remisie zo stavu LR, v modeli predloženom v SR je však aplikovaná možnosť prechodu remisie zo stavu EFS (viac v časti 5.2.4). ERG zároveň kritizovala vytvorenie iba jedného stavu DM, hoci v modeli TA424 boli pacienti rozdelení do stavov 1L DM a 2L DM. ERG upozornila, že pacienti v týchto stavoch môžu užívať rôznu liečbu s rôznym prínosom, čo by mohlo mať pozitívny alebo negatívny dopad na ICUR.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Priemerný počiatkový vek pacientok v predloženom modeli bol 49 rokov, váha 69,65 kg a BSA 1,76 (prebrané zo štúdie KEYNOTE-522). Zvolený bol celoživotný časový horizont 51 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj

náklady, ktorá bola aplikovaná ročne. V modeli sa uvažuje 100% zastúpenie žien. Dĺžka cyklu v modeli je 1 týždeň a implementovaná je tiež korekcia na polovicu cyklu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

V základnom nastavení operuje DR v modeli s údajmi získanými zo štúdie KEYNOTE-522 v rámci IA4 (23.3.2021), pri mediáne sledovania 39,1 mesiaca. Výsledky sú reportované kombinovane za neoadjuvantnú a adjuvantnú fázu liečby.

Pre ramená PEM+KPT+PACF|PEM a KPT+PACF|PBO modeluje dlhodobý prínos na základe extrapolácie údajov parametra EFS zo štúdie KEYNOTE-522 s mediánom sledovania 39,1 mesiaca (IA4 - 23.3.2021). Pacienti, u ktorých došlo k udalosti sú vo FE modeli rozdelení do jednotlivých stavov (LR, DM, D) na základe percentuálnych podielov z údajov zo štúdie KEYNOTE-522.

Pre liečebné rameno PACF|PBO bola pravdepodobnosť udalosti určená aplikovaním konštantného HR na EFS krivku referenčného ramena KPT+PACF|PBO z NMA, resp. štúdie BrighTNess (časť 4.2.4). Pacienti, u ktorých došlo k udalosti sú rozdelení do jednotlivých zdravotných stavov (LR, DM, D) totožne s režimom KPT+PACF|PBO zo štúdie KEYNOTE-522 (viď Tabuľka 13).

Pre liečebné rameno PACF|KAPE bola pravdepodobnosť udalosti určená aplikovaním konštantného HR na EFS krivku referenčného ramena PACF|PBO zo štúdie CREATE-X. Pacienti s udalosťou v EFS boli prerozdelení do ďalších stavov podľa ramena PACF|PBO.

Prechodové pravdepodobnosti LR→DM a LR→D boli kalkulované na základe dát zo štúdie KEYNOTE-522. Podiely pacientov progredujúcich do daných stavov poolované za obe liečebné ramená. Podľa DR zabezpečilo poolovanie zahrnutie dostatočného počtu pacientov pre robustnú analýzu.

Pravdepodobnosť prechodu DM → D bola určená na základe priemerného prežívania pacientok v stave DM zo štúdie KEYNOTE-522 samostatne pre rameno PEM+KPT+PACF|PEM a KPT+PACF|PBO. Pre ramená PACF|PBO a PACF|KAPE bola uvažovaná rovnaká pravdepodobnosť úmrtia pacientok, ako v prípade referenčného ramena štúdie KEYNOTE-522.

Pre ramená PEM+KPT+PACF|PEM a KPT+PACF | PBO do modelu vstupujú nežiaduce udalosti 3+ stupňa s incidenciou $\geq 5\%$ odvodené z kombinovaných výsledkov neoadjuvantnej a adjuvantnej fázy štúdie KEYNOTE-522. Pre terapeutický režim PACF|PBO modeluje DR nežiaduce udalosti zo štúdie BrighTNess [43]. Pre terapeutický režim PACF|KAPE modeluje DR nežiaduce udalosti rovnako ako pre PACF| PBO . Priemerná doba trvania nežiadúcich udalostí bola 12,5 týždňa. Táto hodnota bola určená z poolovaných dát štúdie KEYNOTE-522 a aplikovaná kvôli nedostupnosti dát pre režim PACF zo štúdie BrighTNess na všetky terapeutické režimy v FE modeli.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje a postup **akceptujeme s vysokou mierou neistoty**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Prínos prídavku PEM je modelovaný na základe nezrelých údajov parametra EFS zo štúdie KEYNOTE-522. Nakoľko nebol dosiahnutý štatisticky významný rozdiel v parametri OS, DR modeluje celkové prežívanie pacientok pomocou parametra EFS. Predpokladá tak, že prínos v EFS sa v plnej miere prenesie do prínosu v OS. Modelovanie dlhodobého prínosu týmto spôsobom je spojené s vysokou mierou neistoty.
- DR nepredložil najnovšie výsledky zo štúdie KEYNOTE-522 pre hodnotené parametre. DR predložil údaje z IA4 (23.3.2021). V protokole štúdie [38] a v dostupných hodnoteniach zahraničných HTA agentúr IQWiG [36] a CADTH [28] je zverejnený harmonogram s plánovanými časmi analýz dát pre IA5: 23.3.2022 a pre IA6: 23.3.2023. V rámci výzvy č.1 požiadalo NIHO o zverejnenie a zapracovanie

najnovších údajov z týchto analýz. DR v rámci odpovede na výzvu č.1 uviedol, že model nie je možné aktualizovať o najnovšie výsledky, nakoľko sú DR zaslepené. DR ďalej v odpovedi na výzvu č.1 uvádza, že analýzu dát štúdie KEYNOTE-522 vykonáva externý výbor pre monitorovanie dát (external Data Monitoring Committee, eDMC), ktorý na základe nedosiahnutia štatisticky významného rozdielu parametra OS v rámci IA5 a IA6 usúdil, že tieto výsledky nebudú DR reportované. Výsledky účinnosti a bezpečnosti štúdie KEYNOTE-522 budú zverejnené len v prípade, že sa dosiahne štatistická významnosť parametra OS, resp. bude dosiahnutý dátum finálnej priebežnej analýzy. V samotnom protokole štúdie je na dvoch rôznych miestach uvedené, že DR si môže údaje analýzy prežívania vyžiadať od eDMC v rámci plánovaných IA a tiež mimo týchto termínov [38, str. 80 a 222]. Podobným spôsobom argumentoval DR aj v Anglicku a Nemecku. IQWIG sa vyjadril, že nevidel dôvod, prečo by DR nemal disponovať priebežnými výsledkami analýzy, aj keď nebudú štatisticky významné [36]. Na základe tejto skutočnosti nevidí NIHO pádny dôvod k tomu, aby analyzované údaje z IA5 a IA6 neboli zverejnené a hodnotenie klinickej účinnosti a nákladovej efektívnosti predmetného liečiva nebolo posudzované z najnovších dostupných údajov v zmysle dodržiavania princípov medicíny založenej na dôkazoch. Skutočnosť, že DR nepredložil novšie dáta, vytvára vysokú mieru neistoty. Novšie dáta mohli byť použité priamo na modelovanie OS, resp. použité na porovnanie s modelovaným prežívaním podľa EFS.

- Neistotu pri predpokladaní dlhodobého prínosu liečiva predstavuje aj samotný dizajn štúdie KEYNOTE-522, ktorý uvádza len kombinované výsledky neoadjuvantnej a adjuvantnej fázy. Na základe tejto skutočnosti nemožno overiť klinický prínos a posúdiť nákladovú efektívnosť liečiva PEM v adjuvantnej fáze liečby. Pre zhodnotenie účinnosti PEM v adjuvantnej fáze liečby by bolo nutné uskutočniť ďalšiu štúdiu, čo priznáva aj autorský kolektív štúdie [34, str.10].
- Incidencia imunitne podmienených nežiadúcich udalostí stupňa ≥ 3 zo štúdie KEYNOTE-522 bola v ramene s PEM 12,9 % vs. 1,0 %. Nakoľko sú jednotlivé prejavy rozčlenené na viacero typov udalostí, z ktorých ani jedna nedosahuje $>5\%$, nevstupujú tieto údaje do FE modelu. Týmto spôsobom nemusí byť bezpečnostný profil prídavku PEM adekvátne zhodnotený.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Prežívanie bez udalosti (EFS)

Dlhodobý prínos je modelovaný na základe údajov parametra EFS zo štúdie KEYNOTE-522.

DR prvotne extrapoloval KM dáta štandardne, tzv. one-piece parametrickým modelom, avšak nedosiahol dostatočný fit ku KM krivkám. Preto DR zvolil piecewise model: DR pri modelovaní dlhodobého prínosu využíva do 50. týždňa KM dáta zo štúdie KEYNOTE-522 s následnou parametrizáciou a extrapoláciou za časový horizont štúdie po 50. týždni.

DR pre parametrizáciu krivky intervencie s PEM zvolil funkciu generalizovaná gamma (Obrázok 11), ktorá poskytovala najlepší fit ku KM dátam na základe AIC a BIC kritérií (Tabuľka 11). V prípade terapeutického režimu KPT + PACF | PBO zo štúdie KEYNOTE-522 DR pri extrapolácii KM krivky zvolil rovnaký postup ako pri ramene s PEM. Podľa DR na základe AIC a BIC poskytuje najlepší fit ku KM dátam zo štúdie krivka Gompertz (Tabuľka 11). Extrapolácia touto krivkou však vykazuje silné plateau, ktoré považuje DR za nerealistické. Z tohto dôvodu je v základnom scenári od DR vybraná krivka log-normal. DR uviedol, že táto krivka poskytovala druhé najlepšie hodnoty AIC a BIC kritérií a vykazovala vizuálne realistickejší priebeh (Obrázok 12).

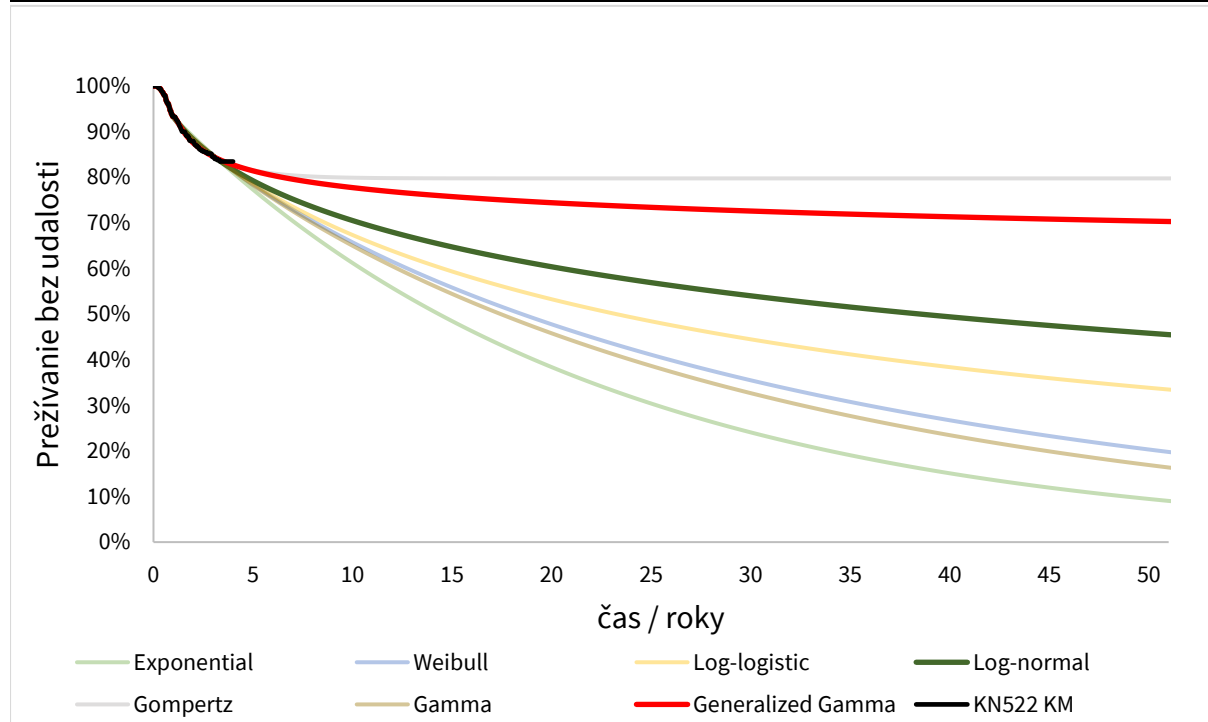
Pre terapeutický režim PACF|PBO, ktorému chýba priame porovnanie zo štúdie, bola krivka EFS modelovaná aplikovaním konštantného HR na log-normal krivku komparátora zo štúdie KEYNOTE-522 : KPT + PACF | PBO. Hodnota HR = 1,75 (95 % CI; 1,11-2,80) je výsledkom nepriameho porovnania prostredníctvom dodanej NMA [27].

Pre terapeutický režim PACF | KAPE, ktorému chýba priame porovnanie zo štúdie, bola krivka EFS modelovaná aplikovaním konštantného HR na log-normal krivku komparátora PACF | PBO. Hodnota HR = 0,58 je výsledkom porovnania zo štúdie CREATE-X.

Externá validácia EFS

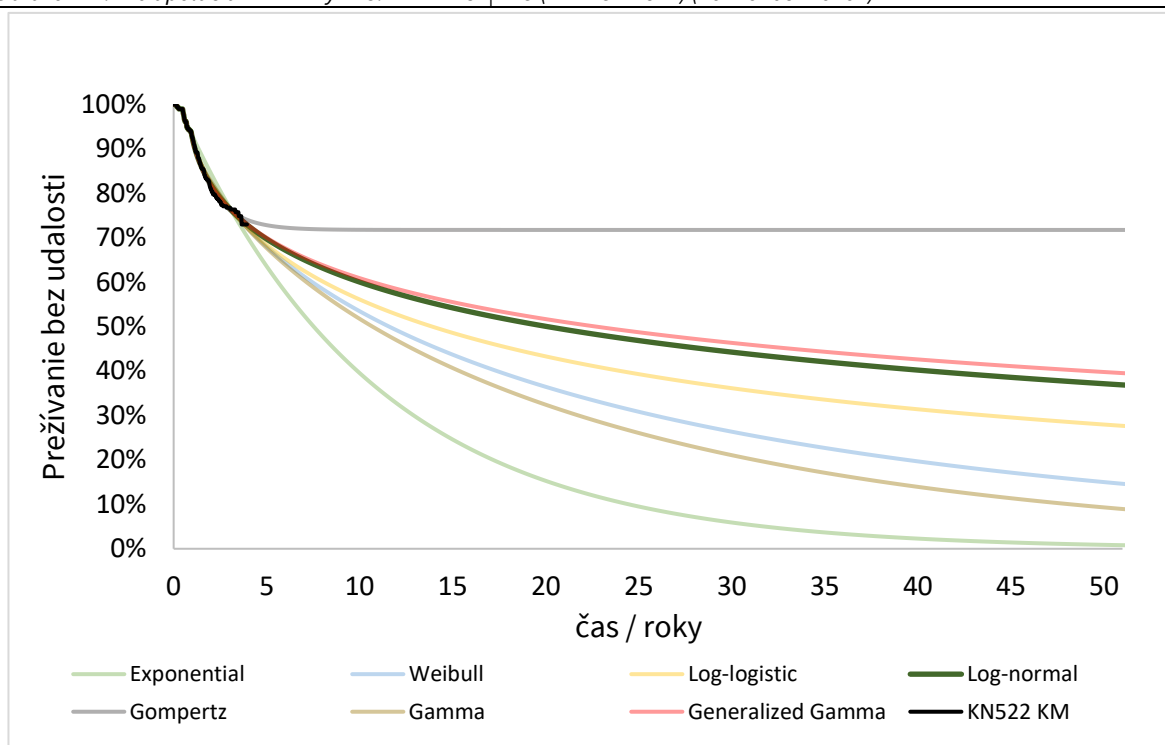
Vzhľadom k neistote plynúcej z extrapolácie EFS dát za časový horizont štúdie KEYNOTE-522 DR vykonal externú validáciu extrapolovaných údajov pre rameno KPT+PACF|PBO využitím dvoch zdrojov Walsh et al. (2019) a Shepherd et al. (2022) [44,45]. Na základe porovnania KM kriviek pre parameter EFS v spomenutých zdrojoch s extrapolovanými údajmi pre rameno KPT+PACF|PBO DR usudzuje, že dlhodobé extrapolácie sú validné až do časového horizontu 10 rokov. V oboch štúdiách je v rámci KM dát pre parameter EFS pozorované silné plateau, čo DR odôvodňuje vysokým cenzoringom pacientok. Pre rameno PEM+KPT+PACF|PEM nebola externá validácia uskutočnená vzhľadom na nedostupnosť dát.

Obrázok 11: Extrapolácia KM krivky EFS: PEM + KPT + PACF| PEM (KEYNOTE-522) (horizont 51 rokov)



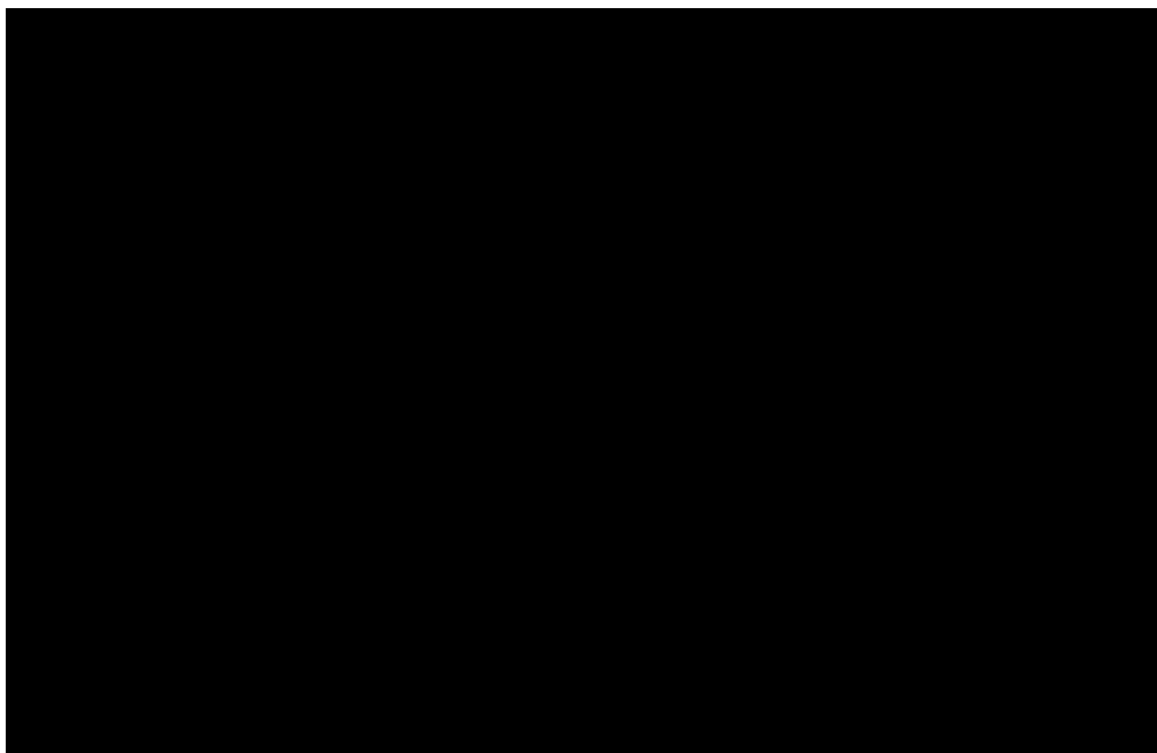
Zdroj: NIHO spracovanie na základe FE modelu, ktorý bol dodaný DR

Obrázok 12: Extrapolácia KM krivky EFS: KPT+PACF|PBO (KEYNOTE-522) (horizont 51 rokov)



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

Obrázok 13: EFS krivky hodnotených intervencií v základnom scenári od DR*: PEM+KPT+PACF|PEM extrapolovaná funkciou generalizovaná gamma a KPT+PACF|PBO funkciou log-normal (časový horizont 0-50 rokov)



*Krivky pre komparátory KPT + PACF | PBO a PACF | KAPE sa značne prekrývajú

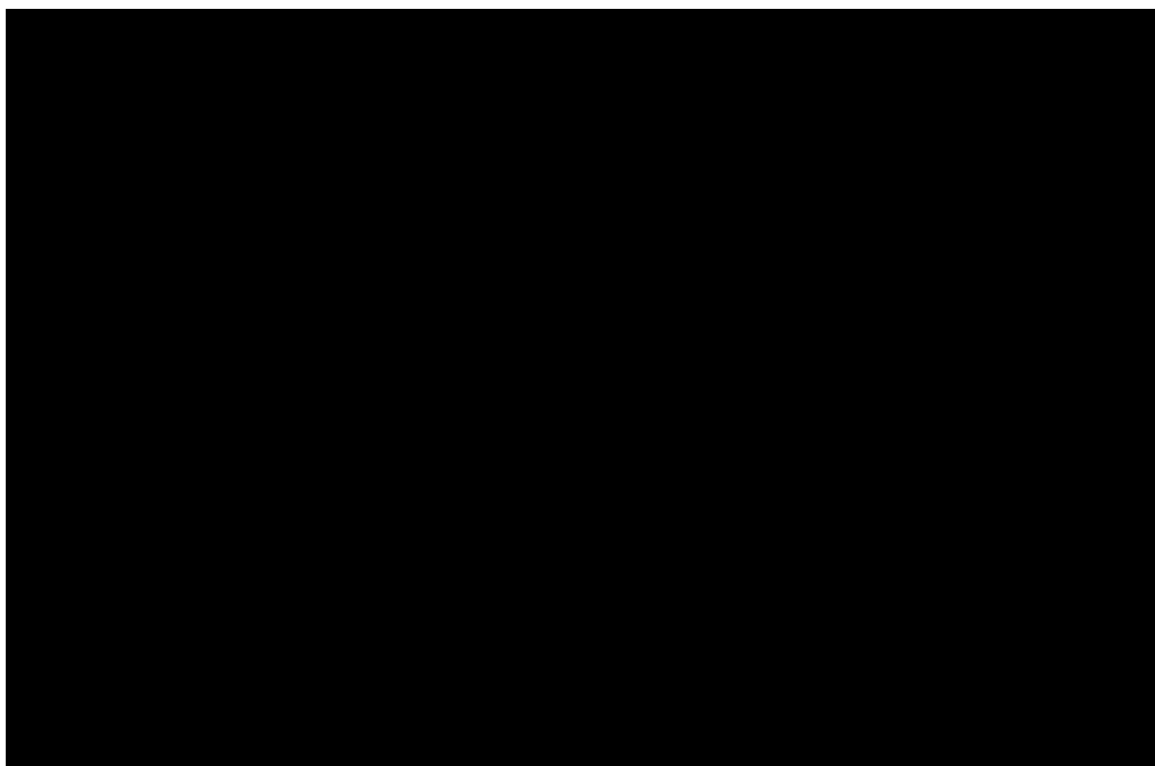
Zdroj: NIHO spracovanie na základe FE modelu, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli EFS

Model	PEM+KPT+PACF PEM				KPT+PACF PBO			
	AIC	BIC	Priemer	Rank	AIC	BIC	Priemer	Rank
Exponential	1 140,2	1 144,8	1 142,5	4	980,9	984,7	982,8	7
Weibull	1 140,7	1 149,9	1 145,3	6	972,6	980,4	976,5	4
Log-logistic	1 139,9	1 149,1	1 144,5	5	971,7	979,5	975,6	3
Log-normal	1 134,6	1 143,8	1 139,2	2	969,9	977,7	973,8	2
Gompertz	1 134,9	1 144,1	1 139,5	3	968,5	976,3	972,4	1
Gamma	1 140,9	1 150,1	1 145,5	7	973,2	980,9	977,0	5
Generalised Gamma	1 127,4	1 141,1	1 134,2	1	971,9	983,5	977,7	6

Zdroj: [3]

Obrázok 14: Externá validácia modelovanej EFS krivky pre komparátor KPT+PACF|PBO podľa DR (časový horizont 0-20 rokov)



Zdroj: FEM

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

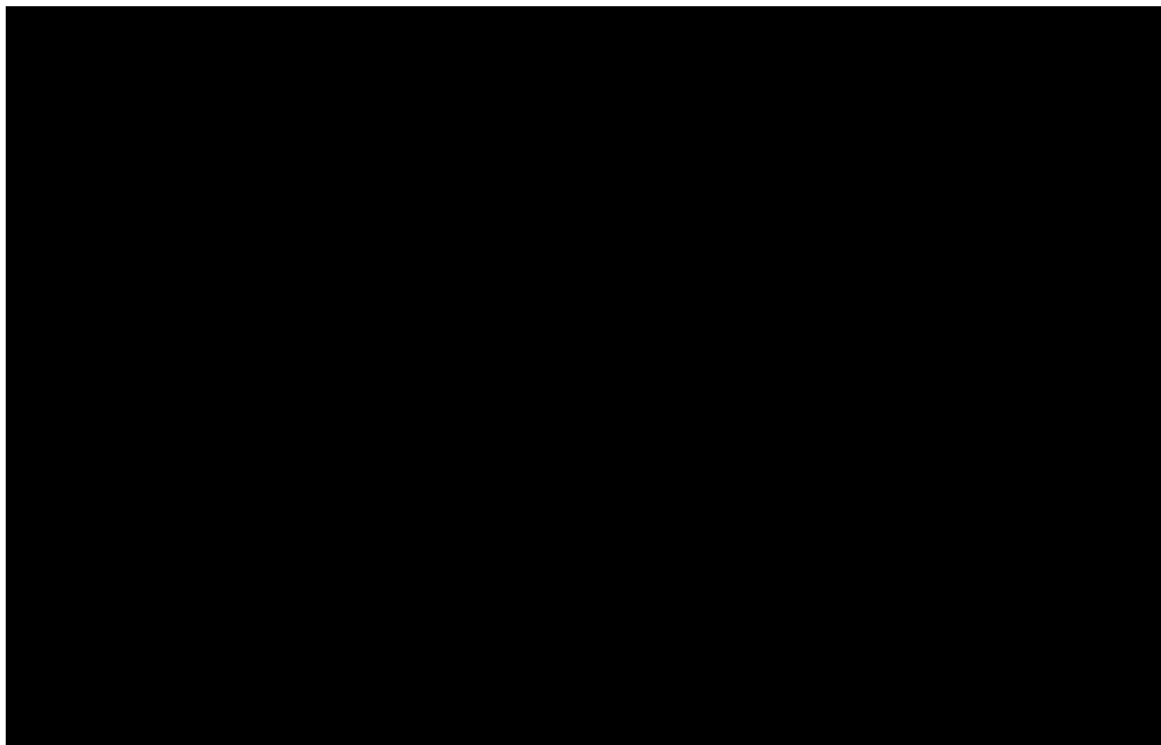
Uvedený postup **neakceptujeme**, zvolili sme parametrizáciu funkciou log-normal pre všetky liečebné ramená. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme parametrizáciu krivky ramena s režimom PEM.** DR použil v základnom scenári na extrapoláciu dát parametra EFS funkciu generalizovaná gamma v hodnotenej terapii a funkciu log-normal v ramene komparátora. NIHO štandardne uprednostňuje nastavenie, v ktorom je dlhodobý prínos parametra EFS extrapolovaný vo všetkých intervenciách rovnakou funkciou, v súlade s odporúčaniami NICE [46].
- V prípade hodnotenej intervencie sme zvolili extrapoláciu oboch ramien zo štúdie KEYNOTE-522 funkciou log-normal (Obrázok 11, Tabuľka 12). Extrapolácia log-normal funkciou vykazuje v oboch ramenách druhé najlepšie priemerné hodnoty informačných kritérií (AIC/BIC). Tento prístup je zvolený tiež kvôli zachovaniu konzistentnosti v hodnoteniach NIHO [47] a voľba funkcie log-normal bola požadovaná aj v hodnoteniach predmetného liečiva v rovnakej indikácii zahraničnými HTA agentúrami CADTH [28], SÚKL [25], HAS [48] a tiež NICE-ERG [19].
- Táto úprava oproti upravenému základnému scenáru

- Zvyšuje ICUR o 30 544 €/QALY v porovnaní s KPT+PACF | PBO
 - Zvyšuje ICUR o 5 154 €/QALY v porovnaní s PACF | PBO
 - Zvyšuje ICUR o 29 114 €/QALY voči PACF | KAPE.
- V rámci výzvy č.3 dostal DR priestor na to, aby sa vyjadril k zmene výberu funkcie podľa NIHO. V odpovedi na výzvu č.3 sa vyjadril, že extrapolovanie parametra EFS v ramenách zo štúdie rôznymi funkciami je v tomto prípade možné na základe špecifického účinku imunoterapie. DR uvádza, že existujú inherentné rozdiely v populáciách v oboch skupinách, keďže liečebné rameno s PEM malo vyšší podiel pacientov s pCR na liečbu ako pacientov bez pCR na liečbu po neoadjuvantnej fáze. Model prežívania pacientov s pCR na liečbu by bol podľa DR odlišný v porovnaní s pacientami bez pCR, a preto by podľa neho nebolo nepravdepodobné prevziať rôzne parametrické funkcie. DR navrhuje použiť funkciu generalizovaná gamma ako parametrickú distribúciu pre rameno PEM+KPT+PACF|PEM, tiež na základe AIC s BIC hodnôt a vizuálnej kontroly bola táto funkcia podľa DR najvhodnejšia.
 - S uvedenou argumentáciou DR v odpovedi na výzvu č.3 nesúhlasíme a naďalej trváme na použití funkcie log-normal pre extrapoláciu výsledkov parametra EFS pre obe liečebné ramena zo štúdie KEYNOTE-522 z nasledujúcich dôvodov
 - Ako je uvedené v bodoch vyššie, použitie rovnakých parametrických funkcií na obe ramená je v súlade s odporúčaniami NICE. Okrem ERG NICE bola funkcia log-normal zvolená aj v predmetnom hodnotení v zahraničných agentúrach CADTH, SÚKL a HAS.
 - ERG NICE nepovažovala argumentáciu o zvolení rozdielnych parametrických funkcií k extrapolácii EFS na základe špecifického účinku imunoterapie za postačujúcu. V prípade argumentu DR o inherentných rozdieloch v populáciách v jednotlivých ramenách sa s vyjadrením DR nestotožňujeme. V rámci IA4 bol podiel pacientov s pCR v ramene s PEM 63% a 55,6 % v ramene komparátora bez PEM.
 - V hodnotení agentúry SÚKL boli navyše zverejnené KM dáta z exploratívnej analýzy v rámci IA3, ktoré porovnávajú vplyv dosiahnutia pCR na parameter EFS (Obrázok 6). Z týchto údajov je možné sledovať, že pacientky po dosiahnutí pCR ďalej významne neprofitujú z prídavku PEM po operácii. Výraznejší vplyv na EFS má prídavok PEM u pacientok, ktoré nedosiahli pCR. Krivky majú v oboch ramenách veľmi podobný trend (viac v kapitole 4.2.3). Na základe toho nemožno usúdiť, že tieto skupiny pacientok v ramenách štúdie sú výrazne rozdielne a takýmto spôsobom odôvodniť použitie rozdielnych parametrických funkcií.
 - V prípade argumentu DR o použití funkcie generalizovaná gamma pre rameno s PEM z dôvodu najnižších hodnôt AIC a BIC a na základe vizuálneho posúdenia možno podotknúť, že DR použil k extrapolácii parametra EFS pre rameno komparátora funkciu log-normal, ktorá bola druhá najvhodnejšia na základe AIC/BIC kritérií. Použitie funkcie log-normal odôvodnil vizuálnym posúdením najvhodnejšej krivky pre rameno komparátora zo štúdie – Gompertz, v ktorej je podľa DR pozorované silné plateau, čo nereflektuje realitu. Na základe vyjadrení klinických odborníkov, odborných publikácií, ale tiež ERG NICE je však plateau v prípade parametra EFS v prípade pacientok s TNBC možné pozorovať na základe špecifického priebehu ochorenia v porovnaní s inými subtypmi BC (viac v časti Remisia). Napriek tejto skutočnosti sme ponechali funkcie log-normal pre ramená komparátorov v súlade so zahraničnými hodnoteniami, hoci môže podhodnocovať účinnosť komparátora a teda nadhodnocovať prínos režimu s PEM. Avšak práve použitie rovnakej funkcie log-normal pre rameno s PEM je konzervatívnejšie v porovnaní s nastavením DR a do určitej miery koriguje túto neistotu.
 - **Akceptujeme voľbu piecewise modelu** s použitím KM dát do 50. týždňa a následnej extrapolácie. Štandardný one-piece model pracoval s modelovaním prínosu voči komparátoru CHEM | PBO s konštantným HR po celý horizont. Takéto nastavenie predpokladá proporcionálny pomer rizík, čo predmetné dáta nespĺňali, preto je vhodnejší uvedený piecewise model.

- **Neakceptujeme externú validáciu podľa DR** z nasledujúcich dôvodov:
 - Predložené externé dáta nedostatočne validujú modelované EFS. Externé KM dáta parametra EFS sa v prípade oboch štúdií začínajú výraznejšie separovať od modelovaných dát pre rameno KPT+PACF | PBO po 5,5 roku. Extrapolované dáta pre rameno KPT+PACF | PBO v modeli pritom majú nepriaznivejší priebeh v porovnaní s KM dátami z porovnávaných štúdií, čo by znamenalo, že nastavenie DR môže byť optimistické. DR uviedol, že silné plateau pozorované pri EFS krivkách oboch štúdií je výsledkom cenzorovania pacientok. Avšak existujú indície, že plateau skutočne odráža klinický prínos. V samotnej štúdií Walsh et al. (2019) sa uvádza, že u pacientov s TNBC, ktorí ostávajú v stave EFS aj po 8 rokoch od diagnózy, je riziko úmrtia minimálne. Spomínané plateau je pozorované aj v ďalších relevantných štúdiách, ktoré naznačujú prechod pacientok do stavu remisie po určitom čase v stave bez progresie. Predpoklad o remisii pacientok s TNBC potvrdili aj NIHO oslovení klinickí odborníci a v rámci hodnotenia je bližšie popísaný nižšie v podkapitole Remisia. Existuje preto možnosť, že modelované dáta podľa DR podhodnocujú prínos komparátorov.
 - Použité externé dáta nepovažujeme za dostatočne validné pre porovnanie s modelovanými dátami. V prezentovaných KM dátach pre parameter EFS u pacientok v štúdií Walsh et al. (2019), ktoré DR používa na externú validáciu krivky KPT+PACF|PBO, bolo kombináciou KPT+PACF liečených len 31% pacientov. Naopak až 64% pacientov v danom ramene, z ktorého pochádzajú KM dáta bolo liečených režimom PACF [44]. Preto použitie tejto štúdie k externej validácii modelovanej krivky EFS pre rameno KPT+PACF | PBO nepovažujeme za korektné.
 - Zároveň nesúhlasíme s tvrdením DR, že porovnanie s externými dátami je validné pre obdobie 10 rokov. DR sám argumentuje, že v externých dátach je pozorované silné plateau približne po 5,5 roku vplyvom cenzoringu, a teda nie reálneho prínosu. Pri použití tejto argumentácie by údaje parametra EFS boli externe validné len do spomínaného 5,5 roku.
- Zhrnutie nastavení NIHO je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 12).

Obrázok 15: EFS krivky hodnotených intervencií po úprave NIHO*: intervencia PEM+KPT+PACF|PEM a KPT+PACF|PBO extrapolované funkciou log-normal (časový horizont 0-50 rokov)



*Krivky pre komparátory KPT+PACF|PBO a PACF|KAPE sa značne prekrývajú

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

Tabuľka 12: Parametre zvolené pre extrapoláciu údajov EFS

	PEM+KPT+PACF PBO	KPT+PACF PBO	PACF PBO	PACF KAPE
Metodika	Parametrický model	Parametrický model	Aplikovanie HR na KM a extrapolovanú krivku : KPT+PACF PBO	Aplikovanie HR na krivku : PACF PBO
Typ modelu	Piecewise	Piecewise		
Piecewise cut-off (týždne)	50	50		
Funkcia zvolená DR	Generalizovaná Gamma	Log-normal	Aplikovanie HR na KM a extrapolovanú krivku : KPT+PACF PBO	Aplikovanie HR na krivku : PACF PBO
Funkcia zvolená NIHO	Log-normal	Log-normal		

Zdroj: [3] NIHO spracovanie

Pravdepodobnosti prechodu

Pravdepodobnosti prechodu zo stavu EF

Zo stavu EF môže pacient prejsť do stavu LR, DM alebo smrti. Z modelovaných kriviek EFS boli pre každé rameno odvodené prechodové pravdepodobnosti do prvej udalosti zo stavu EF.

Pravdepodobnosti, s akými bola prvá udalosť prechod do LR, DM alebo úmrtie v prvých dvoch rokoch boli odvodené zo štúdie KEYNOTE-522 zvlášť pre rameno s PEM a rameno KPT+PACF | PBO. Pre zvyšné komparátory použil DR hodnoty podľa ramena KPT+PACF | PBO (Tabuľka 9).

Tabuľka 13: Pravdepodobnosti prvej udalosti v jednotlivých liečebných ramenách

Intervencia	Rok 1			Roky 2+		
	LR %	DM %	D %	LR %	DM %	D %
PEM + KPT+ PACF PEM	36,5%	48,1%	15,4%	26,8 %	63,4 %	9,9 %
KPT+PACF PBO	44,8 %	51,7 %	3,4 %	28,1 %	64,1 %	7,8 %
PACF PBO	44,8 %	51,7 %	3,4 %	28,1 %	64,1 %	7,8 %
PACF KAPE	44,8 %	51,7 %	3,4 %	28,1 %	64,1 %	7,8 %

Zdroj: [3] NIHO spracovanie

Pravdepodobnosti prechodu zo stavu LR

Prechodové pravdepodobnosti LR→DM a LR→D boli kalkulované na základe dát zo štúdie KEYNOTE-522 poolovaných za obe liečebné ramená. Podľa DR poolovanie dát umožnilo získanie väčšieho počtu udalostí, a teda vierohodnejšie výsledky pri vykonaní predpokladu, že pravdepodobnosť udalosti zo stavu LR nie je ovplyvnená predchádzajúcou liečbou. Pravdepodobnosti DM a úmrtia ako prvej udalosti zo stavu LR DR odvodil rovnako zo štúdie KEYNOTE-522. DR predpokladá konštantné riziko udalosti v stave LR. Dáta boli v modeli aplikované na všetky liečebné ramená rovnako.

Tabuľka 14: Pravdepodobnosť prechodu zo stavu LR do stavu DM alebo D pre všetky liečebné ramená

Prechod medzi jednotlivými zdravotnými stavmi pacientok	Hodnota / podiel
LR→DM / D : pravdepodobnosť prechodu (prepočítané na týždeň)	0,0133
LR→DM	90%
LR→D	10%

Zdroj: [3]

Pravdepodobnosti prechodu zo stavu DM

Pravdepodobnosť prechodu DM → D bola určená na základe priemerného prežívania pacientok v stave DM zo štúdie KEYNOTE-522 samostatne pre rameno PEM + KPT + PACF | PEM a KPT + PACF | PBO. Pre ramená PACF | PBO a PACF | KAPE bola uvažovaná rovnaká pravdepodobnosť úmrtia pacientok, ako v prípade referenčného ramena štúdie KEYNOTE-522. DR predpokladá konštantné riziko prechodu do stavu smrti.

Tabuľka 15: Pravdepodobnosť prechodu DM→D pre jednotlivé intervencie

Intervencia	Priemerné celkové prežívanie pacientok v stave DM (v týždňoch)	Pravdepodobnosť prechodu DM→D (prepočítané na týždeň)
PEM + KPT+ PACF PEM	52,2	0,0192
KPT+PACF PBO	60,4	0,0166
PACF PBO		
PACF KAPE		

Zdroj: [3] NIHO spracovanie

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s výhradami**, diskusiu uvádzame nižšie:

- Nastavenie konštantných pravdepodobností prechodov zo stavov LR a DM do stavu D je založené na zjednodušených predpokladoch. DR predpokladá extrapoláciu exponenciálnou funkciou, na čo nepredložil žiadne dáta ani vysvetlenie. Podobný problém identifikovala aj NICE-ERG. ERG uviedla, že DR na vyžiadanie predložil údaje, ktoré potvrdili, že exponenciálna funkcia poskytuje jeden z najhorších fitov pre modelovanie prežívania v stave LR. ERG kritizovala zjednodušené nastavenie, ktoré má vplyv najmä na ramená s komparátormi, keďže v daných stavoch sa nachádza viac pacientov [19, str. 351]. Toto nastavenie považujeme za zdroj neistoty.
- Modelovanie pravdepodobností prechodov zo stavu EF akceptujeme.

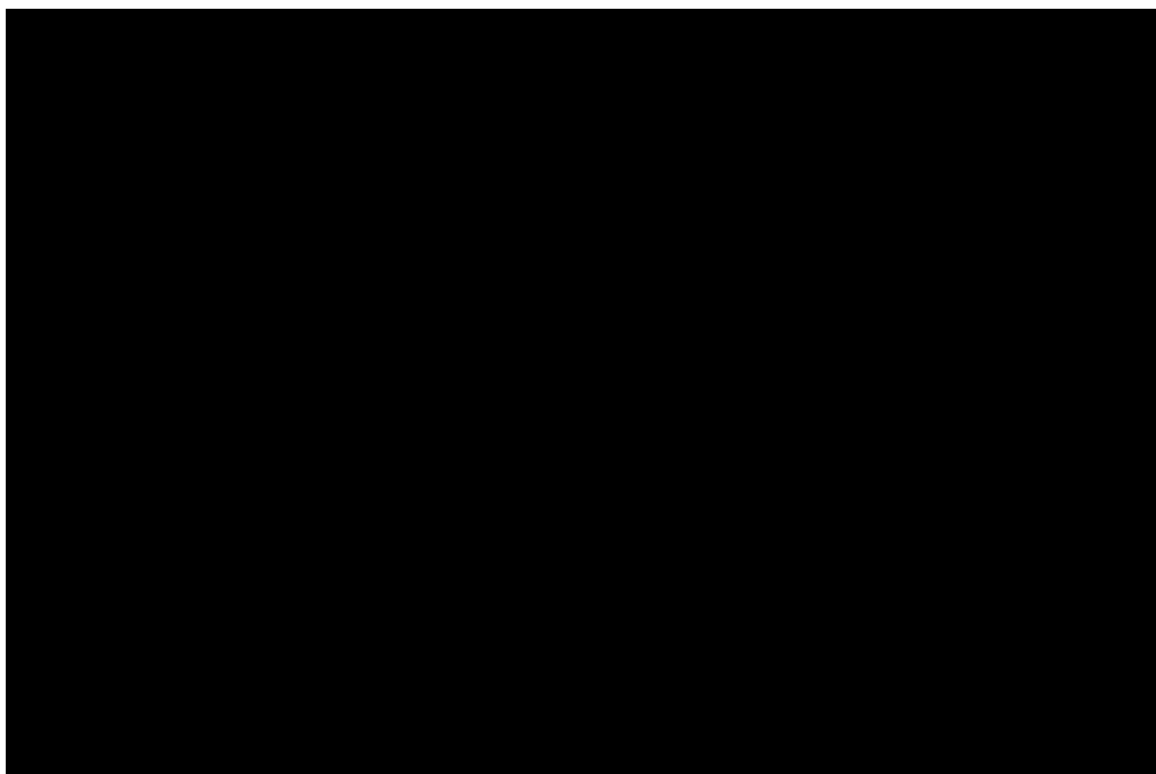
Celkové prežívanie (OS)

DR modeluje celkové prežívanie ako súčet preživších vo všetkých stavoch. Preživší sú všetci, ktorí na základe prechodových pravdepodobností uvedených v predchádzajúcich častiach neprešli do stavu smrti. Tieto pravdepodobnosti boli zároveň limitované všeobecnou mortalitou nastavenou v upravenom základnom scenári. Krivka OS odráža tvar krivky EFS (Obrázok 17).

Externá validácia OS

DR uvádza vo FE rozbere aj externú validáciu dát o celkovom prežívaní pacientok pomocou rovnakých dvoch štúdií ako v prípade externej validácie EFS (viac vyššie v časti Prežívanie bez udalosti). Modelovaná krivka pre komparatívne rameno zo štúdie KEYNOTE-522 (KPT+PACF|PBO) spočiatku vykazuje priaznivejšie OS, následne pri približne šiestom roku vykazuje strmší pokles a separáciu voči KM dátam validovaných štúdií (Obrázok 16). Tento odklon od KM dát DR odôvodňuje rovnako ako v prípade validácie EFS cenzoringom v týchto štúdiách.

Obrázok 16: Externá validácia modelovanej OS krivky pre komparátor KPT+PACF|PBO podľa DR (časový horizont 0-20 rokov)



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

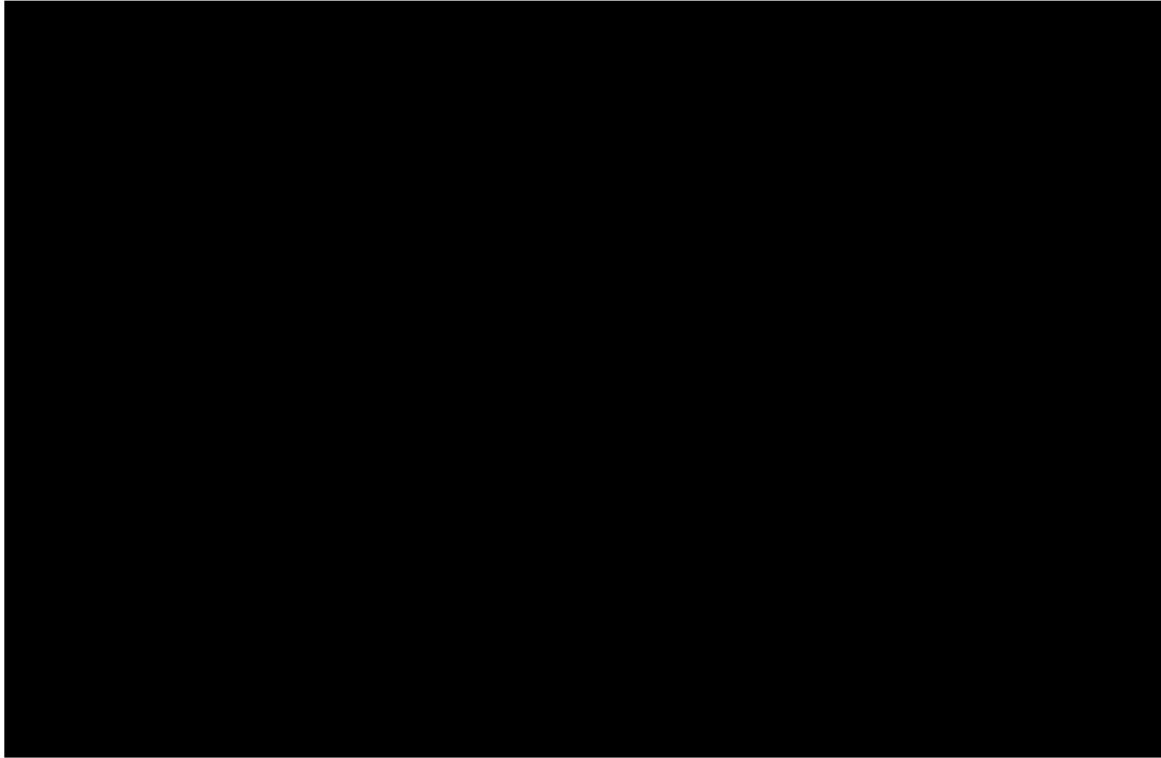
Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

V použitom nastavení je prítomná extrémna neistota, ktorá vyplýva z modelovania celkového prežívania pacientok na základe údajov EFS, nezrelosti údajov parametra OS, a nedodania údajov z najnovších analýz. Modelovaná krivka OS pre rameno KPT+PACF|PBO tiež neodráža klinickú evidenciu o OS pre danú intervenciu. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Vyskladanie OS z dát o EFS a z časovo konštantných prechodov v stavoch LR a DM je spojené s neistotou. Väčšina prínosu v OS je definovaná prínosom v EFS. Toto nastavenie predpokladá, že prínos v EFS sa plne premietne do prínosu v OS, čo však DR nepodložil dôkazmi.
- Dáta o OS zo štúdie KEYNOTE-522 sú nezrelé a nepreukázali štatisticky významný prínos PEM. DR nepredložil dáta o OS z novšieho sledovania, t.j. IA5 a IA6 (viac v časti 5.2.3).
- Použité externé dáta nepovažujeme za dostatočne validné pre porovnanie s modelovanými dátami. V prezentovaných KM dátach celkového prežívania pacientok v štúdiu Walsh et al. (2019), ktoré DR používa na externú validáciu krivky KPT+PACF | PBO, bolo kombináciou KPT+PACF liečených len 31% pacientov. Naopak až 64% pacientov v danom ramene, z ktorého pochádzajú KM dáta bolo liečených režimom PACF [44]. Preto použitie tejto štúdie k externej validácii modelovanej krivky OS pre rameno KPT+PACF | PBO nepovažujeme za korektné.
- Zároveň modelované dáta o OS podhodnocujú účinnosť komparátora KPT+PACF| PBO v porovnaní s KM dátami pre OS zo štúdie zo štúdie BrighTNess (Obrázok 17: OS krivky hodnotených intervencií v časovom horizonte 0-50 rokov . Celkové prežitie pacientok v ramene KPT+PACF v KM dátach štúdie BrighTNess bolo po 4,5 roku 90%, pričom v prípade modelovanej krivky komparátora KPT+PACF|PBO bolo po rovnakom časovom úseku preživších len 78% pacientok [49]. Navyše pri porovnaní modelovaných OS kriviek komparátorov PEM+KPT+PACF|PEM a KPT+PACF|PBO zo štúdie KEYNOTE-522 dochádza medzi 4. – 6. rokom k zväčšovaniu rozdielu medzi podielom preživších pacientok v prospech ramena PEM+KPT+PACF | PEM. Pri aktuálne publikovaných KM dátach, po približne 4. rokoch sledovania bola v prípade HR pre parameter OS horná hranica CI = 1.02 a výsledky ďalších analýz štúdie (IA5- po 5.rokoch od randomizácie a IA6 – po 6 rokoch od randomizácie) neboli podľa DR zverejnené práve v dôsledku nedosiahnutia štatistickej signifikancie v parametri OS. Preto možno predpokladať, že pozorovaná

výrazná separácia kriviek medzi 4. – 6. rokom nezodpovedá výsledkom OS zo štúdie. Aj na základe vyššie uvedených údajov považujeme za adekvátne korigovať neistotu pri modelovaní dlhodobého prínosu parametra OS uvažovaním rovnakej funkcie log-normal pre extrapoláciu v oboch ramenách štúdie KEYNOTE-522, pri použití ktorej sa nepozoruje výrazná separácia modelovaných kriviek (Obrázok 17). Dané nastavenie je tiež v súlade s preferenciami SÚKL, CADTH a NICE ERG.

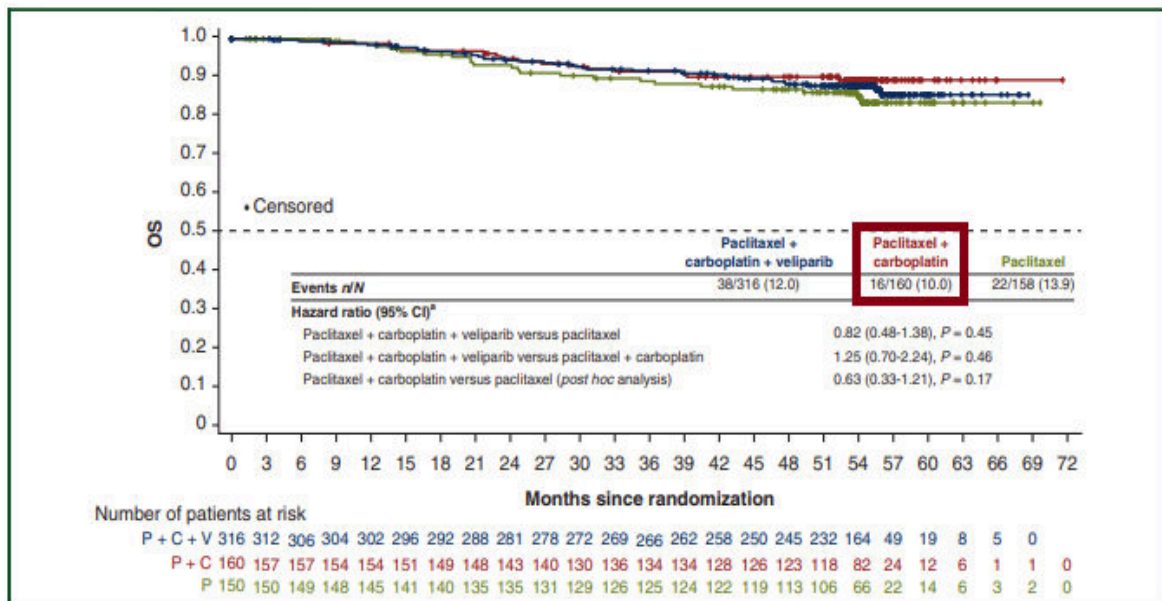
Obrázok 17: OS krivky hodnotených intervencií v časovom horizonte 0-50 rokov



*Krivky pre komparatóry KPT + PACF | PBO a PACF | KAPE sa značne prekrývajú

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

Obrázok 18: Celkové prežívanie pacientov zo štúdie BrighTNess pri mediáne sledovania $\geq 4,5$ roka



Zdroj: [49]

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos prídavku PEM k štandardnej chemoterapii časom nevyprchá. V modeli je zapracovaná možnosť nastavenia vyprchania účinku po zvolenom časovom období, po ktorom je riziko EFS v každom liečebnom režime totožné.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, aplikovali sme postupné vyprchávanie prínosu od 3. do 5. roku. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Dodaný FE model bol upravený o možnosť nastavenia postupného vyprchávania účinku liečby PEM od ľubovoľného roku. V upravenom scenári NIHO dochádza k vyprchávaniu účinku PEM od 3. roku. Účinok PEM lineárne klesá do 8. roku, kedy je pravdepodobnosť udalosti v ramenách štúdie KEYNOTE-522 rovnaká. Od ôsmeho roku dochádza k prechodu pacientok do stavu remisie (o remisii viac nižšie). Rovnaký postoj bol uplatnený aj v pri hodnotení predmetného liečiva v rovnakej indikácii francúzskeho HTA agentúrou HAS [4].
- Nastavenie postupného vyprchávania účinku od 3. do 5. roku, po ktorom bola pravdepodobnosť udalosti rovnaká v oboch ramenách štúdie KN-522, bolo súčasťou preferovaného scenára CADTH. Pre CADTH potvrdili klinickí odborníci, že je nepravdepodobné, aby PEM ovplyvňoval pravdepodobnosť vzniku udalosti po 5 rokoch. Predpokladali, že po 5 rokoch bude riziko progresie u pacientov s PEM veľmi podobné riziku progresie u pacientov bez PEM, keďže akákoľvek nová progresia by sa netýkala pôvodne liečeného miesta tumoru [5].
- V hodnotení predmetného liečiva v rovnakej indikácii českým SÚKL bolo nastavené vyprchávanie účinku PEM od 3. roku [6].
- V rámci výzvy č.3 dostal DR priestor na to, aby sa vyjadril k uvedenému zapracovaniu vyprchávania účinku. V odpovedi na výzvu č.3 požadoval úpravu začiatku vyprchávania účinku od 5. roku, ktorý považuje za konzervatívny scenár. Svoj návrh odôvodnil trendom kriviek OS, ktoré podľa DR naznačujú, že sa účinok PEM do 5 rokov neznižuje. DR ďalej uvádza ako dôkaz hodnotenie agentúry NICE liečiva atezolizumab (ATEZO) na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického TNBC [50]. DR uvádza, že ERG ako aj komisia NICE uznala, že pre nedostatok dôkazu nemožno aplikovať efekt vyprchávania účinku.
 - Upravený scenár od DR **neakceptujeme** a trváme na zapracovaní lineárneho vyprchávania účinku medzi 3. a 8. rokom s následnou aplikáciou prechodu pacientok do stavu remisie. Argument DR k pozorovanému trendu OS kriviek, ktorý podľa DR naznačuje že do 5. roku sa účinok PEM neznižuje, nepodložil relevantným dôkazom. Pri poslednej zverejnenej IA4 s mediánom sledovania 39,1 mesiaca nebol dosiahnutý štatisticky signifikantný rozdiel medzi ramenami štúdie. Hodnota HR bola 0,70 (95% CI; 0,51-1,02).
 - V rámci výzvy č.1 sme DR požiadali o zapracovanie najnovších údajov zo štúdie KEYNOTE-522 IA5 (23.3.2022) a IA6 (23.3.2023). DR tieto údaje neposkytol, keďže údaje o celkovom prežívaní nedosiahli ani v jednej z analýz štatisticky významný rozdiel v parametri OS. Na základe hornej hodnoty konfidenčného intervalu 1,02 z IA4 možno predpokladať, že celkové prežívanie pacientok s ramene s PEM sa v IA5 a IA6 zhoršuje, resp. sa v porovnaní s IA4 nemení. Na základe tohto a vyššie spomenutých argumentov NIHO predpokladá, že efekt PEM začína vyprchávať už po 3. roku.
 - Porovnanie dlhodobého priebehu účinnosti PEM a ATEZO nepovažujeme v tomto prípade za adekvátne. NIHO eviduje rozsiahlu diskusiu v prípade vyprchávania účinku pri hodnotení liečiva ATEZO agentúrou NICE. V prípade indikácie liečiva ATEZO sa jedná o pokročilejšie štádium ochorenia s kratším časovým horizontom prežívania pacientok v porovnaní s indikáciou liečiva PEM. Táto skutočnosť znižuje relevantnosť porovnania dlhobej účinnosti daných liečiv. Navyše v samotnom hodnotení liečiva ATEZO agentúrou NICE bol efekt vyprchávania účinku zapracovaný ERG v rámci analýzy scenárov od 3. resp. od 5. roku. Na základe nedostatku dôkazov komisia NICE vo finálnom hodnotení ATEZO nezahrnula vyprchávanie účinku. Poznamenala však, že toto rozhodnutie je spojené s neistotou. Úprava preferovaná NIHO voči upravenému základnému scenáru
 - zvyšuje ICUR o 32 551 €/QALY v porovnaní s KPT+PACF|PBO
 - zvyšuje ICUR o 5 399 €/QALY v porovnaní s PACF|PBO
 - zvyšuje ICUR o 9 523 €/QALY voči PACF|KAPE.

Remisia

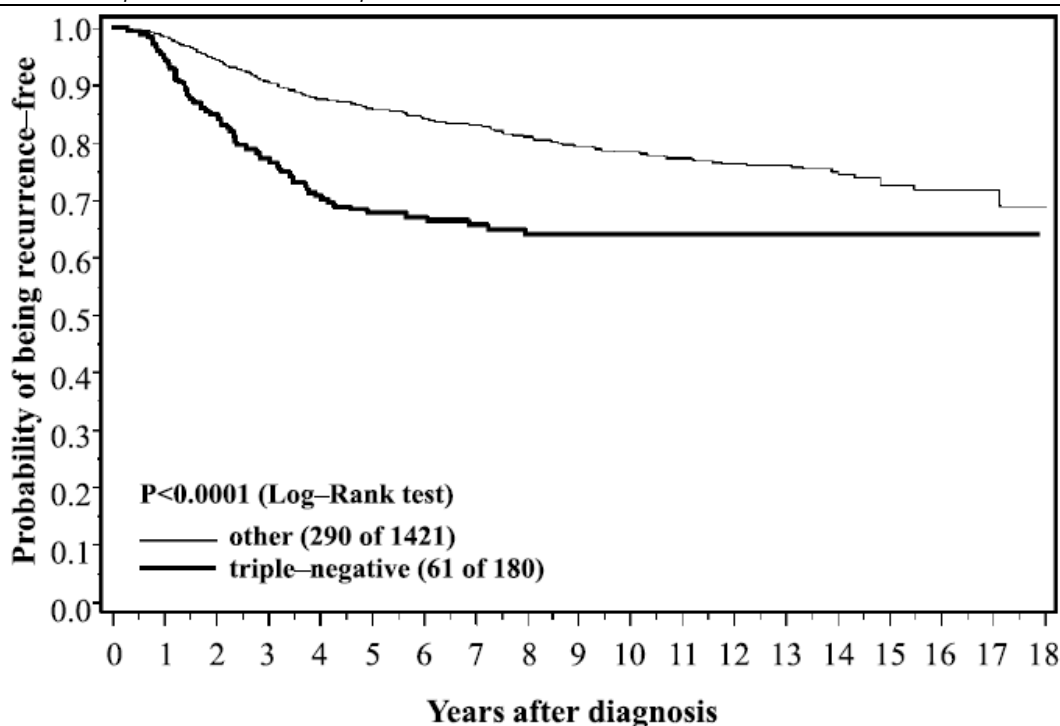
V základnom scenári neuvažuje DR s predpokladom, že po určitej dobe v stave EFS dôjde k prechodu pacientok do stavu remisie ochorenia. V dodanom FE modeli je však zakomponovaná možnosť aplikovať predpoklad, že po stanovenom časovom bode pacientky prechádzajú do stavu remisie. Pri uplatnení tohto predpokladu sa pravdepodobnosť udalosti pre všetky terapeutické režimy po stanovenom časovom úseku rovná nule.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, aplikovali sme prechod zo stavu EFS do remisie po 8 rokoch. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Z dostupnej odbornej literatúry a nezávislých vyjadrení klinických odborníkov oslovených inštitútom NIHO vyplýva, že pacientky s TNBC majú najvyššie riziko relapsu do 2 - 3 rokov po primárnej liečbe a riziko následne klesá [51]. Po piatich rokoch bez rekurencie sú pacientky v Slovenskej klinickej praxi vyradené z dispenzárnej starostlivosti. U pacientok s TNBC nie je typické, že by dochádzalo k relapsu neskoro, ako je to v prípade hormonálne pozitívneho karcinómu prsníka. Po ôsmich rokoch je riziko rekurencie u pacientok s TNBC minimálne (Obrázok 19). Nastavenie remisie po 8 rokoch je tiež v súlade s hodnotením HAS [48].
- V rámci výzvy č.3 dostal DR priestor na vyjadrenie sa k aplikovaniu prechodu pacientok do stavu remisie po 8 rokoch. DR v odpovedi na výzvu č.3 tieto zmeny akceptoval.
- Táto úprava voči upravenému základnému scenáru
 - zvyšuje ICUR o 11 795 €/QALY v porovnaní s KPT+PACF | PBO.
 - zvyšuje ICUR o 3 062 €/QALY v porovnaní s PACF | PBO.
 - zvyšuje ICUR o 11 487 €/QALY voči PACF | KAPE.

Obrázok 19: Pravdepodobnosť rekurencie u pacientok s BC vs. TNBC



Zdroj: [51]

5.2.5. Údaje o kvalite života

V závislosti od zdravotného stavu pacienta použil DR hodnoty utilít, ktoré sú uvedené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 16). Údaje pochádzajú zo štúdie KEYNOTE-522. Zber dát bol vykonaný dotazníkom EQ-5D-5L a údaje o kvalite života boli následne prevedené na utility pomocou publikovaného algoritmu (USA 5L value set). Do FE

modelu vstupujú hodnoty utilít z dát štúdie KEYNOTE-522 poolovaných za obe ramená. DR teda predpokladá rovnaké hodnoty utilít pri každom liečebnom režime. DR modeloval utility v závislosti od stavu na liečbe/bez liečby.

Dekrement utility vplyvom nežiaducich udalostí ≥ 3 stupňa bol vypočítaný z rozdielu priemernej hodnoty utility u pacientok v stave EF na liečbe počas priebehu nežiaducich udalostí a priemernej hodnoty utility pacientok v stave EF na liečbe bez nežiaducich udalostí. Poolované hodnoty boli použité pre všetky terapeutické režimy.

V základnom scenári od DR bol taktiež zapracovaný dekrement utilít spojený s rastúcim vekom všeobecnej populácie podľa Ara a Brazier [52]. V modeli je tento dekrement utilít v dôsledku rastúceho veku pacientok zohľadnený tak, že sa utilita v danom veku vo všeobecnej populácii odčítava od hodnoty utility pacientok v počiatocnom veku vo všeobecnej populácii, teda 49 rokov. Následne je tento dekrement utility aplikovaný na každý cyklus daného roku.

Tabuľka 16: Prehľad kvality života podľa stavu vo farmako-ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Poolované dáta pre všetky terapeutické režimy
Bez udalosti (EF) – na liečbe	0,836
Bez udalosti (EF) – bez liečby	0,842
Lokoregionálna rekurencia (LR)	0,768
Vzdialené metastázy (DM)	0,639
Dekrement utility vplyvom nežiaducich udalostí ≥ 3 stupňa	-0,034

Zdroj: [3]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, údaje o kvalite života sme previedli na utility pomocou metódy 5D-3L crosswalk. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Nastavili sme spôsob výpočtu utilít v jednotlivých zdravotných stavoch pomocou "crosswalk" metódy 5D-3L v súlade s postojom NICE [53] a zachovaním konzistentnosti v hodnoteniach NIHO. V rámci výzvy č.3 bol DR oboznámený s touto úpravou. DR v odpovedi na výzvu č.3 tieto zmeny akceptoval.
- Táto úprava voči upravenému základnému scenáru
 - zvyšuje ICUR o 235 €/QALY v porovnaní s KPT+PACF | PBO
 - zvyšuje ICUR o 70 €/QALY v porovnaní s PACF | PBO
 - zvyšuje ICUR o 151 €/QALY voči PACF | KAPE.
- Hodnoty utilít v stave EF považujeme za potenciálne privysoké, napríklad v porovnaní s hodnotami v stave IDFS v hodnotení NIHO lieku Verzenio v adjuvantnej liečbe včasného karcinómu prsníka HR+/HER2- [54]. Vzhľadom na agresívnejšiu povahu TNBC vs včasného HR/HER2- by sme očakávali ešte nižšie hodnoty utilít v stave EFS. Aplikovanie utilít podľa lieku Verzenio zvyšuje ICUR, avšak pri nedostatku ďalších dôkazov a akceptovaní daných hodnôt agentúrami NICE aj SÚKL ponechávame nastavenie DR.
- Akceptujeme spôsob modelovania znižujúcej sa kvality života s rastúcim vekom. Štandardne uprednostňujeme iný postup, a to určenie percentuálneho poklesu utility s vekom voči referenčnej utilite vo veku vstupu do modelu pacientov. Tento percentuálny pokles je následne aplikovaný na generované QALY naprieč horizontom. Zvolenie štandardného postupu by však malo nízky vplyv na výslednú hodnotu ICUR a preto nebol do modelu zapracovaný.

5.2.6. Náklady

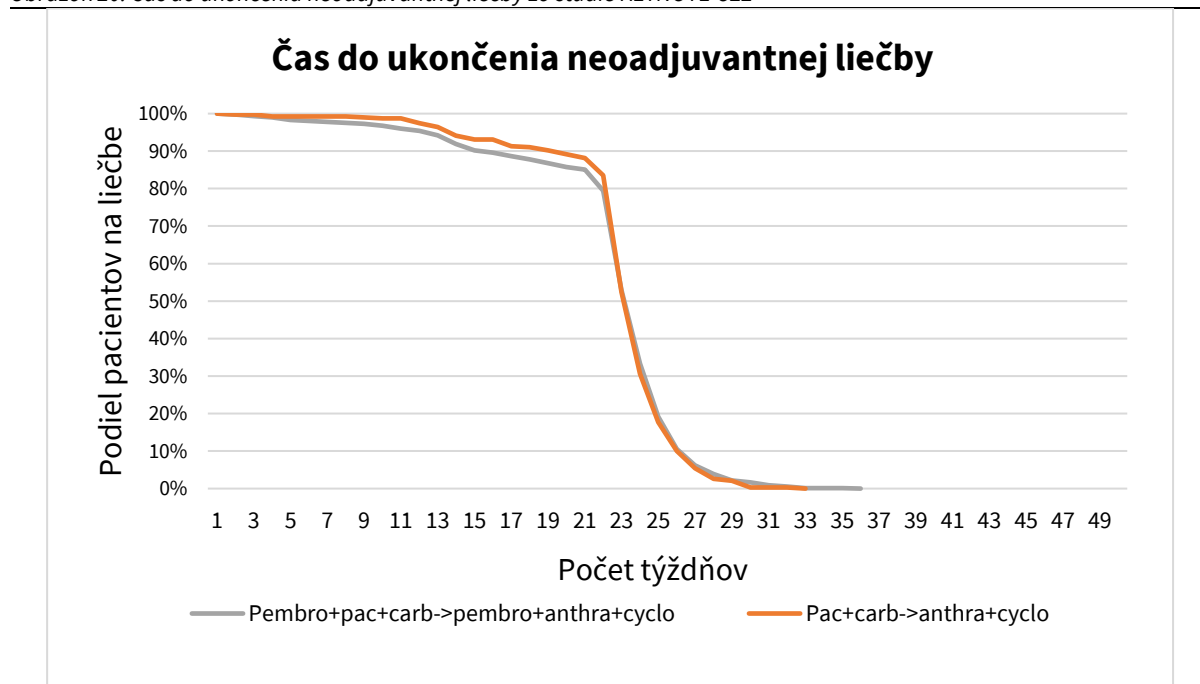
Čas na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

Pri modelovaní času pacientok na liečbe využíva DR patientske dáta zo štúdie KEYNOTE-522. Pre komparátor PACF|PBO bol čas na liečbe modelovaný na základe dávkovacej schémy zo štúdie BrightNess. V prípade komparátora PACF|KAPE DR nedodal informáciu o čase na liečbe. Vzhľadom na to, že pacientky v terapeutických ramenách komparátorov KPT+PACF|KAPE a PACF|KAPE nedostávajú adjuvantnú liečbu, a čas na liečbe pre komparátor PACF|KAPE nebol dodaný, je doba na adjuvantnej terapii modelovaná iba v ramene s PEM.

Čas na neoadjuvantnej liečbe

V základnom scenári od DR bol čas na neoadjuvantnej terapii pre terapeutické režimy zo štúdie KEYNOTE-522 modelovaný na základe priemerných KM kriviek doby do konca neoadjuvantnej terapie. KM dáta ukazujú, že časť pacienti bola na liečbe do 35. týždňa. Na výpočet nákladov v oboch ramenách zo štúdie KEYNOTE-522 však aplikuje túto krivku len do 24. týždňa v súlade s SPC PEM. Pre režim PACF|PBO bol čas na liečbe modelovaný na základe dávkovacej schémy štúdie BrighTNess a počítá s podávaním neoadjuvantnej chemoterapie po dobu 23 týždňov podľa krivky ToT s predpokladom 100% podielu pacientok na liečbe. Všetky pacientky teda v tomto ramene podstúpili jeden kompletný liečebný cyklus neoadjuvantnej terapie.

Obrázok 20: Čas do ukončenia neoadjuvantnej liečby zo štúdie KEYNOTE-522

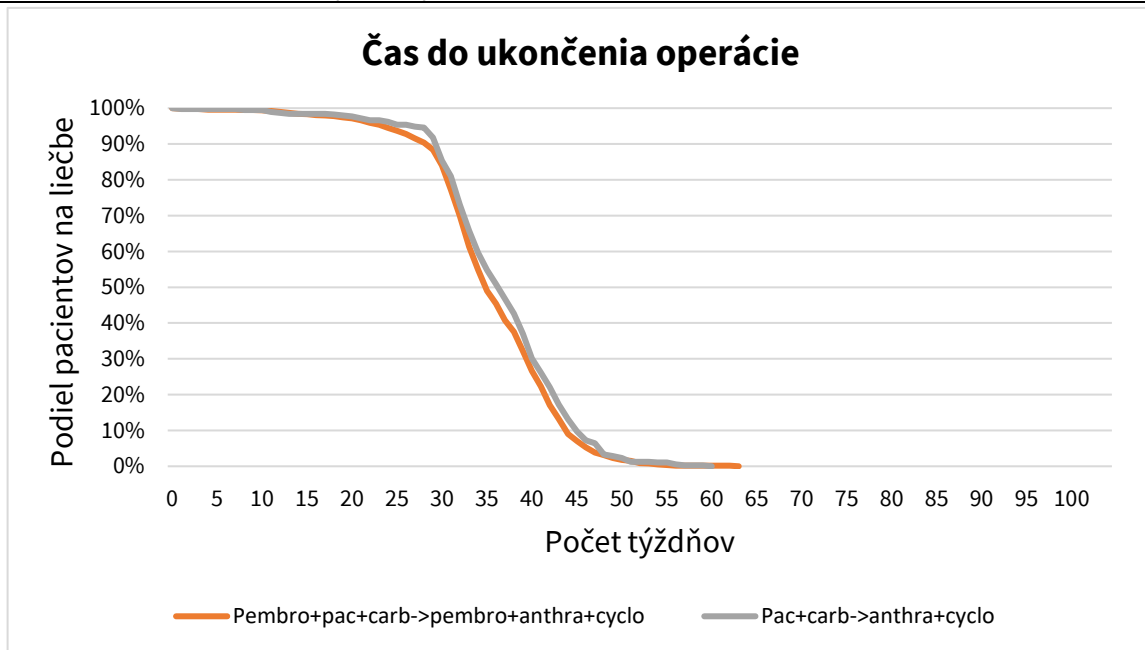


Zdroj: [3]

Čas na adjuvantnej liečbe

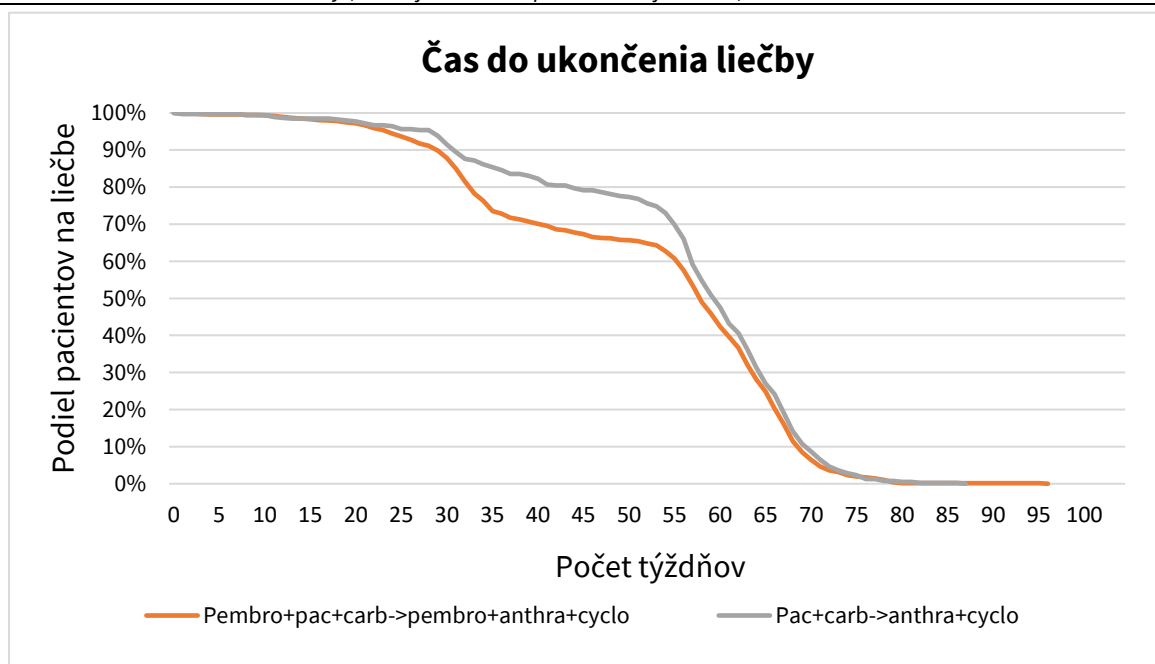
Čas na adjuvantnej liečbe bol v základnom scenári uvažovaný len pre terapeutický režim s PEM na základe KM dát zo štúdie KEYNOTE-522. Najskôr bol na základe KM dát určený čas do ukončenia operácie, ktorá bola u pacientov zo štúdie KEYNOTE-522 vykonaná do 2 - 6 týždňov po ukončení neoadjuvantnej liečby (Obrázok 21). Následne sa určil na základe KM dát čas do ukončenia celého liečebného cyklu (neoadjuvantia + operácia + adjuvantia) (Obrázok 22). Podiel pacientov na adjuvantnej liečbe v každom časovom bode sa na základe týchto údajov vypočítal ako rozdiel medzi podielom pacientov na liečbe (na základe KM krivky času do ukončenia liečby) a podielom pacientov, ktorí podstúpili operáciu (na základe KM krivky času do ukončenia operácie) (Obrázok 23). DR kalkuluje náklady na adjuvantnú liečbu PEM podľa krivky ToT od 28. do 96. cyklu.

Obrázok 21: Čas do ukončenia neoadjuvantnej liečby a operácie zo štúdie KEYNOTE-522



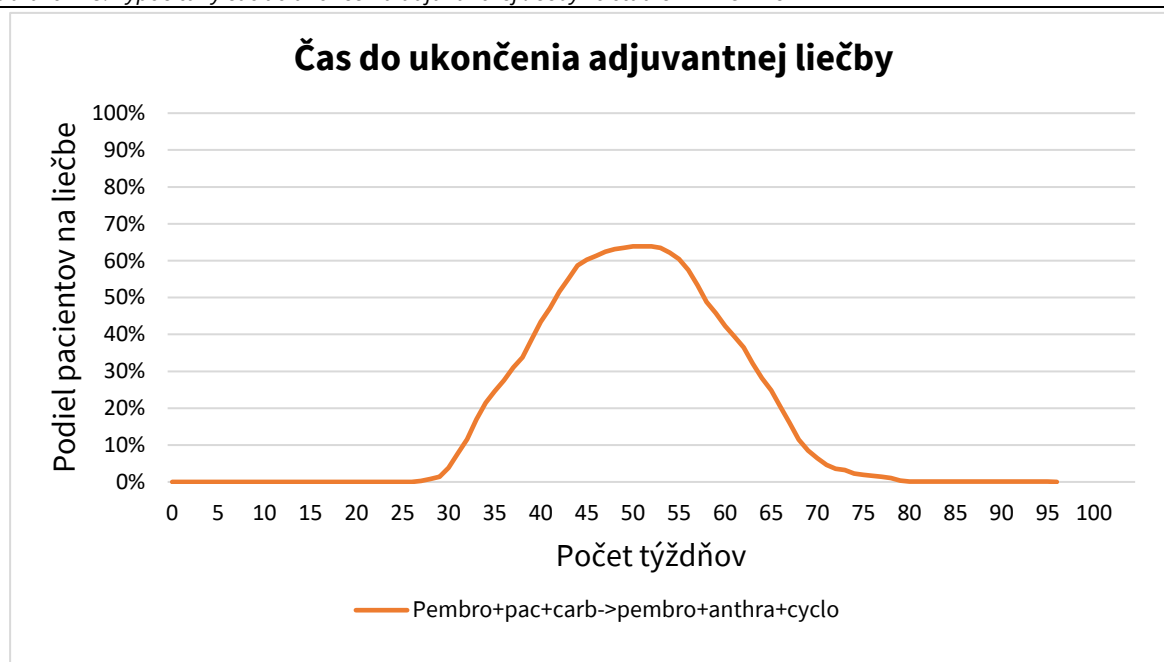
Zdroj: [3]

Obrázok 22: Čas do ukončenia liečby (neoadjuvantia + operácia + adjuvantia) zo štúdie KEYNOTE-522



Zdroj: [3]

Obrázok 23: Vypočítaný čas do ukončenia adjuvantnej liečby zo štúdie KEYNOTE-522



Zdroj: [3]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Uvedený spôsob výpočtu podielu pacientov na liečbe **akceptujeme** s výhradami.

- Uvedený spôsob odvodenia času na liečbe akceptujeme. DR zvolil ukončenie neoadjuvantnej liečby po 24 týždňoch, hoci podľa KM dát boli pacienti ešte naďalej na neoadjuvantnej liečbe. V súvislosti s klinickou praxou a indikačným obmedzením/ SPC považujeme tento postup za akceptovateľný.
- Doba do podstúpenia operácie po ukončení neoadjuvantnej liečby je spojená s neistotou. Z KM dát, ktoré zobrazujú čas na neoadjuvantnej liečbe (Obrázok 20) vyplýva, že v 34. týždni ukončia všetci pacienti v štúdiu neoadjuvantnú liečbu. Následne by podľa protokolu štúdie mal nasledovať operačný zákrok, pri ktorom by sa malo odstrániť ložisko nádoru, prípadne celý prsník (mastektómia) do 2-6 týždňov po ukončení neoadjuvantnej terapie. Na základe KM dát, ktoré zobrazujú čas do ukončenia operácie (Obrázok 21) možno však pozorovať, že všetky pacientky podstúpia potrebnú operáciu až v 62. týždni. Rozdiel v čase odkedy posledná pacientka ukončila neoadjuvantnú liečbu a času kedy posledná pacientka podstúpila operáciu teda predstavuje 28 týždňov. Táto skutočnosť naznačuje, že režim nastavený v protokole štúdie KEYNOTE-522 nebolo možné dodržať ani pri sledovaných pacientoch. Je preto nepravdepodobné, že v reálnej klinickej praxi na Slovensku podstúpia všetky pacientky operáciu do 2-6 týždňov od ukončenia neoadjuvantnej liečby. Tento problém popisuje v svojom hodnotení predmetného liečiva v požadovanej indikácii aj ERG NICE [19, str. 359]. Keďže podobný rozdiel v čakacej dobe je pozorovaný aj v ramene komparátora, nepredpokladáme, že táto nezrovnalosť medzi protokolom štúdie a reálnou praxou má vysoký dopad na výsledok nákladovej efektivity režimu s PEM. Neistotou však ostáva účinnosť terapeutického režimu u pacientov, pri ktorých bude čakacia doba na operáciu výrazne vyššia ako 2 - 6 týždňov.
- DR nedodal čas na liečbe pre rameno komparátora s KAPE a do modelu celkovo nezahrnul náklady na KAPE. V súvislosti s nízkymi nákladmi na obstaranie a administráciu tohto liečiva toto nastavenie akceptujeme ako mierne konzervatívne.

Jednotkové náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa verzie kategorizačného zoznamu z 2/2023. DR neuvažuje vo FE modeli s jednotkovými nákladmi na KAPE v adjuvantnej fáze liečby.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

- Náklady na uvedené lieky sa nemenili v porovnaní s novou verzou kategorizačného zoznamu 8/2023.
- Cena KAPE v súčasnosti predstavuje 58,10 € za 120 tabliet á 500 mg. Pri aplikovaní nákladov podľa dávkovacej schémy zo štúdie CREATE-X (1250 mg/m², 2x denne v 1-14 deň, každý tretí týždeň, po dobu 6-8 cyklov) predstavujú minimálny dopad na výsledný ICUR a pri modelovaní je možné tieto náklady zanedbať.

Náklady na následnú liečbu

DR nepredpokladal aktívnu liečbu pacientok v stave LR.

DR predpokladal aktívnu liečbu pacientok v stave DM. Pri percentuálnom zastúpení jednotlivých liekov pre následnú liečbu pacientok v stave DM vychádzal DR zo štúdie KEYNOTE-522. Vzhľadom na to, že niektoré režimy zahrnuté v štúdiu nie sú v predmetnej indikácii aktuálne na Slovensku hrazené, kalkuloval DR iba náklady na liečbu PAK, kombináciu gemcitabín + KPT a KAPE. DR adjustoval podiely týchto režimov tak, aby bol zachovaný pomer pacientov na jednotlivých liečbách podľa štúdie KEYNOTE-522. Pre rameno PAK → ANTRA + CFA bol uvažovaný rovnaký podiel použitia terapeutických režimov ako v ramene komparátora zo štúdie.

Doba na liečbe bola pre PAK a kombináciu gemcitabín + KPT určená zo štúdie KEYNOTE-355 [55]. Pre liečbu KAPE bola na základe chýbajúcich dát uvažovaná rovnaká doba na liečbe ako v prípade PAK.

Tabuľka 17: Údaje o liečbe 1L metastatického ochorenia

Liečivo	PEM+KPT+PACF PEM	KPT+PACF PBO	PACF PBO	PACF KAPE	Priemerná doba na liečbe v týždňoch
Paklitaxel	8,31 %	15,36 %	15,36 %	15,36 %	23,59
Gemcitabín + KPT	16,62 %	23,10 %	23,10 %	23,10 %	40,99
Kapcitabín	75,06 %	61,55 %	61,55 %	61,55 %	23,59
Podiel liečených	62,5 %	70,3 %	70,3 %	70,3 %	-
Celkové náklady	428,93 €	530,29 €	530,29 €	530,29 €	-

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme** s výhradami, ktoré uvádzame v texte nižšie:

- Skutočnosť, že DR nepočíta s aktívnou liečbou pacientok v stave LR je zdrojom neistoty a neodráža reálnu klinickú prax.
- Kombinácia gemcitabín + KPT nie je v predmetnej indikácii aktuálne na Slovensku hrazená. Odstránením nákladov na tento režim a prerozdelením podielu pacientov na základe vážených priemerov medzi ostávajúce intervencie vzrástol ICUR o necelých 50€ / QALY voči všetkým komparátorom. Na základe tejto skutočnosti nebol model upravovaný.
- Podávanie KAPE ako monoterapie po dobu 23,59 týždňa nemá oporu v SPC daného lieku v predmetnej indikácii. Pri liečbe metastatického BC sa používa KAPE v kombinácii s docetaxelom. Dávkovanie KAPE je v predmetnej indikácii 1 250 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby, v kombinácii s docetaxelom v dávke 75 mg/m², ktorý sa podáva formou 1 hodinu trvajúcej intravenózne infúzie, raz za 3 týždne.. Nastavenie liečby podľa SPC na 2 + 1 týždeň podľa údajov z SPC má minimálny dopad na výsledný ICUR, a preto do FE modelu nebolo zapracované.

Relatívna intenzita dávky (RDI)

Pri určení RDI vychádza DR z údajov zo štúdie KEYNOTE-522 a pre rameno komparátora z NMA je uvažovaná 100% RDI. Pri liečbe prvej línie metastatického TNBC (1L mTNBC) využil údaje zo štúdie KEYNOTE-355. Pre liečbu 1L mTNBC kapcitabínom bola uvažovaná 100% RDI nakoľko nebol zahrnutý v štúdiu KEYNOTE-355.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

- Evidujeme však postoj zahraničnej HTA agentúry CADTH k tomuto nastaveniu v hodnotení. Vo svojom hodnotení CADTH uvádza, že nie je jasné ako prerušenie liečby ovplyvňuje RDI. Zároveň v súlade so zachovaním konzistentnosti vo svojich hodnoteniach bola v prípade CADTH nastavená 100% RDI. Aplikovanie 100% RDI by v alternatívnom nastavení viedlo ku zvýšeniu hodnoty ICUR o 1 248€ / QALY voči KPT+ PACF|PBO a o 603 € / QALY v porovnaní s PACF|PBO.

Korekcia na polovicu cyklu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR **akceptujeme**.

Ostatné náklady

Medzi ostatné náklady zaradil DR náklady na administráciu liečiv, operáciu, radiačnú terapiu, manažment nežiadúcich udalostí a manažment ochorenia.

Náklady na administráciu liečiv boli kalkulované v závislosti od spôsobu podania, podľa cien uvedených v Databáze jednotkových nákladov MZ SR [56].

DR použil pri kalkulovaní nákladov na operáciu databázu jednotkových nákladov z 11/2022. Podiel pacientok, ktoré podstúpili operáciu v ramenách PEM+KPT+PACF|PEM a KPT+ PACF|PBO vychádza z údajov zo štúdie KEYNOTE-522. Pre terapeutické režimy PACF|PBO a PACF|KAPE je uvažovaný rovnaký podiel pacientov ako v prípade KPT+PACF|PBO (Tabuľka 18).

DR adjustoval podiely pacientok, ktoré podstúpia chirurgický zákrok ako aj percentuálne zastúpenie jednotlivých typov operácií, na základe vyjadrení odborníkov z kvalitatívneho prieskumu spoločnosti PharmIn. DR dodal odborníkom údaje o podiele pacientok a type operácie pre rameno komparátora (KPT+PACF|PBO) dokumentovaných v štúdiu KEYNOTE-522. Následne boli jednotlivé podiely pacientok odborníkmi upravené podľa súčasnej klinickej praxe na Slovensku. Na základe expertných odhadov pre súčasnú prax boli pomerovo adjustované podiely chirurgických výkonov v ramene PEM+KPT+PACF|PEM, ktorý v súčasnosti nie je hrazený a používaný v klinickej praxi. Celkový podiel pacientok podstupujúcich chirurgický zákrok v ramene PEM+KPT+PACF|PEM bol získaný prenasobením podielu podľa KEYNOTE-522 koeficientom získaným podielom dát KEYNOTE-522 kontrolného ramena a expertných odhadov $((0,978/0,977)*0,98=0,981)$. Distribúcia jednotlivých výkonov bola DR dopočítaná tak, aby bol zachovaný podiel odhadovaný expertmi. DR následne spriemeroval distribúciu výkonov oboch ramien, kvôli zjednodušeniu výpočtov vo FE modeli. Následne boli využitím databázy jednotkových nákladov z 11/2022 boli k jednotlivým typom operácií priradené DRG kódy a určená suma za výkon. Vzhľadom k nedostatku informácií o vykazovaných DRG kódoch za chirurgické výkony použil DR pre určenie nákladov na lumpektómiu a ďalšie typy operácií rovnaký DRG kód. Priemerné náklady na chirurgickú liečbu boli následne kalkulované ako vážené náklady na všetky typy operácií podľa distribúcie jednotlivých výkonov. Priemerné náklady vo výške 2 606,24 € boli následne prenasobené podielom pacientok, ktoré podstúpili operáciu v jednotlivých ramenách. Takto upravené náklady na operačný zákrok vstupujú do FE modelu. DR predpokladá na základe údajov zo štúdie KEYNOTE-522, že pacientky podstúpia chirurgický zákrok 2 - 6 týždňov po neoadjuvantnej liečbe.

Celkové náklady na radiačnú terapiu v jednotlivých ramenách zo štúdie boli kalkulované prenasobením jednotkových nákladov na radiačnú terapiu (DRG (z angl. diagnostic-related groups, skupiny s podobnou diagnózou) kód J17Z) podielom pacientok, ktoré ju v danom ramene obdržia. Podiel pacientok, ktoré podstúpili rádioterapiu v ramenách PEM+KPT+PACF|PEM a KPT+ PACF|PBO vychádza z údajov zo štúdie KEYNOTE-522. Pre ramena PACF|PBO a PACF|KAPE uvažuje DR rovnaký podiel pacientok ako v ramene komparátora zo štúdie KEYNOTE-522. Pacientky, ktorým bola indikovaná rádioterapia ju podstúpili 30 - 60 dní od chirurgického zákroku každý tretí týždeň po dobu maximálne 9 cyklov (27 týždňov).

DR rozdelil vo FE modeli náklady na manažment nežiaducich udalostí na dve skupiny – nežiadajúce udalosti vyžadujúce hospitalizáciu a nežiaduce udalosti nevyžadujúce hospitalizáciu.

- DR pre určenie nákladov na manažment nežiaducich udalostí vyžadujúcich hospitalizáciu použil Databázu jednotkových nákladov MZ SR z 11/2022. V základnom scenári od DR sú tieto náklady uvažované v rovnakej výške nezávisle od typu nežiaducej udalosti pomocou jedného DRG kódu (X62Z; „otravy/toxické účinky drog, liekov a iných substancií alebo následky lekárskej starostlivosti“), priemerná dĺžka hospitalizácie podľa DR 12,5 týždňa, pre všetky liečebné režimy.
- Pre pacientky, u ktorých sa vyskytli nežiaduce udalosti bez potreby hospitalizácie, boli náklady uvažované v rovnakej výške 24,60 € pre všetky nežiaduce udalosti a prenášobné podielom pacientok bez potreby hospitalizácie v jednotlivých ramenách. DR predpokladal, že nehospitalizované pacientky podstúpia kontrolné vyšetrenie onkológom, štandardné laboratórne a biochemické vyšetrenia. Suma jednotlivých výkonov bola určená podľa databázy jednotkových nákladov. Náklady na výkon „biochemické vyšetrenie“ však DR uvádza z kvalitatívneho prieskumu (Tabuľka 20). DR Priemerná doba trvania nežiaducich udalostí bez hospitalizácie bola 12,5 týždňa. Táto hodnota bola určená z poolovaných dát štúdie KEYNOTE-522 a aplikovaná kvôli nedostupnosti dát pre režim PACF|PBO zo štúdie BrighTNess a nezpracovania údajov DR pre režim PACF|KAPE zo štúdie CREATE-X na všetky terapeutické režimy v FE modeli.

Náklady na monitoring ochorenia v jednotlivých zdravotných stavoch boli kalkulované na základe kvalitatívneho prieskumu spoločnosti PharmIn , ktorá bola DR dodaná cez neverejnú časť portálu kategorizácie [20]. Náklady za rok v jednotlivých zdravotných stavoch v závislosti od druhu poskytovanej zdravotnej starostlivosti sú uvedené pre prehľadnosť v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 21). Náklady sú následne prepočítané na mesiac a vstupujú do FE modelu. V prípade, že u pacientky nedochádza k progresii zo stavu EF po dobu dlhšiu ako 10 rokov, nie sú aplikované žiadne náklady na monitoring ochorenia. DR uvádza, že dané tvrdenie je v súlade s odhadom expertov, ktorí sa v rámci uvedeného kvalitatívneho prieskumu vyjadrili, že pacientky sa vracajú k bežnej prevencii, ak nedôjde ku progresii ochorenia po desiatich rokoch.

DR neuvažuje v základnom scenári s nákladmi na terminálnu starostlivosť, keďže sa uplatňujú v oboch ramenách rovnako a ich dopad na výsledný ICUR je zanedbateľný.

Tabuľka 18: Celkové náklady na operáciu a rádioterapiu v jednotlivých terapeutických ramenách

Intervencia	DRG kód	Priemerné náklady na rádioterapiu	Podiel pacientok, ktoré podstúpili rádioterapiu	Celkové náklady na rádioterapiu v danom ramene
PEM+KPT+PACF PEM	J17Z	7 415, 20 €	75,9 %	5 628 €
KPT+PACF PBO			78,5 %	5 821 €
PACF PBO				
PACF KAPE				

Zdroj: [3]

Tabuľka 19: Podiely chirurgických zákrokov a nákladov s nimi spojených

	DRG kód	PEM+KPT+PACF PEM		KPT+PACF PBO		Priemer	Distribúcia výkonov (100%)	Priemerné náklady*
		KN-522	Expert SK	KN-522	Expert SK			
Podiel pacientok podstupujúcich operáciu	-	98,0 %	98,1 %	97,7 %	97,8 %	-	-	-
Lumpektómia	J07B	45,20 %	45,25 %	45,4 %	45,9 %	45,57 %	46,50 %	2 453,24 €
Mastektómia	J06Z	44,00%	44,04 %	42,8 %	37,6 %	40,82 %	41,66 %	2 820,50 €
Iný typ operácie	J07B	8,80 %	8,81 %	9,5 %	14,4 %	11,60 %	11,84 %	2 453,24 €
Celkové náklady na operáciu	-	-	2 557 €	-	2 549€	-	2 606,24 €	

Zdroj:[3]

Tabuľka 20: Náklady na manažment nežiaducich udalostí

Náklady na manažment nežiaducich udalostí vyžadujúcich hospitalizáciu		
DRG kód	Výkon	Náklady na výkon podľa DR
X62Z	Otravy / toxické účinky drog, liekov a iných substancií alebo následky lekárskej starostlivosti	886,29 €
Náklady na manažment nežiaducich udalostí nevyžadujúcich hospitalizáciu		
3303	Kompletná preventívna onkologická prehliadka – fyzikálne vyšetrenie, lymfatické uzliny, prostata, rektum, prsníky a koža	8,78 €
3784	Automatizované počítanie komplexného krvného obrazu: Hb, Er, Htk, indexov Er, Le a päťparametrového diferenciálneho obrazu	0,75 €
-	Biochémia – kalkulovala podľa kvalitatívneho prieskumu DR	15,07 €
Celkové náklady na nežiaduce udalosti nevyžadujúce hospitalizáciu		24,60 €

Zdroj: [3]

Tabuľka 21: Náklady v jednotlivých modelovaných zdravotných stavoch podľa druhu zdravotnej starostlivosti

Druh zdravotnej starostlivosti	Poskytovaná zdravotná starostlivosť		
	EF	LR	DM
Hospitalizácia	-	2 181,54 €	3 252,54 €
Ambulantná návšteva	36,38 €	187,11 €	133,87 €
Spoločné vyšetrenia a liečebné zložky	334,46 €	1 141,06 €	1 534,40 €
Spolu za rok	370,84 €	3 509,71 €	4 920,81 €

Zdroj: [3]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, v postupe DR sme zistili nedostatky, ktoré však nemajú relevantný vplyv na výsledok analýzy.

- V nákladoch na administráciu liečiv nie sú uvažované náklady na riedenie a skladovanie cytostatík, ktoré sa započítavajú za každú ampulku liečiva. Po úprave v alternatívnom scenári by bol dopad na výsledný ICUR menší ako 100 € / QALY voči všetkým trom komparátorom.
- Po úprave nákladov na operáciu, radiačnú terapiu a manažment nežiaducich udalostí vyžadujúcich hospitalizáciu podľa aktualizovanej základnej sadzby pre hospitalizácie v databáze jednotkových nákladov bol dopad na výslednú hodnotu ICUR zanedbateľný [57].
- Priemerovanie nákladov na základe typu operačného zákroku je spojené s neistotou, ktorá však má na základe podobných cien zákrokov minimálny dopad na výsledný ICUR.
- Jednou z položiek nákladov na nežiaduce udalosti bez potreby hospitalizácie bolo biochemické vyšetrenie, ktoré sa nenachádza v databáze jednotkových nákladov. Cena bola podľa DR odvodená na základe kvalitatívneho prieskumu, ktorý DR neposkytol.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov sa vyhadzujú.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

Po technickej stránke spíňal dodaný farmako-ekonomický model požiadavky NIHO pre adekvátne hodnotenie nákladovej efektívnosti. Predložený model prepočítaval pri zmenách nastavení výsledky do niekoľkých sekúnd, pričom len zriedkavo prestával fungovať. Model však na viacerých miestach uvádzal nerelevantné údaje a zdroje, ktoré sa v modeli v skutočnosti nevyužívali a nemali žiaden dopad na ICUR. Kvalitu modelu však považujeme za štandardnú.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme dodaný ekonomický model, do ktorého vstupujú dáta zo IA4 (23.3.2021) štúdie KEYNOTE-522 pri 39,1-mesačnom mediáne sledovania, v ktorých je zastropovaná pravdepodobnosť úmrtia pacientok mortalitou všeobecnej populácie. Pre komparátor PACF|KAPE sa bude v základnom scenári uvažovať s použitím adjuvantného KAPE so 100% podielom pacientok na liečbe a prínosom modelovaným naviazaním HR = 0,58 na rameno PACF|PBO.

Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 22). PEM+KPT+PACF|PEM je v základnom scenári nákladovo efektívny voči všetkým relevantným komparátorom

- s hodnotou ICUR 40 162 €/QALY pri KPT+ PACF|PBO.
- s hodnotou ICUR 19 200 €/QALY pre PACF|PBO
- s hodnotou ICUR 39 578 €/QALY pre PACF|KAPE.

V prípade zohľadnenia KPT+PACF|KAPE ako relevantného komparátora by sme uvažovali s aplikovaním HR=0,58 zo štúdie CREATE-X na komparátor KPT+PACF|PBO zo štúdie KEYNOTE-522 (nastavenie DR, výrazne konzervatívny scenár) pre 100% podiel pacientov na liečbe (nastavenie NIHO v upravenom základnom scenári) viac v časti 5.2. V tomto prípade by výsledná hodnota ICUR pre požadovanú intervenciu v upravenom základnom scenári od DR voči komparátoru predstavovala 212 223 €/ QALY. Vzhľadom na vyššie diskutované tento scenár považujeme za informatívny a neuvádzame ho v tabuľke s výsledkami (Tabuľka 22).

Tabuľka 22: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	PEM+KPT+PACF PEM	KPT+PACF PBO	PACF PBO	PACF KAPE
Roky života (diskontované)	■	■	■	■
EF	■	■	■	■
LR	■	■	■	■
DM	■	■	■	■
QALY	■	■	■	■
EF	■	■	■	■
Na liečbe	■	■	■	■
Dekrement na základe vedľajších udalostí	■	■	■	■
Mimo liečby	■	■	■	■
LR	■	■	■	■
DM	■	■	■	■
Dekrement v závislosti od veku	■	■	■	■
Náklady	■	■	■	■
Náklady na neoadjuvantnú liečbu	■	■	■	■
Náklady na obstaranie liekov	■	■	■	■
Náklady na podávanie liekov	■	■	■	■
Náklady na adjuvantnú liečbu	■	■	■	■
Náklady na obstaranie liekov	■	■	■	■
Náklady na podávanie liekov	■	■	■	■
Náklady na operáciu	■	■	■	■
Náklady na rádioterapiu	■	■	■	■
Náklady na obstaranie liekov na liečbu pacientok s metastázami	■	■	■	■
Náklady na manažment pacientov	■	■	■	■
EF	■	■	■	■
LR	■	■	■	■
DM	■	■	■	■
Náklady na terminálnu starostlivosť	■	■	■	■
Náklady na zvládnutie nežiadúcich udalostí	■	■	■	■
PEM+KPT+PACF PEM vs.	-	KPT+ PACF PBO	PACF PBO	PACF KAPE
Inkrementálne QALY	-	■	■	■
Inkrementálne náklady	-	■ €	■ €	■ €
ICUR	-	40 162 €	19 200 €	39 578 €
Prahová hodnota - násobok *	-	3	3	3
Prahová hodnota - v eur *	-	54 326 €/QALY	54 326 €/QALY	54 326 €/QALY

* doplnené NIHO

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

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

V NIHO preferovanom nastavení modelu sme ďalej zapracovali úpravy do upraveného základného scenára (viac v časti 5.3. a 5.3.1.). Vykonané úpravy sú prehľadne zobrazené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 23). Upravené modely s podrobne rozpísanými úpravami, vyznačenými háčkami a bunkami, pri ktorých došlo k zmene, boli zaslané DR v rámci výzvy č.3. V rámci tejto výzvy sa mohol DR vyjadriť k zapracovaným zmenám a k argumentácii NIHO.

Tabuľka 23: Úpravy vykonané NIHO a ich dopad na ICUR

Zmeny NIHO v porovnaní s upraveným základným scenárom		
1. Analyzovaný aspekt	Vyprchávanie účinku (z angl. waning effect)	
Upravený základný scenár od DR	DR neuvažuje s vyprchávaním účinku PEM	
Úprava NIHO	Účinok PEM lineárne klesá od 3. do 8. roku, následne remisia	
ΔICUR voči KPT+PACF PBO	+32 551 €/QALY	
ΔICUR voči PACF PBO	+5 399 €/QALY	
ΔICUR voči PACF KAPE	+9 523 €/QALY	
2. Analyzovaný aspekt	Extrapolácia parametra EFS	
Upravený základný scenár od DR	Funkcia generalizovaná gamma v hodnotenej terapii a funkcia log-normal v ramene komparátora zo štúdie KEYNOTE-522	
Úprava NIHO	Extrapolácia funkciou log-normal u všetkých relevantných komparátorov	
ΔICUR voči KPT+PACF PBO	+30 544 €/QALY	
ΔICUR voči PACF PBO	+5 154 €/QALY	
ΔICUR voči PACF KAPE	+29 114 €/QALY	
3. Analyzovaný aspekt	Remisia	
Upravený základný scenár od DR	DR neuvažuje s remisiou pacientok	
Úprava NIHO	Nastavenie remisie po 8 rokoch.	
ΔICUR voči KPT+PACF PBO	+11 795 €/QALY	
ΔICUR voči PACF PBO	+3 062 €/QALY	
ΔICUR voči PACF KAPE	+11 487 €/QALY	
4. Analyzovaný aspekt	Algoritmus použitý na výpočet utilít	
Upravený základný scenár od DR	Podľa údajov z dotazníka EQ-5D-5L	
Úprava NIHO	Úprava pomocou „crosswalk“ metódy 5D-3L	
ΔICUR voči KPT+PACF PBO	+235 €/QALY	
ΔICUR voči PACF PBO	+70 €/QALY	
ΔICUR voči PACF KAPE	+151 €/QALY	
Výpočet výslednej hodnoty ICUR po aplikovaní zmien		
	ΔICUR voči upravenému základnému scenáru (1+2+3+4)	Výsledný ICUR
ICUR voči KPT+PACF PBO	+39 644 €/QALY	79 806 €/QALY
ICUR voči PACF PBO	+7 085 €/QALY	26 285 €/QALY
ICUR voči PACF KAPE	+25 257 €/QALY	64 835 €/QALY

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

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení farmako-ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky uvedenej nižšie (viď Tabuľka 24).

Podľa NIHO nastavenia dosahuje PEM+KPT+PACF|PEM ICUR vo výške:

- 79 806 € / QALY v porovnaní s KPT+PACF|PBO
- 64 835 € / QALY v porovnaní s PACF|KAPE
- 26 285 € / QALY v porovnaní s PACF|PBO
- 178 708 € / QALY v porovnaní s KPT+PACF|KAPE (pri stredovej hodnote HR, viac nižšie)

Prahová hodnota ICUR je 54,3-tisíc € / QALY.

Pre chýbajúci dôkaz o účinnosti komparátora KPT+PACF|KAPE nebolo možné jednoznačne určiť výsledok jeho porovnania s režimom s PEM. Je vysoko pravdepodobné, že pri porovnaní s týmto komparátorom by pre splnenie zákonnej podmienky nákladovej efektívnosti bola potrebná výrazná zľava v rozpätí ■■■% - ■■■%,

Tabuľka 9). NIHO v rámci exploratívnej analýzy pripravil alternatívne scenáre modelovania prínosu KPT+PACF|KAPE (viď časť 5.2., Tabuľka 10). V scenároch naviazania EFS HR pre KPT+PACF|KAPE na krivku KPT+PACF|PBO boli použité tri HR v rozsahu 0,58 až 1:

- **Pre nedostatok iného relevantného klinického dôkazu sme aplikovali stredový scenár**, teda hodnotu $HR=0,79$. Výsledný ICUR by predstavoval 191 063 €/QALY. To by znamenalo, že **na dosiahnutie nákladovej efektívnosti by bola potrebná zľava** ■■■ %, čo predstavuje maximálnu úhradu za balenie lieku Keytruda vo výške ■■■ €.
Pri použití hodnoty $HR=0,58$ podľa návrhu DR by PEM preukázal nižšiu účinnosť v QALY než daný komparátor. V súlade s podmienkami kategorizácie by bolo predmetné rozšírenie IO zamietnuté. Tento scenár považujeme za výrazne konzervatívny.
- **Nastavenie hodnoty $HR=1$ by predpokladalo rovnaký prínos a teda výsledok ako pri porovnaní s KPT+PACF|PBO** (ICUR vyššie, najvyšší). Aby v tomto prípade režim s PEM nákladovo efektívny, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ %. Tento scenár považujeme za veľmi nepravdepodobný, keďže predpokladáme, že pridanie KAPE do adjuvantnej liečby zvyšuje celkový prínos liečby nielen v prípade neplatinového, ale aj v prípade platinového režimu v neoadjuvancii.

Zľava v rozmedzí ■■■ % - ■■■ % by znamenala úhradu vo výške ■■■ € až ■■■ € za balenie oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 877,62 € lieku Keytruda v predmetnej indikácii. Pri zľave ■■■ % sú splnené kritériá nákladovej efektívnosti s veľmi nízkou pravdepodobnosťou. Pri aplikácii stredového scenára by pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti bola potrebná zľava ■■■ %, čo predstavuje maximálnu úhradu vo výške ■■■ € za balenie lieku Keytruda v predmetnej indikácii. **Tento výsledok je spojený s extrémne vysokou mierou neistoty.**

Tabuľka 24: Výsledky nákladovej efektívnosti po úpravách NIHO

Výsledky	PEM+KPT+PACF PEM	KPT+PACF PBO	PACF PBO	PACF KAPE
Roky života (diskontované)	■	■	■	■
EF	■	■	■	■
LR	■	■	■	■
DM	■	■	■	■
QALY	■	■	■	■
EF	■	■	■	■
Na liečbe	■	■	■	■
Dekrement na základe vedľajších udalostí	■	■	■	■
Mimo liečby	■	■	■	■
LR	■	■	■	■
DM	■	■	■	■
Dekrement v závislosti od veku	■	■	■	■
Náklady	■ €	■ €	■ €	■ €
Náklady na neoadjuvantnú liečbu	■ €	■ €	■ €	■ €
Náklady na obstaranie liekov	■ €	■ €	■ €	■ €
Náklady na podávanie liekov	■ €	■ €	■	■ €
Náklady na adjuvantnú liečbu	■ €	■ €	■ €	■ €
Náklady na obstaranie liekov	■ €	■ €	■ €	■ €
Náklady na podávanie liekov	■ €	■ €	■ €	■ €
Náklady na operáciu	■ €	■ €	■ €	■ €
Náklady na rádioterapiu	■ €	■ €	■ €	■ €
Náklady na liečbu pacientok s metastázami	■ €	■ €	■ €	■ €
Náklady na liečbu	■ €	■ €	■ €	■ €
EF	■ €	■ €	■ €	■ €
LR	■ €	■ €	■ €	■ €
DM	■ €	■ €	■ €	■ €
Náklady na terminálnu starostlivosť	■ €	■ €	■ €	■ €
Náklady na zvládnutie nežiadúcich udalostí	■ €	■ €	■ €	■ €
PEM+KPT+PACF PEM vs.	-	KPT+PACF PBO	PACF PBO	PACF KAPE
Inkrementálne QALY	-	■	■	■
Inkrementálne náklady	-	■ €	■ €	■ €
ICUR	-	79 806 €	26 285 €	64 835 €
Prahová hodnota - násobok *	-	3	3	3
Prahová hodnota - v eur*	-	54 326 €/QALY	54 326 €/QALY	54 326 €/QALY

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

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Výsledok NIHO je spojený s **extrémne vysokou neistotou** a môže byť optimistický v kontexte neistoty odhadu dlhodobého prínosu, ktorá bola diskutovaná v časti 5.2.1..

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

Tabuľka 25: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady v ZKL
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za extrémnu. To znamená, že vnímame extrémne vysoké riziko, že ani pri stredovom scenári NIHO nákladovo efektívnej úhrady (■ €) nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z, odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu. Neistota vyplýva najmä z nasledujúcich dôvodov:

- **Pre chýbajúci dôkaz o prínose komparátora KPT+PACF|KAPE nebolo možné jednoznačne určiť výsledok jeho porovnania s režimom s PEM.** Je vysoko pravdepodobné, že pri porovnaní s týmto komparátorom by pre splnenie zákonnej podmienky nákladovej efektívnosti bola potrebná výrazná zľava v rozpätí ■% - ■% (viď vyššie, resp. časť 5.2, Tabuľka 10 Tabuľka 9). Zároveň nie je možné vylúčiť, že liek Keytruda má horšiu klinickú účinnosť ako jeden z komparátorov používaný v klinickej praxi. To by znamenalo nemožnosť vyhovieť žiadosti o rozšírenie IO aj pri nulovej úhrade za liek Keytruda. Túto možnosť však považujeme za málo pravdepodobnú.
- **Dlhodobý prínos predmetného liečiva je generovaný takmer výlučne na základe extrapolácie parametra EFS za časový horizont štúdie.** Výsledky EFS pritom nedosiahli medián sledovania, sú značne nezrelé a teda ich extrapolovanie je spojené s vysokou mierou neistoty.
- **DR na základe prechodových pravdepodobností EFS navyše nepriamo odvádza výsledky OS,** ktoré nedosiahli štatisticky významný rozdiel, čo považuje NIHO za metodicky nesprávny postup.
- **DR nepredložil dáta o účinnosti z novších sledovaní o OS,** na základe čoho odporúčame prehodnotiť klinický prínos a nákladovú efektívnosť liečiva do troch rokov od rozšírenia indikačného obmedzenia o predmetnú indikáciu v zozname kategorizovaných liekov. Finálna analýza štúdie KEYNOTE-522 je naplánovaná na 09/2025.
- **Neistotu pri predpokladaní dlhodobého prínosu liečiva predstavuje aj samotný dizajn štúdie KEYNOTE-522, ktorý uvádza len kombinované výsledky neoadjuvantnej a adjuvantnej fázy.** Na základe tejto skutočnosti nemožno overiť klinický príspevok a posúdiť nákladovú efektívnosť liečiva PEM v adjuvantnej fáze liečby. Pre zhodnotenie účinnosti PEM v adjuvantnej fáze liečby by bolo nutné uskutočniť ďalšiu štúdiu, čo priznáva aj autorský kolektív štúdie [34, str.10].
- Čakacia doba od ukončenia neoadjuvantnej liečby po vykonanie chirurgického zákroku (2 - 6 týždňov) zo štúdie KEYNOTE-522, ktorá je súčasťou modelovanej doby na liečbe vo FE modeli zrejme nezodpovedá klinickej praxi na Slovensku.
- Nastavenie konštantných pravdepodobností prechodov zo stavov LR a DM do stavu D je založené na zjednodušených predpokladoch. DR predpokladá extrapoláciu exponenciálnou funkciou, ktorá poskytuje jeden z najhorších fitov pre modelovanie prežívania v stave LR [19, str. 351]. Takéto nastavenie má vplyv najmä na ramená s komparátormi, keďže v daných stavoch sa nachádza viac pacientov.
- Incidencia imunitne podmienených nežiadúcich udalostí stupňa ≥ 3 zo štúdie KEYNOTE-522 bola v ramene s PEM 12,9 % vs. 1,0 %. Nakoľko sú jednotlivé prejavy rozčlenené na viacero typov udalostí, z ktorých ani jedna nedosahuje >5%, nevstupujú tieto údaje do FE modelu. Týmto spôsobom nemusí byť bezpečnostný profil prípravku PEM adekvátne zhodnotený.

- Hodnoty utilít v stave EF považujeme vzhľadom na predošlé NIHO hodnotenia v indikácii BC a agresívnejšiu povahu TNBC v porovnaní s inými BC za potenciálne prívysoké.
- Jednou z položiek nákladov na nežiaduce udalosti bez potreby hospitalizácie bolo biochemické vyšetrenie, ktorého cenu DR určil na základe kvalitatívneho prieskumu, ku ktorému však neposkytol prístup.
- DR nemodeloval prechod do remisie zo stavu LR.
- DR nezahrnul viaceré línie/stavy v stave DM.
- DR nezahrnul aktívnu liečbu v stave LR.
- Nebol zohľadnený prechod do remisie zo stavu LR.
- V rámci stavu DM bola zohľadnená len jedna línia liečby.
- V stave LR nebola zahrnutá žiadna aktívna liečba DR.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Keytruda v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia o predmetnú indikáciu vo výške ■■■ € až ■■■ € v prípade, ak by s DR bola dohodnutá zľava v rozmedzí ■■■% - ■■■%, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.. Sumárna úhrada predstavuje aj čistý dopad na rozpočet. Rozmedzie sumárnej úhrady vyplýva z možných scenárov porovnania s komparátorom KPT+PACF|KAPE. Pri stredovom scenári, teda potrebnej zľave ■■■%, predstavuje sumárna úhrada v treťom roku ■■■ €.

Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z určenia počtu pacientov vo výnimkovom režime a miery penetrácie na trh.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR predložil analýzu dopadu na rozpočet (v angl. budget impact analysis, BIA) v rámci pôvodnej žiadosti, v ktorej PEM figuruje ako prídavná liečba. Preto nebolo potrebné v BIA zohľadniť rameno komparátora. V nadväznosti na výzvu č. 2 za relevantný komparátor považujeme aj režim s KAPE v adjuvantnej fáze liečby (viac v časti 3.2.4). V tomto prípade by v adjuvantnej fáze PEM potenciálne nahrádzal KAPE. DR v odpovedi na výzvu síce dodal model nákladovej efektívnosti aktualizovaný o KAPE (viac v časti 5.1.), avšak nedodal aktualizovanú BIA s týmto komparátorom. Vzhľadom na nízke jednotkové náklady KAPE (viac v časti 5.2.6) však považujeme za primerané zjednodušenie počítať s nulovými nákladmi na tento komparátor – v BIA je preto sumárna úhrada za intervenciu totožná s čistým dopadom na rozpočet.

DR predpokladá v základnom scenári rozšírenie indikačného obmedzenia (IO) lieku Keytruda do Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) v 11/2023. Rozšírenie IO v ZKL sme pôvodne upravili na realistickejší v 12/2023.

DR v základnom scenári odvodzuje počet pacientov z prieskumu spoločnosti Pharm-in z roku 2022 [58]. Podľa DR je počet pacientov vhodných na liečbu PEM (po zarataní prevalentných a incidentných pacientov) 416 pacientov za rok 2023. Analýza vychádzala z údajov Národného onkologického registra, ktorý uvádza predikovanú bodovú prevalenciu pacientov so zhubným nádorom (ZN) prsníka pre rok 2022 v počte 35 121 pacientov a novodiagnostikovaných odhadol za rok 2022 v počte 3 720 pacientov. Pharm-In ďalej použil podiely pacientov pre identifikovanie podskupín pacientov až do zúženia na počet nových pacientov zodpovedajúcich hodnotenej indikácii. Z prevalentných pacientov odvodzuje DR počet pacientov, ktorí v danom roku sprogredujú do štádia relevantného pre danú indikáciu, a tým pádom sa stanú novými pacientmi z už diagnostikovaných pacientov. Použité podiely a počty pacientov, ako aj zdroje údajov, sú uvedené v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 27).

Celkový počet liečených pacientov za jednotlivé roky ukazuje tabuľka nižšie (viď Tabuľka 28). DR pri výpočte predpokladal:

- Mieru pacientov v danej indikácii, ktorí absolvujú neoadjuvantnú liečbu vo výške 80%. Na základe e-mailovej komunikácie s DR č. 1 DR použil údaje z interného zistenia po konzultácii s odborníkmi (Tabuľka 26).
- Mieru pacientov, ktorí následne absolvujú aj adjuvantnú liečbu PEM na 100%. DR tento údaj rovnako získal z internej konzultácie s odborníkmi.
- Penetráciou trhu vo výške 80% od tretieho roku, s postupným nábehom v prvom a druhom roku (najmä vzhľadom na vstup do ZKL). DR v e-mailovej komunikácii č. 1 uviedol, že pri tomto údaji vychádzal z manažmentu liečby TNBC, organizácie liečby a medicínskej potreby na Slovensku.
- V roku 2023 nábeh pacientov, ktorým je podávaný PEM na výnimku pred vstupom do ZKL. Do modelu vstupuje 32 nových výnimkových pacientov s postupným nábehom v mesiacoch 05/2023 – 12/2023.
- Čas na neoadjuvantnej liečbe (22,3 týždňa) a adjuvantnej liečbe (22,9 týždňa) odvodil DR ako priemerný čas v týchto fázach zo štúdie KEYNOTE-522. Čas medzi neoadjuvantnou a adjuvantnou liečbou, keď pacienti podstúpili chirurgický zákrok, bol vypočítaný na základe údajov zo štúdie KEYNOTE-522, konkrétne z rozdielu plôch pod krivkou (AUC) týchto dvoch kriviek. Z daného rozdielu sa vypočítal priemerný čas do ukončenia neoadjuvantnej a začiatku adjuvantnej liečby (14 mesiacov). V modeli DR tieto údaje zaokrúhľuje na celé mesiace. Všetci noví pacienti tak absolvujú neoadjuvantnú liečbu po dobu cca 5 mesiacov, následne vo fáze chirurgického zákroku 3 mesiace negenerujú náklady na liek, a nakoniec absolvujú adjuvantnú liečbu pod dobu 6 mesiacov.
- DR nepredpokladal medziročný nárast počtu nových pacientov od tretieho roku.

Tabuľka 26: Výpočet podielu pacientov na neoadjuvantnej liečbe podľa DR

Štádium	% dispenzarizovaných pacientov v danom klinickom štádiu	Prepočet podielu na vysoko rizikových pacientov, ktorí sú zahrnutí v cieľovej populácii	% pacientov na neoadjuvantnej liečbe	Vážený priemer
T1c, N1-N2	■	■	■	■
T2, N0-N2	■	■	■	■
T3, N0-N2	■	■	■	■
T4, a-d	■	■	■	■
Suma	■	■	■	■

Zdroj: DR, e-mailová komunikácia s DR č.1

Tabuľka 27: Výpočet počtu nových pacientov v roku 2023 podľa DR

Podiel	Podiel	Prevalentní pacienti*	Incidentní pacienti**	Zdroj
ZN prsníka	100%	35 121	3 720	NCZI, NOR
TNBC	15%	5 268	558	Krakovska (2020), NICE, SUKL
štádium I	48,03%	2 530	-	ČOS - Modrá kniha 2018
vysoké riziko rekurencie do štádia II a III	■	■	■	PharmIn.: Bae et al. (2016)
doposiaľ neliečení	■	■	■	PharmIn
štádium II-III u novodiagnostikovaných	■	■	■	Schlam I, et al. Emerging Targeted Therapies for Early Breast Cancer. Drugs. September 2022;82(14):1437-51.
Spolu		■	■	
Spolu v roku 2022 - z prevalentných + novodiagnostikovaných		416		

* Z prevalentných už diagnostikovaných pacientov odvodzuje DR počet pacientov, ktorí v danom roku sprogredujú do štádia relevantného pre danú indikáciu, a tým pádom sa stanú novými pacientmi v danom roku.

** Pacienti novodiagnostikovaní v danom roku.

Zdroj: [3,58]

Tabuľka 28: Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa DR

	2024	2025	2026	2027	2028
Noví pacienti	416	416	416	416	416
Podiel pacientov na neoadjuvantnej liečbe	80%	80%	80%	80%	80%
Penetrácia trhu v %	80%	80%	80%	80%	80%
Podiel pacientov na adjuvantnej liečbe liečených PEM	100%	100%	100%	100%	100%
Nábeh na trh	70%	100%	100%	100%	100%
Novoliečení pacienti	187	264	264	264	264

* rozšírenie IO v ZKL v 1/2024

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

Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti pôvodného základného scenára od DR – zaslané DR na vyjadrenie v rámci výzvy č.3

Predpoklady o cieľovej populácii – počte nových pacientov s TNBC s vysokým rizikom rekurencie v roku 2023 akceptujeme, podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Do incidencie boli uvažovaní pacienti v štádiu II a III, hoci predmetná indikácia zahŕňa štádium Ib – IIIb (viď časť 3.1), DR toto nastavenie v žiadosti nevysvetlil. DR však vysvetlil v hodnotení NICE, že ide o skupinu pacientov s vysokým rizikom rekurencie [19, str.157]. Túto definíciu akceptoval v analýze dopadu na rozpočet NICE aj SÚKL. Nastavenie akceptujeme.
- DR uvádza ■% podiel prevalentných pacientov s vysokým rizikom rekurencie do II. A III. Štádia. Túto hodnotu sa nám nepodarilo overiť z uvedeného zdroja Bae et al. (2016)[59]. V zdroji sme identifikovali údaj 12,6% pacientov v štádiu I s rekurenciou, nie je však jasné, či zodpovedá skupine pacientov v analýze DR. Keďže údaj DR je nižší, vzhľadom na vplyv na dopad na rozpočet ho považujeme za konzervatívny a nastavenie akceptujeme.
- Odhad počtu pacientov v cieľovej populácii podľa DR pre SR je tiež v súlade s počtom pacientov podľa NICE pre Anglicko [60].

Predpoklady DR o počte nových pacientov vstupujúcich do BIA v rokoch 2023 – 2028 neakceptujeme, upravili sme ich v nasledujúcich bodoch:

- Rozšírenie IO v ZKL sme predpokladali v 12/2023.
- V rámci štandardného postupu sme odvodili počet pacientov za bežné roky (rok 1 až 6, po 12 mesiacov), namiesto kalendárnych rokov.
- Podiel pacientov na adjuvantnej liečbe PEM sme upravili na 75,8%. Tento údaj vychádza zo štúdie KEYNOTE-522 a je v súlade s analýzou dopadu na rozpočet NICE [60]. Klinickí odborníci oslovení NIHO uviedli rovnaké alebo podobné údaje.
- Mierne sme upravili nábeh vstupu lieku na trh na 80% v roku 1, 90% v roku 2 a 100% od roku 3. Scenár DR pri prepočte na bežné roky predpokladal nábeh 66% v prvom roku a 99% v druhom roku. Český SÚKL akceptoval postupný nábeh v piatich rokoch, z toho 80% v prvom roku [25].
- Výsledný ročný počet nových pacientov liečených PEM predstavuje 161 – 202 pacientov. Pacienti boli priamoúmerne rozdelení do 12 mesiacov a presahujú z 12/2023 do 11/2024 v prvom roku a obdobie v ďalších rokoch.
- Podiel pacientov na neoadjuvantnej liečbe, ako aj predpokladanú penetráciu trhu v nastavení DR, potvrdili aj klinickí odborníci oslovení NIHO. Na druhej strane NICE uvažoval 50% podiel pacientov na neoadjuvantnej liečbe a 65% penetráciu trhu.
- Výsledný počet nových pacientov po rokoch je uvedený v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 34).

Ďalšie predpoklady

- **Akceptujeme počet pacientov vo výnimkovom režime v roku 2023 s výhradami.** DR v žiadosti nevysvetlil počet pacientov, ani ich nábeh. Keďže PEM bol registrovaný v 5/2022, je šanca, že pacienti

začali dostávať liečivo na výnimku už skôr než uvádza DR. Vzhľadom na dĺžku liečby by aj ich liečba mohla generovať dodatočné náklady po zaradení PEM do ZKL v 12/2023 aj nad rámec scenára NIHO.

- **Neakceptujeme spôsob modelovania zotrvania na liečbe.** Namiesto priemerného trvania liečby sme použili sme krivku podielu pacientov na liečbe (ToT) z modelu nákladovej efektívnosti v nastavení NIHO následne:
 - Spojili sme krivku ToT v neoadjuvantnej fáze po dobu 24 týždňov a k nej pripojili krivku ToT v adjuvantnej fáze, v súlade s modelovaním nákladov na PEM z modelu nákladovej efektívnosti. V čase po ukončení neoadjuvantnej liečby dochádza k trom týždňom bez aktívnej liečby, kedy sú všetci liečení pacienti vo fáze chirurgického zákroku. Následne začne pomaly nabiehať krivka adjuvantnej liečby. Pri prepočte na mesačné cykly tak nevzniká 3-mesačná „prestávka“ v liečbe pre fázu chirurgického zákroku, v každom mesiaci je na liečbe určitý podiel pacientov (Obrázok 24). Z tohto dôvodu sme v tabuľke s výsledkami analýzy nevyčíslili počet pacientov na chirurgickom zákroku, ale iba počet pacientov na aktívnej liečbe PEM (Tabuľka 35).
 - Krivku ToT sme z týždňových cyklov previedli na mesačné cykly tak, že počet mesiacov v týždňovom cykle (1 týždeň = 0,23 mesiaca) sme zaokrúhlili nahor na celé mesiace. Následne sme pre každý mesiac použili hodnotu podielu pacientov na začiatku daného mesiaca (prvý týždeň v mesiaci). Na obrázku nižšie (Obrázok 24) je porovnanie krivky prevedenej na mesiace a krivky KM dát v týždňových cykloch.

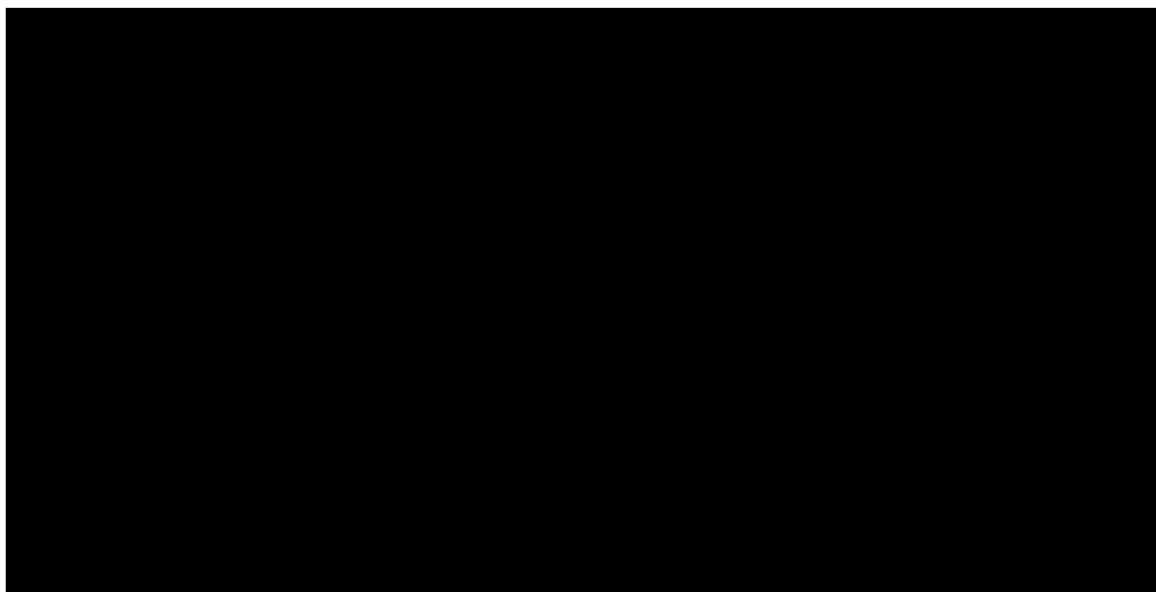
Tabuľka 29: Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Noví pacienti	416	416	416	416	416
Podiel pacientov na neoadjuvantnej liečbe	80%	80%	80%	80%	80%
Penetrácia trhu	80%	80%	80%	80%	80%
Podiel pacientov na adjuvantnej liečbe liečených PEM	75,8%	75,8%	75,8%	75,8%	75,8%
Nábeh na trh	80 %	90%	100%	100%	100%
Novoliečení pacienti	161	182	202	202	202
Novoliečení pacienti/mesiac*	13	15	17	17	17

*Podiel pacientov bol zaokrúhlený na najbližšie celé číslo

Zdroj: [3]

Obrázok 24: Podiel pacientov na liečbe PEM podľa údajov z FEM v nastavení NIHO



Pozn.: bez korekcie na polovicu cyklu, neoadjuvantná fáza trvá 24 týždňov.

Zdroj:[3], nastavenie NIHO

Nový základný scenár od DR po výzve č.3

DR v rámci odpovede na výzvu č. 3 poskytol cez neverejnú časť portálu kategorizácie upravený model výpočtu BIA (model zaslaný NIHO na vyjadrenie DR). Do upraveného základného scenára zapracoval DR nasledujúce zmeny:

- **DR predpokladá v upravenom scenári rozšírenie IO v ZKL najskôr v 1/2024.**
- **DR nesúhlasí s podielom pacientov na adjuvantnej fáze liečby (75,8%).** Podľa DR sa nemá s týmto podielom uvažovať, ak sa aplikuje krivka ToT, pretože krivka ToT už zahŕňa pokles pacientov v adjuvantnej fáze liečby.
- **DR upravil modelovanie počtu pacientov vo výnimkovom režime.** V aktualizovanom BIA modeli DR nepočíta s pacientkami v roku 2023, ale pripočítava v 1. mesiaci (01/2024) jednorazovo počet pacientok liečených od 05/2023 na výnimku ako aj počet incidentných a prevalentných pacientok z 01/2024 (59 pacientok). DR neuviedol prečo sa počet pacientok na výnimkách v aktualizovanej verzii BIA mení z pôvodných 32 na 41.
- **DR upravil mesačnú spotrebu balení lieku Keytruda** z 2,67 balení lieku vzhľadom na počet týždňov v kalendárnom mesiaci (4,35) na 2,9 balení mesačne .
- **DR aktualizoval požadovanú úhradu za PEM** na základe výzvy č.3 na sumu ■■■ € za balenie. Táto úhrada vychádza z výsledkov FEM, ktoré DR uviedol v odpovedi na výzvu č.3.
- **DR súhlasí s aplikovaním krivky ToT, avšak odlišným spôsobom ako NIHO.** V aktualizovanej verzii BIA DR tiež použil krivky ToT z FEM. Oproti nastaveniu NIHO vykonal nasledujúce úpravy:
 - použil odlišný spôsob prevodu ToT krivky z 28-dňových cyklov na mesiace. Na výpočet mesačného ToT vypočítal hodnoty ToT za každý cyklus/týždeň a následne pre každý mesiac sčítal hodnoty za štyri cykly/týždne. Keďže však mesiac trvá 4,23 týždňa, v rámci každého štvrtroka bola hodnota za jeden naakumulovaný „zvyšný“ cyklus/týždeň prerozdelená do predchádzajúcich cyklov/týždňov v štvrtroku. Súčet 4 cyklov tak predstavoval súčet 4,23 týždňov, teda 1 celý mesiac.
 - na použité KM krivky aplikoval korekciu na polovicu cyklu, avšak v prvom mesiaci už použil takto upravenú hodnotu (priemer prvého a druhého cyklu, teda menej ako 100% pacientov).
 - pre neoadjuvantnú fázu aplikoval ToT krivky neoadjuvantnej liečby na prvých 9 mesiacov, následne pokračoval ToT krivkou adjuvantnej liečby od 10. mesiaca.

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Výsledky dopadu na rozpočet podľa pôvodného základného scenára DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie (viď Tabuľka 30 a Tabuľka 31).

Tabuľka 30: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

Rok	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov začínajúcich liečbu	187	263	264	264	264
Počet pokračujúcich pacientov - (na liečbe/chirurgii) k prvému mesiacu	32	195	283	286	286
Spolu liečení pacienti v danom roku	219	458	547	550	550
Náklady na liek Keytruda	8 494 734 €	19 145 765 €	22 253 595 €	22 284 289 €	22 284 289 €

*Pokračujúci pacienti pochádzajú z výnimkového režimu z roku 2023. DR predpokladá náklady na komparátor vo výške 0 €. Rozšírenie IO v ZKL v 12/2023.

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

Tabuľka 31: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet balení	2 952	6 653	7 733
Náklady na liek Keytruda	8 494 734 €	19 145 765 €	22 253 595 €

*DR predpokladá náklady na komparátor vo výške 0 €.

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

Výsledky dopadu na rozpočet podľa upraveného základného scenára predloženého DR po výzve č.3

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa upraveného základného scenára v rámci odpovedi na výzvu č.3 podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie (viď Tabuľka 32 a Tabuľka 33).

Tabuľka 32: Upravený dopad na rozpočet podľa DR po výzve č.3, rozpočítané na roky

Rok	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov začínajúcich liečbu	■	■	■	■	■
Počet pokračujúcich pacientov - (na liečbe/chirurgii) k prvému mesiacu	■	■	■	■	■
Spolu liečení pacienti v danom roku	■	■	■	■	■
Náklady na liek Keytruda	■	■	■	■	■

*Pokračujúci pacienti pochádzajú z výnimkového režimu z roku 2023 sú započítaní medzi novými pacientmi. DR predpokladá náklady na komparátor vo výške 0 €. Rozšírenie IO v ZKL v 1/2024.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR po výzve č.3

Tabuľka 33: Upravený dopad na rozpočet podľa DR po výzve č.3, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet balení	■	■	■
Náklady na liek Keytruda	■	■	■

*DR predpokladá náklady na komparátor vo výške 0 €.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR po výzve č.3

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR po výzve č.3

DR v rámci odpovede na výzvu č. 3 poskytol cez neverejnú časť portálu kategorizácie upravený model výpočtu BIA (model zaslaný NIHO na vyjadrenie DR), v ktorom DR zapracoval vyššie uvedené zmeny (časť 6.2.1). Nižšie v bodoch uvádzame naše stanovisko:

- **Akceptujeme** upravený predpoklad rozšírenia IO v ZKL najskôr v 1/2024.
- **Akceptujeme** výpočet podielu pacientov na adjuvantnej liečbe výlučne pomocou ToT krivky zo štúdie KEYNOTE-522. Aplikovanie pôvodného predpokladu by znamenalo dvojité zarátavanie poklesu podielu pacientov v adjuvancii. V rámci výpočtov BIA podľa NIHO bol podiel pacientov na adjuvantnej liečbe PEM nastavený formálne na 100% (Tabuľka 34) a podiel pacientov na adjuvantnej liečbe vychádzal z upravenej ToT krivky.
- **Neakceptujeme** nový spôsob modelovania počtu pacientov vo výnimkovom režime. Trváme na pôvodnom nastavení, teda postupnom nábehu pacientov v mesiacoch 05/2023 – 12/2023 s pôvodným počtom (32) pacientov vo výnimkovom režime. Po novom uprednostňujeme rovnomerné rozloženie pacientov medzi mesiacmi (4 pacienti za mesiac), keďže DR neuviedol dôvod, prečo by mal ich počet narastať postupne.
- **Akceptujeme** upravenú mesačnú spotrebu balení lieku Keytruda vzhľadom na počet týždňov v kalendárnom mesiaci (4,35) z pôvodných 2,67 na 2,9 balení mesačne.
- **Neakceptujeme** výpočet dopadu DR s aktualizovanou nákladovo efektívnou úhradou za PEM v hodnote ■ € za balenie. DR vypočítal túto sumu na základe FE modelu zaslaného NIHO v rámci neverejnej časti portálu kategorizácie vo výzve č.3. DR upravil nákladovo-efektívnu úhradu za PEM podľa zmien NIHO a svojich dodatočných preferencií (extrapolácia EFS a vyprchanie prínosu, viac v časti 5). NIHO s týmito úpravami DR nesúhlasí a naďalej trvá na zlave v rozmedzí od ■% – ■% (úhrada ■ € až ■ €), resp. pri stredovom scenári na zlave ■% (úhrada ■ €) (viac v časti 5.2.4).
- **Neakceptujeme** modelovanie ToT krivky podľa DR, preferujeme použitie pôvodného nastavenia NIHO vo výzve č. s menšími úpravami:
 - Neakceptujeme spôsob modelovania korekcie na polovicu cyklu podľa DR. Samotné použitie korekcie sme zapracovali, avšak zvolili sme použitie korigovaných KM kriviek priamo z modelu nákladovej efektívnosti. Tieto krivky začínajú so 100% podielom pacientov v prvom cykle. Použitie nastavenia podľa DR by podhodnocovalo podiel pacientov na liečbe oproti modelu nákladovej efektívnosti.

- Neakceptujeme aplikovanie ToT krivky pre neoadjuvantnú liečbu na prvých 9 mesiacov a následné pokračovanie ToT krivkou adjuvantnej liečby od 10. mesiaca. Nastavenie NIHO vo výzve č. 3 považujeme za vhodnejšie, keďže presne kopíruje nastavenia použité vo modeli nákladovej efektívnosti, teda 24 týždňov (cca 6 mesiacov) na neoadjuvantnej liečbe a celú krivku adjuvantnej liečby, ktorá začína mierne nabiehať už v 28. týždni.
- Alternatívny spôsob prevodu ToT krivky z týždňových na mesačné cykly považujeme za menej vhodný než nastavenie NIHO vo výzve č.3. Porovnanie generovanej krivky ToT s prevodom na mesiace podľa DR (pri všetkých ostatných preferovaných nastaveniach podľa NIHO po výzve č.3) v porovnaní s KM dátami ukazuje, že výrazne podhodnocujú podiel pacientov na liečbe pozorovaný v štúdiu (Obrázok 25). Nastavenie podľa NIHO (pri všetkých preferovaných nastaveniach podľa NIHO po výzve č.3) v porovnaní s KM dátami ukazuje výrazne lepší fit na KM dáta (Obrázok 25). Podhodnotenie v prípade nastavenia DR môže vychádzať z prerozdelenia hodnoty z cyklu/týždňa na konci každého kvartálu na všetky predchádzajúce cykly/týždne v kvartáli. Na konci kvartálu už môže byť podiel pacientov na liečbe relatívne nízky, preto bude nízky aj prírastok prerozdelený medzi predošlé týždne. Následne bude nižší podiel pacientov v mesiacoch, najmä na začiatku krivky.

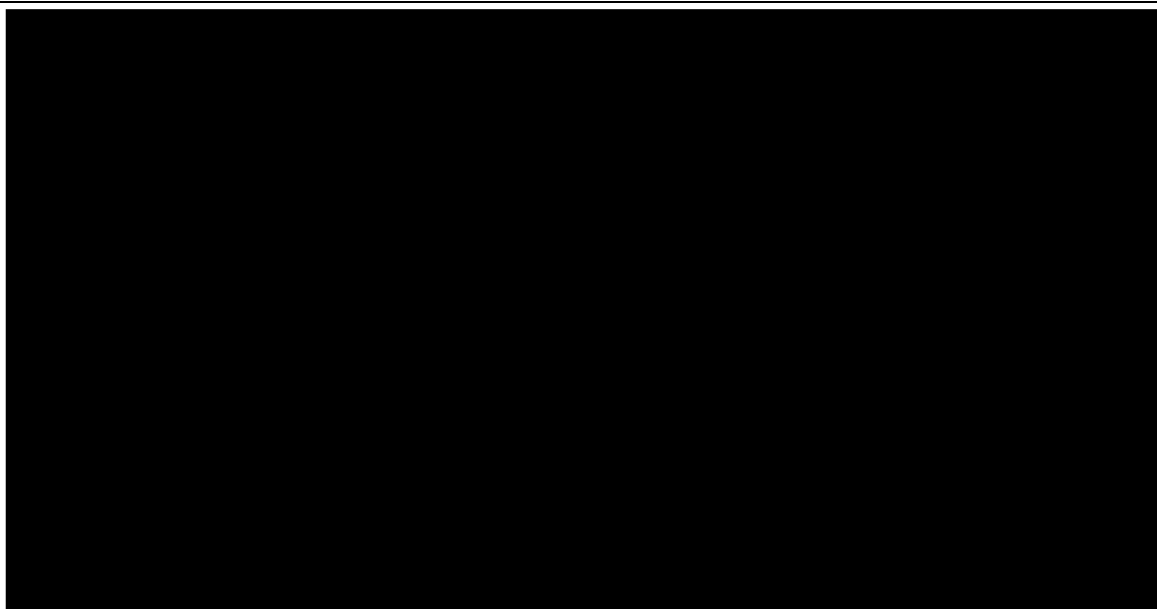
Tabuľka 34: Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Noví pacienti	416	416	416	416	416
Podiel pacientov na neoadjuvantnej liečbe	80%	80%	80%	80%	80%
Penetrácia trhu	80%	80%	80%	80%	80%
Podiel pacientov na adjuvantnej liečbe liečených PEM	100%	100%	100%	100%	100%
Nábeh na trh	80 %	90%	100%	100%	100%
Novoliečení pacienti	213	239	266	266	266
Novoliečení pacienti/mesiac*	18	20	23	23	23

*Podiel pacientov bol zaokrúhlený na najbližšie celé číslo

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR v rámci výzvy č.3

Obrázok 25: Aktualizovaný podiel pacientov na liečbe PEM podľa údajov z FEM v nastavení DR a NIHO po výzve č.3



Pozn.: krivka DR a krivka NIHO používajú odlišný spôsob korekcie na polovicu cyklu a odlišný spôsob prevodu z týždňových cyklov na mesačné. Krivka DR počíta s neoadjuvantnou liečbou po dobu 6 mesiacov a s nástupom adjuvantnej liečby v 7. mesiaci. Krivka NIHO počíta s neoadjuvantnou liečbou po dobu 24 týždňov a s nástupom adjuvantnej liečby v 28. týždni.

Zdroj: [3], odpoveď DR na výzvu č.3, nastavenie NIHO

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Keytruda v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia o predmetnú indikáciu vo výške ■■■ € až ■■■ € v prípade, ak by s DR bola dohodnutá zľava v rozmedzí ■■■% - ■■■%, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.. Sumárna úhrada predstavuje aj čistý dopad na rozpočet. Rozmedzie sumárnej úhrady vyplýva z možných scenárov porovnania s komparátorom KPT+PACF|KAPE. Pri stredovom scenári, teda potrebnej zľave ■■■%, predstavuje sumárna úhrada v treťom roku ■■■ €, čo zároveň predstavuje aj čistý dopad na rozpočet.

Odhad dopadu na rozpočet je spojený s neistotou, ktorá vyplýva najmä z počtu pacientov vo výnimkovom režime a miery penetrácie na trh. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (viď Tabuľka 35 a Tabuľka 36).

Tabuľka 35: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

Rok	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov začínajúcich liečbu	213	239	266	266	266
Počet pokračujúcich pacientov na aktívnej liečbe	22	146	189	211	201
Spolu pacienti na aktívnej liečbe	235	385	455	477	467
Náklady na liek Keytruda pri požadovanej úhrade (2877,62 €)	10 858 882 €	19 659 815 €	22 470 244 €	23 689 680 €	23 773 002 €
Náklady na liek Keytruda pri nákladovo-efektívnej úhrade, dolná hranica potrebnej zľavy (zľava ■■■%, úhrada ■■■ €)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na liek Keytruda pri nákladovo-efektívnej úhrade, stredový scenár (zľava ■■■%, úhrada ■■■ €)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na liek Keytruda pri nákladovo-efektívnej úhrade, horná hranica zľavy (zľava ■■■%, úhrada ■■■ €)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

*Pokračujúci pacienti pochádzajú z výnimkového režimu z roku 2023. Predpokladané náklady na komparátor vo výške 0 €. Vstup do ZKL v 1/2024.

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

Tabuľka 36: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet balení	3 774	6 832	7 809
Náklady na liek Keytruda pri požadovanej úhrade (2 877,62 €)	10 858 882 €	19 659 815 €	22 470 244 €
Náklady na liek Keytruda pri nákladovo-efektívnej úhrade, dolná hranica potrebnej zľavy (zľava ■■■%, úhrada ■■■ €)	■■■	■■■	■■■
Náklady na liek Keytruda pri nákladovo-efektívnej úhrade, stredový scenár (zľava ■■■%, úhrada ■■■ €)	■■■	■■■	■■■
Náklady na liek Keytruda pri nákladovo-efektívnej úhrade, horná hranica zľavy (zľava ■■■%, úhrada ■■■ €)	■■■	■■■	■■■

* DR predpokladá náklady na komparátor vo výške 0 €.

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 ujmách predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta preukazujú prínos kombinácie PEM+KPT+PACF|PEM, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Podľa osloveného odborníka sa liečba PEM v predmetnej indikácii považuje v krajinách s kvalitnou zdravotnou starostlivosťou za dostupnú a štandardnú. Súčasná situácia na Slovensku, ktorá neumožňuje predpisovať liečbu PEM v indikácii TNBC, vytvára tlak na onkológov zo strany pacientok, ktoré sú o tejto liečebnej možnosti informované (napríklad z internetu). Naopak informovanie pacientok o tejto terapeutickej možnosti, avšak bez

úhrady zdravotnou poisťovňou dostáva pacientky do psychologicky veľmi zlej situácie rozhodnutia o úhrade liečby z vlastných prostriedkov, v niektorých prípadoch s dopadom na ďalšiu dôveru a vzťah s ošetrovateľom. Implementácia hodnoteného liečiva by podľa odborníka výrazne zlepšila situáciu a posunula indikáciu do medicínskej úrovne.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie PEM ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6. NIHO navrhuje zväžiť doplnenie indikačného obmedzenia o celkový zdravotný stav pacientov, nakoľko klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Keytruda sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0-1. V takom prípade by pre časť pacientok s TNBC, ktorá nespĺňa toto kritérium nebola liečba PEM hradená. Nezariadenie pacientok s iným výkonnostným stavom ako ECOG 0-1 do klinickej štúdie preto vytvorilo základ tejto nerovnosti.

7.2. Organizačný aspekt

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008) [13]

Liek Keytruda patrí do farmakoterapeutickej skupiny cytostatiká a vyžaduje si osobitné podmienky prípravy pred podaním. Koncentrát sa uchováva v chladničke a pred riedením musí dosiahnuť izbovú teplotu. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po nariadení, pričom maximálna doba skladovania nariadeného liečiva pri teplote 2 °C až 8 °C je 96 hodín. Ak sa nariadený roztok liečiva uchovával v chladničke, pred podaním sa musia injekčné liekovky a/alebo intravenózne vaky nechať dosiahnuť izbovú teplotu. Liek Keytruda sa podáva vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút a pri kombinovanej liečbe s intravenóznou chemoterapiou sa má podať ako prvý.

Oslovený odborník uviedol, že terapia PEM + ChT v neoadjuvantnej fáze a následne samostatne v adjuvantnej fáze bez ChT je v oboch prípadoch podávaná v ambulantnom režime. Vedľajšie - nežiaduce účinky sú podľa odborníka mierneho stupňa, zvládnuteľné ambulantne prerušením liečby, prípadne podávaním kortikosteroidov. Vedľajšie účinky závažnejšieho stupňa sú zriedkavé, častejšie sa vyskytujú v neoadjuvantnej fáze liečby, kedy je liečivo podávané súčasne s chemoterapiou a môžu vyžadovať hospitalizáciu pacienta.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia má byť liečba PEM v kombinácii s chemoterapiou indikovaná ako neoadjuvantná liečba a následne s pokračovaním vo forme monoterapie ako adjuvantná liečba po chirurgickom zákroku dospelým s lokálne pokročilým TNBC alebo TNBC v skorom štádiu s vysokým rizikom rekurencie. Liečbu musí začať a viesť onkológ. Odborník dodáva, že liečbu by mal indikovať a podávať klinický onkológ so skúsenosťami s imunoterapiou. Hradenie liečby má podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Pacientska organizácia OZ Amazonky uvádza, že viacerým pacientkam bolo hodnotené liečivo odporúčané onkológmi na základe výsledkov štúdie KEYNOTE-522. Žiadna z pacientok, ktorým onkológ indikoval liečivo, liek nedostala. Podľa vyjadrení pacientok z OZ Amazonky viacerí onkológovia síce priznali, že liek by bol pre pacientku vhodný, ale zároveň zhodnotili, že nemá význam žiadať o úhradu lieku poisťovňu, keďže liečivo schválené nebude.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Podľa vyjadrenia pacientskej organizácie OZ Amazonky je potrebné pre zlepšenie v rovnosti prístupu zabezpečiť dostupnosť inovatívneho liečiva PEM, ktoré je v zahraničí indikované na liečbu TNBC a je súčasťou medzinárodného odporúčania NCCN.

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

Pacientska organizácia OZ Amazonky uvádza, že v neoadjuvantnej fáze, v ktorej sa liečivo PEM podáva v kombinácii s chemoterapiou, je schopnosť pacienta pracovať rovnaká ako pri podaní samotnej chemoterapie. Niektoré pacientky sú v tomto období práce neschopné, niektoré zvládajú pracovať v obmedzenom režime, kde vyžadujú pokojový režim len pár dní po podaní liečiva. Časť pacientok vykonáva pracovné aktivity ako pred ochorením, aj keď sa u nich prejavuje výrazná únava, pretože práca pre nich predstavuje určitú formu odpútania sa od ochorenia. Niektoré z pacientok sú navyše samoživiteľky, ktoré musia kvôli finančnému zabezpečeniu detí pracovať na plný úväzok. V adjuvantnej fáze liečby je podľa vyjadrení OZ Amazonky pravdepodobné, že sa pacientkam prinavráti práceschopnosť v úplnom, alebo obmedzenom rozsahu. Pacientky v prípade liečby PEM podľa pacientskych organizácií OZ Amazonky a OZ Viktory očkávajú aj zlepšenie kvality života pri bežných denných aktivitách. Skutočnosť, že pacientky dostávajú najlepšiu, modernú liečbu bude mať podľa pacientskych organizácií pozitívny vplyv na ich psychické zdravie.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

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

7.3.5. Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005) [13]

PEM sa má v predmetnej indikácii podávať dospelým pacientkam. U pacientov dostávajúcich PEM sa vyskytli imunitne podmienené nežiaduce reakcie, vrátane závažných a fatálnych prípadov. Väčšina imunitne podmienených nežiaducich reakcií objavujúcich sa počas liečby PEM bola reverzibilná a zvládnutá prerušením podávania PEM, podaním kortikosteroidov a/alebo podpornou starostlivosťou. U pacientov dostávajúcich PEM bol hlásený tiež zápal pľúc. Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky zápalu pľúc. Podozrenie na zápal pľúc sa má potvrdiť rádiografickým zobrazením a majú sa vylúčiť iné príčiny. U pacientov liečených inhibítormi PD-1 bola po uvedení lieku na trh hlásená rejeckcia transplantovaného solídneho orgánu. Liečba PEM môže u príjemcov transplantovaného solídneho orgánu zvýšiť riziko rejeckcie. U týchto pacientov treba zvážiť prínos liečby PEM v porovnaní s rizikom novej rejeckcie orgánu. Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby PEM a počas minimálne 4 mesiacov po poslednej dávke PEM používať účinnú antikoncepciu. Na myšiacich modeloch sa preukázalo, že blokáda signalizácie PD-L1 narúša toleranciu k plodu a vedie k zvýšenej miere potratu plodu. Tieto výsledky poukazujú na možné riziko, že podávanie PEM počas gravidity môže na základe mechanizmu účinku spôsobovať poškodenie plodu vrátane zvýšených mier potratov alebo narodenia mŕtvych plodov.

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

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

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

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

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7):

Mgr. Filip Tomek

Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6):

Lucia Grajcarová, M.Sc.

Autori:

Ing. Milan Piroš

Konzultácia a interná kontrola:

MUDr. Matej Palenčár; Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

Klinickí odborníci:

Odborník A:



Odborník B:



Odborník C:



Odborník D:



Pacientske organizácie:

OZ Amazonky :



OZ Viktoriky:



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

Piroš M., Tomek F., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou ako neoadjuvantná liečba s následným pokračovaním vo forme adjuvantnej liečby u dospelých s trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 39; 2023; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedi vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

8. Zdroje

- [1] Derakhshan, F., Reis-Filho, J.R.; Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annual Review of Pathology*. 2022, 17, 181-204. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9231507/pdf/nihms-1812222.pdf>
- [2] Yin, L., Duan, J.-J., Bian, X.-W., Yu, S.-C.; Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progres. *Breast Cancer Research*. 2020, 22, 61. Dostupné z: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-020-01296-5>
- [3] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Keytruda a jeho prílohy; ID konania 28018; Dostupné z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/28018>
- [4] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Kisqali a jeho prílohy; ID konania 26190; Dostupné z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/26190>
- [5] Almansour, N.M.; Triple-negative Breast Cancer: A Brief Review About Epidemiology, Risk Factors, Signaling Pathways, Treatment and Role of Artificial Intelligence *Frontiers in Molecular Diagnostics and Therapeutics*. 2022, 9, 836417. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8824427/pdf/fmolb-09-836417.pdf>
- [6] Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I.T., Zackrisson, S., Senkus, E.; Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019, 30, 1194-1220. Dostupné z: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2931287-6>
- [7] Hsu, J.-Y., Chang, C.-J., Cheng, J.-S.; Survival, treatment regimens and medical costs of women newly diagnosed with metastatic triple-negative breast cancer. *Scientific reports*. 2022, 12; 729. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-04316-2>
- [8] ESMO; Príručka pre pacientov, Karcinóm prsníka. Dostupné z: <https://www.esmo.org/content/download/226964/3870998/1/SK-Karcin%C3%B3m-Prsn%C3%ADka-Pr%C3%ADru%C4%8Dka-pre-Pacientov.pdf>
- [9] UpToDate; Bonnie, N.J., Burstein, H.J., Vora, S.R.; Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. 2022; použité 05/2023 z odkazu: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer/print?search=staging>
- [10] Brierley, J.D., Gospodarowicz, M.K., Wittekind, C.; TNM Classification of malignant tumours (Eight Edition). *Wiley-Blackwell*. 2017, ISBN: 978-1-119-26357-9.
- [11] Cardoso, F. et al.; "4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) ", *Annals of Oncology* 29; 2018; str. 1634-1657; Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7360146/pdf/main.pdf>
- [12] NCCN; Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 4.2023 – March 23,2023. Dostupné z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- [13] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Keytruda. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_sk.pdf
- [14] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Paclitaxel Sandoz. Dostupné z: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=09714
- [15] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Endoxan. Dostupné z: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=8041C
- [16] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Doxorubicin Medac. Dostupné z: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=87499
- [17] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Epirubicin Accord. Dostupné z: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=20076
- [18] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Carboplatin Accord. Dostupné z: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=22426
- [19] NICE; Technology appraisal guidance [TA851], Committee papers (ID1500). Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta851/evidence/committee-papers-pdf-11310769981>
- [20] OBCHODNÉ TAJOMSTVO; Ondrušová, M., Bónová, M.: Vybraný manažment liečby a nákladovosť triple negatívneho karcinómu prsníka na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2023. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2023.
- [21] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Capecitabine STADA; použité v 05/2023; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=2402A

- [22] Masuda, N., Lee, S.-J., Ohtani, S., Im, Y.-H., Lee, E.-S., Yokota, I., Kuroi, K., Im, S.-A., Park, B.-W., Kim, S.-B., Yanagita, Y., Ohno, S., Takao, S., Aogi, K., Iwata, H., Jeong, A., Kim, A., Park, K.-H., Sasano, H., Ohashi, Y., Toi, M.; Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2017, 376, 2147-2159. Dostupné z : <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1612645?articleTools=true>
- [23] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov k 1.5.2023; Dostupné z : <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>
- [24] NICE; Technology appraisal guidance [TA851], Recommendations. Dostupné z : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta851/chapter/1-Recommendations>
- [25] SÚKL; 2. Hodnotící zpráva o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady léčivého přípravku KEYTRUDA, SUKLS139907/2022, Dostupné z : <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS139907%2F2022>
- [26] ClinicalTrials; (NCT03036488), Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC). Dostupné z : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03036488?term=NCT03036488&draw=2&rank=1>
- [27] OBCHODNÉ TAJOMSTVO; NMA analýza; Frederickson et al. 2022; "Systematic literature review and network meta-analysis of interventions for the treatment of early-stage, locally advanced, non-metastatic triple-negative breast cancer"
- [28] CADTH; Reimbursement Review. Dostupné z : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0279-Keytruda%20TNBC.pdf>
- [29] ClinicalTrials; (NCT00861705), Paclitaxel With or Without Carboplatin and/or Bevacizumab Followed by Doxorubicin and Cyclophosphamide in Treating Patients With Breast Cancer That Can Be Removed by Surgery. Dostupné z : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00861705?term=NCT00861705&draw=2&rank=1>
- [30] ClinicalTrials; (NCT01583426), Nanoparticle-based Paclitaxel vs Solvent-based Paclitaxel as Part of Neoadjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer (GeparSepto). Dostupné z : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01583426?term=NCT01583426&draw=2&rank=1>
- [31] ClinicalTrials; (NCT02413320), Neoadjuvant Study of Two Platinum Regimens in Triple Negative Breast Cancer (NeoSTOP). Dostupné z : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02413320?term=NCT02413320&draw=2&rank=1>
- [32] ClinicalTrials; (NCT02032277), A Study Evaluating Safety and Efficacy of the Addition of ABT-888 Plus Carboplatin Versus the Addition of Carboplatin to Standard Chemotherapy Versus Standard Chemotherapy in Subjects With Early Stage Triple Negative Breast Cancer. Dostupné z : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032277?term=NCT02032277&draw=2&rank=1>
- [33] Schmid, P. et al.; Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022, 386, 556-567. Dostupné z : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2112651>
- [34] Schmid, P. et al.; Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020, 382, 810-821. Dostupné z : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1910549>
- [35] ESMO Congress; Dent, R.A. et al.; HRQoL with neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs placebo for early-stage TNBC: Results from KEYNOTE-522. *Annals of Oncology*. 2022, 33, 55-84. Dostupné z : <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/hrqol-with-neoadjuvant-pembrolizumab-chemotherapy-vs-placebo-chemotherapy-followed-by-adjuvant-pembrolizumab-vs-placebo-for-early-stage-tnbc>
- [36] IQWiG; IQWiG Reports – Commission No. A22-63 Pembrolizumab (breast cancer) –Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. Dostupné z : https://www.iqwig.de/download/a22-63_pembrolizumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
- [37] EMA, Assessment report Keytruda, Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0110. Dostupné z : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [38] Protokol štúdie KEYNOTE-522: Schmid, P., Cortes, J., Dent, R. et al.; Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2022, 386:556-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2112651. Dostupné z : https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2112651/suppl_file/nejmoa2112651_protocol.pdf
- [39] Jansen, J.P., Trikalinos, T., Cappelleri, J.C., Daw, J., Andes, S., Eldessouki, R., Salanti, G.; Indirect treatment comparison/network metaanalysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value in Health*, 2014. 17(2), 157-73. Erratum: *Value in Health* 19(1); 2016; 121. Dostupné z : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301514000126>
- [40] ClinicalTrials; (NCT04335669), NordicTrip, a Translational Study of Preoperative Chemotherapy in TNBC. Dostupné z : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04335669>
- [41] van Mackelenbergh, M.T., Seither, F., Möbus, V., O'Shaughnessy, J., Martin M, Joensuu H, Untch M, Nitz U, Steger GG, Miralles JJ, Barrios CH, Toi M, Bear HD, Muss H, Reimer T, Nekljudova V, Loibl S. Effects of capecitabine as part of neo-/adjuvant chemotherapy - A

meta-analysis of individual breast cancer patient data from 13 randomised trials including 15,993 patients. *Eur J Cancer*. 2022;166, 185-201. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.02.003.

[42] OBCHODNÉ TAJOMSTVO; Technical report 03/ 2022; Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab for high-risk, early-stage, triple-negative breast cancer (TNBC) in combination with chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as a single agent as adjuvant treatment after surgery

[43] Loibl, S., O'Shaughnessy, J., Untch, M., Sikov, W.M., Rugo, H.S, McKee, M.D, Huober, J., Golshan, M., von Minckwitz, G., Maag, D., Sullivan, D., Wolmark, N., McIntyre, K., Ponce Lorenzo, J.J., Metzger Filho, O., Rastogi, P., Symmans, W.F., Liu, X., Geyer, C.E; Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018, 19(4), 497–509. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30111-6

[44] Walsh, E.M., Shalaby, A., O'Loughlin, M., Keane, N., Webber, M.J., Kerin, M.J., Keane, M.M., Glynn, S.A., Callagy, G.M.; Outcome for triple negative breast cancer in a retrospective cohort with an emphasis on response to platinum-based neoadjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2019, 174(1):1–13. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-018-5066-6>

[45] Shepherd, J.H. et al.; CALGB 40603 (Alliance): Long-Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2022, 40(12):1323–34. Dostupné z: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.21.01506?role=tab>

[46] NICE DSU Technical Support Document 14 - Latimer N.: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. Sheffield: Decision Support Unit, SCHARR, 2011; Dostupné z: <http://www.nicedsu.org.uk>

[47] 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 ≥ 10 nádor; Dostupné z: <https://niho.sk/publikovane-projekty/>

[48] HAS; KEYTRUDA (pembrolizumab) - Cancer du sein triple négatif. HAS. Avis économique. Dostupné z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-06/keytruda_25042023_avis_economique.pdf

[49] Geyer, C.E., Sikov, W.M., Huober, J., Rugo, H.S., Wolmark, N., O'Shaughnessy, J., Maag, D., Untch, M., Golshan, M., Lorenzo, J.P., Metzger, O., Dunbar, M., Symmans, W.F., Rastogi, P., Sohn, J.H., Young, R., Wright, G.S., Harkness, C., McIntyre, K., Yardley, D., Loibl, S.; Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Annals of Oncology*. 2022, 33:4, 384-394. Dostupné z: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534\(22\)00018-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534(22)00018-7)

[50] NICE; Technology appraisal guidance [TA639], Committee papers [ID1522] Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta639/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-8776324045>

[51] Dent, R., Trudeau, M., Pritchard, K.I., Hanna, W.M., Kahn, H.K., Sawka, C.A., Lickley, L.A., Rawlinson, E., Sun, P., Narod, S.A.; Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007, 13(15), 4429-34. Dostupné z: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/13/15/4429/194334/Triple-Negative-Breast-Cancer-Clinical-Features>

[52] Ara, R., Brazier, J.E.; Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health*. 2010, 13(5):509–18. Dostupné z: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(10\)60090-3/pdf?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301510600903%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(10)60090-3/pdf?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301510600903%3Fshowall%3Dtrue)

[53] NICE. Position statement on the use of the EQ-5D-5L value set for England (updated October 2019). 2019. Dostupné na: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/technology-appraisal-guidance/eq-5d-5l>

[54] Piovarčí I., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D.; Liečivo abemaciclib (liek Verzenios) v kombinácii s tamoxifénom alebo inhibítormi aromatázy na adjuvantnú liečbu pacientov s včasným HR+/HER2- karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a vysokým rizikom recidívy. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 18A; 2023; Bratislava: NIHO. Dostupné z: <https://niho.sk/publikovane-projekty/>

[55] Cortes, J. et al.; Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022; 387:217-226; Dostupné z: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2202809>

[56] MZ SR; Databáza jednotkových nákladov. Dostupné z: <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>

[57] Základné sadzby pre rok 2023. Dostupné z: https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne_sadzby_2023?id=243

[58] OBCHODNÉ TAJOMSTVO; Ondrušová, M., Bónová, M.: Analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu pembrolizumabom v indikácii triple-negatívneho karcinómu prsníka. Bratislava, Pharm-In 2022. Vydané ako elektronická publikácia. www.pharmin.sk, 2022.

[59] Bae, M. S., Moon, H-G., Han, W., Noh, D-Y., Ryu, H.S., Park, I-A., Chang, J.M., Cho, N., Moon, W.K.; Early stage triple-negative breast cancer: imaging and clinical-pathologic factors associated with recurrence. *Radiology*. 2016, 278(2), 356-364. DOI: 10.1148/radiol.2015150089

[60] NICE; Resource impact [TA851] Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta851/resources/resource-impact-report-pdf-11315579437>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez informácie o konflikte záujmov

V priebehu hodnotenia lieku Keytruda v predmetnej indikácii bolo identifikovaných viacero aspektov, ktoré si vyžadovali vyjadrenie odborníkov s klinickou praxou v liečbe BC na Slovensku. Komunikácia so štyrmi nezávislými odborníkmi prebehla prostredníctvom e-mailovej a telefonической konverzácie. Obsah e-mailovej konverzácie s odborníkmi je zverejnený v plnom znení v rámci príloh zaslaných cez neverejnú časť portálu kategorizácie. V rovnakom dokumente je zverejnený aj prepis telefonického hovoru NIHO s odborníkom A.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

NIHO v rámci hodnotenia lieku Keytruda v kombinácii s chemoterapiou ako neoadjuvantná liečba s následným pokračovaním vo forme monoterapie ako adjuvantná liečba dospelým s trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka v lokálne pokročilom štádiu alebo skorom štádiu s vysokým rizikom rekurencie oslovilo prostredníctvom zaslaného dotazníka troch klinických odborníkov. Obdržali sme jednu odpoveď prostredníctvom vyplneného dotazníka.

Vstup odborníka A

Liečivo pembrolizumab (liek Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou ako neoadjuvantná liečba s následným pokračovaním vo forme monoterapie ako adjuvantná liečba dospelým s trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka v lokálne pokročilom štádiu alebo skorom štádiu s vysokým rizikom rekurencie.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	█
Názov organizácie	Onkologický ústav sv. Alžbety
Pracovná pozícia	█
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input 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):

Zdravotný problém a opis liečiva	
<p>B0002</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Relevantnými ukazovateľmi v neoadjuvantnej liečbe Ca prsníka sú miera klinickej odpovede, miera dosiahnutia kompletnej patologickej remisie ochorenia, v oboch neoadjuvantnej aj adjuvantnej liečbe je to prežívanie bez relapsu ochorenia (lokálneho/vzdialeného) a celkové prežívanie pacientov. 2. V prípade liečby trojito negatívneho karcinómu prsníka sa benefit neoadjuvantnej liečby typicky pozoruje už od včasných klinických štádií ochorenia. Vzhľadom na pozorovania, že dosiahnutie patologickej kompletnej remisie koreluje s prežívaním bez relapsu ochorenia, považujem oba ukazovatele za klinicky významné. Z pohľadu prežívania bez relapsu ochorenia v najrizikovejšom období 2-3 rokov považujem za významný klinický prínos rozdiel väčší ako 3%. V prípade dosiahnutia patologickej kompletnej remisie ochorenia považujem za klinicky významný prínos rozdiel viac ako 5-10%. 3. Hodnotené liečivo dosiahlo v klinickom skúšaní fázy III Keynote-522 výborné výsledky, vysoko nad úrovňou výsledku komparátora- chemoterapie. Prežívanie bez relapsu ochorenia dosiahlo rozdiel 7,7% v 36 mesiacoch - 76,8 vs. 84,5%. Liečba pembrolizumabom viedla k 13,6% rozdielu v dosiahnutí kompletnej patologickej remisie ochorenia (51,2 vs. 64,8%). Klinicky sa dá očakávať významná redukcia relapsov a tým záchrana životov.
<p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aktuálne nemáme v SR presné údaje o incidencii a prevalencii karcinómu prsníka. Odhadovaná incidencia Ca prsníka za rok 2020 je 3587 prípadov. Indikačné kritériá na neoadjuvantnú liečbu pembrolizumabom zahŕňajú pacientky s tumorom väčším ako 2cm a postihnutím minimálne 1 lymfatickej uzliny- do týchto kritérií spadajú štádia IIA-IIIIC. Podľa predikcie klinických štádií v SR 29,5 % sa zachytí v II. klinickom štádiu a 22,5 % v III. štádiu. Publikované analýzy uvádzajú, že TNBC zodpovedá približne za 15-20% invazívnych nádorov prsníka. to by znamenalo, že incidencia by mohla byť na úrovni 500-700 prípadov. Treba však upozorniť, že kým všeobecne sa až približne 38% prípadov sa zachytí v I. klinickom štádiu, diagnóza TNBC vzhľadom na agresívnejší charakter a rýchlejší rast býva typicky zachytená v pokročilejšom štádiu, to znamená, že v II a III štádiu môže byť viac ako 50%- odhadovo cca 65% prípadov, t.j. približne 400 pacientok ročne. 2. Nie všetky budú a vzhľadom na vek a komorbidity sú schopné absolvovať liečbu v kombinácii s imunoterapiou. Ide najmä o pacientky vo vysokom veku, ktoré sa podľa skórovacích systémov dajú považovať za krehké, pacienti v horšom výkonnostnom stave, so závažnejšou poruchou funkcie obličiek a pečene a pacienti u ktorých je z rôznych príčin potrebná kortikoterapia.
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Žiadne. Neuvedomujem si indikácie off label- existuje množstvo indikácií liečiva v súlade s SPC, ktoré nie sú kategorizované v prostredí SR. Liečba imunoterapiou (aj pembrolizumabom) sa ukázala v klinickom výskume efektívna aj v prípade raritných onkologických ochorení. V takýchto prípadoch by o úhradu liečby mohlo byť žiadané s tzv. ministerskou výnimkou - potvrdením indikácie liečby nad rámec SPC.
A0025, A0024, B0001	

<p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Časť prípadov je zachytená počas skriningu a preventívnych vyšetrení, zvyšné pacientky sú diagnostikované na základe klinických prejavov ochorenia s následnými cieľenými vyšetreniami. Trojito negatívny karcinóm prsníka je typicky agresívnejší, charakterizuje ho rýchlejší rast, zvýraznená schopnosť metastázovania do lymfatických uzlín a vzdialených orgánov, diagnostika je oproti menej agresívnym podtypom posunutá do vyšších klinických štádií. Kľúčové je včasné začatie systémovej liečby. Ide o podtyp karcinómu prsníka, kde sa preferuje neoadjuvantná liečba s následným chirurgickým riešením. Adjuvantná liečba sa indikuje v prípade absencie neoadjuvantnej liečby, alebo dodatočne po absolvovaní neoadjuvancie na základe patologického vyhodnotenia odpovede na neoadjuvantnú liečbu. 2. V neoadjuvantnej liečbe je odporúčaná sekvencia liečby v kombinácii na báze antracyklínu a taxánov (poradie nie je nevyhnutne definované). Indikované sú typicky 4cykly na báze antracyklínu (adriamycín+ cyklofosfamid, resp. epirubicín + cyklofosfamid- ideálne v takzvanom denznom dvojtýždňovom režime s podaním rastových faktorov, alternatívou sú rovnaké kombinácie v trojtýždňových režimoch, prípadne menej odporúčané kombinácie adriamycín+ cyklofosfamid+5-fluorouracil, resp. epirubicín+cyklofosfamid+5-fluorouracil) a 4 cykly taxánovej sekvencie (docetaxel v trojtýždňových intervaloch, resp. paklitaxel v týždňovej schéme, resp. na základe posledných odporúčaní aj s pridaním karboplatiny- t.j. docetaxel+karboplatina, resp. paklitaxel+ karboplatina, prípadne menej odporúčané režimy docetaxel+cyklofosfamid). Možné je aj podanie kombinovaného režimu na báze antracyklínu a taxánu, ktoré sa v bežnej klinickej praxi takmer neindikuje pre zvýšené riziko toxicity. 3. Neuvedomujem si existenciu národných štandardných postupov. Klinickí onkológovia sa riadia medzinárodnými odporúčaniami, najmä ESMO a NCCN, ktoré dynamicky odzrkadľujú vývoj v oblasti a hodnotia klinický prínos liečby (napríklad pomocou ESMO-MCBS skóre). Liečbu včasných, resp. lokalizovaných štádií karcinómu, prípadne sporných prípadov usmerňujú aj odporúčania tzv. St. Gallen Consensus. 4. V prípade remisie ochorenia je pacientka sledovaná, ďalšia liečba sa nepodáva. V podskupine pacientok s BRCA mutáciami možná v prípade dostupnosti a splnenia indik. kritérií adjuvantná liečba olaparibom. Pri nedostupnosti imunoterapie sa má pri nedosiahnutí patologickej remisie indikovať liečba kapecitabínom. V prípade relapsu ochorenia je indikovaná paliatívna chemoterapia podľa výberu onkológa- možná monoterapia (napríklad karboplatina, cisplatina, gemcitabín, kapecitabín, 5-fluorouracil, vinorelbín, eribulín a iné, alebo rôzne kombinácie uvedených cytostatík, resp. podľa odstupu o primárnej liečby antracyklín, alebo taxán. V nasledujúcich líniiach je možná liečba sacituzumab govitekanom, resp. pri BRCA pozitívite PARPi, pri HER2 low podtype teoreticky liečba trastuzumab deruxtekanom.
<p>B0004</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Liečbu indikuje klinický onkológ, ide o intravenóznou terapiu podávanú súčasne s chemoterapiou v neoadjuvantnej fáze a

<p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>následne samostatne v adjuvantnej fáze bez chemoterapie- v oboch prípadoch v ambulantnom režime. Vedľajšie - nežiaduce účinky sú najčastejšie mierneho stupňa, zvládnuteľné ambulantne prerušením liečby, prípadne podávaním kortikosteroidov. Vedľajšie účinky závažnejšieho stupňa sú zriedkavé, častejšie sa vyskytujú v prvej- neoadjuvantnej fáze liečby, kedy je liečivo podávané súčasne s chemoterapiou, môžu vyžadovať hospitalizáciu pacienta. Liečbu by mal indikovať a podávať klinický onkológ so skúsenosťami s imunoterapiou.</p>
Etické a organizačné aspekty	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Dostupnosť neoadjuvantnej resp. adjuvantnej chemoterapie je dobrá, inú alternatívu k hodnotenej liečbe pembrolizumabom s porovnateľnými výsledkami aktuálne nemáme.</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>Liečba pembrolizumabom v tejto indikácii sa považuje v krajinách s kvalitnou zdravotnou starostlivosťou za dostupnú a štandardnú. Súčasná nemožnosť indikácie liečby na Slovensku vytvára tlak na onkológov zo strany pacientok, ktoré sú o tejto liečebnej možnosti informované (napríklad z internetu). Naopak informovanie pacientok o tejto terapeutickej možnosti, avšak bez úhrady zdravotnou poisťovňou dostáva pacientky do psychologicky veľmi zlej situácie rozhodnutia o úhrade liečby z vlastných prostriedkov, v niektorých prípadoch s dopadom na ďalšiu dôveru a vzťah s ošetrojúcim lekárom. Implementácia hodnoteného liečiva by výrazne zlepšila situáciu a posunula indikáciu do medicínskej úrovne.</p>
<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>klinický onkológ</p>
Ďalšie problémy	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nie
Hlavná správa	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trojito negatívny karcinóm prsníka je agresívne ochorenie so zvýšeným rizikom lokálneho aj metastatického relapsu ochorenia po primárnej liečbe. Ochorenie sa častejšie vyskytuje v mladšom veku a u nositeľiek zárodočných mutácií. Zefektívnenie liečby trojito negatívneho karcinómu patrí jednoznačne medzi doposiaľ nenaplnené terapeutické potreby, pričom dostupné výsledky o efektívnosti imunoterapie výrazne posúvajú šance na vyliečenie. • Pri kuratívnej intencii liečby sa dá bezpečnostný profil liečby považovať za priaznivý a akceptovateľný. • Liečba pembrolizumabom dosiahla najvyššie možné hodnotenie ESMO-MCBS skóre A, patrí vo svete medzi štandardné terapeutické možnosti trojito negatívneho karcinómu prsníka, podľa výsledkov klinických štúdií významne zvyšuje šancu na dosiahnutie patologickej kompletnej remisie a významne znižuje riziko relapsu ochorenia, zatiaľ nie sú dostupné zrelé výsledky celkového prežívania pacientok (pri analýze v čase 3 rokov- zlepšenie prežívania 2,8%). Ako klinický onkológ venujúci sa liečbe karcinómu prsníka jednoznačne odporúčam, aby mala definovaná populácia pacientok túto liečebnú možnosť dostupnú v SR. 	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Liečivo pembrolizumab na liečbu včasného (podávanie pred a po operácii) trojnásobne negatívneho karcinómu prsníka.

Vstup patientskej organizácie OZ Amazonky:

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.</p> <p>Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	■
Názov organizácie	OZ Amazonky
Pracovná pozícia	■
Krátky opis organizácie	Pacientská organizácia sústreďujúca ženy s karcinómom prsníka. OZ Amazonky organizuje činnosť členiek občianskeho združenia, zabezpečuje pre ne aktivity zlepšujúce ich fyzickú aj psychickú kondíciu, stmeluje ich spolupatričnosť a vzájomnú podporu. Dlhodobou misiou OZ Amazonky je aj meniť a zlepšovať systém poskytovania zdravotnej starostlivosti pre pacientky s karcinómom prsníka: presadzujeme sfunkčnenie štátom riadeného skríningu, angažujeme sa v zabezpečení dostupnosti inovatívnej liečby pre pacientky v adjuvancii, ako aj v metastatickom štádiu ochorenia. Chceme, aby bola zabezpečená čo najvyššia kvalita života pacientok aj v pokročilom štádiu choroby.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Je to súhrn informácií získaných od pacientok z patientskej organizácie OZ Amazonky a poradne pre pacientky, ktorú na facebooku zastrešuje naša patientska organizácia. Zastúpené sú aj pacientky, ktorým onkológ indikoval posudzované liečivo. Ďalšie informácie som získavala štúdiom odborných článkov najnovších výskumov ohľadom inovatívnych liečiv pre karcinóm prsníka (konferencie ASCO, ESMO, SABCS, odborné karentované publikácie indexované vo WOS, Scopus, PubMed), informácie z projektového protokolu vypracovaného NIHO, zo stránky Keytruda.cz, taktiež sú to informácie z americkej stránky breastcancer.org a od zahraničných pacientok z fóra community.breastcancer.org (ktoré majú skúsenosti z dokazovaným liečivom).
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0200 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že	Keď niekto ochorie na onkologické ochorenie je prirodzené, že jeho život sa zmení či už fyzicky, alebo aj psychicky. U každej našej dotazovanej členky došlo k zmene oproti životu pred chorobou. Mnohé popísali výraznú zmenu a potrebu

<p>pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?</p>	<p>vyhľadať odborníka-psychológa, psychoterapeuta, psychiatra. Tiež aj odborníkov v sociálnej oblasti (pracovné zaradenie), mediátorov, alebo zdravotných pracovníkov, ako sú fyzioterapeuti, prípadne špecialisti (lekári), ktorí riešia následky vedľajších účinkov liečby (rehabilitačný lekár, neurológ, ortopéd, kardiológ, endokrinológ, internista, diabetológ). Veľkou psychologickou pomocou pre naše členky je ich účasť v patientskych organizáciách, ktoré v mnohom suplementujú odbornú pomoc, ktorej sa pacientkam nedostáva. Väčšina pacientok udáva dlhodobú únavu v závislosti od stavu ochorenia, ale aj typu liečby. Niektoré sú dlhodobo PN, na invalidnom dôchodku, iné pracujú na skrátenej úväzok, časť pacientok ostalo vykonávať pracovné aktivity ako pred ochorením, aj keď sa u nich prejavuje výrazná únava, práca a normálne fungovanie v bežnom živote pre nich predstavuje určitú formu odpútania sa od ochorenia. Taktiež sú medzi nami aj pacientky, ktoré sú samoživiteľky a preto, aj keď nedokážu fungovať na 100% musia kvôli deťom pracovať na plný úväzok.</p>
<p>H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátit pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>Príbuzní sa mnohokrát musia o pacientky starať, najmä počas aktívnej liečby (chemoterapia), keďže pacientky nedokážu zvládať bežné aktivity (varenie, nakupovanie, umývanie, vychádzky z domu, atď). Takýto opatrovatelia často si znižujú pracovné úväzky. Najčastejšie pacientkam pomáha partner, avšak nie je výnimkou, že sú to rodičia, alebo deti. Rodinní príslušníci doprevádzajú pacientky na liečbu, čím ich pracovný proces je narušený. Pomoc DSS vyhľadávajú pacientky zriedka, skôr v neskorších štádiách ochorenia. Mnohokrát aj títo členovia rodiny, ktorí sa o pacientky starajú potrebujú psychologickú pomoc, návod ako sa k pacientkam správať, ako s nimi komunikovať a to sa im nedostáva. Taktiež býva problémom aj finančná situácia, ak si partner musí kvôli opatrovatelstvu znížiť pracovný úväzok, alebo nastúpiť na OČR.</p>
<p>Diagnostika a cesta pacienta</p>	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Gynekologické vyšetrenie, ultrazvuk, mamografia, mri, biopsia, CT, niekedy PET CT, odborný lekár-mamológ, klinický onkológ, klinický genetik. Dĺžka je rôzna v závislosti od toho ako rýchlo pacientka sa snaží problém riešiť, aká je pacientka uvedomelá, alebo aj od možných voľných termínov a lokality kde pacientka na Slovensku žije. Vo väčších mestách, kde sú špecializované onkologické zariadenia a pacientky sú vzdelanejšie a uvedomejšie je to väčšinou rýchlejšie. Doba od cca 1 mesiaca po niekoľko mesiacov až roky. Pacientky, ktoré sa nenechajú odbiť a sú samé sebe patientskymi advokátkami (to pozorujeme u mnohých pacientok v našej patientskej organizácii) sa dostanú k určeniu diagnózy väčšinou oveľa rýchlejšie.</p>

<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rôzni špecialisti diagnostikujú ochorenie-rádiológ, patológ, mamológ, klinický onkológ, rádioterapeut, onkochirurg odstráni nádor, počas adjuvantnej, alebo paliatívnej aktívnej liečby a po liečbe pacienti chodia na vyšetrenia ku klinickému onkológovi na odbery krvi a ďalšie potrebné vyšetrenia napr. EKG vždy pred plánovanou liečbou (podanie chemoterapie, imunoterapie, biologickej liečby od 1 krát týždenne až 1 krát za mesiac podľa harmonogramu podania liečby) neskôr po absolvovaní adjuvantnej liečby á 3 mesiace po liečbe, neskôr á 6 mesiacov, neskôr á 1 rok v závislosti od typu nádoru atď. Na rádiodiagnostické vyšetrenie pacienti chodia tiež rôzne od á 3 mesiace po á 1 rok a aj viac. 2. Je veľmi široké portfólio liekov, konkrétne pre triple negatívny karcinóm prsníka sú možnosti liečby však takmer obmedzené na chemoterapie, prípadne imunoterapiu alebo cieleňú liečbu. Imunoterapia kam patrí aj posudzované liečivo pembrolizumab a tiež aj moderné cieleňé inovatívne lieky ako napríklad piqray alebo trodelvy, ktoré predstavujú modernú inovatívnu liečbu u nás pre pacientky nie sú zdravotnými poisťovňami uhrádzané. 3. Chemoterapia spôsobuje nevoľnosť, únavu, znížené biele krvinky, hnačky, liečba targetovanou liečbou všeobecne má menej zaťažujúce vedľajšie účinky, je účinnejšia, pacientky sa cítia lepšie a majú lepšiu kvalitu života, v prípade neoadjuvantnej, resp. adjuvantnej liečby aj vyššie percento úplnej remisie ochorenia a aj nižšie riziko návratu ochorenia.
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Určite áno. Čo sa týka cieleňej liečby metastatického karcinómu prsníka a inovatívnej liečby, väčšina liekov nie je kategorizovaná a je len na zdravotnej poisťovni, či liek na výnimku pacientom schváli, aj keď onkológ jednoznačne liek pre pacienta indikuje. Žiadosť o výnimku, mnohokrát nie je schválená aj napriek tomu, že použitie lieku je v okolitých krajinách bežným štandardom a je súčasťou platných európskych postupov liečby. Lepšiemu prístupu by pomohlo, aby lekár rozhodoval o vhodnosti liečby pre pacientov a nie zdravotné poisťovne. A taktiež, aby väčšina inovatívnych liekov, ako napríklad aj hodnotený liek Keytruda boli kategorizované.</p>
<p>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</p>	
<p>H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>Viacerým pacientkam bolo hodnotené liečivo odporúčané onkológmi pre neoadjuvantné podanie spolu chemoterapiou a následne po operácii ako adjuvantná liečba a to z dôvodu výsledkov štúdie „Keynote“, kde pri neoadjuvantnom podaní pembrolizumabu spolu s chemoterapiou došlo k signifikantne vyššie kompletnej remisii ochorenia v porovnaní zo skupinou pacientov, kde bola neoadjuvantne podaná len chemoterapia. Liečivo bolo podávané aj po operácii-adjuvantne a tiež výsledky boli pre pembrolizumab v adjuvantnej liečbe signifikantne lepšie (menej prípadov návratu ochorenia) čo sa týka recidívy ochorenia v porovnaní s placebom. Výhody by</p>

	teda boli vyššia pravdepodobnosť celkovej remisie ochorenia po neoadjuvantnej liečbe a nižšie riziko návratu ochorenia ako pri doterajších liečebných postupoch triple negatívneho včasného karcinómu prsníka.
D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i>	Žiadna s dotazovaných pacientok, ktorým onkológ indikoval liečivo, liek nedostala. Viacerí onkológovia síce priznali, že liek by bol pre pacientku vhodný, ale zhodnotili, že nemá význam písať na poisťovňu, keďže liečivo schválené nebude.
C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?	N/A
H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?	N/A
H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?	N/A
Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva	
D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?	Počas neoadjuvantnej liečby, keďže sa liečivo podáva spolu s chemoterapiou, je schopnosť pacienta pracovať rovnaká ako pri podaní len chemoterapie. Niektoré pacientky sú v tomto období PN, niektoré pracujú a oddychujú len pár dni po aplikácii liečiva, je to individuálne. V adjuvancii je pravdepodobné, že pacientky budú môcť pracovať, prípadne ich schopnosť pracovať bude mierne ovplyvnená.
D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplyva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?	Minimálne psychicky budú pacientky vedieť, že pre liečbu dostali to najlepšie, čo na ich typ tumoru v onkológii je dostupné. To určite ovplyvní ich psychickú pohodu.
F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?	Vidíme len prínosy. Nižšie riziko návratu ochorenia a vyššia pravdepodobnosť kompletnej remisie po neoadjuvantnom podaní výrazne prispieje k úplnému vyliečeniu pacientky, čo má individuálny, spoločenský ale aj ekonomický význam.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.	N/A

Hlavná správa

Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.

- Triple negatívny karcinóm prsníka je veľmi agresívny a často postihuje pacientov v mladom produktívnom veku. Doteraz bola chemoterapia jediná možná medikamentózna liečba na tento typ tumoru. Imunoterapia medzi ktoré patrí liečivo pembrolizumab predstavuje modernú inovatívnu liečbu aj pre tento typ tumoru. Jej výhodou je signifikantne nižšie riziko návratu ochorenia (metastázovanie) a vyššie percento úplnej odpovede (remisia) na liečbu v porovnaní s výlučne chemoterapeutickou liečbou.
- Použitie pembrolizumabu v neoadjuvantnej aj adjuvantnej liečbe triple negatívneho karcinómu prsníka sa stalo štandardným postupom liečby v okolitých krajinách EU.
- Žiadnej z dotazovaných pacientok, ktorá spĺňala indikačné kritéria triple negatívneho karcinómu prsníka nebolo liečivo podané. Viacerí lekári pacientkam povedali, že poisťovňa im ho aj tak neschválila. Naproti tomu zistili viaceré pacientky, ktoré sa na liečivo dotazovali, že v susednom Česku je liečivo podávané. Moderná inovatívna liečba by mala byť prístupná všetkým, ktorí túto liečbu potrebujú.
- Kategorizácia, čo najväčšieho počtu inovatívnych liekov je preto nevyhnutná.
- Pacienti by sa o lieky nemali doprosovať, robiť zbierky na poplatky za moderné inovatívne lieky alebo predávať svoje majetky, len aby si mohli zaplatiť liečbu, aj vďaka ktorej môžu byť úplne vyliečení.

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

Vstup patientskej organizácie OZ Viktorky:

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.

Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlasenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.

O Vás

Vaše meno	■
Názov organizácie	OZ Viktorky
Pracovná pozícia	■
Krátky opis organizácie	OZ Viktorky združuje ženy s rôznymi onkologickými diagnózami, väčšinou s Ca prsníka. Zameriavame sa na psychosociálnu podporu žien s onkologickým ochorením.

Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Z rozhovorov s pacientkami
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0200 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	Ochorenie život výrazne zmení. Pacientka často potrebuje vyhľadať pomoc - psychológa, psychoterapeuta, kouča.
H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.	Väčšinou pomoc zabezpečujú príbuzní, blízki priatelia. Najčastejšie partner a deti. Príbuzní sú vystavení psychickému náporu a náročnosti zvládať prácu aj pomoc, býva aj skrátený pracovný úväzok, veľmi často nedostatok financií v rodine, stupňuje sa napätie vo vzájomných vzťahoch.
Diagnostika a cesta pacienta	
A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavu sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?	Mamografia, sonografia, biopsia...ďalšie špecificky ciele vyšetrenia. Termíny po stanovení diagnózy sú rôzne, podmienené voľnými kapacitami na vyšetrenia, čo dnes býva časté - dlhé čakacie doby, k stanoveniu diagnózy to trvá aj viac ako mesiac.
A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia: 4. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 5. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 6. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?	4. základné palpačné vyšetrenie na základe zobrazovacích metód, biochémia, onkomarkery kontroly u onkológa bývajú - podľa aktuálneho stavu pacienta a priebehu jeho liečby, v aktívnej liečbe väčšinou po troch týždňoch 5. presne indikovaná chemoterapia, rádioterapia, adjuvantná liečba, hormonálna liečba 6. rôzne nežiaduce účinky, je to veľmi individuálne, náročnejšie ak sú pridružené iné ochorenia
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?	Nevieť posúdiť. Problém pri liečivách, ktoré podliehajú schvaľovaniu je dlhodobý. Určite by pomohlo rozšíriť skupinu liečiv o nové, ktoré budú dostupné.
Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva	
H0100	Liečivo by podľa mienky pacientiek zlepšilo ich kvalitu života. Prinieslo by menej náročný priebeh liečby,

<p>Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>V konečnom dôsledku lepšia prognóza.</p>
<p>D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>Nie</p>
<p>C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	<p>N/A</p>
<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	<p>N/A</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>N/A</p>
<p>Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva</p>	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Pacientky predpokladajú lepšiu schopnosť pracovať, väčšiu samostatnosť a schopnosť zvládať liečbu a jej prípadné následky.</p>
<p>D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplyva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>Áno, pacientky majú očakávania v zlepšení kvality života pri bežných denných aktivitách, predpokladajú skorý návrat do pracovného a spoločenského uplatnenia.</p>
<p>F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?</p>	<p>Menej náročná situácia ako pre pacienta, tak i pre príbuzných, lepšie zvládnutie celej onkologickej liečby.</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.</p>	<p>N/A</p>
<p>Hlavná správa</p>	

Prosím přečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uveďte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.

- Liečivo Pembrolizumab považujú pacientky za prínos:
- menší nápor na psychiku
- lepšie zvládanie liečby, menej nežiadúcich prejavov
- menšia odkázanosť pacientky na pomoc
- dobrá prognóza

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

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 pembrolizumab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 3 výziev v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom e-mailovej komunikácie. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva číslo 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 30.05.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 30.05.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Predloženie najaktuálnejších výsledkov klinickej štúdie KEYNOTE-522 z IA5 (23.3.2022) a IA6 (23.3.2023) a ich aplikovanie v ekonomickom modeli.	DR neposkytol požadované výsledky. Svoje rozhodnutie odôvodnil tým, že ku dátam nemá prístup nakoľko ich vyhodnocuje eDMC, ktorá odporučila po IA5 a IA6 na základe skutočnosti že parameter OS nedosiahol štatisticky významný rozdiel pokračovať zaslepeným spôsobom až kým spomínaný štatisticky významný rozdiel v OS nebude dosiahnutý.	Odpoveď neakceptujeme. V protokole štúdie je uvedené, že DR si môže údaje o klinickej účinnosti a bezpečnosti vyžiadať od eDMC v rámci IA aj mimo tohto termínu. Viac uvádzame v časti 5.2.3
Aktualizovanie nepriameho porovnania na základe najaktuálnejších výsledkov štúdie KEYNOTE-522.	Na základe vyššie uvedeného bodu o predložení najaktuálnejších výsledkov DR uviedol, že nie je možné dodať požadované aktualizované nepriame porovnanie	Odpoveď neakceptujeme pre vyššie uvedené dôvody. Viac uvádzame v časti 5.2.3.
Doplnenie výberu relevantných komparátorov a ich zastúpenia v klinickej praxi na Slovensku	DR doplnil požadované informácie v rámci aktualizovanej publikácie cez neverejnú časť portálu kategorizácie.	Odpoveď akceptujeme.

Výzva číslo 2 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 27.06.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 26.07.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplnenie porovnania s relevantným komparátorom v adjuvantnej fáze liečby - liečivom KAPE. Aplikovanie zmien v ekonomickom modeli pre stanovenie nákladovej efektívnosti.	DR predložil aktualizovaný model obsahujúci možnosť aplikovať porovnanie v adjuvancii s komparátorom KAPE. V upravenom FE modeli je však táto funkcionálna vypnutá. Po zapnutí DR uvažuje so 44,5 % podielom pacientov na liečbe podľa podielu pacientov, ktorí nedosiahli pCR v ramene komparátora zo štúdie KEYNOTE-522.	Odpoveď neakceptujeme. Základný scenár od DR bol upravený tak, aby bola funkcionálna, ktorá umožňuje porovnanie s adjuvantným KAPE, zapnutá a podiel pacientov na liečbe bola nastavený na 100%. Viac v časti 5.2.

Výzva číslo 3 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z

Požadované doplnenia Dátum poslania výzvy: 15.08.2023	Odpoveď DR Dátum odpovede: 10.09.2023	Vyhodnotenie odpovede DR
Vyjadrenie DR a NIHO ku zmenám vo FE modeli		
Vyjadrenie DR k úprave zastropovania pravdepodobnosti úmrtia pacientov v stave EF a LR pravdepodobnosťou úmrtia všeobecnej populácie na Slovensku	DR akceptuje zmeny	Odpoveď akceptujeme

<p>Vyjadrenie DR k uvažovaniu liečiva kapecitabín ako relevantného komparátora v adjuvantnej fáze liečby pre chemoterapeutický režim bez KPT a zmena podielu pacientov na liečbe</p>	<p>DR akceptuje zmeny</p>	<p>Odpoveď akceptujeme</p>
<p>Vyjadrenie DR k nastaveniu vyprchávania účinku PEM v rozmedzí 3-8 rokov.</p>	<p>DR navrhuje, scenár v ktorom účinok PEM začne klesať po 5 rokoch a zastaví sa v 8. roku, aby bol v súlade s predpokladom remisie v modeli. DR odôvodňuje svoje úpravy tým, že trend kriviek OS podľa neho naznačuje, že účinok PEM sa „rozloží na niekoľko rokov a do 5 rokov sa nezníži“. Viac v časti 5.2.4.</p>	<p>Odpoveď DR neakceptujeme a trváme na zapracovaní lineárneho vyprchávania účinku od 3.-8. roku s následnou aplikáciou prechodu pacientok do stavu remisie. Viac v časti 5.2.4.</p>
<p>Vyjadrenie DR k nastaveniu extrapolácie parametra EFS využitím funkcie log-normal pre rameno s PEM</p>	<p>DR sa vyjadril, že extrapolovanie parametra EFS v ramenách zo štúdie rôznymi funkciami je v tomto prípade možné na základe špecifického účinku imunoterapie. DR uvádza, že existujú inherentné rozdiely v populáciách v oboch skupinách, keďže liečebné rameno s PEM malo vyšší podiel pacientov s pCR na liečbu ako pacientov bez pCR na liečbu po neoadjuvantnej liečbe. Model prežívania pacientov s pCR na liečbu by bol podľa DR odlišný v porovnaní s pacientami bez pCR, a preto by podľa neho nebolo nepravdepodobné prevziať rôzne parametrické funkcie. Viac v časti 5.2.4</p>	<p>Odpoveď DR neakceptujeme a naďalej trváme na použití funkcie log-normal pre extrapoláciu výsledkov parametra EFS pre obe liečebné ramena zo štúdie KEYNOTE-522. Viac v časti 5.2.4</p>
<p>Vyjadrenie DR aplikovaniu prechodu pacientok do stavu remisie po 8. rokoch</p>	<p>DR akceptuje zmeny</p>	<p>Odpoveď akceptujeme</p>
<p>Vyjadrenie DR k úprave spôsobu výpočtu utilít pomocou „crosswalk“ metódy 5D-3L</p>	<p>DR akceptuje zmeny</p>	<p>Odpoveď akceptujeme</p>
Vyjadrenie DR a NIHO k zmenám v BIA		
<p>Vyjadrenie k úprave počtu pacientok na adjuvantnej liečbe podľa štúdie KEYNOTE-522 a NICE.</p>	<p>DR sa vyjadril, že podiel pacientov v adjuvantnej liečbe sa nemá aplikovať, ak sa aplikuje krivka ToT, pretože krivka ToT už zahŕňa pokles pacientov v adjuvantnej liečbe.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme. Podiel pacientok na adjuvantnej liečbe vychádza z ToT. Aplikáciou podielu pacientok, ktoré nepokračovali v štúdiu po neoadjuvantnej liečbe by znamenalo dvojité započítavanie.</p>
<p>Vyjadrenie k úprave postupu pri odvodení počtu nových pacientov za mesiac. Celkový cieľový ročný počet pacientov je uvedený v rokoch 1 -5. Následne sa aplikuje nábehová krivka v prvých rokoch. Výsledný počet je vydelený počtom mesiacov v roku (12) a pacienti po mesiacoch vstupujú do modelu, začínajúc mesiacom vstupu lieku do ZKL.</p>	<p>DR nespochybnil modelovanie v rokoch 1 až 5. Po novom však DR započítava v 1. mesiaci naraz počet pacientov ktorým je podávaný PEM na výnimku pred vstupom do ZKL spolu s incidentnými a prevalentnými pacientmi od 01/2024. DR navyše oproti pôvodnému scenáru zmenil počet pacientov vo výnimkovom režime z 32 na 41, čo nepodložil žiadnym argumentom.</p>	<p>Trváme na postupnom nábehu pacientov v mesiacoch 05/2023 – 12/2023 s pôvodným počtom (32) pacientov vo výnimkovom režime, nakoľko DR nepodložil zmenu počtu pacientov relevantnými dôkazmi. Následne sme nábeh pacientov vo výnimkovom režime rozložili rovnomerne na 4 pacientov/mesiac.</p>
<p>Vyjadrenie k úprave nábehu na trh podľa hodnotenia SÚKL v ČR</p>	<p>DR akceptuje zmeny</p>	<p>Odpoveď akceptujeme</p>

Vyjadrenie k posunutiu rozšírenia indikačného obmedzenia lieku o predmetnú indikáciu od 12/2023	DR upravil tento termín na 01/2024	Odpoveď akceptujeme
Vyjadrenie k zapracovaniu krivky času na liečbe z FE modelu. Upravili sme zotrvanie pacientok na liečbe tak, aby reflektovalo použitú krivku v ekonomickom modeli pri modelovaní nákladov. Krivka bola prepočítaná z týždňových cyklov na mesiace.	DR súhlasí s aplikovaním krivky ToT namiesto priemerného času na liečbe. V aktualizovanej verzii BIA DR tiež použil krivky ToT z FEM. Oproti nastaveniu NIHO vykonal nasledujúce úpravy: <ul style="list-style-type: none"> na krivky aplikoval korekciu na polovicu cyklu použil mierne odlišný spôsob prevodu ToT krivky z 28-dňových cyklov na mesiace pre neoadjuvantnú fázu aplikoval ToT krivky neoadjuvantnej liečby na prvých 9 mesiacov, následne pokračoval ToT krivkou adjuvantnej liečby od 10. mesiaca. a zároveň aplikoval korekciu na polovicu cyklu. Pri rozdelení podielu pacientov na neoadjuvantnej a adjuvantnej liečbe, a tiež pri dĺžke trvania liečby PEM vychádzal DR z ToT krivky pre rameno PEM zo štúdie KEYNOTE-522. 	Neakceptujeme modelovanie ToT krivky podľa DR. Akceptujeme úpravu na polovicu cyklu a alternatívne prevedenie cyklov na mesiace. Neakceptujeme, že DR aplikoval ToT krivku v neoadjuvantnej fáze na prvých 9 mesiacov a ToT krivku v adjuvantnej fáze od 10. mesiaca, keďže takéto nastavenie nekorešponduje s nastavením v modeli nákladovej efektívnosti. Krivku ToT sme upravili tak, že krivka ToT pre neoadjuvantnú fázu sa aplikuje na prvých 24 týždňov a krivka ToT pre adjuvantnú fázu začne nabiehať v súlade so štúdiou KEYNOTE-522, teda už v 27. týždni.
Vyjadrenie k scenárom dopadu na rozpočet na základe požadovanej úhrady od DR a nákladovo efektívnej úhrady po zmenách NIHO	DR aktualizoval nákladovo efektívnu úhradu na ■■■ € za PEM z pôvodných 2 877,62 € podľa zmien NIHO vo FE modeli, ktoré akceptoval resp. upravil.	Odpoveď neakceptujeme, trváme na pôvodnom nastavení (viac v časti 6.3.1).

Žiadosť č. 1 o súčinnosť s DR v rámci e-mailovej konverzácie

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 03.08.2023	Dátum odpovede: 09.08.2023	
1. Predloženie zdrojov pre vstupy do analýzy dopadu na rozpočet a vysvetlenie rozdielu voči zahraničným hodnoteniam. 2. Vysvetlenie rozdielu cieľovej populácie v SR a v podaní v ČR.	1. DR uviedol výpočet podielu pacientov vhodných na neoadjuvantnú liečbu, ktorý vychádza z jeho komunikácie s klinickými odborníkmi. 2. DR uviedol, že pre výpočet cieľovej populácie na Slovensku, použil dáta z roku 2022 a 2023. České podanie vychádza zo starších dát (2015-2018). V slovenskom podaní vychádza výpočet pacientiek s vysokým rizikom rekurencie do štádia II. a III. z dát o prevalencii. Česká cieľová populácia vychádza pri výpočte relapsov z dát o incidencii. DR na základe týchto skutočností uviedol, že výpočty na Slovensku a v ČR nie sú porovnateľné.	Odpoveď akceptujeme.

9.6. Validita klinických štúdií

Tabuľka 37: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu NMA, ktorá bola predložená DR

Study reference	Frederickson et al., 2022 [27]
RELEVANCE	
Is the population relevant?	Yes ¹⁵
Are any relevant interventions missing?	No
Are any relevant outcomes missing?	Yes ¹⁶
Is the context (settings and circumstances) applicable?	Unclear
CREDIBILITY	
Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	Yes
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	Yes
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	No
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	Yes
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	No
6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	
Analysis methods	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	Yes
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	N/A
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	Yes
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	Unclear
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	Yes
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	Unclear
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	Unclear
Reporting Quality and Transparency	
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	Yes
15. Are the individual study results reported?	Yes
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	No
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	Yes
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	Yes
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	N/A
Interpretation of findings	
20. Are the conclusions fair and balanced?	Yes
Conflict of interests	
21. Were there any potential conflicts of interest?	Yes ¹⁷
22. If yes, were steps taken to address these?	No

¹⁵ In GeparSepto study patients with HER-2 positive tumor status were also included

¹⁶ Safety outcomes, quality of life

¹⁷ Sponsor is Merck Sharp & Dohme