

# Liečivo pembrolizumab (Keytruda) na liečbu dospelých pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:  
29302

ATC skupina:  
L01FF02

ŠÚKL kód:  
0975C

Publikované dňa:  
22.12.2023

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: 51/2023

## Obsah

|   |    |
|---|----|
| Záver odborného hodnotenia .....  | 7  |
| Časový prehľad priebehu hodnotenia .....  | 9  |
| 1. Predmet hodnotenia .....   | 10 |
| 1.1. Výskumné otázky .....  | 10 |
| 1.2. Inklúzne kritériá .....  | 10 |
| 2. Metóda .....   | 12 |
| 2.1. Výskumné podotázky.....  | 12 |
| 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia.....  | 12 |
| 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza .....  | 13 |
| 2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie .....  | 13 |
| 3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi.....  | 15 |
| 3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....          | 15 |
| 3.2. Odporúčané národné a medzinárodné postupy (A0024, A0025) .....                               | 17 |
| 3.3. Manažment liečby na Slovensku (A0024, A0025) .....   | 18 |
| 3.4. Opis intervencie (B0001).....  | 21 |
| 3.5. Indikácia podľa SPC (A0020) [].....  | 21 |
| 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) [] .....   | 23 |
| 3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021).....                          | 23 |
| 3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....   | 23 |
| 3.9. Relevantné komparátory (B0001) .....   | 24 |
| 3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....  | 27 |
| 3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002) .....  | 27 |
| 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti.....  | 28 |
| 4.1. Záver o účinnosti a bezpečnosti .....  | 28 |
| 4.2. Klinická účinnosť.....   | 29 |
| 4.3. Bezpečnosť.....  | 43 |
| 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....  | 45 |
| 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....   | 49 |
| 5.1. Záver o nákladovej efektívnosti .....  | 49 |
| 5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)..... | 49 |
| 5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....                               | 64 |
| 5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....   | 65 |
| 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....  | 67 |
| 6.1. Záver o dopade na rozpočet.....  | 67 |
| 6.2. Základný scenár predložený DR .....  | 67 |
| 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....  | 70 |
| 7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....                                | 75 |

|   |    |
|---|----|
| 7.1. Etická analýza .....   | 75 |
| 7.2. Organizačné aspekty .....  | 76 |
| 7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....                                     | 76 |
| 7.4. Právne aspekty.....  | 77 |
| 8. Zdroje .....   | 79 |
| 9. Apendix .....  | 82 |
| 9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov .....             | 82 |
| 9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov ..... | 82 |
| 9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....          | 82 |
| 9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov .....           | 82 |
| 9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....                             | 83 |
| 9.6. Validita klinických štúdií.....                                      | 86 |

## Tabuľky

|  |    |
|--|----|
| Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá (pacienti vhodní na pembrolizumab) .....   | 10 |
| Tabuľka 2 Kritériá zaradenia do štádií NSCLC na základe TNM klasifikácie .....   | 20 |
| Tabuľka 3 Zastúpenie intervencií v štádiu IV kolorektálneho karcinómu .....  | 24 |
| Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií.....   | 29 |
| Tabuľka 5 Inklúzne/exklúzne kritéria štúdií zaradených do NMA .....  | 30 |
| Tabuľka 6 Charakteristika pacientov štúdie Keynote-177 .....   | 34 |
| Tabuľka 7 zastúpenie režimov v ramene s komparátorom v štúdií Keynote-177 .....  | 35 |
| Tabuľka 8: Čas dátových analýz .....   | 35 |
| Tabuľka 9: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-177 v ukazovateli mortalita. ....   | 36 |
| Tabuľka 10 Výsledok analýzy NMA - random effect – full network - porovnanie bez adjustácie o cross-over .....                    | 37 |
| Tabuľka 11 Výsledok analýzy NMA – random effect – restricted network - populácia bez adjustácie o cross-over .                   | 37 |
| Tabuľka 12 Výsledok analýzy NMA - random effect – full network - porovnanie s adjustáciou o cross-over RPSFT metódou .....       | 38 |
| Tabuľka 13 Výsledok analýzy NMA - random effect – restricted network - porovnanie s adjustáciou o cross-over RPSFT metódou ..... | 38 |
| Tabuľka 14 konštantné porovnanie HR OS intervencií - random-effects „full-network“ .....   | 39 |
| Tabuľka 15 konštantné porovnanie HR OS intervencií - random-effects „restricted-network“ .....                                   | 39 |
| Tabuľka 16: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-177 v ukazovateli morbidita. ....  | 40 |
| Tabuľka 17 Výsledok analýzy NMA v PFS- random effect – full network .....  | 41 |
| Tabuľka 18 Výsledok analýzy NMA v PFS- random effect – restricted network.....   | 41 |
| Tabuľka 19 konštantné porovnanie HR PFS intervencií - random-effects „full-network“ .....  | 42 |
| Tabuľka 20 konštantné porovnanie HR PFS intervencií - random-effects „restricted-network“ .....                                  | 42 |
| Tabuľka 21 Hodnoty utilít pre intervenciu a komparátor .....   | 43 |
| Tabuľka 22 Nežiadúce udalosti v klinickej štúdií Keynote-177 .....   | 43 |
| Tabuľka 23: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS .....  | 52 |
| Tabuľka 24: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS.....  | 55 |
| Tabuľka 25 Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli podľa DR .....  | 58 |
| Tabuľka 26 Prehľad kvality života podľa CADTH – preferovaný NIHO .....   | 58 |
| Tabuľka 27 Podiely následnej liečby podľa liečebného ramena (výpočet) .....  | 60 |
| Tabuľka 28 Náklady na manažment nežiaducich účinkov v modelovaných ramenách .....  | 61 |
| Tabuľka 29 Percentuálne zastúpenie operačných výkonov súvisiacich s kuratívnu chirurgickou liečbou.....                          | 61 |
| Tabuľka 30 Kalkulácia nákladov na čerpanie zdravotnej starostlivosti .....   | 62 |
| Tabuľka 31 Výpočet nákladov na zdravotnú starostlivosť vo vzťahu ku základnému ochoreniu.....                                    | 63 |
| Tabuľka 32 Prehľad nákladov na monitoring podaní ID 26645 vs. Keytruda.....  | 63 |

|   |    |
|---|----|
| Tabuľka 33: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO .....   | 65 |
| Tabuľka 34: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....                                   | 65 |
| Tabuľka 35: Odhadnutá veľkosť cieľovej populácie pacientov pre rok 2023 podľa DR .....                | 69 |
| Tabuľka 36: Predikcia cieľovej populácie do r. 2028 .....   | 69 |
| Tabuľka 37: Predpokladaný počet liečených pacientov od 04/2024 (predpokladané zaradenie do ZKL) ..... | 69 |
| Tabuľka 38: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky .....                         | 70 |
| Tabuľka 39: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia .....                      | 70 |
| Tabuľka 40: Penetrácia akceptovaná SUKLom .....   | 72 |
| Tabuľka 41: Penetrácia podľa NIHO nastavenia – incidentní pacienti .....                              | 72 |
| Tabuľka 42: Výpočet prevalentných nepredliečených pacientov s CRC v 4. KŠ podľa NIHO .....            | 72 |
| Tabuľka 43: Cieľová populácia incidentných pacientov v 4. KŠ CRC podľa NIHO .....                     | 73 |
| Tabuľka 44: Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO (plávajúce roky) ..... | 73 |
| Tabuľka 45: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky .....            | 74 |
| Tabuľka 46: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia .....                    | 74 |
| Tabuľka 47: NMA Checklist validity .....  | 86 |

## Obrázky

|   |    |
|---|----|
| Obrázok 1 Odporúčané terapie podľa ESMO metastatický kolorektálny karcinóm štádia IV .....                  | 18 |
| Obrázok 2 intervencie a štúdie vstupujúce do NMA nepriameho porovnania pre OS – konečná full network .....  | 32 |
| Obrázok 3 intervencie a štúdie vstupujúce do NMA nepriameho porovnania pre PFS – konečná full network ..... | 33 |
| Obrázok 4 intervencie a štúdie vstupujúce do NMA nepriameho porovnania pre OS – restricted network .....    | 33 |
| Obrázok 5 intervencie a štúdie vstupujúce do NMA nepriameho porovnania pre PFS – restricted network .....   | 34 |
| Obrázok 6 KM krivky celkového prežívania zo štúdie KEYNOTE-177 .....  | 36 |
| Obrázok 7 KM krivky prežívania bez progresie zo štúdie KEYNOTE-177 .....                                    | 40 |
| Obrázok 8: Prehľad parametrizácií v ukazovateli OS pre obe ramená .....                                     | 53 |
| Obrázok 9 Prehľad parametrizácií v ramene s PEM v ukazovateli OS .....                                      | 54 |
| Obrázok 10: Prehľad parametrizácií v ramene mixu komparátorov v ukazovateli OS .....                        | 54 |
| Obrázok 11: Prehľad parametrizácií v ukazovateli PFS pre obe ramená .....                                   | 56 |
| Obrázok 12 Prehľad parametrizácií v ramene PEM v ukazovateli PFS .....                                      | 57 |
| Obrázok 13: Prehľad parametrizácií v ramene mixu komparátorov v ukazovateli PFS .....                       | 57 |
| Obrázok 14: K-M krivky času na liečbe vstupujúce do modelu .....  | 59 |
| Obrázok 15 Názvoslovie pre odvodenie cieľovej populácie pacientov s CRC v štádiu IV .....                   | 68 |

## Použité skratky

|          |  |
|----------|--|
| AIC      | Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium   |
| ASCO     | American Society of Clinical Oncology  |
| ASCT     | Autológna transplantácia kmeňových buniek  |
| BIC      | Bayesian information criterion - Bayesianse informačné kritérium   |
| CADTH    | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve |
| CEA      | Karcinoembryonálny antigén   |
| CETU     | Cetuximab  |
| CRC      | Kolorektálny karcinóm  |
| CT       | Počítačová tomografia  |
| DR       | Držiteľ registrácie  |
| DMMr     | Mismatch repair deficient -  |
| ECOG     | Eastern Cooperative Oncology Group - Východná kooperatívna onkologická skupina                                   |
| EMA      | European Medicines Agency - Európska lieková agentúra  |
| ESMO     | Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu   |
| EQ-5D-5L | Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions - Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií                    |
| ESMO     | European Society for Medical Oncology - Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu                             |
| FAP      | Familiárna Adenomatózna Polypóza   |
| FER      | Farmako-ekonomický rozbor  |

|         |  |
|---------|--|
| HR      | Hazard Ratio   |
| HTA     | Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotnickej technológie  |
| i.v.    | Intravenózna forma   |
| ICUR    | Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov   |
| IPCW    | Inverse-probability-of-censoring weighting   |
| ITT     | Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť  |
| MAIC    | Matching-adjusted indirect comparison – nepriame porovnanie upravené párovaním                                     |
| MeSH    | Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov   |
| MKCH-10 | Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia   |
| MRI     | Magnetická rezonancia  |
| MSI-H   | Microsatellite instability-high  |
| NCCN    | National comprehensive cancer network  |
| NICE    | The National Institute for Health and Care Excellence<br>Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva |
| NMA     | Network meta-analysis  |
| ONK     | Onkológ  |
| OS      | Celkové prežívanie   |
| OZ      | Občianske združenie  |
| PEM     | Pembrolizumab  |
| PET     | Pozitronová emisná tomografia  |
| PFS     | Prežívanie do progresie  |
| QALY    | Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite   |
| RCC     | Karcinóm z renálnych buniek  |
| RCT     | Randomizovaná kontrolovaná štúdia  |
| RPSFMT  | Rank preserving structural failure time  |
| s.c.    | Subkutánna forma   |
| SÚKL    | Státní ústav pro kontrolu léčiv  |
| VZP     | Verejné zdravotné poistenie  |
| ZKL     | Zoznam kategorizovaných liekov   |

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

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

- **vyhovieť žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Keytruda o indikáciu metastatický kolorektálny karcinóm v prvej línii liečby pri požadovanej úhrade vo výške 2 878 eur za balenie.**

**Výsledok je spojený s vysokou mierou neistoty a je optimistický** najmä z dôvodu modelovania prínosu lieku voči mixu komparátorov, ktorého účinnosť je veľmi pravdepodobne podhodnotená. **Z tohto dôvodu odporúčame požadovať adekvátnu zľavu na kompenzovanie prítomnej neistoty.**

**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

- Kolorektálny karcinóm (CRC), zhubný nádor hrubého čreva a konečníka, je jedno z najčastejších nádorových ochorení v ekonomicky rozvinutých krajinách. Celosvetovo bol v roku 2020 CRC tretím najčastejšie diagnostikovým typom rakoviny a prvým v Európe, pričom v počte úmrtí patril karcinóm pľúc celosvetovo na 2. miesto. CRC je častejší u mužov ako u žien. CRC s MSI-H, alebo s dMMR je genetický podtyp CRC s agresívnejším priebehom. Príznaky CRC sa prejavia väčšinou až v pokročilom štádiu. Typicky sa vyskytuje brušný diskomfort, pocity plnosti a nedokonalého vyprázdnenia, plynatosť, zápcha, hnačka, vyčerpanosť, krv v stolici a ďalšie. Straty krvi môžu viesť k nedostatku železa a/alebo anémii a vedú k symptómom vyčerpania, dušnosti a bledej farbe kože. Prítomnosť a množstvo symptómov má signifikantný vplyv na kvalitu života pacientov. Podľa ASCO (z angl. American Society of Clinical Oncology) predstavuje 5-ročná relatívna miera prežitia pri metastatickom štádiu CRC 14 %.

#### Hodnotený liečebný režim:

- Pembrolizumab (PEM)

#### Relevantný komparátor:

- Chemoterapeutický režim mFOLFOX6 (oxaliplatina + leukovorin + 5-fluorouracil) + bevacizumab
- Chemoterapeutický režim FOLFIRI (leukovorin + 5-fluóruracil + irinotekan) + bevacizumab
- Chemoterapeutický režim FOLFOXIRI (5- fluorouracil, leukovorin, oxaliplatina a irinotekan) + bevacizumab
- mFOLFOX6 + cetuximab
- FOLFIRI + cetuximab

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie:

- **Klinická účinnosť PEM v hodnotenej indikácii bola sledovaná v štúdií KEYNOTE-177 voči mixu komparátorov.** DR predložil sieťovú meta-analýzu (v angl. network meta-analysis, NMA) obsahujúcu porovnanie s každým z komparátorov s analýzou časovo závislých pomerov rizík (hazard ratio, HR) a aj očistenie o cross-over.
- **Prínos v celkovom prežívaní (v angl. overall survival, OS) a v prežívaní bez progresie (v angl. progression-free survival, PFS) považujeme za preukázaný s vyjadrením neistoty plynúcej z akceptácie terapeutického mixu a z jeho zloženia.**
  - Pri najnovšom data cut-off z 44,6-mesačného sledovania bol dosiahnutý numericky lepší, ale štatisticky nesignifikantný výsledok PEM v OS voči mixu komparátorov OS HR=0,74 (0,53 – 1,03). Medián OS nebol dosiahnutý. Po 3 rokoch prežívalo 61,4 % pacientov v ramene s PEM a 50,3 % pacientov v ramene komparátoru. Vzhľadom k narušeniu predpokladu proporcionality rizík (prekriženie K-M kriviek) je za vhodnejšie považované stanovenie rozdielu

na základe analýzy časovo závislých HR. V tejto analýze sú časovo závislé HR PEM [REDACTED]. Na základe uvedeného **považujeme prínos PEM voči mixu komparátorov v OS za preukázaný.**

- Intervencia PEM pri data cut-off z 32,4-mesačného mediánu sledovania preukázala v klinickej štúdií pre ukazovateľ PFS štatisticky významný prínos HR=0,59 (CI: 0,45 – 0,79). Miera 3 ročného prežívania bez progresie bola 42.3% pri intervencii PEM a 11.1% pri mixe komparátorov. Podobne, ako pri OS došlo k narušeniu predpokladu proporcionality rizík (prekríženie K-M kriviek), preto je za vhodnejšie považované stanovenie rozdielu na základe analýzy časovo závislých HR. V tejto analýze sú časovo závislé HR PEM [REDACTED].

Na základe uvedeného **považujeme prínos PEM voči mixu komparátorov v PFS za preukázaný.**

- Celková tolerovateľnosť liečby v štúdií KEYNOTE-177 bola relatívne dobrá, nebola zaznamenaná vyššia miera toxicity pri intervencii ako pri komparátore.
- Kvalita života pri liečbe PEM na základe výsledkov dotazníkov EQ-5D-5L v štúdií bola v prípade stavu pred progresiou vyššia, ako pri mixe komparátorov. V stave po progresii nebol preukázaný signifikantný rozdiel v hodnote utilít.
- Validita štúdie je znižovaná samotným dizajnovaním komparatívneho ramena, kde štúdia neposkytuje informácie o účinnosti voči jednotlivým komparátorom, ale voči ich mixu. Zároveň do mixu komparátorov boli zahrnuté aj chemoterapeutické režimy v monoterapii, ktoré nepovažujeme za komparátory a ich účinnosť by mala byť nižšia, ako účinnosť ostatných zložiek mixu. To môže podhodnocovať účinok komparátoru v štúdií. Takto dizajnovaná štúdia je zdrojom veľkej neistoty v stanovení prínosu liečby PEM. **Akceptujeme použitie terapeutického mixu a jeho zloženia ako komparátor s vyjadrením značnej neistoty.** Viac k problematike diskutované v časti 4.

#### **Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie:**

- **PEM pri požadovanej výške úhrady 2 877,62 eur za balenie splňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
  - V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol PEM ICUR voči mixu komparátorov vo výške 42,8-tisíc eur/QALY, a je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s mixom komparátorov je 60,6-tisíc eur/QALY).
  - V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.
  - **Podľa NIHO nastavenia dosahuje PEM ICUR voči mixu komparátorov vo výške 50,1-tisíc eur/QALY, pričom prahová hodnota je 60,6-tisíc eur/QALY.**

**Výsledok nákladovej efektívnosti je spojený s vysokou mierou neistotou a môže byť optimistický** najmä z dôvodu modelovania prínosu lieku voči podľa mixu komparátorov, ktorého účinnosť je veľmi pravdepodobne podhodnotená. Z tohto dôvodu odporúčame požadovať adekvátnu zľavu na kompenzovanie prítomnej neistoty.

#### **Dopad na rozpočet:**

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP a zároveň čistý dopad na rozpočet za liek Keytruda v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia o predmetnú indikáciu vo výške [REDACTED] mil. €.** Odhad sa týka požadovanej výšky úhrady. Neistota odhadu je stredne vysoká, spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie lieku Keytruda a odhade cieľovej populácie.

#### **Doplnenie indikačného obmedzenia:**

- Navrhujeme zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o celkový zdravotný stav pacientov. Klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Keytruda sú pre predmetnú indikáciu zo štúdie KEYNOTE-177 dostupné iba pre pacientov vo výkonnostnom stave na ECOG škále so skóre 0 – 1.

#### **Poznámka**

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v



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

### Časový prehľad priebehu hodnotenia

|  |   |
|--|---|
| Podanie žiadosti o kategorizáciu                                     | 31.07.2023  |
| Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie | 08.08.2023  |
| Zverejnenie projektového protokolu                                   | 04.10.2023  |
| Prerušenie konania č. 1  | 24.10.2023 - 03.11.2023 (23.10.2023 bola zverejnená výzva č. 1, 03.11.2022 DR odpovedal na výzvu) |
| Vydanie odporúčania  | 22.12.2023  |
| Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)                   | 126 dní   |

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť pembrolizumabu v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom 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 pembrolizumabu?

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá (pacienti vhodní na pembrolizumab)

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| Populácia (z angl. Population)     | <p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kolorektálny karcinóm</li> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: C18, C19, C20</li> <li>• MeSH<sup>2</sup>: Colorectal Neoplasms</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>3</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti s MSI-H (microsatellite instability-high) alebo dMMR (mismatch repair deficient) kolorektálnym karcinómom na liečbu prvej línie metastatického kolorektálneho karcinómu;</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti s metastatickým kolorektálnym karcinómom s MSI-H (microsatellite instability-high) alebo dMMR (mismatch repair deficient) v prvej línii liečby po dobu maximálne 24 mesiacov.</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).</li> </ul> |
| Intervencia (z angl. Intervention) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pembrolizumab (PEM)</b> je humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1) (IgG4/izotyp kapa so stabilizujúcou úpravou sekvencie v Fc regióne). PEM má po naviazaní sa na receptor PD-1 blokovať jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2, čím má zosilňovať T-bunkové odpovede, vrátane protinádorových odpovedí.</li> <li>• Odporúčaná dávka PEM je 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút. PEM sa má podávať do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity (a až do maximálnej dĺžky trvania liečby 24 mesiacov).</li> </ul> <p>MeSH: PEM</p>   |

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

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

<sup>3</sup> Európska lieková agentúra (z angl. European medicine agency)

|   |  |
|---|--|
| Komparátor (z angl. Control)                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemoterapeutický režim mFOLFOX6 (reprezentovaný liečivami oxaliplatina + leukovorin + 5-fluorouracil) + bevacizumab</li> <li>• Chemoterapeutický režim FOLFIRI (reprezentovaný liečivami leukovorin + 5-fluóruracil + irinotekan) + bevacizumab</li> <li>• Chemoterapeutický režim FOLFOXIRI (reprezentovaný liečivami 5-fluorouracil, leukovorin, oxaliplatina a irinotekan) + bevacizumab</li> <li>• Chemoterapeutický režim mFOLFOX6 (vid' vyššie) + cetuximab</li> <li>• Chemoterapeutický režim FOLFIRI (vid' vyššie) + cetuximab</li> </ul> <p>MeSH: oxaliplatin, leucovorin, 5-fluorouracil, folinic acid, fluorouracil, irinotecan, capecitabine, bevacizumab, cetuximab</p> |
| Ukazovatele (z angl. Outcomes)                            |  |
| Klinická účinnosť   | <p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b> (progresion-free survival; prežívanie bez progresie)</li> <li>• <b>HRQoL</b> merané cez EQ-5D-5L.</li> </ul> <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>   |
| Bezpečnosť  | <p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> <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 porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>   |
| Bezpečnosť  | <p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnanie zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>  |
| Ekonomické hodnotenie                                     | Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie   |
| Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty | Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia  |

## 2. Metóda

### 2.1. Výskumné podotázky

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

### 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

#### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA-ESMO a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií a ďalšie zdroje.

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>4</sup>, CADTH<sup>5</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- 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, CADTH).
- SPC a ďalšie zdroje.

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

- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, CADTH).
- SPC a ďalšie zdroje.

#### Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými 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?*

<sup>4</sup> National Institute for Health and Care Excellence

<sup>5</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

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

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

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

### 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 8.9.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 4.10.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri tri dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (AB), kontrolované druhým (MP) a tretím (LG).

### 2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe [niho.sk](https://niho.sk) dňa 4.10.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (16.10.2023) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti a hlavného odborníka Ministerstva zdravotníctva (MZ) pre gastroenterológiu. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník.

Patientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 4.10.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 6 organizácií (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, Nie rakovine, Slovenské združenie stomikov a Europacolon Slovensko). Do hodnotenia sa nezapojilo žiadne občianske združenie. V hodnotení sme použili vstupy anglickej patientskej organizácie Bowel Cancer UK pre hodnotenie anglického NICE. [31]

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

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

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch

a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrađeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

*Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

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

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

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

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

### 3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

| Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi |  |
|--|--|
| 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?  |
| B0001  | Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?  |
| B0002  | Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?  |
| A0020  | Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?  |
| A0001  | Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?  |
| A0007  | Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?   |
| A0021  | Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike?<br>Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku? |

#### 3.1. Základná charakteristika ochorenia

(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

##### Ochorenie [1]

Kolorektálny karcinóm (CRC), zhubný nádor hrubého čreva a konečníka, je jedno z najčastejších nádorových ochorení v ekonomicky rozvinutých krajinách. Celosvetovo bol v roku 2020 CRC tretím najčastejším diagnostikovým typom rakoviny a 1. v Európe, pričom v počte úmrtí patril karcinóm pľúc celosvetovo na 2 miesto [2]. CRC je častejší u mužov ako u žien. V Európe sa CRC vyvinie približne u jedného z 20 mužov a približne u jednej z 35 žien.

Nádory nachádzajúce sa do 15 cm od análneho otvoru sa klasifikujú ako rektálne nádory (približne jedna tretina CRC), zatiaľ čo tie vzdialenejšie sa nazývajú nádory hrubého čreva (kolon) a predstavujú 9 % všetkých typov rakoviny v Európe.

Histologicky väčšina CRC sú adenokarcinómy (hlienotvorné-mucinózne alebo tvaru pečatného prsteňa) vznikajúce zo žliazok sliznice hrubého čreva a konečníka. Ostatné zriedkavejšie typy CRC predstavujú skvamocelulárny, adenoskvamózny, nediferencovaný a medulárny karcinóm. Neuroendokrinné karcinómy sú karcinómy, ktoré sa vyvinú z neuroendokrinných buniek hrubého čreva a konečníka.

CRC začína malým nádorom v stene čreva, kde môže dochádzať k jeho zúženiu. Postupne metastazuje primárne lymfogénne – do lokálnych lymfatických uzlín, neskôr do vzdialenejších lymfatických uzlín a hematogénne najčastejšie do pečene a pľúc. Ochorenie v pokročilých štádiách sa môže šíriť po peritoneu a vzniká karcinomatóza peritonea. Karcinóm rekta má tendenciu prerastať do okolitých orgánov ako je vagína, maternica, močovody, močový mechúr i krížová kosť. U žien sa často stretávame s metastázami vo vaječníkoch. Metastatický proces a komplikácie s ním súvisiace môžu byť niekedy odhalené skôr ako samotný CRC.

Rakovina sa vyvíja vtedy, keď sú poškodené gény zodpovedné za rast a diferenciáciu buniek. Takéto poškodenia génov sú napríklad zmeny v sekvencii DNA génu (tzv. mutácia), zmeny v počte, poškodenie chromozómov (tzv.

chromozómová instabilita) a zmeny v dĺžke špecifických opakujúcich sa sekvencií DNA (tzv. mikrosatelitná instabilita). Molekulárne profilovanie je technika odhaľujúca celú skupinu génov, ktoré sú funkčné v bunke alebo tkanive. Táto technika sa využíva k určeniu profilu génov a génových poškodení nachádzajúcich sa v karcinómoch. Porovnanie týchto takzvaných molekulárnych profilov medzi karcinómami a ich spojením s klinickými informáciami, určuje pôvod karcinómu, jeho potenciál k metastázovaniu, jeho odpoveď na liečbu a pravdepodobnosť opätovného výskytu karcinómu (rekurencie). Pre karcinóm hrubého čreva bolo opísaných viacero mutácií, napr. RAS mutácie, BRAF mutácia, MLH1 mutácia, chromozómová instabilita a mikrosatelitná instabilita. Prítomnosť či neprítomnosť týchto molekulárnych profilov pomáha klasifikovať kolorektálne nádory a pomáha určiť optimálnu liečbu.

Pre hodnotenú indikáciu je kľúčový pojem mikrosatelitová nestabilita. Mikrosatelity sú repetitívne genomické sekvencie, ktoré sú náchylné k vzniku dlhších alebo kratších sekvencií (inzercii alebo delécii repetície). V prípade, že je v nádorovom tkanive prítomná nová alela (kratšia alebo dlhšia sekvencia mikrosatelitu), hovorí sa o tzv. mikrosatelitovej nestabilite. MSI je funkčným prejavom poškodenia niektorého z MMR proteínov (mismatch repair proteins), ktoré sú zodpovedné za opravy vplyvom mutácie v jeho géne. Podľa stability mikrosatelitných sekvencií sú nádory klasifikované na nádory s vysokou MSI (MSI-H), nízkou MSI (MSI-L) a mikrosatelitovo stabilné (MSS).

Mikrosatelitová nestabilita je podľa publikovaných dát prítomná u 15 % všetkých CRC a 4,5 % metastázujúcich CRC.

## Rizikové faktory ochorenia [1]

Hlavné rizikové faktory CRC sú:

- Vek - s pribúdajúcim vekom sa riziko kolorektálneho karcinómu zvyšuje. Väčšina pacientov s CRC má v čase stanovenia diagnózy viac ako 60 rokov a CRC sa vo veku do 40 rokov vyskytuje zriedkavo.
- Život v industrializovaných a rozvinutých regiónoch
- Strava: strava je najvýznamnejší rizikový faktor kolorektálneho karcinómu. Strava bohatá na červené mäso (hovädzie, jahňacie, či bravčové) a mäsové výrobky bohaté na tuky a/alebo s nízkym obsahom vláknin zvyšujú riziko vzniku kolorektálneho karcinómu.
- Vysoká spotreba alkoholu
- Obezita
- Sedavý životný štýl
- Diabetus mellitus typ 2 zvyšuje riziko vzniku nádoru v hrubom čreve.
- Fajčenie: fajčenie zvyšuje riziko vzniku veľkých kolorektálnych polypov
- Predchádzajúci výskyt polypov hrubého čreva a konečníka
- CRC v anamnéze
- Iný typ rakoviny v anamnéze: predošlé ochorenie inými nádormi ako lymfóm, karcinóm semenníka alebo karcinóm endometria umocňuje riziko vzniku kolorektálneho karcinómu.
- Zápalové ochorenie čreva ako Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída.
  - Sú to ochorenia, pri ktorých je hrubé črevo dlhodobo zapálené. Po mnohých rokoch tento stav môže spôsobiť dyspláziu, chorobné usporiadanie buniek vo vnútornej výstelke čreva. Dysplázia sa časom môže zmeniť na karcinóm. Toto riziko sa zvyšuje s trvaním zápalového ochorenia čreva a so závažnosťou a rozsahom zápalu. Kolorektálne karcinómy u pacientov s Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou sa podieľajú približne dvomi tretinami na všetkých sporadických karcinómoch hrubého čreva a konečníka.
- Rodinná anamnéza: približne 20 % všetkých karcinómov hrubého čreva a konečníka sa vyskytuje v rodinnom kontexte. Riziko vzniku kolorektálneho karcinómu sa zdvojnásobí, ak mal príbuzný prvého stupňa CRC. Môže to byť vplyvom zdedených génov alebo spoločnými faktormi životného prostredia. Známe dedičné syndrómy predisponujúce ku CRC sú:
  - Familiárna Adenomatózna Polypóza (FAP).
  - AFAP syndróm
  - Lynchov syndróm
  - Ostatné menej časté dedičné syndrómy zahŕňajú Turcotov syndróm, Peutz-Jeghersov syndróm a MYH-asociovanú polypózu.
- Jedinci, ktorí patria medzi Aškenázskych židov sú vystavení vyššiemu riziku vzniku kolorektálneho karcinómu z dôvodu určitých dedične podmienených genetických mutácií v tejto populácii.



V literatúre sa uvádzajú aj faktory, ktoré môžu mať ochranný vplyv proti vzniku kolorektálneho karcinómu:

- Strava bohatá na vlákno, ovocie, a celozrnná strava znižuje riziko rakoviny hrubého čreva a konečníka.
- Zvýšenie fyzickej aktivity môže pomôcť redukcii rizika kolorektálneho karcinómu.
- Dlhodobé užívanie protizápalových liekov ako aspirín pri prevencii rekurencie nezdedených kolorektálnych polypov a ľudí s Lynchovým syndrómom. Tiež sa odporúča pre podporu regresie kolorektálnych polypov u pacientov s FAP.
- Užívanie ženských hormónov u postmenopauzálnych žien.

### Závažnosť a symptómy [3,5,4]

Vo včasných štádiách je CRC často bez príznakov. Príznaky ochorenia sa prejavujú väčšinou až v pokročilom štádiu. Typicky sa vyskytuje brušný diskomfort, pocity plnosti a nedokonalého vyprázdnenia, plynatosť, zápcha, hnačka, vyčerpanosť, krv v stolici a ďalšie. Krv v stolici môže byť červená, alebo čierna, ak je krv natrávená. Tmavá krv sa v tomto kontexte nazýva meléna a je často prejavom krvácania z lézií (poškodení) ďaleko od análneho otvoru. Straty krvi môžu viesť k nedostatku železa a/alebo anémii (nízke hodnoty červených krviniek a hemoglobínu v krvnom obraze) a vedú k symptómom vyčerpania, dušnosti a bledej farbe kože.

Nezriedka dochádza k poklesu telesnej hmotnosti. V neskorších štádiách môžu byť prítomné aj iné symptómy v závislosti od oblasti, do ktorej ochorenie metastázovalo. Prítomnosť a množstvo symptómov má významný vplyv na kvalitu života pacientov.

Podľa ASCO (z angl. American Society of Clinical Oncology) 5-ročná relatívna miera prežitia pri lokalizovanom štádiu CRC je 91 %. Ak sa rakovina rozšírila do okolitých tkanív alebo orgánov a/alebo regionálnych lymfatických uzlín, 5-ročná relatívna miera prežitia je 73 %. Ak sa rakovina rozšírila do vzdialených častí tela, 5-ročná relatívna miera prežitia je 14%. U pacientov, ktorí majú len 1 alebo niekoľko metastáz v pľúcach alebo v pečeni môže ich chirurgické odstránenie eliminovať rakovinu, čo výrazne zlepšuje ich 5-ročnú relatívnu mieru prežitia.

Miera prežitia je závislá aj od typu CRC. V prípade karcinómu hrubého čreva je celková 5-ročná relatívna miera prežitia 63 %. Ak je karcinóm diagnostikovaný v lokalizovanom štádiu, miera prežitia je 91%. Ak sa rakovina rozšírila do okolitých tkanív alebo orgánov a/alebo regionálnych lymfatických uzlín, 5-ročná relatívna miera prežitia je 72 %. Ak sa rakovina hrubého čreva rozšírila do vzdialených častí tela, 5-ročná relatívna miera prežitia je 13%.

V prípade rakoviny konečníka je celková 5-ročná relatívna miera prežitia 68%. Ak je rakovina diagnostikovaná v lokalizovanom štádiu, miera prežitia je 90%. Ak sa rakovina rozšírila do okolitých tkanív alebo orgánov a/alebo regionálnych lymfatických uzlín, 5-ročná relatívna miera prežitia je 74 %. Ak sa rakovina rozšírila do vzdialených častí tela, 5-ročná relatívna miera prežitia je 17%.

Podľa údajov NOR bolo v roku 2012 s diagnózou C18 resp. C20 podľa MKCH-10 okolo 20% pacientov diagnostikovaných v štádiu 1, 26% v štádiu 2, 29% v štádiu 3 a 25% pacientov v štádiu 4.

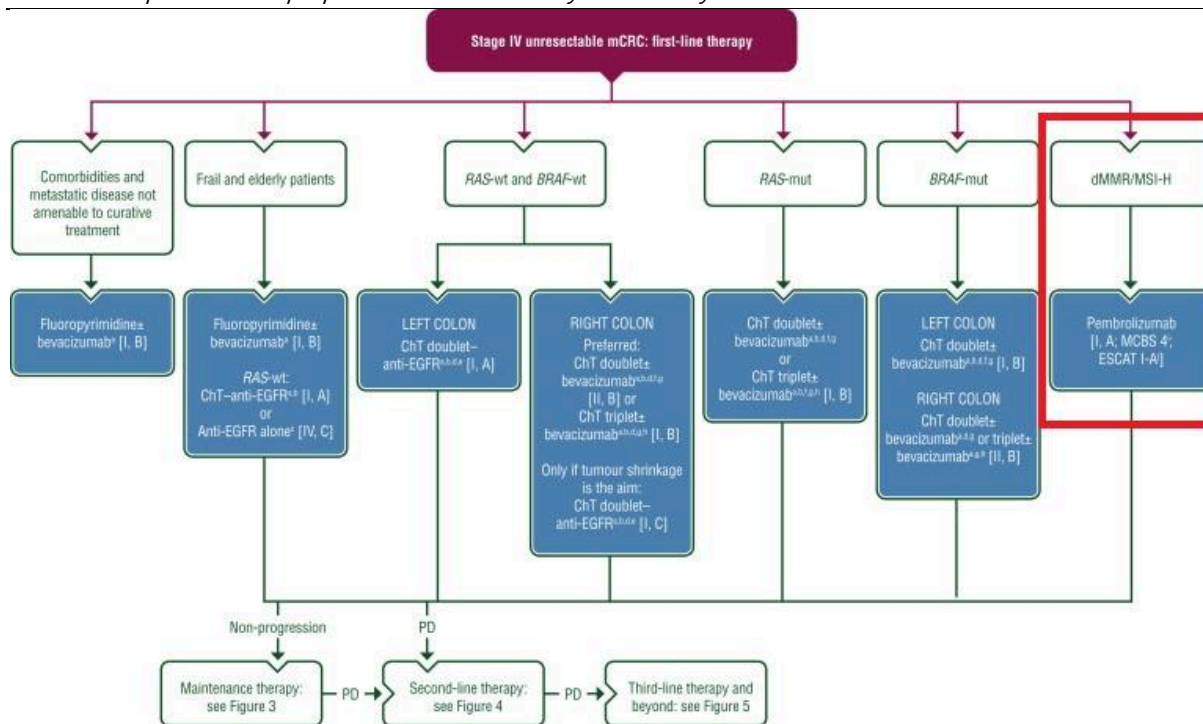
## 3.2. Odporúčané národné a medzinárodné postupy (A0024, A0025)

Vzhľadom na cieľovú populáciu tohto hodnotenia nižšie popisujeme odporúčania ESMO a NCCN pre liečbu pacientov s dMMR/MSI-H metastatickým kolorektálnym karcinómom.

**Európske odporúčania ESMO z r. 2023 pre pacientov s dMMR/MSI-H metastatickým kolorektálnym karcinómom:[5]**  
Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu (ESMO) publikovala odporúčania pre manažment liečby pacientov s metastázujúcim CRC (v štádiu IV). Odporúčané liečebné intervencie metastatického CRC v prvej línii liečby sú uvedené na obrázku prevzatom z publikácie (Obrázok 1). Pre pacientov s dMMR/MSI-H je odporúčaný PEM, a to na základe štúdie KEYNOTE-177 („U pacientov s dMMR/MSI-H mCRC, PEM demonštroval benefit oproti štandardným

chemoterapeutickým a cieľným režimom v prvej línii a je odporúčaný ako SOC [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4; ESCAT: I-A].“).

Obrázok 1 Odporúčané terapie podľa ESMO metastatický kolorektálny karcinóm štádia IV



Zdroj:[5]

### Americké odporúčania NCCN pre pacientov s dMMR/MSI-H metastatickým kolorektálnym karcinómom:

Odporúčané klinické postupy NCCN verzia 2.2023 [6] odporúčajú pre pacientov s pokročilým alebo metastatickým CRC s dMMR/MSI-H bez prechádzajúcej liečby „checkpoint inhibitor“ imunoterapiu (medzi ktoré patrí aj PEM).

### 3.3. Manažment liečby na Slovensku (A0024, A0025)

#### 3.3.1. Diagnostika ochorenia [1]

Symptómy spojené s CRC sa všeobecne vyskytujú v kontexte iných, nenádorových ochorení a preto nie sú špecifické pre rakovinu hrubého čreva a konečníka. Vo veľmi skoréj fáze, väčšina CRC nespôsobuje žiadne ťažkosti alebo symptómy. Práve preto býva CRC diagnostikovaný veľmi často až v neskorých štádiách.

CRC môže byť zistený tiež ako výsledok skriningového vyšetrenia. Poistovne na SR hradia za účelom zistenia kolorektálnych polypov a zachytenia rakoviny hrubého čreva a konečníka vo včasnom štádiu pre osoby staršie ako 50 rokov každé dva roky skriningové vyšetrenie pomocou testu okultného krvácania do stolice (TOKS) a v prípade pozitívneho výsledku testu následne screeningovú kolonoskopiu.

Stanovenie diagnózy kolorektálneho karcinómu je založené na nižšie uvedených vyšetreniach:

**Klinické vyšetrenie** pozostáva z vyšetrenia brucha a konečníka. Prehmataním brucha lekár zisťuje, či nádor spôsobil zväčšenie pečene a či sa vyskytuje hromadenie tekutiny v dutine brušnej, čo sa nazýva ascites. Pri vyšetrení konečníka lekár použije prst ruky odetej v rukavici za účelom vyšetrenia vnútornej časti análneho otvoru a konečníka, aby zistil abnormálne zhrubnutie alebo stopy krvi.

**Endoskopické vyšetrenie** Počas endoskopického vyšetrenia hrubého čreva sa cez análny otvor zavádza tenký osvetlený tubus s kamerou do hrubého čreva. Tento postup umožňuje lekárovi pozorovať črevo zvnútra, aby odhalil

abnormálne oblasti alebo výrastky na vnútornej strane hrubého čreva. Zasunutie tenkých nástrojov cez endoskop umožňuje lekárovi vykonať biopsiu z abnormálnej oblasti alebo, ak sa v čreve nachádza polyp aj jeho kompletne odstránenie. Odobraté tkanivo je podrobené histopatologickému vyšetreniu.

**Rádiologické vyšetrenie** - CT kolonografia - CT vnútornej steny hrubého čreva. Táto metóda môže byť užitočná v prípade, ak je komplikované vykonať kolonoskopiu, napríklad u nádorov, ktoré upchávajú hrubé črevo a konečník. Taktiež môže pomôcť zistiť presné umiestnenie nádoru pred operáciou.

Rádiologické vyšetrenia môžu okrem diagnostiky tiež pomôcť určiť rozsah nádoru a prítomnosť metastáz. V praxi sú využívané najmä:

- Počítačová tomografia (CT) hrudníka a brucha sa štandardne vykonáva predoperačne za účelom zistenia metastázovania nádoru.
- Peroperačná ultrasonografia pečene môže pomôcť v rozlíšení prítomnosti pečenej metastázy a rozhodnutí, či je možná ich resekcia (chirurgické odstránenie).
- Magnetická rezonancia (MRI, tiež NMR) je vhodná pre presnú vizualizáciu rozsahu šírenia nádoru a zistenie alebo potvrdenie prítomnosti metastáz.
- MRI konečníka je štandardné vyšetrenie pri karcinóme konečníka s cieľom určenia štádia ochorenia.
- Endoskopická ultrasonografia sa môže použiť ako alternatíva k MRI vo včasnom štádiu karcinómu konečníka na posúdenie rozsahu nádoru.
- Pozitrónová emisná tomografia (PET) sa nevykonáva ako štandardné vyšetrenie, ale môže pomôcť zobrazeniu metastáz. PET môže pomôcť rozhodnúť, či je vzdialené ložisko malígne (zhubné), zvlášť pokiaľ sa kombinuje s počítačovou tomografiou (CT). PET pomáha aj presne zobrazit pečenej metastázy vhodné pre chirurgické odstránenie. PET môže byť vhodná k zobrazeniu zvyškových alebo opätovne sa vyskytujúcich nádorov po rádioterapii a/alebo operácii.

**Laboratórne vyšetrenia** - vyšetrenia krvi pozostávajú z vyšetrenia krvného obrazu, pečenej testov a testov obličkových funkcií s cieľom detekcie nádorových markerov. Spolu s výsledkami rutinných vyšetrení môžu nádorové markery pomôcť zavčas diagnostikovať rekurenciu karcinómu po počiatočnej liečbe, alebo sledovať vývoj karcinómu počas alebo po ukončení liečby. Špecifický nádorový marker pre CRC s výnimkou karcinoembrionálneho antigénu (CEA, viď nižšie), ktorý môže byť užitočný vo vybraných situáciách, nie je doposiaľ dostupný.

- Karcinoembryonálny antigén (CEA) - bunky kolorektálneho karcinómu môžu produkovať CEA, ktoré je možné zistiť vyšetrením krvi. Nie všetky karcinómy hrubého čreva a konečníka produkujú CEA, a hodnoty CEA môžu byť zároveň tiež zvýšené pri iných karcinómoch, benígnych nádoroch žlčových ciest, zápalových ochoreniach hrubého čreva a iných ďalších ochoreniach. Preto sa využívajú na diagnostiku kolorektálneho karcinómu len v korelácii s klinickým obrazom a výsledkami zobrazovacích metód. Ich využitie je najmä v sledovaní účinku terapie

**Histopatologické vyšetrenie** - laboratórne vyšetrenie nádorového tkaniva na bioptickej vzorke alebo polype získanom pri endoskopii. Histopatologické informácie potvrdia diagnózu kolorektálneho karcinómu a odhalia špecifické charakteristiky nádoru. Histopatologicky sa vyšetří nielen nádor samotný, ale aj lymfatické uzliny, ktoré sa bežne odstraňujú a tiež nádorom napadnuté orgány, ak boli pri operácii chirurgicky odstránené. Taktiež môže byť potrebné histopatologicky vyšetriť metastázy. Histopatológia je súčasťou diagnostického procesu nazývaného staging. Určenie štádia ochorenia znamená, že lekár definuje rozsah, do akého CRC napadol orgány alebo spôsobil metastázy. Identifikácia štádia ochorenia je potrebné z dôvodu indikácie optimálnej liečby.

Údaje získane histopatologickým vyšetrením:

- Histologický typ lézie - informuje o type buniek tvoriacich léziu. Väčšina kolorektálnych karcinómov sú adenokarcinómy (hlienotvorné-mucinózne alebo tvaru pečatného prsteňa). Ostatné zriedkavejšie typy kolorektálnych karcinómov sú skvamocelulárny, adenoskvamózny, nediferencovaný a medulárny karcinóm. Neuroendokrinné karcinómy sú karcinómy, ktoré sa vyvinú z neuroendokrinných buniek hrubého čreva a konečníka. Tieto karcinómy sa správajú odlišne, čo vyžaduje iné spôsoby liečby.
- Stupeň zhubnosti (malignity) je podmienený tým, ako rozdielne sú nádorové bunky oproti normálnym bunkám nachádzajúcim sa za normálnych okolností v stene čreva. Abnormálne znaky určujú rýchlosť, akou sa bunky delia a stupňom schopnosti prerastania. U rakoviny hrubého čreva a konečníka

(kolorektálneho karcinómu) sa rozlišujú štyri stupne. Pre stupeň 1 sú nádorové bunky veľmi podobné normálnemu tkanivu hrubého čreva a konečníka, kým pre stupeň 4, vyzerať nádorové bunky veľmi abnormálne. Stupeň 2 a 3 sú prechodné stupne. Stupne kolorektálneho karcinómu sa rozdeľujú s nízkym stupňom zhubnosti (stupeň 1-2) a vysokým stupňom zhubnosti (stupeň 3-4). Karcinómy s bunkami pečatného prsteňa, malobunkové karcinómy a nediferencované karcinómy sú zaradené do skupiny s vysokým stupňom zhubnosti.

- Stupeň invázie u malígnych kolorektálnych polypov – „miera prerastania (invázie)” zodpovedajúca tomu, do akej hĺbky karcinóm prerastá do štruktúry polypu. U stopkatých polypov (polypy sú prirastené k stene čreva tenkou dlhou stopkou) boli definované štyri úrovne prerastania. U sesilných polypov (polypy bez stopky) boli definované tri úrovne invázie. Ostatné histologické nálezy predpovedajúce agresívny výsledok predstavujú prítomnosť rakovinových buniek v okrajoch odrezaného polypu, prerastanie nádorových buniek do ciev alebo lymfatických ciev a tzv. lézie s vysokým stupňom malignity.

Tabuľka 2 Kritériá zaradenia do štádií NSCLC na základe TNM klasifikácie

| Štádium      | TNM                                   | Definícia   | Kategória                          | Podiel pacientov diagnostikovaných v tomto štádiu podľa údajov NOR |
|--------------|---------------------------------------|---|------------------------------------|--|
| Štádium 0    | TiSN0M0                               | Karcinóm in situ: zhubný nádor ohraničený na sliznicu - mukózu, a nezasahuje do submukózy   | Lokalizovaný kolorektálny karcinóm | N/A  |
| Štádium I    | T1-2N0M0                              | Nádor prerastá do submukózy a/alebo tunica muscularis externa   |                                    | 20%  |
| Štádium IIA  | T3N0M0                                | Nádor prerastá do subserózy, alebo susedných tkanív vo vnútri peritonea   |                                    | 26%  |
| Štádium IIB  | T4aN0M0                               | Nádor prerastá do viscerálneho peritonea  |                                    |  |
| Štádium IIC  | T4bN0M                                | Nádor prerastá cez viscerálne peritoneum a/alebo priamo prerastá do orgánov alebo štruktúr v intraperitoneálnom priestore   |                                    |  |
| Štádium IIIa | T1-2N1-2aM0                           | Nádor vytvoril metastázu v regionálnych lymfatických uzlinách.<br><br>Nádor prerastá do subserózy alebo muscularis propria rozšíril sa do 1-3 regionálnych lymfatických uzlín |                                    | 29%  |
| Štádium IIIb | T3-T4aN1M0<br>T2-T3N2aM0<br>T1-2N2bM0 | Nádor prerastá do subserózy, viscerálneho peritonea alebo susedných orgánov a rozšíril sa do 1-3 regionálnych lymfatických uzlín  |                                    |  |
| Štádium IIIc | T4aN2aM0<br>T3-4aN2bM0<br>T4bN1-2M0   | Nádor sa šíri, nezávisle od stupňa lokálnej invázie do 4 a viac lymfatických uzlín  |                                    |  |
| Štádium IVa  | TnNnM1a                               | Nádor sa šíri do vzdialených orgánov, nezávisle od stupňa   | Pokročilý kolorektálny karcinóm    | 25%  |

|   |        |  |  |  |
|---|--------|--|--|--|
|   |        | lokálnej invázie a/alebo šírenia do lymfatických uzlín   |  |  |
| Štádium IVb   | TnNm1b | Nádor sa šíri do vzdialených orgánov, nezávisle od stupňa lokálnej invázie a/alebo šírenia do lymfatických uzlín |  |  |
| <p>Vysvetlivky:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>T = tumor (Tis = karcinom in situ, T1 = submukóza, T2 = muscularis propria, T3 = subseróza, perikolické či perirektálne tkanivá, T4a = viscerálne peritoneum, T4b = iné orgány alebo štruktúry)</li> <li>N = postihnutie regionálnych lymfatických uzlín (N0 = bez postihnutia LU, N1a = 1 regionálna uzlina, N1b = 2–3 regionálne uzliny, N1c = satelity bez regionálnych uzlín, N2a = 4–6 regionálnych LU, N2b = 7 a viac regionálnych LU, Nx = nezistené množstvo postihnutých uzlín – vyšetrenie menej než 12 LU z resektátu čreva)</li> </ul> <p>M = vzdialené metastázy (M0 = bez vzdialených metastáz, M1a = 1 orgán, M1b = viac než 1 orgán, peritoneum)</p> |        |  |  |  |

Zdroj:[7]

### 3.3.2. Liečba pacienta [9,1,8]

V metastatickom štádiu (IV) ochorenia, ktoré je predmetom tohto hodnotenia nedochádza ku kuratívnej účinku pomocou endoskopických a chirurgických modalít, ktoré sú účinné v skorších štádiách. V neskorých štádiách je chirurgický alebo endoskopický zákrok realizovaný skôr s paliatívnym zámerom, napríklad ku spriechodneniu črevných lumien a zlepšenie kvality života.

V súčasnosti podľa prieskumu publikovaného autormi Ondrušová et al 2023 sú pacienti s MSI-H/dMMR CRCCom na Slovensku liečení jedným zo štandardných chemoterapeutických režimov v kombinácii s cieľovou liečbou (mFOLFOX6 + bevacizumab, FOLFIRI + bevacizumab, mFOLFOX6 + cetuximab). V menšej miere sú podľa publikácie používané ďalšie režimy s cieľovou liečbou (XELOX + bevacizumab, mFOLFOX6 + panitumumab, FOLFOXIRI + bevacizumab, FOLFIRI + cetuximab) alebo samotné chemoterapeutické režimy (mFOLFOX6, FOLFIRI, XELOX, FOLFOXIRI). Podiel zastúpení týchto liečob je uvedený v časti 3.9 nižšie.

### 3.3.3. Cesta pacienta

Časť pacientov s CRC je zachytených v rámci skrínového vyšetrenia za účelom zistenia kolorektálnych polypov a zachytenia rakoviny hrubého čreva a konečníka vo včasnom štádiu pomocou testu okultného krvácania do stolice (TOKS). Časť pacientov je indikovaná na vyšetrenie k spádovému gastroenterológovi na základe odporúčania lekárom 1. kontaktu pri podozrení na diagnózu.

## 3.4. Opis intervencie (B0001)

PEM (PEM) je humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1) (IgG4/izotyp kapa so stabilizujúcou úpravou sekvencie v Fc regióne). Receptor PD-1 je negatívnym regulátorom aktivity T-buniek imunitného systému. Ligandy PD-L1 a PD-L2 sú exprimované antigén prezentujúcimi bunkami a môžu byť exprimované nádorovými bunkami alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru. PEM má po naviazaní sa na receptor PD-1 blokať jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2, čím má zosilňovať T-bunkové odpovede, vrátane protinádorových odpovedí. Odporúčaná dávka PEM je 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút.

DR predpoklad: pre PEM v monoterapii dávku 200 mg raz za tri týždne [9], maximálne 24 mesiacov.

## 3.5. Indikácia podľa SPC (A0020) [10]

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

Predmetom tohto hodnotenia je použitie lieku Keytruda v indikácii metastatického kolorektálneho karcinómu. Celé znenie indikácie v SPC je uvedené nižšie:

Plné znenie schválených indikácií je dostupné z [10], nižšie uvádzame skrátený sumár, ak nie je uvedené inak, liečba je indikovaná pre dospelých pacientov:

- Melanóm u dospelých a dospievajúcich vo veku  $\geq 12$  rokov
  - pokročilý, neresekovateľný alebo metastatický melanóm
  - v štádiách IIB, IIC alebo III po úplnej resekcii
- Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC z angl. non-small cell lung carcinoma)
  - v 1. línii metastatického NSCLC s expresiou PD-L1 s TPS  $\geq 50$  %, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK
  - v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu v 1. línii metastatického neskvamózneho NSCLC, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK
  - v kombinácii s karboplatinou a buď paklitaxelom alebo nab-paklitaxelom v 1. línii metastatického skvamózneho NSCLC
  - lokálne pokročilý alebo metastatický NSCLC s expresiou PD-L1, s TPS  $\geq 1$  %, po minimálne jednom predchádzajúcom chemoterapeutickom režime
- Klasický Hodgkinov lymfóm (cHL z angl. classic Hodgkin lymphoma) u dospelých a detí vo veku  $\geq 3$  rokov
  - relabujúci alebo refraktérny cHL po zlyhaní autológnej transplantácie kmeňových buniek (ASCT) alebo po minimálne dvoch predchádzajúcich terapiách v prípade, že ASCT nie je liečebnou možnosťou
- Uretoliálny karcinóm
  - lokálne pokročilý alebo metastatický po liečbe chemoterapiou obsahujúcou platínu
  - lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm s expresiou PD-L1 s hodnotou CPS  $\geq 10$ , ak liečba chemoterapiou obsahujúca cisplatinu nie je vhodná
- Skvamocelulárny karcinóm hlavy a CRCu
  - v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu a 5-fluóruracil v 1. línii metastatického alebo neresekovateľného rekurentného HNSCC s pozitivitou PD-L1 s hodnotou CPS  $\geq 1$
  - rekurentný alebo metastatický HNSCC s pozitivitou PD-L1 s hodnotou TPS  $\geq 50$  % 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 (MSI-H z angl. microsatellite instability-high) alebo deficitom opravy chybné spárovaných báz (dMMR z angl. mismatch repair deficient) – kolorektálny karcinóm (CRC z angl. colorectal cancer) a iné karcinómy
  - v monoterapii v prvej línii metastatického CRC
  - neresekovateľný alebo metastatický CRC po predchádzajúcej kombinovanej liečbe na báze fluóropyrimidínu
  - 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 fluóropyrimidínu 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 (TNBC z angl. triple-negative breast cancer)
  - v kombinácii s chemoterapiou a následne s pokračovaním v monoterapii po chirurgickom zákroku lokálne pokročilého TNBC alebo TNBC v skorom štádiu s vysokým rizikom rekurencie



- v kombinácii s chemoterapiou na lokálne rekurentný neresekovateľný alebo metastatický TNBC s expresiou PD-L1 s CPS  $\geq 10$ , 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  $\geq 1$ .

### 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) [11]

PEM parent. 25 mg/ml je na Slovensku hrađený 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.
- v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu a 5-fluóruracil v prvej línii metastatického alebo neresekovateľného rekurentného skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku

Úhrade v oboch indikáciách predchádza schválenie zo strany poisťovne.

Podľa ZKL predstavuje úhrada zdravotnej poisťovne 2 877,62 € za balenie lieku Keytruda con inf 1x4 ml/100 mg (ŠÚKL kód 0975C) [12]. V rámci horeuvedených indikácií je dohodnutá neverejná výška úhrady vo výške ■■■ eur.

V súčasnosti sú v procese kategorizácie indikácie:

- 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
- V kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu indikovaná ako liečba prvej línie metastatického neskvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách.

### 3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

- NICE v 06/2023 vydal pozitívne odporúčanie na štandardné hradenie Keytrudy v predmetnej indikácií, t.j. v prvej línii metastatického kolorektálneho karcinómu u dospelých pacientov s MSI-H (microsatellite instability-high) alebo dMMR (mismatch repair deficient). [13]
- Keytruda je v predmetnej indikácií (monoterapie v prvej línii k liečbe metastazujúciho kolorektálneho karcinómu s vysoko mikrosatelitovou nestabilitou (microsatellite instability-high, MSI-H) alebo s deficitom systému opravy chybného párování bází (mismatch repair deficient, dMMR) u dospelých) kategorizovaná v Českej republike. [14]

### 3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Podľa ZKL predstavuje úhrada zdravotnej poisťovne 2 877,62 € za balenie lieku Keytruda con inf 1x4 ml/100 mg (ŠÚKL kód 0975C) [15]. Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať ako monoterapia v prvej línii metastatického kolorektálneho karcinómu u dospelých pacientov s MSI-H (microsatellite instability-high) alebo dMMR (mismatch repair deficient), maximálne

po dobu 24 mesiacov.“ Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).

Žiadaná indikácia je v súlade s registráciou EMA.

### 3.9. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantné komparátory považujeme režimy, ktoré sú aktuálne používané na Slovensku v terapii metastatického CRC s MSI-H (microsatellite instability-high) alebo dMMR (mismatch repair deficient) v najväčšej miere (nad 17 %), ako je uvedené v tabuľke nižšie. Za relevantné považujeme chemoterapeutické režimy mFOLFOX6, FOLFIRI, XELOX, FOLFOXIRI s bevacizumabom a chemoterapeutické režimy mFOLFOX6 a FOLFIRI s cetuximabom. Chemoterapeutické režimy samostatne, ktoré sú používané v klinickej praxi podľa odborníkov u 15,40% pacientov nepovažujeme za štandard klinickej praxe. Podľa štúdií pacienti s chemoterapiou kombinovanou s bevacizumabom alebo cetuximabom zaznamenali lepšie výsledky v celkovom prežívaní, kvalite života, ako aj miere odpovede na liečbu [16,17].

Zastúpenie jednotlivých liečiv vychádza Delphi panelu realizovaného spoločnosťou Pharm-In [8].

Tabuľka 3 Zastúpenie intervencií v štádiu IV kolorektálneho karcinómu

| Liečba                                      | Percentuálne zastúpenie | Relevantný komparátor |
|---|-------------------------|-----------------------|
| mFOLFOX6 + bevacizumab                      | 32,52 % (SoC KN-177)    | Áno                   |
| FOLFIRI + bevacizumab                       | 15,30 % (SoC KN-177)    | Áno                   |
| XELOX + bevacizumab                         | 8,33 %                  | Áno                   |
| FOLFOXIRI + bevacizumab                     | 3,82 %                  | Áno                   |
| Chemoterapeutické režimy+bevacizumab        | 59,97%                  | Áno                   |
| mFOLFOX6 + cetuximab                        | 12,66 % (SoC KN-177)    | Áno                   |
| FOLFIRI + cetuximab                         | 4,43 % (SoC KN-177)     | Áno                   |
| Chemoterapeutické režimy + cetuximab        | 17,09%                  | Áno                   |
| mFOLFOX6 + panitumumab                      | 7,54 %                  | Nie                   |
| Chemoterapeutické režimy + panitumab        | 7,54 %                  | Nie                   |
| mFOLFOX6 (oxaliplatina + leukovorín + 5-FU) | 5,94 % (SoC KN-177)     | Nie                   |
| FOLFIRI (irinotekan + leukovorín + 5-FU)    | 3,80 % (SoC KN-177)     | Nie                   |
| XELOX (oxaliplatina + kapecitabín)          | 3,30 %                  | Nie                   |
| FOLFOXIRI                                   | 2,36 %                  | Nie                   |
| Chemoterapeutické režimy samostatne         | 15,40%                  | Nie                   |

Zdroj:[8]

Za splnenie legislatívnych požiadaviek (§1 ods. 1 písm. c) a j) a ods. 2 Vyhlášky č. 422/2011 Z.z.. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku) považujeme zahrnutie intervencií alebo kombinácií, ktoré sú štandardne používané v podmienkach bežnej terapeutической praxe.

#### Chemoterapeutické režimy (mFOLFOX6, FOLFIRI, XELOX alebo FOLFOXIRI)+ bevacizumab

Podľa Delphi panelu realizovaného v rámci publikácie Ondrušová et. al. [8] mal chemoterapeutický režim (mFOLFOX6, FOLFIRI, XELOX alebo FOLFOXIRI) s bevacizumabom zastúpenie približne 60%. Išlo o najviac zastúpenú liečbu v prieskume.

#### Chemoterapeutický režim mFOLFOX6 (oxaliplatina + leukovorin + 5-fluorouracil)

- Oxaliplatina [18]



Odporúčaná dávka oxaliplatiny v liečbe metastatického kolorektálneho karcinómu je 85 mg/m<sup>2</sup> podávaná intravenózne, opakovane každé dva týždne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Oxaliplatina sa má vždy podávať pred fluórpyrimidínmi – ako je 5-fluóruracil (5-FU).

- **Leukovorin [19]**

Liek je roztok s obsahom kalciumfolinátu, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných detoxikanciá (lieky na zníženie toxicity protinádorovej liečby). Používa sa ako tzv. „ochranná liečba kalciumfolinátom“, teda na zníženie vedľajších účinkov protinádorových liekov alebo pri predávkovaní u dospelých a detí. Pôsobí proti liekom, ktoré účinkujú proti kyseline listovej (ako je metotrexát, trimetrexát, trimetoprim, pyrimetamín).

Podľa SPC sa používajú sa rôzne dávkovacie schémy a rôzne dávky, bez toho aby sa preukázalo, že niektorá dávka alebo schéma sú optimálne.

Ako príklad sa uvádzajú nasledovné dávkovacie schémy používané pri liečbe dospelých a starších pacientov s pokročilým alebo metastatickým kolorektálnym karcinómom. Nie sú k dispozícii údaje o použití kalciumfolinátu v kombinácii s 5-fluóruracilom u detí.

- Dvojmesačná dávkovacia schéma: 200 mg/m<sup>2</sup> kalciumfolinátu podávaného intravenóznou infúziou v priebehu dvoch hodín a následne podanie 400 mg/m<sup>2</sup> 5-fluóruracilu vo forme intravenózneho bolusu a 22 hodinová infúzia 5-fluóruracilu (600 mg/m<sup>2</sup>) v priebehu dvoch po sebe nasledujúcich dňoch, každé 2 týždne v deň 1 a 2.
- Týždenná dávkovacia schéma: 20 mg/m<sup>2</sup> kalciumfolinátu podávaného intravenóznou bolusovou injekciou alebo 200 až 500 mg/m<sup>2</sup> kalciumfolinátu podávaného intravenóznou infúziou v priebehu 2 hodín plus 500 mg/m<sup>2</sup> 5-fluóruracilu podaného intravenóznou bolusovou injekciou v strede alebo na konci infúzie kalciumfolinátu.
- Mesačná dávkovacia schéma: 20 mg/m<sup>2</sup> kalciumfolinátu podávaného intravenóznou bolusovou injekciou alebo 200 až 500 mg/m<sup>2</sup> kalciumfolinátu podávaného intravenóznou infúziou v priebehu 2 hodín a okamžite nasleduje 425 mg/m<sup>2</sup> alebo 370 mg/m<sup>2</sup> 5-fluóruracilu podaného intravenóznou bolusovou injekciou v priebehu piatich po sebe nasledujúcich dňoch.

Pre použitie kalciumfolinátu v kombinácii s 5-fluóruracilom môže byť potrebné prispôsobiť dávku 5-fluóruracilu a interval bez terapie v závislosti od stavu pacienta, klinickej odpovede a toxicity limitujúcej dávku tak, ako je to uvedené v písomnej informácii pre používateľa pre 5-fluóruracil. Zníženie dávky kalciumfolinátu nie je nutné.

Určenie počtu opakovaní terapeutických cyklov je podľa SPC ponechané na úvahe klinického lekára

- **5-fluorouracil [20]**

Fluoruracil patrí medzi cytostatiká. Podľa SPC bežné dávky 5-fluóruracilu sa pohybujú od 200 do 600 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela. Veľkosť dávky takisto závisí od spôsobu jej podania ako intravenózna bolusová dávka alebo ako intravenózna infúzia.

Rozpis dávkovania sa takisto líši podľa chemoterapeutického režimu, a dávka 5-fluóruracilu sa môže opakovať týždenne, dvakrát mesačne alebo mesačne.

Počet liečebných cyklov sa líši podľa liečebných režimov a takisto závisí na klinických rozhodnutiach vychádzajúcich z úspechu liečby a tolerancie.

### **Chemoterapeutický režim FOLFIRI (leukovorin + 5-fluóruracil + irinotekan)**

*Dávkovanie leukovorinu + 5-fluóruracilu je opísané v režime mFOLFOX6 uvedenom vyššie*

- **Irinotekan (trihydrát irinotekánium-chlorid) [21]**

Irinotekan patrí medzi cytostatiká. Odporúčaná dávka trihydrát irinotekánium-chloridu je 180 mg/m<sup>2</sup> podávaná raz za 2 týždne ako intravenózna infúzia počas 30 až 90 minút, s následnou infúziou kyseliny folínovej a 5-fluóruracilu. Liečba irinotecanom má pokračovať, až kým nedôjde k objektívnej progresii choroby alebo neakceptovateľnej toxicite.

### **Chemoterapeutický režim XELOX (kapecitabin + oxaliplatina)**

*Dávkovanie oxaliplatiny je opísané v režime mFOLFOX6 uvedenom vyššie*

- **Kapecitabin [22]**

Liek patrí medzi cytostatiká, ktoré zastavujú rast nádorových buniek. Liek obsahuje kapecitabín, ktorý sám osebe nie je cytostatikum. Až po jeho vstrebaní sa mení v organizme na aktívny protinádorový liek (viac v nádorovom ako v normálnom tkanive).

V kombinovanej liečbe odporúčaná úvodná dávka kapecitabínu 800-1 000 mg/m<sup>2</sup>, ak sa podáva dvakrát denne počas 14 dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby alebo na dávku 625 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne, ak sa podáva kontinuálne. Zaradenie bevacizumabu v kombinovanom režime nemá účinok na úvodnú dávku kapecitabínu.

U pacientov, ktorí dostávajú liečbu kombináciou kapecitabínu a oxaliplatiny sa podľa Súhrnu charakteristických vlastností oxaliplatiny odporúča premedikácia antiemetikami.

Ak dôjde k progresii ochorenia alebo k toxickým prejavom, ktoré pacient netoleruje, liečba sa má ukončiť.

### **Chemoterapeutický režim FOLFOXIRI (5- fluorouracil, leukovorin, oxaliplatina a irinotekan)**

*Dávkovanie 5- fluorouracil, leukovorin, oxaliplatina a irinotekan je rovnaké ako v režime mFOLFOX6, resp. FOLFIRI uvedenom vyššie*

- **Bevacizumab (BEVA) [23]**

BEVA je humanizovaná monoklonálna IgG1 protilátka proti vaskulárnemu endoteliálnemu rastovému faktoru VEGF (vascular endothelial growth factor) (rhu Mab VEGF) pripravená rekombinantnou technológiou na bunkách ovária čínskych škrečkov.

Odporúčaná dávka BEVA podľa SPC podávaného vo forme intravenózneho infúzie je 5 mg/kg telesnej hmotnosti alebo 10 mg/kg telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva raz za 2 týždne alebo 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti alebo 15 mg/kg telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva raz za 3 týždne.

Podľa SPC sa odporúča, aby liečba pokračovala až do progresie základného ochorenia alebo do prejavov neakceptovateľnej toxicity.

V zmysle indikačného obmedzenia môže byť bevacizumab podávaný iba pacientom s ECOG 0-1.

### **Chemoterapeutické režimy (mFOLFOX6 alebo FOLFIRI) + cetuximab**

V rámci Delphi panelu z publikácie Ondrušová et. al. [ ] mal chemoterapeutický režim (mFOLFOX6 alebo FOLFIRI) s cetuximabom zastúpenie približne 17%. Išlo o druhú najviac zastúpenú liečbu v prieskume.

### **Chemoterapeutické režimy mFOLFOX6 a FOLFIRI**

*Dávkovanie mFOLFOX6 a FOLFIRI v režime s cetuximabom je rovnaké ako v režime kombinovanej terapie s bevacizumabom uvedenom vyššie*

- **Cetuximab (CETU) [[24]]**

CETU je chimérická monoklonálna IgG1 protilátka, ktorá je špecifická proti receptoru epidermálneho rastového faktora (EGFR). Signalizujúce procesy EGFR sa podieľajú na kontrole prežitia buniek, postupe bunkového cyklu, angiogenéze, migrácii buniek a bunecnej invázii/metastáze. CETU vďaka vyššej afinite voči receptoru blokuje naviazanie endogénnych ligandov EGFR, čo vedie k inhibícii funkcie receptora. Ďalej vyvoláva internalizáciu EGFR, čo môže viesť k regulácii EGFR smerom nadol (down-regulácii). CETU taktiež nasmeruje cytotoxické efektorové

bunky imunitného systému na nádorové bunky exprimujúce EGFR (protilátková bunkami sprostredkovaná cytotoxicita).

CETU sa podáva pri všetkých indikáciách raz týždenne vo forme intravenózneho infúzie s premedikáciou antihistaminík a kortikosteroidov najmenej 1 hodinu pred podaním. Začiatková dávka je 400 mg CETU na m<sup>2</sup> plochy povrchu tela. Všetky následné týždenné dávky sú 250 mg CETU na m<sup>2</sup> každý týždeň.

DR predpokladá pre CETU podávanie v súlade s SPC vo frekvencii raz týždenne [9].

Liečba je v zmysle indikačného obmedzenia hradená výlučne pacientom s metastatickým kolorektálnym karcinómom s divokým (nezmutovaným) typom génu RAS (exóny 2, 3 a 4 génov KRAS a NRAS) s expresiou epidermálneho receptora rastového faktoru (EGFR)

1. v kombinácii s chemoterapiou na báze irinotekanu
2. pri prvolíniovej liečbe v kombinácii s FOLFOX
3. ako samostatne podávaný liek u pacientov, u ktorých zlyhala liečba na základe oxaliplatinu a irinotekanu a ktorí trpia neznášanlivosťou na irinotekan

### **3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory**

Vzhľadom na relatívne nízky podiel a otáznu relevanciu pre najlepšiu prax, nepovažujeme chemoterapeutické režimy samostatne za relevantný komparátor.

### **3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002)**

DR predpokladá prínos PEM v monoterapii oproti placebo na základe výsledkov klinickej štúdie KEYNOTE-177 (NCT02563002). DR očakáva zlepšenie v prežívaní bez progresie (PFS) ako aj v celkovom prežívaní (OS) a kvalite života (QA).

## 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

| 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. Záver o účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť pembrolizumabu v hodnotenej indikácii bola sledovaná v štúdiu KEYNOTE-177 voči mixu komparátorov. DR predložil NMA obsahujúcou porovnanie s každým z komparátorov s analýzou časovo závislých HR a aj očistenie o cross-over. Považujeme prínos v OS a PFS za preukázaný s vyjadrením neistoty plynúcej z akceptácie terapeutického mixu a z jeho zloženia.

Pri najnovšom data cut-off z 44,6-mesačného sledovania bol dosiahnutý numericky lepší, ale štatisticky nesignifikantný výsledok PEM v OS voči mixu komparátorov OS HR=0,74 (0,53 – 1,03). Medián OS nebol dosiahnutý. Po 3 rokoch preživalo 61,4 % pacientov v ramene s PEM a 50,3 % pacientov v ramene komparátora. Vzhľadom k narušeniu predpokladu proporcionality rizík (prekriženie K-M kriviek) je za vhodnejšie považované stanovenie rozdielu na základe analýzy časovo závislých HR. V tejto sú časovo závislé HR PEM [redacted]. Na základe uvedeného **považujeme a prínos PEM voči mixu komparátorov v OS za preukázaný**. Pri adjustácii o cross-over metódou RPSFTM dosiahol PEM HR 0.66 (95% CI 0.42–1.04).

Intervencia PEM pri data cut-off z 32,4-mesačného mediánu sledovania preukázala v klinickej štúdiu pre ukazovateľ PFS štatisticky významný prínos HR=0,59 (CrI: 0,45 – 0,79). Miera 3-ročného prežívania bez progresie bola 42,3% (95% CI 34,0–50,4) pri intervencii PEM a 11,1% (95% CI 6,1–17,9) pri mixe komparátorov. Podobne, ako pri OS došlo k narušeniu predpokladu proporcionality rizík (prekriženie K-M kriviek), preto je za vhodnejšie považované stanovenie rozdielu na základe analýzy časovo závislých HR. [redacted]

[redacted] Na základe uvedeného **považujeme a prínos PEM voči mixu komparátorov v PFS za preukázaný**. DR nepublikoval aktuálnejší výsledok pre PFS a dáta z publikácie finálnej analýzy sú totožné s druhou interim analýzou.

Celková tolerovateľnosť liečby v štúdiu KEYNOTE-177 bola relatívne dobrá, nebola zaznamenaná vyššia miera toxicity pri intervencii ako pri komparátore.

Kvalita života pri liečbe PEM na základe výsledkov dotazníkov EQ-5D-5L v štúdiu bola v prípade stavu pred progresiou vyššia (0,881), ako pri mixe komparátorov (0,843). V stave po progresii nebol preukázaný signifikantný rozdiel v hodnote utilít medzi intervenciou a komparátorom. DR teda pre komparátor uvádza poolovanú hodnotu utilít 0,796.

Validita štúdie je znižovaná samotným dizajnovaním komparatívneho ramena, kde štúdia neposkytuje informácie o účinnosti voči jednotlivým komparátorom, ale voči ich mixu. Takto dizajnovaná štúdia je zdrojom

veľkej neistoty v stanovení prínosu liečby PEM. Akceptujeme použitie terapeutického mixu ako komparátor, nakoľko neexistujú kvalitnejšie dáta a s vyjadrením značnej neistoty predpokladáme podobnú účinnosť jednotlivých režimov v nej obsiahnutých.

Do mixu komparátorov boli zahrnuté aj chemoterapeutické režimy (FOLFIRI a mFOLFOX6) v monoterapii, ktoré NIHO nepovažuje za relevantné komparátory z dôvodu ich nízkeho zastúpenia v klinickej praxi. Za komparátory sú považované režimy kombinované s imunoterapiou, u ktorých je dôvodné predpokladať vyššiu účinnosť v porovnaní s monoterapiou chemoterapie. Zahrnutie menej účinných režimov znižuje absolútnu účinnosť komparatívneho ramena v štúdiu. Toto nastavenie preto neprímerane zvýhodňuje PEM, nakoľko v prípade, ak by do mixu komparátorov zahrnuté neboli, predpokladáme, že celkový prínos komparátoru by bol vyšší.

## 4.2. Klinická účinnosť

### 4.2.1. Hodnotené ukazovatele

#### Mortalita

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

#### Morbidity

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

#### Kvalita života

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, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s metastatickým CRC s Microsatellite Instability-High (MSI-H) alebo Mismatch Repair Deficient (dMMR), u ktorých bol podávaný PEM a niektorý z komparátorov. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedala 1 štúdia vid' Tabuľka 4.

Pre komparátory, ktoré neboli súčasťou komparačného ramena v štúdiu KEYNOTE-177 ((XELOX ± bevacizumab, FOLFOXIRI ± bevacizumab, mFOLFOX6 + panitumumab) DR dokazuje relatívnu účinnosť pomocou sieťovej metaanalýzy (z angl. network meta-analysis, ďalej len NMA) [25]

Tabuľka 4: Prehľad relevantných klinických štúdií

| NCT         | poznámka    | intervencia | komparátor   | Počet pacientov | ukončenie |
|-------------|-------------|-------------|--|-----------------|-----------|
| NCT02563002 | KEYNOTE-177 | PEM         | mFOLFOX6,<br>mFOLFOX6+bevacizumab,<br>mFOLFOX6+cetuximab,<br>FOLFIRI,<br>FOLFIRI+bevacizumab,<br>FOLFIRI+cetuximab | 307 (153:154)   | 07/2023   |

Zdroj: [26]

## Popis klinickej štúdie Keynote-177

### Základná charakteristika štúdie [26]:

Štúdia KEYNOTE-177 bola otvorená multicentrická štúdia fázy 3 s jedným intervenčným ramenom a jedným ramenom. Primárnym ukazovateľom bolo celkové prežívanie a prežívanie bez progresie podľa kritérií RECIST v1.1. Rameno s komparátorom bolo zastúpené režimami: mFOLFOX6, mFOLFOX6+bevacizumab, mFOLFOX6+cetuximab, FOLFIRI, FOLFIRI+bevacizumab, FOLFIRI+cetuximab.

V intervenčnom ramene bol podávaný PEM každých 21 dní po dobu 35 cyklov. Komparátory boli užívané nasledovne, bez obmedzenia dĺžky maximálneho užívania v protokole:

- mFOLFOX6 alebo mFOLFOX6+bevacizumab boli užívané 5 mg/kg intravenózne v prvý deň každého 2-týždňového cyklu
- mFOLFOX6+cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> intravenózne počas 2 hodín potom 250 mg/m<sup>2</sup> počas 1 hodiny týždenne v každom 2-týždňovom cykle
- FOLFIRI alebo FOLFIRI+bevacizumab 5 mg/kg IV v prvý deň každého 2-týždňového cyklu
- FOLFIRI+cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> intravenózne počas 2 hodín, potom 250 mg/m<sup>2</sup> počas 1 hodiny týždenne v každom 2-týždňovom cykle.

Účastníci s dokumentovanou progresiou ochorenia po chemoterapii mohli prejsť na liečbu PEM, ktorú mohli užívať až po dobu 35 cyklov (približne 2 roky). Účastníci, ktorí prestali užívať PEM a mali stabilné ochorenie, ale po vysadení progredovali, mohli podľa protokolu začať druhú kúru PEM až po dobu 17 cyklov (približne 1 rok navyše).

Predmetná štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou Merck Sharp & Dohme LLC.

### NMA Viswanathan et al. [25]:

NMA predložená prostredníctvom neverejnej zóny porovnáva účinnosť a bezpečnosť rôznych terapií na liečbu metastatického CRC s MSI-h alebo dMMR. Hlavnými ukazovateľmi bolo OS a PFS. NMA zahŕňala 13 štúdií (tzv. full network) v zastúpení Falcone 2007, GOIM 2802, KEYNOTE-177, METHEP, OLIVIA, PEAK, Porschen 2007, PRIME, Souglakos 2006, TREE-1, TREE-2, TRIBE and VISNU-1, z ktorých odvodzovali prínosy intervencií voči mixu komparátorov. Všetky štúdie predstavujú multicentrické RCTs fázy 3. Zastúpenie intervencií a RCT vo „full network“ a inklúzne/exklúzne kritériá sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

*Tabuľka 5 Inklúzne/exklúzne kritériá štúdií zaradených do NMA*

| ID štúdie             | NCT kód     | Vek           | Populácia | Výkonnostné skóre                                    | Očakávané prežívanie | Inklúzne/exklúzne kritériá ohľadom predchádzajúcej liečby  |
|-----------------------|-------------|---------------|-----------|--|----------------------|--|
| <b>Souglakos 2006</b> | --          | >=18 rokov    | mCRC      | ECOG 0-2   | >= 3 mesiace         | Žiadna predchádzajúca chemoterapia pre metastatické ochorenie  |
| <b>TRIBE</b>          | NCT00719797 | 18 - 75 rokov | mCRC      | 0-2 (ECOG) (≤ 70 rokov) alebo 0 (ECOG) (71-75 rokov) | >=12 týždňov         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Žiadna predchádzajúca liečba</li> <li>• Aspoň 4 týždne od predchádzajúcej rádioterapie</li> <li>• Aspoň 10 dní od predchádzajúcej a žiadna súbežná prebiehajúca liečba antikoagulanciami</li> <li>• Aspoň 28 dní od predchádzajúceho a žiadny súbežný veľký chirurgický zákrok</li> <li>• viac ako 28 dní od predchádzajúcej otvorenej biopsie</li> <li>• Žiadna súbežná chronická denná vysoká dávka kyseliny acetylsalicylovej (&gt; 325 mg/deň)</li> </ul> |

|                      |                |                |   |          |              |  |
|----------------------|----------------|----------------|---|----------|--------------|--|
| <b>VISNU-1</b>       | 2012-000846-37 | 18 - 70 roko v | mCRC  | ECOG 0-1 | >= 3 mesiace | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Žiadna predchádzajúca chemoterapia na liečbu metastatického ochorenia.</li> <li>• Žiadna predchádzajúca liečba bevacizumabom alebo inhibítorom receptora epidermálneho rastového faktora (EGFR)</li> </ul>        |
| <b>KEYNOTE-177</b>   | NCT02563002    | ≥18 roko v     | dMMR alebo MSI-H štádium IV kolorektálneho karcinómu (100 % pacientov s MSI-h mCRC) | ECOG 0-1 | ≥ 3 mesiace  | Bližšie opísane v časti 4.4.2  |
| <b>Falcone 2007</b>  | NCT01219920    | 18 - 75 roko v | mCRC  | ECOG 0-2 | --           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Žiadna predchádzajúca paliatívna chemoterapia na liečbu metastatického ochorenia</li> <li>• Žiadna predchádzajúca chemoterapia vrátane irinotekánu alebo oxaliplatinu</li> </ul>                                  |
| <b>GOIM 2802</b>     | 2010-022091-31 | >=18 roko v    | mCRC  | ECOG 0-1 | --           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Žiadna predchádzajúca prvoliniová chemoterapeutická liečba</li> <li>• Viac ako jedna línia liečby</li> </ul>  |
| <b>METHEP</b>        | NCT00208260    | 18 - 75 roko v | mCRC  | WHO 0-1  | ≥ 3 mesiace  | Žiadna predchádzajúca adjuvantná chemoterapia s irinotekanom alebo oxaliplatinou alebo akákoľvek liečba pečenej metastáz   |
| <b>OLIVIA</b>        | NCT00778102    | >=18 roko v    | mCRC  | OG 0-1   | --           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Žiadna predchádzajúca systémová alebo lokálna liečba metastatického ochorenia</li> <li>• Žiadna predchádzajúca (neo)adjuvantná chemoterapia/rádioterapia ukončená do 6 mesiacov pred vstupom do štúdie</li> </ul> |
| <b>PEAK</b>          | NCT00819780    | >=18 roko v    | mCRC KRAS WT  | ECOG 0-1 | --           | Žiadna predchádzajúca chemoterapia alebo iná systémová protirakovinová liečba na liečbu metastatického kolorektálneho karcinómu  |
| <b>Porschen 2007</b> | --             | >=18 roko v    | mCRC  | ECOG 0-2 | > 3 mesiace  | Žiadna predchádzajúca liečba mCRC  |
| <b>PRIME</b>         | NCT00364013    | >=18 roko v    | mCRC/mCRC KRAS WT   | ECOG 0-2 | --           | Žiadna predchádzajúca chemoterapia alebo systémová liečba na liečbu metastatického kolorektálneho karcinómu okrem adjuvantnej chemoterapie na báze fluóropyrimidínu alebo  |

|               |             |            |      |          |    |   |
|---------------|-------------|------------|------|----------|----|---|
|               |             |            |      |          |    | predchádzajúcej liečby fluóropyrimidínom                        |
| <b>TREE-1</b> | NCT00399750 | >=18 years | mCRC | ECOG 0-1 | -- | Žiadna predchádzajúca liečba s oxiplatinou alebo bevacizumabom. |
| <b>TREE-2</b> | NCT00399750 | >=18 years | mCRC | ECOG 0-1 | -- | Žiadna predchádzajúca liečba s oxiplatinou alebo bevacizumabom. |

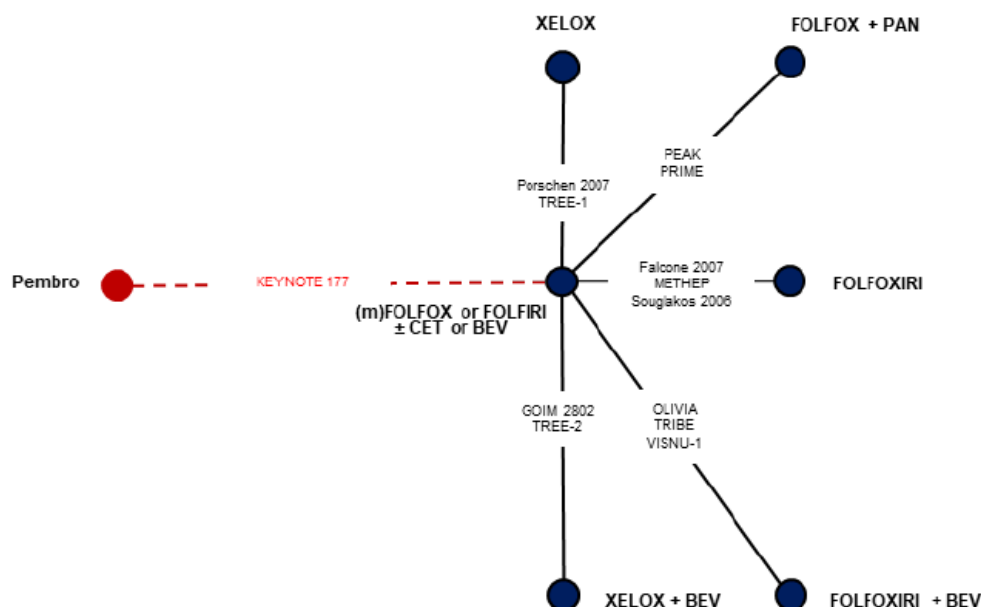
Zdroj:[25]

Všetky analýzy boli vykonané bayesiánskym prístupom používajúc model fixných (fixed-effects) a náhodných (random-effects) vplyvov. NMA publikácia reportuje výsledky jednotlivých intervencií voči mixu komparátorov. DR reportuje aj výsledky HR OS voči mixu komparátorov jednotlivých intervencií očistené o cross-over pomocou inverse-probability-of-censoring weighting (IPCW) metódy, rank preserving structural failure time (RPSFTM) metódy a two-stage metódy. NMA poskytuje porovnanie HR OS a HR PFS v jednotlivých časových bodoch (časovo premenlivé HR). Na vyjadrenie okamžitých HR bol použitý frakčný polynomický model druhého stupňa. NMA však neposkytuje porovnanie časovo závislých HR voči jednotlivým intervenciám oddelenie, ale iba voči mixu komparátorov. NMA porovnáva intervencie voči sebe iba v nastavení konštantného, časovo nezávislého HR.

Dávkovanie liečiv bolo medzi štúdiami podobné s výnimkou rôznych foriem režimu FOLFOX/FOLFIRI. Dávkovanie FOLFOX sa medzi štúdiami líšilo s ohľadom na objem dávky, počet cyklov a trvanie liečby. Dávkovanie oxaliplatinu sa pohybovalo od 50 mg/m<sup>2</sup> do 85 mg/m<sup>2</sup>; dávka leukovorínu sa pohybovala od 20 mg/m<sup>2</sup> do 500 mg/m<sup>2</sup> a dávky 5-FU od 400 mg/m<sup>2</sup> do 2 000 mg/m<sup>2</sup>.

Dáta zo štúdie KEYNOTE-177 vstupujúce do NMA sú založené na výsledkov z median follow-up 32,4 mesiacov. Do NMA nevstupujú najnovšie údaje z 44,6 mesačného sledovania.

Obrázok 2 intervencie a štúdie vstupujúce do NMA nepriameho porovnania pre OS – konečná full network

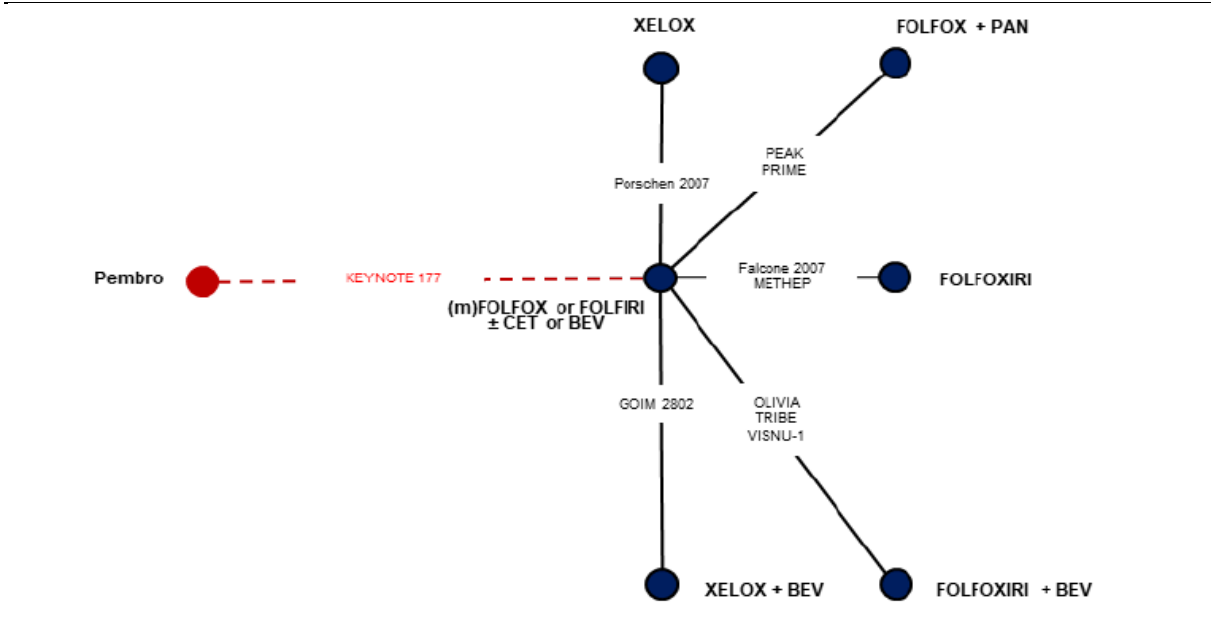


Zdroj:[25]

Keďže nie všetky štúdie reportovali aj PFS, pre odvodzovanie PFS boli vylúčené niektoré štúdie zo siete, čím sa počet štúdií, ktoré vstupujú do porovnania prínosov PFS zúžil na počet 10. Full-network pre ukazovateľ PFS je uvedený na obrázku nižšie (Obrázok 3).



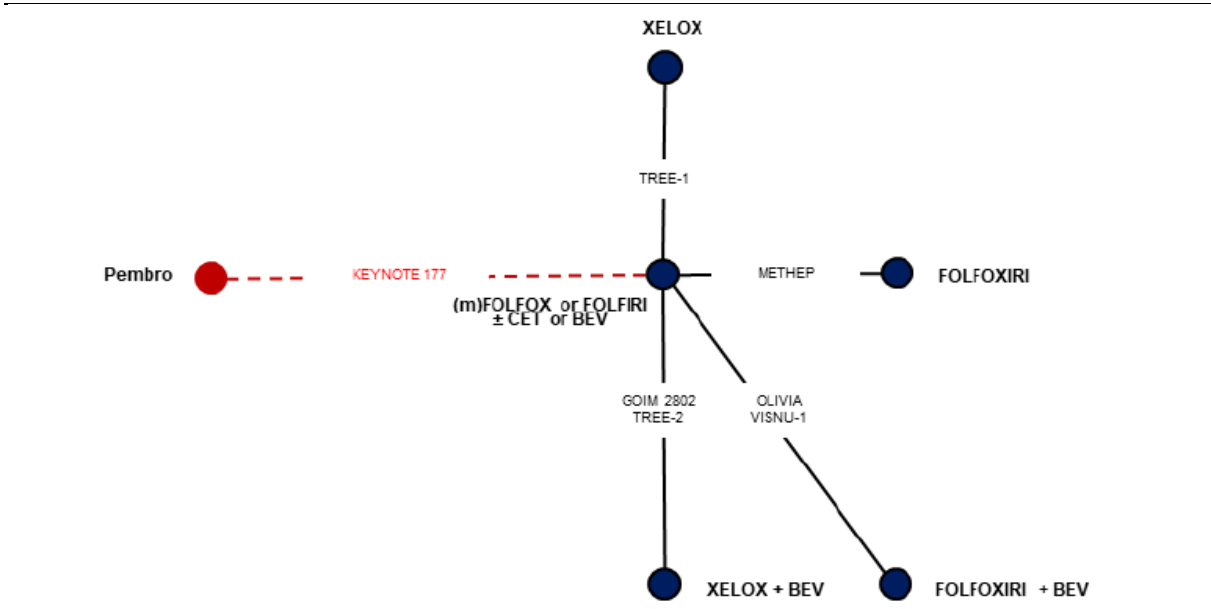
Obrázok 3 intervencie a štúdie vstupujúce do NMA nepriameho porovnania pre PFS – konečná full network



Zdroj:[25]

Analýza „full network“ obsahuje aj pacientov s ECOG 2, ktorí boli vylúčení zo štúdie Keynote-177 resp. kombináciu FOLFOXIRI+panitumab, pričom táto kombinácia nie je definovaná ako komparátor v zmysle PICO. DR reportuje aj výsledky, ktoré nazval „restricted network“, v ktorých vylúčil pacientov s ECOG-2 a tiež pacientov s komparátorom FOLFOXIRI+panitumab. Do analýzy „restricted network“ vstupuje 7 štúdií. Štúdie vstupujúce do „restricted network“ sú uvedené na obrázku nižšie (Obrázok 4). Podobne ako pri „full network“, aj v tomto prípade publikácia reportuje výsledky jednotlivých intervencií voči mixu komparátorov, ako aj výsledky HROS voči mixu komparátorov očistené o cross-over pomocou IPCW, RPSFTM a two-stage metódy.

Obrázok 4 intervencie a štúdie vstupujúce do NMA nepriameho porovnania pre OS – restricted network

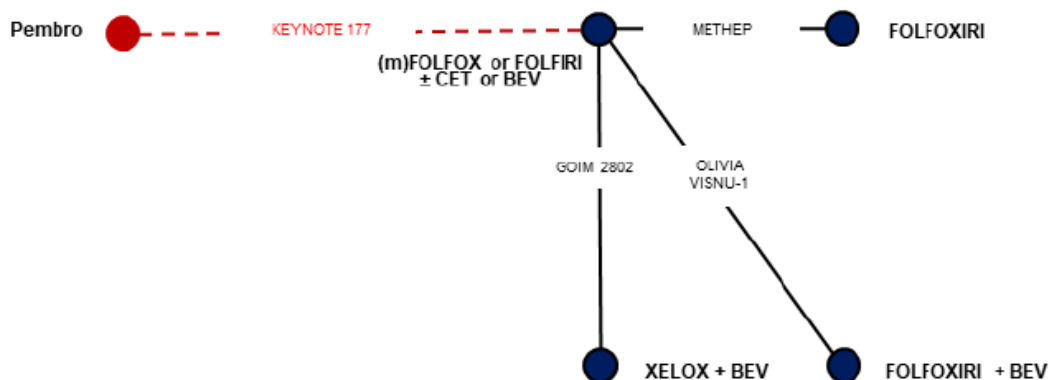


Notes: Trials in red reported outcomes data for MSI-H/dMMR patients. Abbreviations: CET = Cetuximab, BEV = Bevacizumab, PAN = Panitumumab, XELOX = Capecitabine + Oxaliplatin .

Zdroj:[25]

Kedže ani v tomto prípade všetky štúdie nereportovali aj PFS, pre odvodzovanie PFS boli vylúčené niektoré štúdie zo siete, čím sa počet štúdií, ktoré vstupujú do porovnania prínosov PFS zúžil na počet 5. Restricted-network pre ukazovateľ PFS je uvedený na obrázku nižšie (Obrázok 5).

Obrázok 5 intervencie a štúdie vstupujúce do NMA nepriameho porovnania pre PFS – restricted network



Notes: Trials in red reported outcomes data for MSI-H/dMMR patients. Abbreviations: CET = Cetuximab, BEV = Bevacizumab, PAN = Panitumumab, XELOX = Capecitabine + Oxaliplatin.

Zdroj:[25]

#### Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie [27]:

Do štúdie boli zaradení dospelí pacienti s dMMR alebo MSI-H CRC štádia IV s PS 0-1 podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) a očakávanou dobou prežívania aspoň 3 mesiace.

Zo štúdie boli vyradení pacienti, ktorým bola podávaná iná systematická liečba na štádium IV CRC, s výnimkou adjuvantnej chemoterapie, ak od podania ubehlo aspoň 6 mesiacov. Boli vyradení pacienti, ktorí mali iné ochorenia (autoimunitné, imunodeficientné, ochorenia centrálneho nervového systému, vážna operácia v anamnéze do 28 dní pred randomizáciou, iná malignita, HIV, hepatitída B alebo C, ochorenia pľúc, tuberkulóza) ktoré mohli ovplyvniť výsledky štúdie alebo pravdepodobnosť, že pacient dokončí štúdiu. Boli taktiež vyradení pacienti s akútnou infekciou.

#### Opis populácie zo štúdie. [26]

Priemerný vek v štúdií bol 63 rokov (rozptyl 24-93) v ramene s PEM a 62,5 (rozptyl 26-90) v ramene s mixom komparátorov. Celkové zastúpenie žien v oboch ramenách bolo 50,2%. Pacienti, ktorí splnili inklúzne a exklúzne kritériá ďalej neboli stratifikovaní. Podrobnú charakteristiku pacientov udávame v tabuľke nižšie (Tabuľka 6).

Tabuľka 6 Charakteristika pacientov štúdie Keynote-177

| Charakteristika ( ak nie je uvedené inak n (%)) | PEM<br>N = 153 | Mix komparátorov<br>N = 154 |
|---|----------------|-----------------------------|
| Muži  | 71 (46,4)      | 82 (53,2)                   |
| ECOG PS 0                                       | 75 (49,0)      | 84 (54,5)                   |
| Rekurentné ochorenie                            | 80 (52,3)      | 74 (48,1)                   |
| Metastázy pečene                                | 71 (46,0)      | 54 (35,0)                   |
| Ázia  | 22 (14,4)      | 26 (16,9)                   |
| Západná Európa/ Severná Amerika                 | 109 (71,2)     | 113 (73,4)                  |
| Zvyšok sveta                                    | 22 (14,4)      | 15 (9,7)                    |
| Belosi  | 113 (73,9)     | 116 (75,3)                  |

| Charakteristika ( ak nie je uvedené inak n (%))         | PEM<br>N = 153 | Mix komparátorov<br>N = 154 |
|---|----------------|-----------------------------|
| Aziati  | 24 (15,7)      | 26 (16,9)                   |
| Černosi   | 9 (5,9)        | 5 (3,2)                     |
| Neznáma rasa  | 7 (4,6)        | 7 (4,5)                     |
| Pravostranný nádor                                      | 102 (66,7)     | 107 (69,5)                  |
| Ľavostranný nádor                                       | 46 (30,1)      | 42 (27,3)                   |
| Iná/neznáma lokalizácia nádoru                          | 5 (3,2)        | 5 (3,2)                     |
| Predchádzajúca adjuvantná liečba                        | 33 (21,6)      | 37 (24,0)                   |
| Predchádzajúca neoadjuvantná liečba (perioperačná)      | 5 (3,2)        | 8 (5,2)                     |
| Žiadna predchádzajúca terapia                           | 115 (75,2)     | 109 (70,8)                  |
| Mutácie BRAF, KRAS, NRAS                                | 43 (28,1)      | 38 (24,7)                   |
| Mutácie KRAS alebo NRAS                                 | 33 (21,6)      | 39 (25,3)                   |
| BRAF <sup>V600E</sup> mutácie, bez KRAS/NRAS mutácií    | 35 (22,9)      | 44 (28,6)                   |
| mutácie BRAF <sup>V600E</sup> a mutácie KRAS alebo NRAS | 0              | 2 (1,3)                     |
| Neznáme mutácie   | 42 (27,5)      | 31 (20,1)                   |

Zdroj:[26]

Pomerové zastúpenie intervencií v ramene mixu komparátorov uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 7).

Tabuľka 7 zastúpenie režimov v ramene s komparátorom v štúdiu Keynote-177

| Intervencia            | Zastúpenie v Keynote-177 |
|------------------------|--------------------------|
| mFOLFOX6               | 9,1%                     |
| FOLFIRI                | 11,0%                    |
| mFOLFOX6 + cetuximab   | 3,2%                     |
| FOLFIRI + cetuximab    | 7,1%                     |
| mFOLFOX6 + bevacizumab | 43,5%                    |
| FOLFIRI + bevacizumab  | 26,0%                    |
| Total                  | <b>100,0%</b>            |

Zdroj:[26]

### Čas analýzy dát

Analýzy dát získaných v klinických štúdiách Keynote-177 boli vykonávané priebežne. Doposiaľ najnovšou publikovanou analýzou prežívania pacientov zaradených do klinickej štúdie Keynote-177 je analýza po mediáne dĺžky sledovania 44,5 mesiacov. DR reportuje aj 2. interim analýzu, ktorá bola vykonaná po 32,4 mesiacoch.

Tabuľka 8: Čas dátových analýz

| Medián dĺžky sledovania | Dátum ukončenia zberu dát | Zdroj |
|-------------------------|---------------------------|-------|
| 32,4 mesiacov           | 19.2.2020                 | [28]  |
| 44,5 mesiacov           | 19.2.2021                 | [26]  |

Zdroj:[26,28]

### 4.2.3. Výsledky

#### Mortalita (D0001) [26,28]

V čase finálnej analýzy (44,5 mesiaca) nebol dosiahnutý medián celkového prežívania v ramene s intervenciou. Medián celkového prežívania v ramene s mixom komparátorov bola 36,7 mesiaca.

Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 9). Krivky celkového prežívania zo štúdie sú uvedené na obrázku nižšie (Obrázok 6).

Tabuľka 9: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-177 v ukazovateli mortalita.

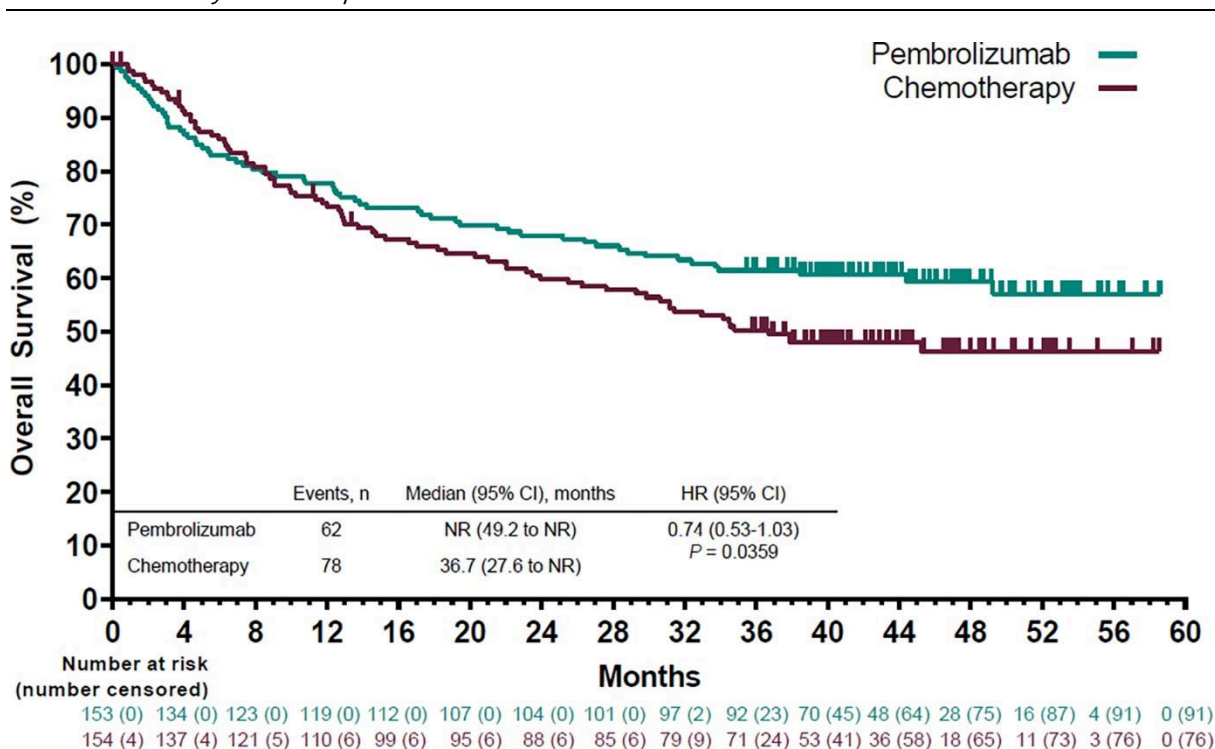
|  | PEM<br>(n=153)               | Mix komparátorov<br>(n=154)  |
|--|------------------------------|------------------------------|
| Čas analýzy*                               | 44,5 mesiaca                 |                              |
| OS HR; (CI; p)                             | 0,74 (0,53 – 1,03; p<0,036)  |                              |
| počet udalostí                             | 62 (40,5%)                   | 78 (50,06%)                  |
| Medián OS                                  | N/A                          | 36,7 (95% CI, 27.6 - NR)     |
| 3-ročná miera prežívania                   | -61,4% (95% CI, 53.2%-68.6%) | 50.3% (95% CI, 42.0%-58.0%-) |
| HR adjustované o crossover (metóda RPSFTM) | 0.66 (95% CI 0.42–1.04)      |                              |
| HR adjustované o crossover (metóda IPCW)   | 0.77 (95% CI 0.44–1.38)      |                              |

\* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania

Zdroj: [26,28]

Ako vplyva z KM dát na obrázku nižšie, účinnosť PEM pri celkovom prežívaní sa v priebehu času zlepšuje, pričom krivky celkového prežívania sa pretínajú približne v 10 mesiaci, odkedy je prínos PEM v porovnaní s mixom komparátorov vyšší.

Obrázok 6 KM krivky celkového prežívania zo štúdie KEYNOTE-177



Zdroj:[26]

V rámci NMA (bližšie opísanej v časti 4.2.2) DR predložil časovo-závislé fixed-effect a random-effect porovnanie HR OS intervencie a jednotlivých komparátorov voči mixu komparátorov, ktoré adjustoval pomocou metódy IPCW, RPSFTM a two-stage. Nižšie opisujeme výsledky porovnania, ktoré považujeme z pohľadu hodnotenia za najrelevantnejšie pre:

- „full network“ populáciu, adjustovanej pomocou random effect frameworku bez adjustácie o crossover
- „restricted network“ populáciu, adjustovanej pomocou random effect frameworku bez adjustácie o crossover
- „full network“ populáciu, adjustovanej pomocou random effect frameworku a s adjustovanými údajmi o celkovo prežívaní pomocou metódy RPSFTM
- „restricted network“ populáciu, adjustovanej pomocou random effect frameworku a s adjustovanými údajmi o celkovo prežívaní pomocou metódy RPSFTM

Podrobnosti o časovo závislých výsledkoch NMA v rôznych populáciách pacientov sú k dispozícii v tabuľkách nižšie ( Tabuľka 10, Tabuľka 11, Tabuľka 12, Tabuľka 13).

*Tabuľka 10 Výsledok analýzy NMA - random effect - full network - porovnanie bez adjustácie o cross-over*

| HR vs mix komparátorov (95% CrI) |       |           |           |               |                   |     |
|----------------------------------|-------|-----------|-----------|---------------|-------------------|-----|
| Mesiac                           | XELOX | XELOX+BEV | FOLFOXIRI | FOLFOXIRI+BEV | FOLFOX9+Panitumab | PEM |
| 4                                | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 8                                | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 12                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 16                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 20                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 24                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 28                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 32                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 36                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 40                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 44                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 48                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |

Zdroj:[25]

*Tabuľka 11 Výsledok analýzy NMA - random effect - restricted network - populácia bez adjustácie o cross-over*

| HR vs mix komparátorov (95% CrI) |       |           |           |               |     |
|----------------------------------|-------|-----------|-----------|---------------|-----|
| Mesiac                           | XELOX | XELOX+BEV | FOLFOXIRI | FOLFOXIRI+BEV | PEM |
| 4                                | ■     | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 8                                | ■     | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 12                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 16                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 20                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 24                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 28                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 32                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■   |

|    |   |   |   |   |   |
|----|---|---|---|---|---|
| 36 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 40 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 44 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 48 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Zdroj:[25]

Tabuľka 12 Výsledok analýzy NMA - random effect - full network - porovnanie s adjustáciou o cross-over RPSFT metódou

| HR vs mix komparátorov (95% CrI) |       |           |           |                   |                             |     |
|----------------------------------|-------|-----------|-----------|-------------------|-----------------------------|-----|
| Mesiac                           | XELOX | XELOX+BEV | FOLFOXIRI | FOLFOXIRI+B<br>EV | FOLFOX +<br>Panitumuma<br>b | PEM |
| 4                                | ■     | ■         | ■         | ■                 | ■                           | ■   |
| 8                                | ■     | ■         | ■         | ■                 | ■                           | ■   |
| 12                               | ■     | ■         | ■         | ■                 | ■                           | ■   |
| 16                               | ■     | ■         | ■         | ■                 | ■                           | ■   |
| 20                               | ■     | ■         | ■         | ■                 | ■                           | ■   |
| 24                               | ■     | ■         | ■         | ■                 | ■                           | ■   |
| 28                               | ■     | ■         | ■         | ■                 | ■                           | ■   |
| 32                               | ■     | ■         | ■         | ■                 | ■                           | ■   |
| 36                               | ■     | ■         | ■         | ■                 | ■                           | ■   |
| 40                               | ■     | ■         | ■         | ■                 | ■                           | ■   |
| 44                               | ■     | ■         | ■         | ■                 | ■                           | ■   |
| 48                               | ■     | ■         | ■         | ■                 | ■                           | ■   |

Zdroj:[25]

Tabuľka 13 Výsledok analýzy NMA - random effect - restricted network - porovnanie s adjustáciou o cross-over RPSFT metódou

| HR vs. mix komparátorov (95% CrI) |       |           |           |               |     |
|-----------------------------------|-------|-----------|-----------|---------------|-----|
| Mesiac                            | XELOX | XELOX+BEV | FOLFOXIRI | FOLFOXIRI+BEV | PEM |
| 4                                 | ■     | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 8                                 | ■     | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 12                                | ■     | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 16                                | ■     | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 20                                | ■     | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 24                                | ■     | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 28                                | ■     | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 32                                | ■     | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 36                                | ■     | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 40                                | ■     | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 44                                | ■     | ■         | ■         | ■             | ■   |

DR do NMA zapracoval aj konštantné HR porovnanie jednotlivých intervencií z hľadiska celkového prežívania. V preferovanom nastavení random-effects „full-network“ [REDACTED] Podrobné výsledky uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 14).

Tabuľka 14 konštantné porovnanie HR OS intervencií - random-effects „full-network“

| Hazard Ratio (Random-effects)  |            |                     |            |                         |                      |            |
|--|------------|---------------------|------------|-------------------------|----------------------|------------|
| Mix komparátorov   | [REDACTED] | [REDACTED]          | [REDACTED] | [REDACTED]              | [REDACTED]           | [REDACTED] |
| [REDACTED]   | XELOX      | [REDACTED]          | [REDACTED] | [REDACTED]              | [REDACTED]           | [REDACTED] |
| [REDACTED]   | [REDACTED] | XELOX + Bevacizumab | [REDACTED] | [REDACTED]              | [REDACTED]           | [REDACTED] |
| [REDACTED]   | [REDACTED] | [REDACTED]          | FOLFOXIRI  | [REDACTED]              | [REDACTED]           | [REDACTED] |
| [REDACTED]   | [REDACTED] | [REDACTED]          | [REDACTED] | FOLFOXIRI + Bevacizumab | [REDACTED]           | [REDACTED] |
| [REDACTED]   | [REDACTED] | [REDACTED]          | [REDACTED] | [REDACTED]              | FOLFOX + Panitumumab | [REDACTED] |
| [REDACTED]   | [REDACTED] | [REDACTED]          | [REDACTED] | [REDACTED]              | [REDACTED]           | PEM        |
| Poznámka: každá bunka obsahuje porovnanie (HR a 95% CrI) riadku voči stĺpcu jednotlivých intervencií. Všetky údaje hrubým reprezentujú štatisticky významný výsledok na úrovni signifikantnosti 0.05. DIC: 22.47; Rozptyl: 13.66; SD: 0.14 |            |                     |            |                         |                      |            |

Zdroj:[28]

V nastavení random-effect v „restricted-network“ intervencia PEM [REDACTED] v OS oproti komparátorom. Podrobné výsledky uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 15).

Tabuľka 15 konštantné porovnanie HR OS intervencií - random-effects „restricted-network“

| Hazard Ratio (Random-effects)   |            |                     |            |                         |            |            |
|---|------------|---------------------|------------|-------------------------|------------|------------|
| Mix komparátorov  | [REDACTED] | [REDACTED]          | [REDACTED] | [REDACTED]              | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED]  | XELOX      | [REDACTED]          | [REDACTED] | [REDACTED]              | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED]  | [REDACTED] | XELOX + Bevacizumab | [REDACTED] | [REDACTED]              | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED]  | [REDACTED] | [REDACTED]          | FOLFOXIRI  | [REDACTED]              | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED]  | [REDACTED] | [REDACTED]          | [REDACTED] | FOLFOXIRI + Bevacizumab | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED]  | [REDACTED] | [REDACTED]          | [REDACTED] | [REDACTED]              | [REDACTED] | PEM        |
| Poznámka: každá bunka obsahuje porovnanie (HR a 95% CrI) riadku voči stĺpcu jednotlivých intervencií. Všetky údaje hrubým reprezentujú štatisticky významný výsledok na úrovni signifikantnosti DIC: 13.55; Rozptyl: 6.69; SD: 0.93 |            |                     |            |                         |            |            |

Zdroj:[28]

### Morbidita (D0005, D0006, D0011) [26,28]

V intervencii PEM v porovnaní s mixom komparátorov bol pozorovaný štatisticky signifikantne nižší relatívny počet úmrtí alebo progresíí v porovnaní s mixom komparátorov HR 0,59 (95% CI 0,45 – 0,79) .

Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 16). Krivky prežívania bez progresie zo štúdie sú uvedené na obrázku nižšie (Obrázok 7).

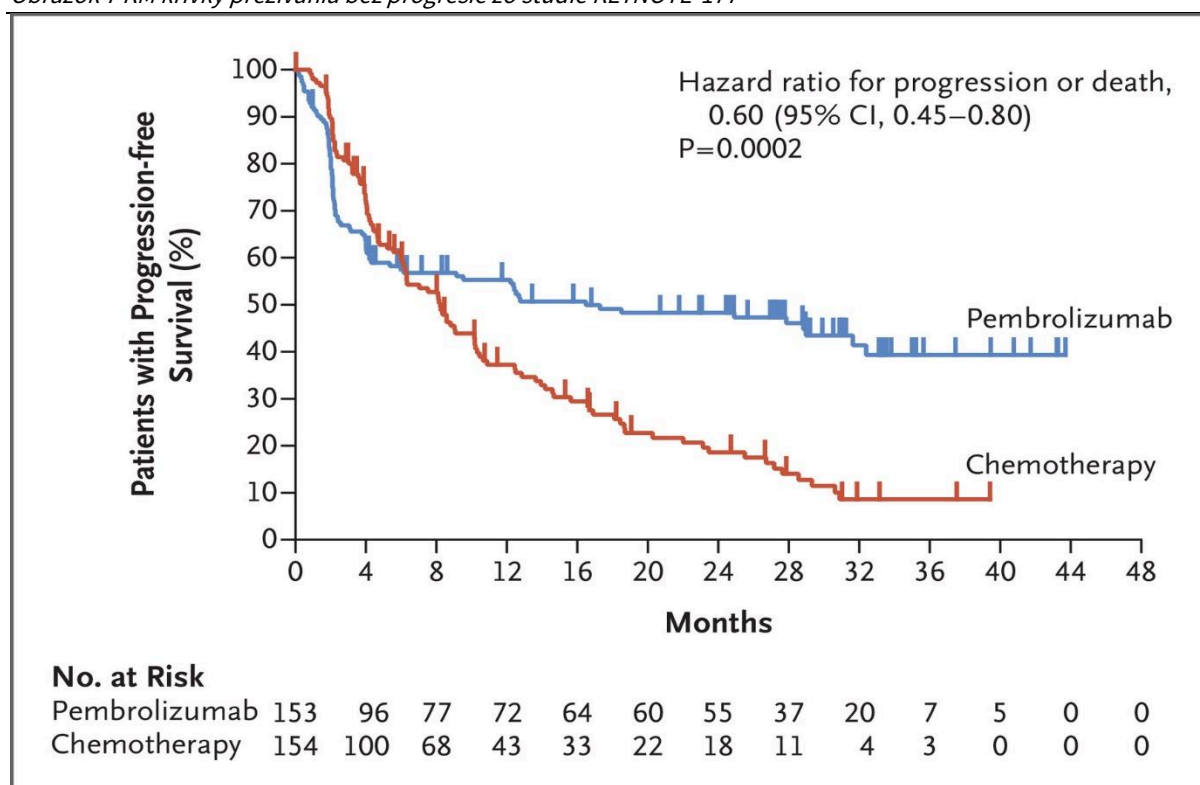
Tabuľka 16: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-177 v ukazovateli morbidita.

|                   | PEM<br>(n=153)               | Mix<br>komparátorov<br>(n=154) | PEM<br>(n=153)                   | Mix<br>komparátorov<br>(n=154)        |
|-------------------|------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Čas analýzy*      | 32,4 mesiaca                 |                                | 44,5 mesiaca                     |                                       |
| OS HR; (CI; p)    | 0,60 (0,45 - 0,80; p<0,0002) |                                | 0,59 (0,45 – 0,79)               |                                       |
| Medián PFS        | 8,2 mesiaca                  | 16,5 mesiaca                   | 8,2 mesiaca (95% CI<br>6.1–10.2) | 16,5 mesiaca<br>(95% CI 5.4–<br>38.1) |
| počet udalostí    | N/A                          | N/A                            | 86 (56,2%)                       | 117 (76,0%)                           |
| 3-ročná miera PFS | -N/A                         | N/A-                           | 42.3% (95% CI 34.0–<br>50.4)     | 11.1% (95% CI<br>6.1–17.9)            |

\* čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania

Zdroj:[26,28]

Obrázok 7 KM krivky prežívania bez progresie zo štúdie KEYNOTE-177



Zdroj:[26]

Podrobnosti o časovo závislých výsledkoch NMA sú k dispozícii v tabuľkách nižšie (Tabuľka 17, Tabuľka 18).



Tabuľka 17 Výsledok analýzy NMA v PFS- random effect – full network

| HR vs mix komparátorov (95% CrI) |       |           |           |               |                   |     |
|----------------------------------|-------|-----------|-----------|---------------|-------------------|-----|
| Mesiac                           | XELOX | XELOX+BEV | FOLFOXIRI | FOLFOXIRI+BEV | FOLFOX9+Panitumab | PEM |
| 4                                | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 8                                | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 12                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 16                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 20                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 24                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 28                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 32                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 36                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 40                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 44                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |
| 48                               | ■     | ■         | ■         | ■             | ■                 | ■   |

Zdroj:[28]

Tabuľka 18 Výsledok analýzy NMA v PFS- random effect – restricted network

| HR vs mix komparátorov (95% CrI) |           |           |               |     |
|----------------------------------|-----------|-----------|---------------|-----|
| Mesiac                           | XELOX+BEV | FOLFOXIRI | FOLFOXIRI+BEV | PEM |
| 4                                | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 8                                | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 12                               | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 16                               | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 20                               | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 24                               | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 28                               | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 32                               | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 36                               | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 40                               | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 44                               | ■         | ■         | ■             | ■   |
| 48                               | ■         | ■         | ■             | ■   |

Zdroj:[28]

DR do NMA zapracoval aj konštantné HR porovnanie jednotlivých intervencií z hľadiska PFS. V preferovanom nastavení random-effects „full-network“ [REDACTED] Podrobné výsledky uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 19).

Tabuľka 19 konštantné porovnanie HR PFS intervencií - random-effects „full-network“

| Hazard Ratio (Random-effects) |            |                     |            |                         |                      |            |
|-------------------------------|------------|---------------------|------------|-------------------------|----------------------|------------|
| Mix komparátorov              | [REDACTED] | [REDACTED]          | [REDACTED] | [REDACTED]              | [REDACTED]           | [REDACTED] |
| [REDACTED]                    | XELOX      | [REDACTED]          | [REDACTED] | [REDACTED]              | [REDACTED]           | [REDACTED] |
| [REDACTED]                    | [REDACTED] | XELOX + Bevacizumab | [REDACTED] | [REDACTED]              | [REDACTED]           | [REDACTED] |
| [REDACTED]                    | [REDACTED] | [REDACTED]          | FOLFOXIRI  | [REDACTED]              | [REDACTED]           | [REDACTED] |
| [REDACTED]                    | [REDACTED] | [REDACTED]          | [REDACTED] | FOLFOXIRI + Bevacizumab | [REDACTED]           | [REDACTED] |
| [REDACTED]                    | [REDACTED] | [REDACTED]          | [REDACTED] | [REDACTED]              | FOLFOX + Panitumumab | [REDACTED] |
| [REDACTED]                    | [REDACTED] | [REDACTED]          | [REDACTED] | [REDACTED]              | [REDACTED]           | PEM        |

Poznámka: každá bunka obsahuje porovnanie (HR a 95% CrI) riadku voči stĺpcu jednotlivých intervencií. Všetky údaje hrubým reprezentujú štatisticky významný výsledok na úrovni signifikantnosti 0.05. DIC: 17.72; Deviance: 9.52; SD: 0.19

Zdroj:[28]

V nastavení random-effect v „restricted-network“ [REDACTED] Podrobné výsledky uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 20).

Tabuľka 20 konštantné porovnanie HR PFS intervencií - random-effects „restricted-network“

| Hazard Ratio (Random-effect) |                     |            |                         |            |
|------------------------------|---------------------|------------|-------------------------|------------|
| Mix komparátorov             | [REDACTED]          | [REDACTED] | [REDACTED]              | [REDACTED] |
| [REDACTED]                   | XELOX + Bevacizumab | [REDACTED] | [REDACTED]              | [REDACTED] |
| [REDACTED]                   | [REDACTED]          | FOLFOXIRI  | [REDACTED]              | [REDACTED] |
| [REDACTED]                   | [REDACTED]          | [REDACTED] | FOLFOXIRI + Bevacizumab | [REDACTED] |
| [REDACTED]                   | [REDACTED]          | [REDACTED] | [REDACTED]              | PEM        |

Poznámka: každá bunka obsahuje porovnanie (HR a 95% CrI) riadku voči stĺpcu jednotlivých intervencií. DIC: 9.29; Rozptyl: 4.34; SD: 1.46

Zdroj:[28]

## Kvalita života (D0012, D0013) [9]

Kvalita života pacientov s predmetným ochorením bola sledovaná priamo v klinickej štúdií KEYNOTE-177 pomocou dotazníka EQ-5D-3L. V ramene hodnotenej intervencie boli patientske dáta o kvalite života zbierané v cykloch 1, 2, 3, 4, 5, 7, pri ukončení liečby a 30 dní po ukončení.

Hodnotu kvality života pre stav bez progresie DR v rozbere reportuje rozdielne pre obe ramená, pretože intervaly spoľahlivosti jednotlivých ramien sa vzájomne neprekrývajú, rozdiel medzi vypočítanými utilitami je štatisticky významný (PEM 0,881 (95% CI 0,871; 0,892), Mix komparátorov 0,843 (95% CI 0,826; 0,859)). V stave progresie boli hodnoty porovnateľné z dôvodu prekrytia intervalov spoľahlivosti výsledkov v oboch ramenách (PEM 0,811 (95% CI 0,783; 0,839), Mix komparátorov 0,771 (95% CI 0,732; 0,809)). DR pre komparátor uvádza spoločnú poolovanú hodnotu utilít 0,796.

Tabuľka 21 Hodnoty utilít pre intervenciu a komparátor

| Zdravotný stav | PEM     |       | Komparátory |       |
|----------------|---------|-------|-------------|-------|
|                | Hodnota | SE    | Hodnota     | SE    |
| Bez progresie  | 0,881   | 0,005 | 0,843       | 0,009 |
| Po progresii   | 0,796   | 0,011 | 0,796       | 0,011 |

Zdroj:[9]

### 4.3. Bezpečnosť

#### 4.3.1. Hodnotený ukazovateľ

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí.

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

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí.

- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

#### 4.3.2. Zhrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť PEM v porovnaní s mixom komparátorov bola hodnotená na základe klinickej štúdie KEYNOTE-177, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby. Výsledky bezpečnosti boli vyhodnotenú pri 32,4 mesačnom mediáne follow-upe, novší follow-up zo 44,6 mesačného mediánu sledovania nereportuje výsledky bezpečnosti.

#### 4.3.3. Výsledky

##### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

- V ramene PEM malo 97% pacientov nežiaducu udalosť (149/153), pri mixe komparátorov 99% (142/143).
- Frekvencia závažných nežiaducich udalostí (stupeň 3 a viac) bola 56% pri PEM a 78% pri mixe komparátorov.
- Frekvencia nežiaducich udalostí stupňa 5 bola 4% (6/153) pri PEM a 5% (7/143) pri mixe komparátorov.
- Bolo pozorované jedno úmrtie v súvislosti s liečbou v ramene mix komparátorov, pri PEM neboli pozorované žiadne úmrtia v súvislosti s liečbou.
- Miera ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí bola 10% pri PEM (15/153) a 7% (10/143) pri mixe komparátorov.
- Imunitne podmienené nežiaduce udalosti a udalosti podmienené infúziou sa vyskytli u 47 (31 %) zo 153 pacientov v ramene s PEM a u 21 (15 %) zo 143 pacientov v ramene s chemoterapiou. Imunitne podmienené nežiaduce udalosti stupňa  $\geq 3$  a nežiaduce udalosti podmienené infúziou sa vyskytli u 14 (9 %) zo 153 pacientov oproti 3 (2 %) zo 143 pacientov v ramene s mixom komparátorov, 10 (7 %) zo 153 pacientov v skupine s PEM a 1 (1 %) zo 143 pacientov v skupine s chemoterapiou prerušilo liečbu v dôsledku imunitne sprostredkovanej nežiaducej udalosti alebo nežiaducej udalosti podmienenú infúziou.
- Detailný prehľad nežiaducich udalostí je k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 22).

Tabuľka 22 Nežiaduce udalosti v klinickej štúdií Keynote-177

| Udalosti, n (%)                          | PEM<br>N = 153 |           |           |           | Mix komparátorov<br>N = 143 |           |           |           |
|--|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|
|  | Stupeň 1-2     | 3. stupeň | 4. stupeň | 5. stupeň | Stupeň 1-2                  | 3. stupeň | 4. stupeň | 5. stupeň |
| Akákolvek nežiadúca udalosť              | 149 (97)       |           |           |           | 142 (99)                    |           |           |           |
| Stupeň $\geq 3$                          | 86 (56)        |           |           |           | 112 (78)                    |           |           |           |
| Udalosti súvisiace s liečbou $\geq 10$ % | Stupeň 1-2     | 3. stupeň | 4. stupeň | 5. stupeň | Stupeň 1-2                  | 3. stupeň | 4. stupeň | 5. stupeň |
| Hnačka                                   | 35 (23)        | 3 (2)     | 0         | 0         | 62 (43)                     | 13 (9)    | 1 (1)     | 0         |
| Únava                                    | 28 (18)        | 3 (2)     | 0         | 0         | 50 (35)                     | 13 (9)    | 0         | 0         |
| Pruritus                                 | 21 (14)        | 0         | 0         | 0         | 6 (4)                       | 1 (1)     | 0         | 0         |

| Udalosti, n (%)                 | PEM<br>N = 153 |       |       |   | Mix komparátorov<br>N = 143 |         |       |   |
|---------------------------------|----------------|-------|-------|---|-----------------------------|---------|-------|---|
| Akákoľvek nežiadúca udalosť     | 149 (97)       |       |       |   | 142 (99)                    |         |       |   |
| Stupeň ≥3                       | 86 (56)        |       |       |   | 112 (78)                    |         |       |   |
| Artralgia                       | 17 (11)        | 0     | 0     | 0 | 1 (1)                       | 0       | 0     | 0 |
| Zvýšené AST                     | 14 (9)         | 2 (1) | 0     | 0 | 6 (4)                       | 1 (1)   | 0     | 0 |
| Hypothyroidizmus                | 16 (10)        | 0     | 0     | 0 | 0                           | 0       | 0     | 0 |
| Nevoľnosť                       | 19 (12)        | 0     | 0     | 0 | 76 (53)                     | 3 (2)   | 0     | 0 |
| Znížená chuť do jedla           | 12 (8)         | 0     | 0     | 0 | 46 (32)                     | 3 (2)   | 0     | 0 |
| Asténia                         | 11 (7)         | 0     | 0     | 0 | 20 (14)                     | 5 (3)   | 0     | 0 |
| Anémia                          | 7 (5)          | 2 (1) | 0     | 0 | 12 (8)                      | 7 (5)   | 0     | 0 |
| Stomatitída                     | 8 (5)          | 0     | 0     | 0 | 37 (26)                     | 6 (4)   | 0     | 0 |
| Alopécia                        | 5 (3)          | 0     | 0     | 0 | 28 (20)                     | 0       | 0     | 0 |
| Zvracanie                       | 5 (3)          | 0     | 0     | 0 | 35 (24)                     | 5 (3)   | 0     | 0 |
| Závraty                         | 4 (3)          | 0     | 0     | 0 | 15 (10)                     | 0       | 0     | 0 |
| Zápal sliznice                  | 4 (3)          | 0     | 0     | 0 | 24 (17)                     | 1 (1)   | 0     | 0 |
| Periférna neuropatia            | 1 (1)          | 0     | 0     | 0 | 24 (17)                     | 1 (1)   | 0     | 0 |
| Zníženie počtu neutrofilov      | 1 (1)          | 0     | 0     | 0 | 9 (6)                       | 16 (11) | 8 (6) | 0 |
| Zníženie počtu bielych krviniek | 1 (1)          | 0     | 0     | 0 | 11 (8)                      | 4 (3)   | 2 (1) | 0 |
| Neutropénia                     | 0              | 0     | 0     | 0 | 8 (6)                       | 17 (12) | 5 (3) | 0 |
| Periférna senzorká neuropatia   | 0              | 0     | 0     | 0 | 26 (20)                     | 3 (2)   | 0     | 0 |
| Epistaxa                        | 0              | 0     | 0     | 0 | 20 (14)                     | 0       | 0     | 0 |
| PPE syndróm                     | 0              | 0     | 0     | 0 | 23 (16)                     | 2 (1)   | 0     | 0 |
| Hypotyreóza                     | 19 (12)        | 0     | 0     | 0 | 4 (3)                       | 0       | 0     | 0 |
| Kolitída                        | 5 (3)          | 3 (2) | 2 (1) | 0 | 1 (1)                       | 0       | 0     | 0 |
| Hypertyreóza                    | 6 (4)          | 0     | 0     | 0 | 0                           | 0       | 0     | 0 |
| Pneumonitída                    | 6 (4)          | 0     | 0     | 0 | 2 (1)                       | 0       | 0     | 0 |
| Nedostatočnosť nadobličiek      | 2 (1)          | 2 (1) | 0     | 0 | 0                           | 0       | 0     | 0 |
| Hepatitída                      | 0              | 4 (3) | 0     | 0 | 0                           | 0       | 0     | 0 |
| Reakcie na infúziu              | 3 (2)          | 0     | 0     | 0 | 10 (7)                      | 1 (1)   | 0     | 0 |
| Závažné kožné reakcie           | 0              | 2 (1) | 0     | 0 | 0                           | 2 (1)   | 0     | 0 |
| Thyreoiditída                   | 2 (1)          | 0     | 0     | 0 | 0                           | 0       | 0     | 0 |

Zdroj: [9]

### Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [10]

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

## 4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

### 4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

DR predložil porovnanie intervencie PEM voči mixu komparátorov v zastúpení mFOLFOX6, mFOLFOX6+bevacizumab, mFOLFOX6+cetuximab, FOLFIRI, FOLFIRI+bevacizumab, FOLFIRI+cetuximab na základe výsledkov štúdie KEYNOTE-177.

V štúdií KEYNOTE-177 sú dáta pre OS pri najnovšom data cut-off z 44,6 mesačného sledovania relatívne nezrelé, vo finálnom data cut-off nebol dosiahnutý medián pre OS v ramene s PEM. Zároveň, pre ukazovateľ OS v štúdií nebola preukázaná štatisticky signifikantná superiorita v štúdií KEYNOTE-177 (OS HR=0,74 (0,53 – 1,03)). Vzhľadom k tomu, že nie je zachovaný predpoklad proporcionality rizík (K-M krivky sa krížia) nie je analýza na základe konštantných HR najvhodnejšia na stanovenie prínosu. DR predložil porovnanie pomocou časovo závislých HR, ktoré sú v tomto prípade metodologicky vhodnejšie. V tomto porovnaní aplikoval aj rôzne spôsoby očistenia o cross-over. Toto porovnanie je súčasťou NMA, ktorá porovnáva PEM a všetky komparátory pomocou časovo závislých HR s mixom liečby. Z predloženého porovnania vyplýva, [REDACTED]. Z uvedeného dôvodu máme za to, že prínos PEM v OS je voči mixu komparátorov preukázaný s neistotou plynúcou z akceptácie terapeutického mixu a z jeho zloženia (viď nižšie).

Intervencia PEM pri data cut-off z 32,4 mesačného mediánu sledovania preukázala v klinickej štúdií pre ukazovateľ PFS štatisticky významný a klinicky relevantný prínos (PFS HR=0,59 (CI: 0,45 – 0,79)) Miera 3 ročného prežívania bez progresie bola 42.3% (95% CI 34.0–50.4) pri intervencii PEM a 11.1% (95% CI 6.1–17.9) pri mixe komparátorov. Podobne ako v prípade OS nebola zachovaná proporcionality rizík, preto DR predložil porovnanie časovo závislých HR ako súčasť vyššie zmieňovanej NMA. Vzhľadom k tomu, [REDACTED]. Keďže intervencia PEM preukázala superioritu už pri druhej interim analýze, DR nepublikoval aktuálnejší výsledok pre PFS a dáta z publikácie finálnej analýzy (medián sledovania 44,6 mesiaca) majú byť totožné s druhou interim analýzou. Vzhľadom k tomu, že v reportovaných dátach je drobný rozdiel pýtali sme sa na vysvetlenie DR. DR v odpovedi na email č.1 vysvetlil, že uvedená nezrovnalosť je spôsobená dodatočnými štatistickými testami (viacpočetné testovanie), ktorým výsledky štúdie z interim analýzy podrobili, avšak detailné vysvetlenie vzniku nezrovnalosti nepredložil.

Celková tolerovateľnosť liečby v štúdií KEYNOTE-177 bola relatívne dobrá, nebola zaznamenaná vyššia miera toxicity pri intervencii, ako pri komparátore.

Kvalita života pri liečbe PEM na základe výsledkov dotazníkov EQ-5D-5L v štúdií bola v prípade stavu pred progresiou vyššia (0,881), ako pri mixe komparátorov (0,843). V stave po progresii nebol preukázaný signifikantný rozdiel v hodnote utilít medzi intervenciou a komparátorom. DR teda pre komparátor uvádza poolovanú hodnotu utilít 0,796.

Štúdia Keynote 177 neposkytuje výsledok, ktorý by zodpovedal otázku komparatívnej účinnosti voči komparátorom. V štúdií bol porovnávaný PEM iba s terapeutickým mixom. Takto dizajnovaná štúdia je zdrojom veľkej neistoty v stanovení prínosu liečby PEM. Akceptujeme použitie terapeutického mixu, ako komparátora nakoľko neexistujú kvalitnejšie dáta a s vyjadrením značnej neistoty predpokladáme podobnú účinnosť jednotlivých režimov v nej obsiahnutých.

Do mixu komparátorov boli zahrnuté aj FOLFIRI a mFOLFOX6 v monoterapii, ktoré NIHO metodicky nepovažuje za relevantné komparátory z dôvodu ich nízkeho zastúpenia v klinickej praxi. NIHO považuje za komparátory rôzne chemoterapeutické režimy kombinované s imunoterapiou, u ktorých je dôvodné predpokladať vyššiu účinnosť, ako v prípade monoterapie. Toto nastavenie preto neprímerane zvýhodňuje PEM, nakoľko v prípade, ak by do mixu komparátorov zahrnuté monoterapie neboli, predpokladáme, že celkový prínos komparátoru by bol vyšší a teda rozdiel oproti intervencii menší. Uvedené predstavuje ďalší aspekt navyšujúci neistotu.

Akceptujeme prínos PEM voči mixu komparátorov v PFS a OS s vyjadrením extrémnej neistoty vzhľadom na dizajn Keynote 177 a použitie mixu komparátorov.

Výsledky NMA tiež ukazujú, že [REDACTED], čo považujeme za nepravdepodobné a v rozpore s klinickou praxou. [REDACTED]

[REDACTED] Podľa autorov výsledky NMA boli vo všeobecnosti klinicky hodnoverné, s výnimkou [REDACTED]

[REDACTED] Podľa autorov tento nehodnoverný výsledok poukazuje na limitácie dôkazovej bázy, čo by malo byť brané do úvahy pri jej interpretácii [29].

#### 4.4.2. Validita klinických dát [31,30]

##### Interná validita

###### Klinická štúdia KEYNOTE-177

Otvorenú kontrolovanú klinickú štúdiu KEYNOTE považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie PEM voči liečbe mixu komparátorov s vyjadrením určitej neistoty. Kvalita dôkazu je vysoká. Ak napriek tomu štúdia obsahuje niektoré limitácie z hľadiska internej validity. Za najväčší problém z hľadiska internej validity považujeme absenciu porovnania intervencie voči každému komparátoru zvlášť, ale voči jednej poolovanej hodnote dokopy, ktorú reprezentuje mix komparátorov FOLFOX alebo FOLFIRI, FOLFOX alebo FOLFIRI + bevacizumab a FOLFOX alebo FOLFIRI + cetuximab. Nie je tak možné overiť prínos PEM voči každej intervencii oddelene.

Parameter štúdie, s potencionálne vysokým rizikom bias je jej otvorený dizajn. Klinické prínosy, ako napríklad PFS boli vyhodnocované centrálnou nezávislými hodnotiteľmi v zmysle RECIST 1.1 štandardov, čím bolo riziko plynúce z tejto skutočnosti čiastočne mitigované. Randomizácia bola vykonaná pomocou softvéru náhodne a pacientske charakteristiky medzi jednotlivými ramenami považujeme za vyvážené.

V štúdiu bol povolený cross-over, čo potencionálne skresľuje parameter celkového prežívania v ramene s komparátorom (kým 36,4% prešlo po progresii do ramena s intervenciou, opačne neprešiel nikto). Výsledky celkového prežívania ovplyvňuje aj skutočnosť, že pacienti mohli dostať aj iný PD1/PDL1 inhibítor po progresii, kedy 52 pacientov (34 %) v ramene s PEM a 121 pacientov (79 %) v ramene s mixom komparátorov dostalo následnú protirakovinovú liečbu. Túto skutočnosť DR analyzoval v analýze senzitivity pomocou metód ako IPCW, RPSFTM, pričom tieto analýzy síce adjustovali cross-over medzi ramenami, avšak neadjustovali na základe použitej následnej proti-rakovinovej liečby. Pri pacientoch v ramene s mixom komparátorov prevažovalo v následnej liečbe použitie anti-PD1/PDL1 terapie a v ramene s PEM použitie chemoterapie, inhibítorov vaskulárneho endotelového rastového faktora, derivátov kyseliny listovej a epidermálnych inhibítorov rastového faktoru. Predpokladáme, že práve anti PD1/PDL1 terapie majú vyšší prínos z hľadiska OS, preto predpokladáme zmenšenie rozdielu vo výsledkoch medzi PEM a komparatívnym ramenom oproti skutočnosti. Skreslenie o cross-over očisťuje DR v NMA.

###### NMA Viswanathan et al.:

Signifikantnou limitáciou NMA je, že v nastavení časovo závislého HR nereportuje výsledky prínosu PEM voči jednotlivým režimom zvlášť, ale iba ako celku mixu komparátorov, ktorý je zastúpený režimami FOLFOX alebo FOLFIRI, FOLFOX alebo FOLFIRI + bevacizumab, a FOLFOX alebo FOLFIRI + cetuximab. Nastavenie, v ktorom porovnáva konštantné HR (voči komparátorom zvlášť) nemožno podľa NICE použiť, keďže sa K-M krivky počas obdobia sledovania prelínajú (nie je zachovaná proporcionalita rizík). V takýchto prípadoch je použitie konštantného HR metodicky nesprávne. [31]

Nepredpokladáme zahrnutie štúdií s nízkou kvalitou. Štúdie vytvárajú graficky znázornenú prepojenú sieť. Ukazovateľ PFS nebol súčasťou všetkých štúdií. Ako potenciálny modifikátor účinku liečby bola mutácia RAS, NMA

neobsahuje analýzu podskupín, ktorá by tento modifikátor účinku liečby analyzovala, avšak možno predpokladať, že pacienti s RAS mutáciou boli indikovaní na intervenciu FOLFOX+cetuximab a FOLFOX+panitumumab, keďže ako cetuximab, tak panitumab sú registrované na liečbu pacientov metastatického CRC s RAS mutáciou.

V NMA sú reportované výsledky z jednotlivých zahrnutých štúdií. Interpretácia výsledkov voči mixu komparátorov obsahuje intervaly kredibility.

Dotazník hodnotiaci validitu NMA je obsiahnutý v časti 9.6.

NMA bola vypracovaná pre Merck and Co, Inc., čo predstavuje konflikt záujmov.

## Externá validita

### Klinická štúdia Keynote-177

Externú validitu prvej časti štúdie považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Nedostatkom je, že do štúdie boli zaradení pacienti s výkonnostným stavom podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (ECOG PS) 0-1, keďže návrh indikačného obmedzenia neobsahuje takúto limitáciu. Zastúpenie intervencií v komparátore mFOLFOX resp. FOLFIRI vzhľadom na nízke zastúpenie v klinickej praxi podľa publikácie Ondrušová et. al. [8] NIHO nepovažuje za komparátory. Ich zahrnutie v štúdiu skresľuje výsledok porovnania PEM s mixom komparátorov v ktorom tieto komparátory zahrnuté boli. Keďže očakávame, že pri kombinácii chemoterapeutických režimov s imunoterapiou BEV, alebo CET možno očakávať zvýšenú mieru prínosov oproti chemoterapii samotnej, zahrnutie chemoterapie do v monoterapii do komparatívnej štúdie nadhodnocuje relatívnu účinnosť PEM. Akceptovanie mixu v tomto zložení predstavuje ďalší zdroj neistoty.

V dôsledku exklúzyvnych kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdiu. Do klinickej štúdie neboli napríklad zahrnutí pacienti ktorým bola podávaná iná systematická liečba na štádium IV CRC, s výnimkou adjuvantnej chemoterapie, ak od podania ubehlo aspoň 6 mesiacov. Boli vyradení pacienti, ktorí mali iné ochorenia (autoimunitné, imunodeficientné, ochorenia centrálného nervového systému, vážna operácia v anamnéze do 28 dní pred randomizáciou, iná malignita, HIV, hepatitída B alebo C, ochorenia pľúc, tuberkulóza) ktoré mohli ovplyvniť výsledky štúdie alebo pravdepodobnosť, že pacient dokončí štúdiu. Boli tiež vyradení pacienti s akútnou infekciou.

### NMA Viswanathan et al.:

Režimy zastúpené v mixe komparátorov v NMA pri časovo závislom porovnaní HR OS nereflektujú použité režimy v klinickej praxi na SR, ako bolo preukázané v publikácii Ondrušová et. al. [10], ale obsahuje aj intervencie, ktoré kvôli nízkemu zastúpeniu nepovažujeme za relevantné, keďže sa v Slovenskej praxi používajú zhruba v 15% zastúpení (chemoterapeutické režimy bez kombinácie s imunoterapiou BEV). Uvedená skutočnosť generuje negatívne riziko v hodnotení, nakoľko je dôvodné predpokladať, že pridaním imunoterapie k chemoterapii dochádza ku zvýšeniu klinickej účinnosti terapie, teda implicitne menšiemu rozdielu v účinnosti medzi intervenciou a komparátorom.

V NMA bol použitý model náhodného efektu (z angl. random-effect model), ako aj model fixného efektu (z angl. fixed effect model). DR reportuje výsledky pre dve skupiny štúdií. Analýza „full network“ obsahuje aj pacientov s ECOG 2, ktorí boli vylúčení zo štúdie Keynote-177 resp. kombináciu FOLFOXIRI+panitumab, pričom táto kombinácia nie je definovaná ako komparátor v zmysle PICO. DR reportuje aj výsledky, ktoré nazval „restricted network“, v ktorých vylúčil pacientov s ECOG-2 a tiež pacientov s komparátorom FOLFOXIRI+panitumab. DR reportuje výsledky pre NIHO by v ideálnom scenári preferovalo nastavenie „restricted-network“, ktoré je v lepšom súlade s inklúznymi kritériami Keynote-177 (obsahuje iba pacientov s ECOG-1), resp. neobsahuje pacientov s panitumabom (čo nie je v súlade s PICO) Pri nastavení „restricted-network“

Limitáciou NMA je, že pri časovom porovnaní HR nereportuje výsledky prínosu PEM voči jednotlivým chemoterapeutickým režimom zvlášť, ale iba voči mixu – nie je preto možné overiť prínos PEM voči každému režimu zvlášť, čo nepovažujeme za adekvátne, preferovali by sme porovnanie s každou terapiou oddelene.

#### **4.4.3. Prebiehajúce štúdie**

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

#### **4.4.4. Limitácie hodnotenia**

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k 1. úprave PICO. V štúdií boli hodnoty HRQoL merané cez EQ-5D-5L miesto EORTC-QLQ-C30 a EORTC-QLQ-PR25.



## 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

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

### 5.1. Záver o nákladovej efektívnosti

**PEM pri požadovanej výške úhrady 2 877,62 eur za balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**

- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol PEM ICUR voči mixu komparátorov vo výške 42,8-tisíc eur/QALY, a je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s mixom komparátorov je 60,6-tisíc eur/QALY).
- V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.
- **Podľa NIHO nastavenia dosahuje PEM ICUR voči mixu komparátorov vo výške 50,1-tisíc eur/QALY, pričom prahová hodnota je 60,6-tisíc eur/QALY.**

**Výsledok nákladovej efektívnosti je spojený s extrémnou mierou neistoty a je optimistický** najmä z dôvodu modelovania prínosu lieku. DR nemodeluje prínosy voči jednotlivým komparátorom zvlášť, ale voči mixu komparátorov. V zmysle § 1 ods. 2 vyhlášky 422/2011 musí intervencia preukázať nákladovú efektívnosť voči liečivu, ktoré je vo vzťahu k verejnému zdravotnému poisteniu nákladovo najefektívnejšie. DR modeluje nákladovú efektívnosť voči mixu komparátorov. Výsledok tak zohľadňuje priemernú nákladovú efektívnosť komparátorov a neposkytuje informáciu o porovnaní PEM s nákladovo najefektívnejším komparátorom. Zároveň, keďže použitý mix komparátorov zahŕňa aj nerelevantné menej účinné liečebné režimy, predpokladáme, že účinnosť skupiny zloženej z výlučne relevantných komparátorov by bola vyššia. Takéto nastavenie nadhodnocuje modelovaný prínos PEM voči mixu komparátorov. **Odporúčame preto požadovať od DR, aby upravil navrhovanú výšku a podmienky úhrady tak, aby bola dostatočne kompenzovaná táto neistota.**

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

DR predložil model, v ktorom porovnáva nákladovú efektívnosť PEM voči mixu komparátorov podľa štúdie KEYNOTE-177. DR tiež porovnáva PEM voči ďalším komparátorom na základe výsledkov NMA diskutovaných v časti 4. Vzhľadom na otázku spoľahlivosti predmetnej NMA, výber relevantných komparátorov, a tiež relevantnosť pre výsledky analýzy nákladovej efektívnosti v ďalších častiach považujeme za základný scenár výlučne porovnanie PEM voči SOC (viac v stanovisku NIHO ku komparátorom v časti 5.2.1).

#### 5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie Keynote-177 pri 44,6-mesačnom sledovaní.

V rámci stavu pred progresiou pacienti absolvujú liečbu PEM alebo jedným z liečebných režimov z mixu komparátorov (mFOLFOX6 + bevacizumab, FOLFIRI + bevacizumab, mFOLFOX6 + cetuximab, FOLFIRI + cetuximab, mFOLFOX6, FOLFIRI). Prínosy PEM sú modelované voči mixu komparátorov ako celku, nie voči jednotlivým liečebným režimom zvlášť. Náklady mixu komparátorov sú modelované ako vážený podiel nákladov na liečebné režimy v mixe komparátorov podľa ich zastúpenia v štúdiu KEYNOTE-177.

Prínos PEM voči komparátorom XELOX, FOLFOXIRI, XELOX + bevacizumab a FOLFOXIRI + bevacizumab a mFOLFOX6 + panitumab bol modelovaný na základe výsledkov NMA, ktorú predložil DR. Z NMA DR používa prínos daných komparátorov voči SOC tak, že časovo závislé HR OS a HR PFS (komparátory z NMA vs. mix komparátorov) naväzuje na modelovanú krivku mixu komparátorov. Takto získané krivky porovnáva s krivkami PEM.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR **neakceptujeme**, model sme upravili. **Aj po úpravách NIHO je nastavenie naďalej spojené s významnou neistotou.** Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** predložený typ ekonomického modelu. PSM model je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach.
  - Evidujeme, že NICE akceptoval predloženie rozdielneho ekonomického modelu ako na Slovensku, typ modelu bol odôvodnený nezrelosťou dát pre zaužívané modelovanie pomocou PSM (pri 28,4 m. sledovaní) a neistotou pri adjustácii celkového prežívania o cross-over. Akceptovaný model bol v NICE založený na state-transition modelovaní, ktorý tvorí alternatívne nastavenie aj v modeli, ktorý bol predložený na Slovensku [31]. Dáta, ktorými disponuje model predložený na Slovensku, však majú dlhšie sledovanie. Daný state-transition model predpokladá rovnakú mieru prežívania po progresii vo všetkých ramenách liečby (podľa miery prežívania PEM), čím NICE čiastočne argumentuje preferenciu použitia daného typu modelu. Takýto predpoklad však považujeme za klinicky nepravdepodobný s ohľadom na pozorované rozdielne prínosy v ukazovateľoch OS a PFS vo výsledkoch štúdie.
- **Akceptujeme s významnou neistotou** použitie mixu komparátorov pre modelovanie prínosov. Predpokladáme, že dané nastavenie nadhodnocuje relatívny prínos PEM.
  - DR nemodeluje prínosy voči jednotlivým liečbám z mixu komparátorov zvlášť, ale voči mixu ako celku. V zmysle § 1 ods. 2 vyhlášky 422/2011 musí intervencia preukázať nákladovú efektívnosť voči liečivu, ktoré je vo vzťahu k verejnému zdravotnému poisteniu nákladovo najefektívnejšie. DR modeluje nákladovú efektívnosť voči mixu komparátorov. Výsledok tak zohľadňuje priemernú účinnosť komparátorov (aj nekomparátorov) a neposkytuje informáciu o porovnaní PEM s nákladovo najefektívnejším komparátorom. V ideálnom prípade by sme prínosy aj náklady daných liečob oddelili a hodnotili by sme ich samostatne. Takéto oddelenie však nebolo možné, keďže DR neposkytol dôkazy o prínose PEM voči samostatným liečbám, ani NIHO dané relevantné klinické dôkazy neidentifikoval.
  - V rámci zloženia mixu komparátorov považujeme za relevantné komparátory len režimy cielenej liečby (mFOLFOX6/FOLFIRI + bevacizumab/cetuximab), ako bližšie uvádzame v časti 3.9. Mix komparátorov však v podiele 20 % zahŕňa aj nerelevantný komparátor - samostatnú chemoterapiu. Považujeme za klinicky plauzibilné predpokladať, že samostatná chemoterapia je menej účinná ako cieleňé režimy. Toto nastavenie preto neprímerane zvýhodňuje PEM - ak by do mixu komparátorov neboli zahrnuté monoterapie chemoterapiou, celková účinnosť mixu komparátorov by bol vyššia a teda prínos PEM voči mixu komparátorov by bol nižší. Nemožnosť oddeliť prínos jednotlivých režimov v rámci mixu komparátorov je preto spojená s významnou neistotou.
- **Neakceptujeme** zložený komparátor pre modelovanie nákladov. Na rozdiel od prínosov je možné oddeliť náklady za jednotlivé liečebné režimy mixu komparátorov. Keďže režimy samostatnej chemoterapie nepovažujeme za relevantné komparátory, nezohľadňujeme ani ich náklady. Týmto spôsobom získame samostatné náklady na štyri liečebné režimy: mFOLFOX6 + bevacizumab, FOLFIRI + bevacizumab, mFOLFOX6 + cetuximab a FOLFIRI + cetuximab. Štandardne by sme zhodnotili nákladovú efektívnosť PEM voči každej z týchto liečob zvlášť s tým, že všetky tieto komparátory by predpokladali rovnakú účinnosť (viac v bodoch vyššie) a rôzne náklady. Rovnaké závery v nákladovej efektívnosti je možné dosiahnuť aj zjednodušením – nastavením nákladov mixu podľa najlacnejšieho režimu mFOLFOX6 + bevacizumab), viac v časti 5.2.6.
- **Neakceptujeme** komparátory z NMA pre účely zhodnotenia nákladovej efektívnosti. Režimy samostatnej chemoterapie (XELOX, FOLFOXIRI) ani cieleňú liečbu s panitumabom nepovažujeme za relevantné

komparátory (viac v časti 3.9). Cílené liečby s bevacizumabom z NMA neakceptujeme, keďže spoľahlivosť výsledkov NMA považujeme za nízku, napr. vzhľadom na [REDACTED] (4.2.3).

Nezohľadnenie kombinácií s bevacizumabom z NMA nemá dopad na závery analýzy nákladovej efektívnosti, keďže PEM voči týmto liečbam vo výslednom nastavení NIHO vychádza priaznivejšie (nižší ICUR) v porovnaní PEM voči mix komparátorov/mFOLFOX+ + bevacizumab (vyšší ICUR).

## 5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatkový vek model predpokladá 61,2 roka (prebrané zo štúdie Keynote-177). Model predpokladá 50 % zastúpenie žien. Zvolený bol časový horizont 40 rokov. Dĺžka jedného cyklu je 1 týždeň. Diskontná sadzba pre prínosy aj náklady je 5 %. Diskontácia je aplikovaná až od druhého roku, a to po cykloch.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Neakceptujeme** zdroj všeobecnej mortality. Ostatné nastavenia DR **akceptujeme s významnou neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** zvolený vek pacientov, považujeme ho za opodstatnený a v súlade s klinickou praxou. Priemerný vek bol akceptovaný aj zahraničnými HTA.
- **Akceptujeme** zvolený časový horizont. Všeobecne preferujeme časový horizont, na konci ktorého má žijúci pacient 100 rokov. Úprava horizontu na 39 rokov by však nemala dopad na ICUR, preto ponechávame nastavenie DR. V anglickom NICE hodnotení bol akceptovaný celoživotný (cca 40-ročný) časový horizont, kanadský CADTH preferoval 30 ročný horizont namiesto 15-ročného [30,31].
- **Neakceptujeme** spôsob zapracovania diskontácie. Diskontáciu sme aplikovali po cykloch aj v prvom roku pre zachovanie konzistentnosti, zmena znižuje ICUR voči mixu komparátorov o 0,5-tisíc eur/QALY.

## 5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR predložil výsledky štúdie KEYNOTE-177 pri 44,6-mesačnom sledovaní, z nich odvodzuje prínos PEM v porovnaní s mixom komparátorov. Do ekonomického modelu vstupujú nežiaduce udalosti odvodené z výsledkov KEYNOTE-177. Do úvahy DR berie nežiaduce udalosti stupňa 3 a viac ak sa vyskytli v jednom ramene aspoň u 5% pacientov. DR pre modelovanie všeobecnej mortality používa s úmrtnostnou tabuľkou prevzatou zo systému „National Vital Statistics System“, ktorý spravuje národná agentúra USA Centers for Disease Control and Prevention.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR **akceptujeme s významnou neistotou**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme s významnou neistotou** modelovanie prínosov podľa zloženého komparátora a nemožnosť oddeliť prínosy jednotlivých liečebných režimov. Považujeme za klinicky hodnoverné, že takéto nastavenia nadhodnocuje prínos PEM voči mixu komparátorov. Viac v časti 5.2.1.
- **Akceptujeme s neistotou** použitie dát zo štúdie KEYNOTE-177. V štúdií nebol dosiahnutý medián OS v ramene s PEM, čo generuje dodatočnú neistotu pri dlhodobom modelovaní prínosov. Neistotu predstavuje aj dizajn štúdie Keynote-177, keďže ide o open-label štúdiu.
- **Akceptujeme** zdroje pre modelovanie typu a frekvencie nežiaducich udalostí.
- **Neakceptujeme** zdroje dát pre modelovanie všeobecnej mortality, zvolili sme údaje pre slovenskú populáciu z roku 2022 zo Štatistického úradu SR. Úprava úmrtnostných tabuliek na Slovenské mierne znižuje ICUR.

## 5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

### Celkové prežívanie

Pri OS DR v základnom scenári používa kombinovaný model. Do 52. týždňa DR modeluje prínosy celkového prežívania podľa K-M dát osobitne pre obe ramená, keďže do toho času nebola podľa DR zachovaná proporcionálna riziká na základe škálovaných Schoenfeldových reziduí medzi jednotlivými ramenami. Od 52. týždňa používa pre obe ramená parametrizáciu K-M dát pomocou exponenciálnej funkcie. Krivku OS pre mix komparátorov DR

v základnom scenárii adjustoval o cross-over pomocou metódy RPSFMT, pričom v modeli je možnosť výberu aj z two-piece a IPCW metódy adjustácie o cross-over.

Na základe AIC kritérií v ramene s PEM vychádza exponenciálna funkcia ako najmenej vhodná, pričom na základe BIC kritérií ako 4. najvhodnejšia. V ramene mixu komparátorov vychádza exponenciálna funkcia ako 2. najlepšia z hľadiska AIC kritérií a ako 1. z hľadiska BIC kritérií.

DR odôvodňuje výber parametrizácie exponenciálnou funkciou najlepšou klinickou plauzibilitou v porovnaní so všeobecnou mortalitou (pri funkciách s lepším výsledkom AIC a BIC dochádza skôr k prenutiu funkcie s krivkou všeobecnej mortality). Hodnoty AIC a BIC kritérií sú k dispozícii v Tabuľke 23, grafické znázornenie je na obrázkoch nižšie (Obrázok 8, Obrázok 9, Obrázok 10).

Adjustovanú krivku mixu komparátorov pomocou metódy RPSFMT parametrizovanú exponenciálnou funkciou DR validoval porovnaním s K-M dátami OS zo štúdie Tougeron et al. 2020 [32], pričom exponenciálna funkcia najlepšie opisuje pozorované dáta celkového prežívania v tejto štúdii.

OS je v oboch ramenách limitované rizikom úmrtia všeobecnej mortality tak, že je aplikované riziko úmrtia podľa všeobecnej mortality, ak je v danom cykle vyššie ako riziko úmrtia podľa OS.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR **akceptujeme s neistotou**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

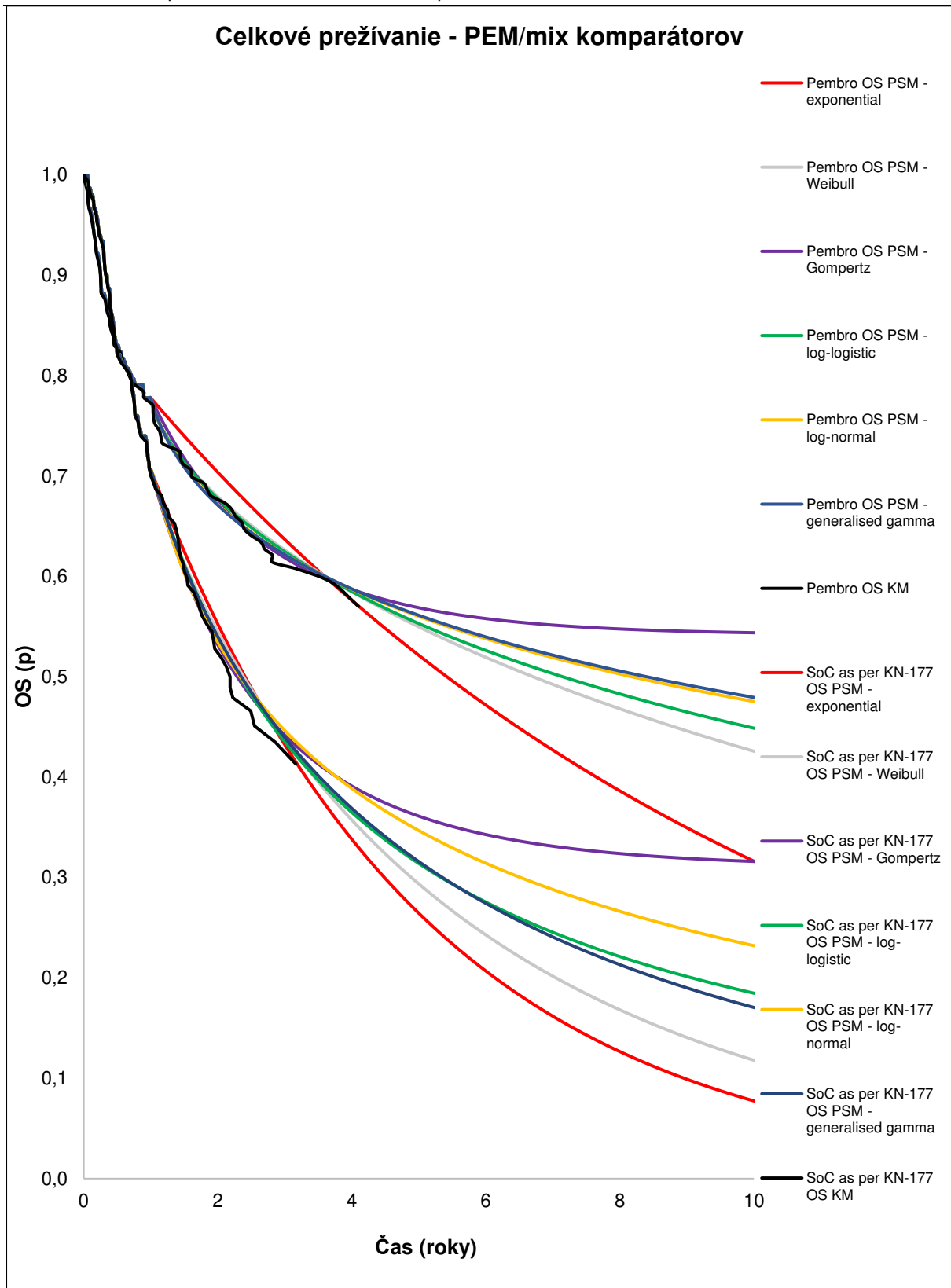
- **Akceptujeme** použitie kombinovaného modelu, keďže dochádza ku kríženiu K-M dát, čo svedčí o neproporcionálnosti rizík medzi ramenami. Akceptujeme použitie K-M dát od 52. týždňa, keďže od daného bodu už nedochádza ku kríženiu K-M kriviek.
- **Akceptujeme s neistotou** extrapoláciu pomocou parametrizovaného chvosta exponenciálnou funkciou v oboch ramenách.
  - Akceptujeme argument, že exponenciálna funkcia má vyššiu plauzabilitu voči všeobecnej mortalite v porovnaní s inými funkciami, ktoré mali lepší štatistický fit na K-M dáta (k prenutiu v 30-ročnom horizonte nedochádza, na rozdiel od ostatných funkcií).
  - Zároveň voľba exponenciálnej funkcie je najkonzervatívnejšia a poskytuje pre DR najmenej priaznivé hodnoty ICUR.
  - Neistotu generuje skutočnosť, že parametrizovaná krivka po 52. týždni až do konca K-M dát nadhodnocuje celkové prežívanie pozorované v štúdii.
- **Akceptujeme s neistotou** použitú metódu adjustácie o cross-over v ramene mixu komparátorov. Každá z modelovaných metód adjustácie o cross-over disponuje širokým CI (výsledky sú bližšie uvedené v časti 4.2.3). Pri každej z metód avšak bodové odhady uprednostňujú PEM, a hoci presná miera prínosu a štatistická významnosť sú nejasné, smer prínosu je pravdepodobne v prospech PEM. Vzhľadom na uvedené akceptujeme základný scenár v modeli adjustácie o cross-over metódou RPSFMT, keďže toto nastavenie najlepšie opisuje pozorované údaje celkového prežívania v štúdii Tougeron et al. [32]. Uvedené nastavenie však generuje dodatočnú neistotu, keďže metódu RPSFMT je vhodné použiť pri adjustácii o cross-over v prípadoch, kedy komparátorom nie je aktívna liečba, resp. účinok terapie nie je závislý na čase podania (efekt liečby je pre všetkých pacientov rovnaký, bez ohľadu na to, kedy liečbu dostanú) [33], čo považujeme pri onkologických ochoreniach ako je mCRC za nepravdepodobné.
- **Akceptujeme** spôsob limitácie OS všeobecnou mortalitou.

Tabuľka 23: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS

|                   | PEM              |                  | Mix komparátorov |                  |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                   | AIC              | BIC              | BIC              | BIC              |
| Exponential       | <b>408,4 (6)</b> | <b>411,2 (4)</b> | <b>434,4 (2)</b> | <b>437,0 (1)</b> |
| Weibull           | 405,2 (3)        | 410,8 (3)        | 435,6 (4)        | 440,9 (4)        |
| Gompertz          | 405,8 (4)        | 411,3 (5)        | 433,8 (1)        | 439,1 (2)        |
| Log-logistic      | 405,0 (2)        | 410,6 (2)        | 434,5(3)         | 439,8 (3)        |
| Log-normal        | 404,5 (1)        | 410,1 (1)        | 436,0 (5)        | 441,3 (5)        |
| Generalised gamma | 406,5 (5)        | 414,9 (6)        | 437,0 (6)        | 444,9 (6)        |

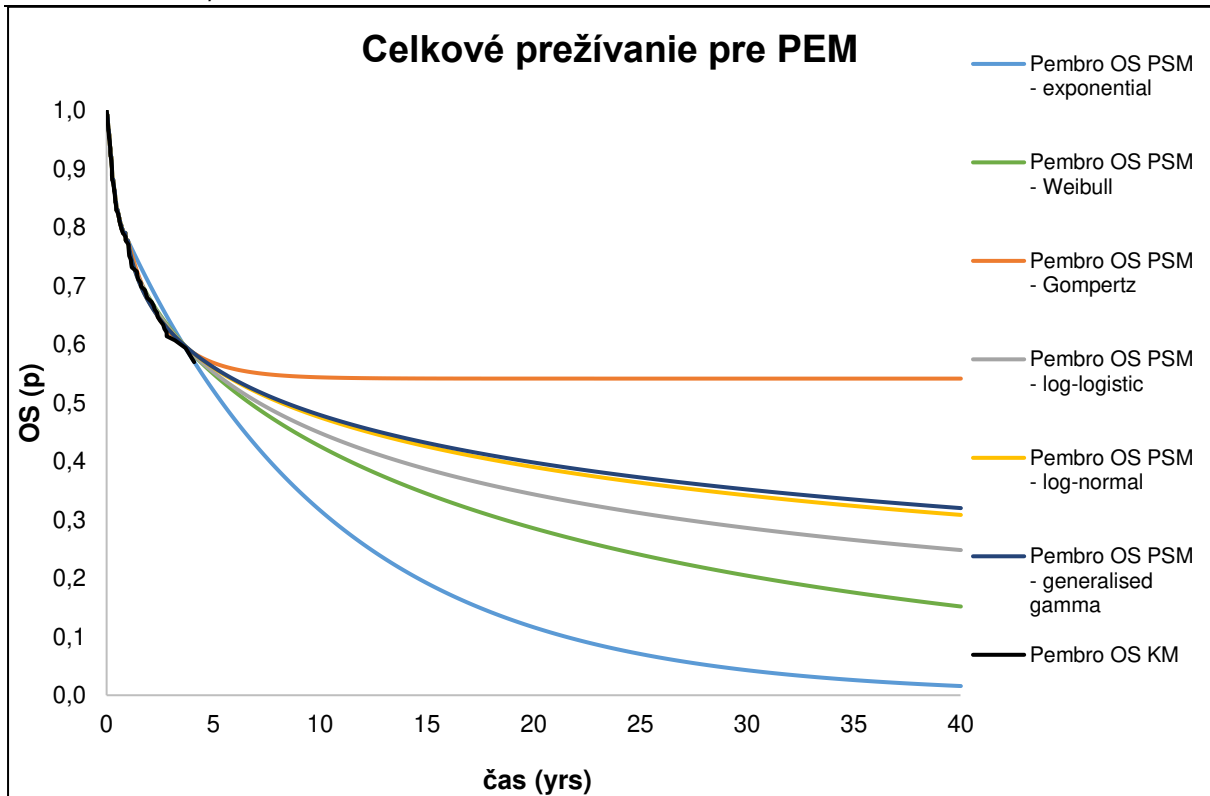
Zdroj: [9]

Obrázok 8: Prehľad parametrizácií v ukazovateli OS pre obe ramená



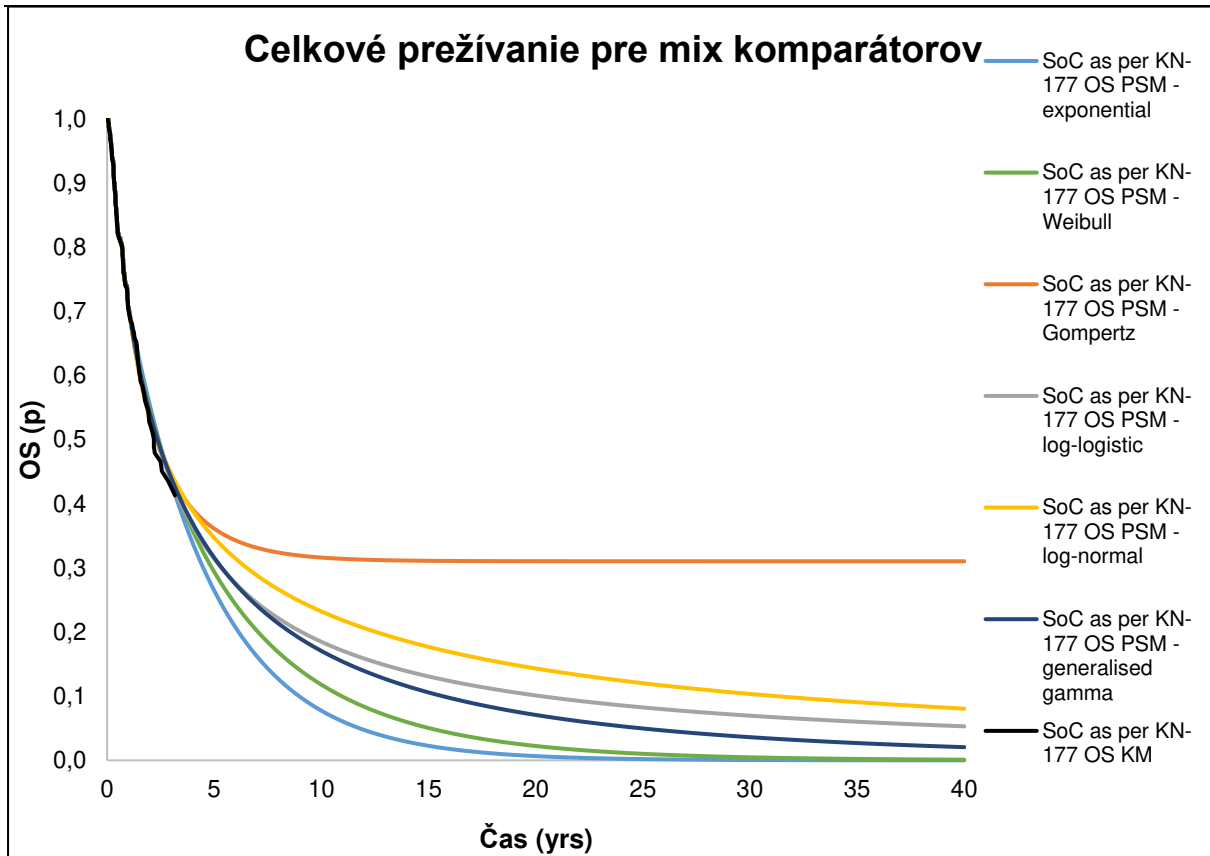
Zdroj:[9]

Obrázok 9 Prehľad parametrizácií v ramene s PEM v ukazovateli OS



Zdroj: [9]

Obrázok 10: Prehľad parametrizácií v ramene mixu komparátorov v ukazovateli OS



Zdroj: [9]

## Prežívanie bez progresie

Pri prežívaní bez progresie DR v základnom scenári používa kombinovaný model. Do 20. týždňa modeluje PFS pomocou K-M údajov zo štúdie KEYNOTE-177 pre ramená PEM a mix komparátorov (keďže podľa DR do uvedeného času nedochádza k proporcionálnosti rizík pri jednotlivých ramenách). Od 20. týždňa používa parametrizáciu kriviek K-M pre jednotlivé ramená pomocou exponenciálnej funkcie. Pri zohľadnení AIC a BIC kritérií vychádza exponenciálna funkcia najpriaznivejšie pre PEM (Tabuľka 24) a ako tretia najpriaznivejšia pre mix komparátorov z hľadiska AIC, resp. 1. najpriaznivejšia z hľadiska BIC. Grafické znázornenie je k dispozícii na obrázkoch nižšie (Obrázok 11, Obrázok 12, Obrázok 13).

Krivky PFS sú v oboch ramenách limitované upravenou krivkou OS (limitovanou všeobecnou mortalitou) tak, že počet pacientov v PFS nepresiahne počet pacientov v OS.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

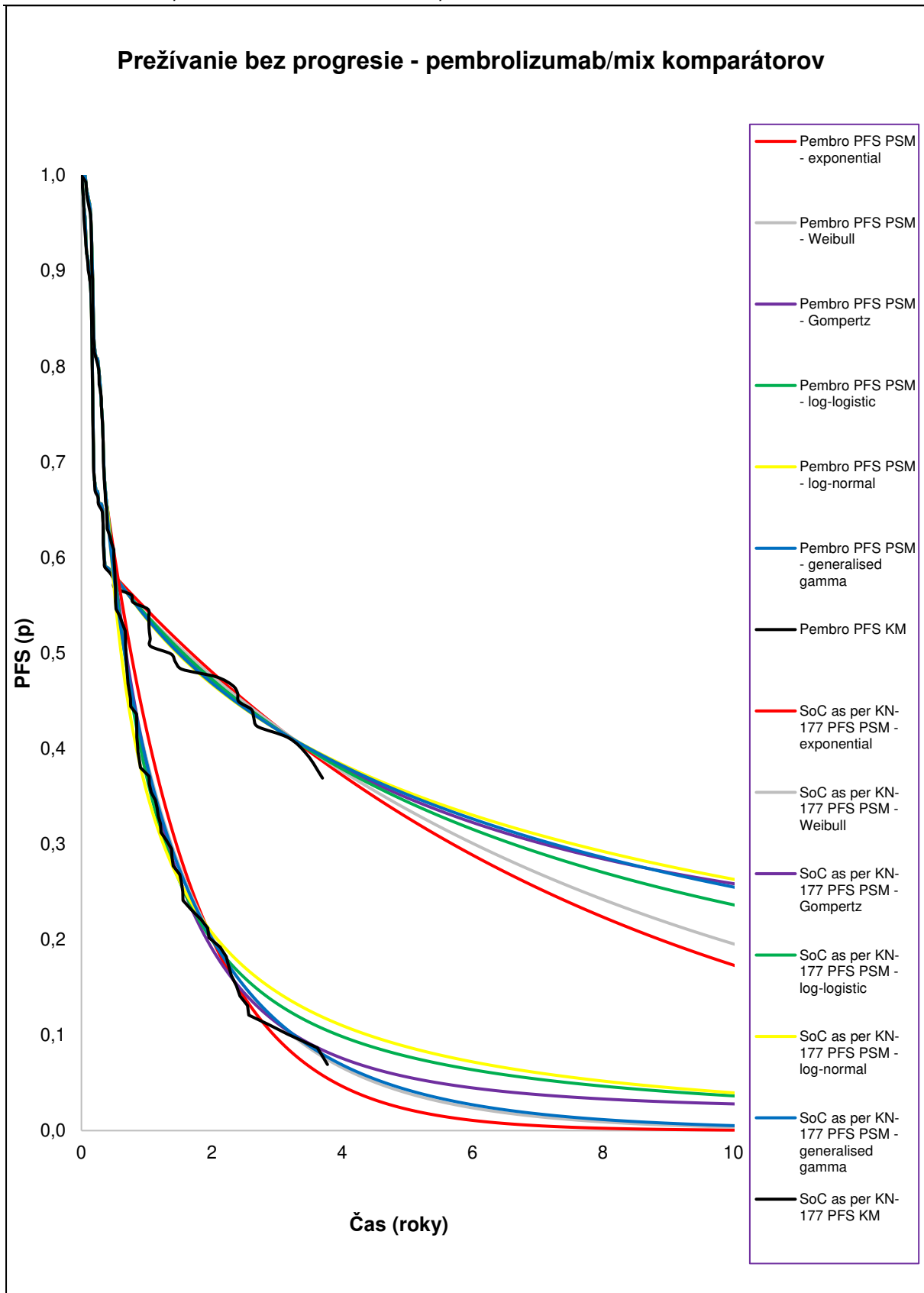
- Odvodenie prínosov pri prežívaní bez progresie použitím K-M dát do 20. týždňa a následnú aplikáciu exponenciálnej funkcie od 20. týždňa vzhľadom na kríženie K-M dáta akceptujeme. Parametrizácia exponenciálnou funkciou je vzhľadom na dopad na ICUR konzervatívne nastavenie.
- Modelovanie PFS je spojené s menšou neistotou ako OS z dôvodu zrelších dát, a tiež a menších rozdielov medzi extrapolovanými krivkami.
- Akceptujeme spôsob limitácie PFS upravenou krivkou OS.

*Tabuľka 24: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS*

|                   | PEM              |                  | Mix komparátorov |                  |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                   | AIC              | BIC              | BIC              | BIC              |
| Exponential       | <b>338,7 (1)</b> | <b>341,2 (1)</b> | <b>718,0 (3)</b> | <b>720,5 (1)</b> |
| Weibull           | 340,5 (5)        | 345,4(5)         | 716,2 (1)        | 721,2(2)         |
| Gompertz          | 340,3 (4)        | 345,2(4)         | 716,4(2)         | 721,4(3)         |
| Log-logistic      | 340,3(3)         | 345,2(3)         | 718,2 (5)        | 723,3(4)         |
| Log-normal        | 340,0 (2)        | 344,9(2)         | 724,6(6)         | 729,7(6)         |
| Generalised gamma | 342,0 (6)        | 349,4(6)         | 718,1(4)         | 725,7(5)         |

Zdroj: [9]

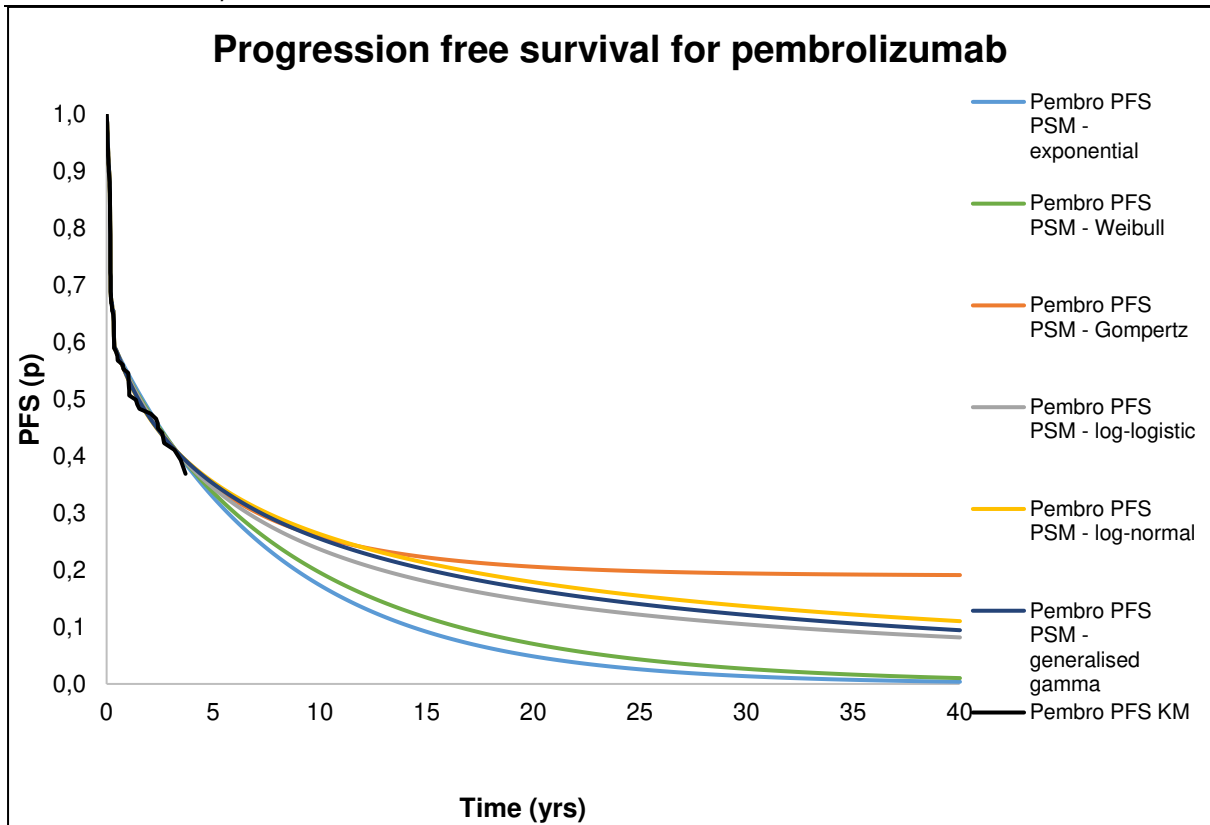
Obrázok 11: Prehľad parametrizácií v ukazovateli PFS pre obe ramená



Zdroj:[9]

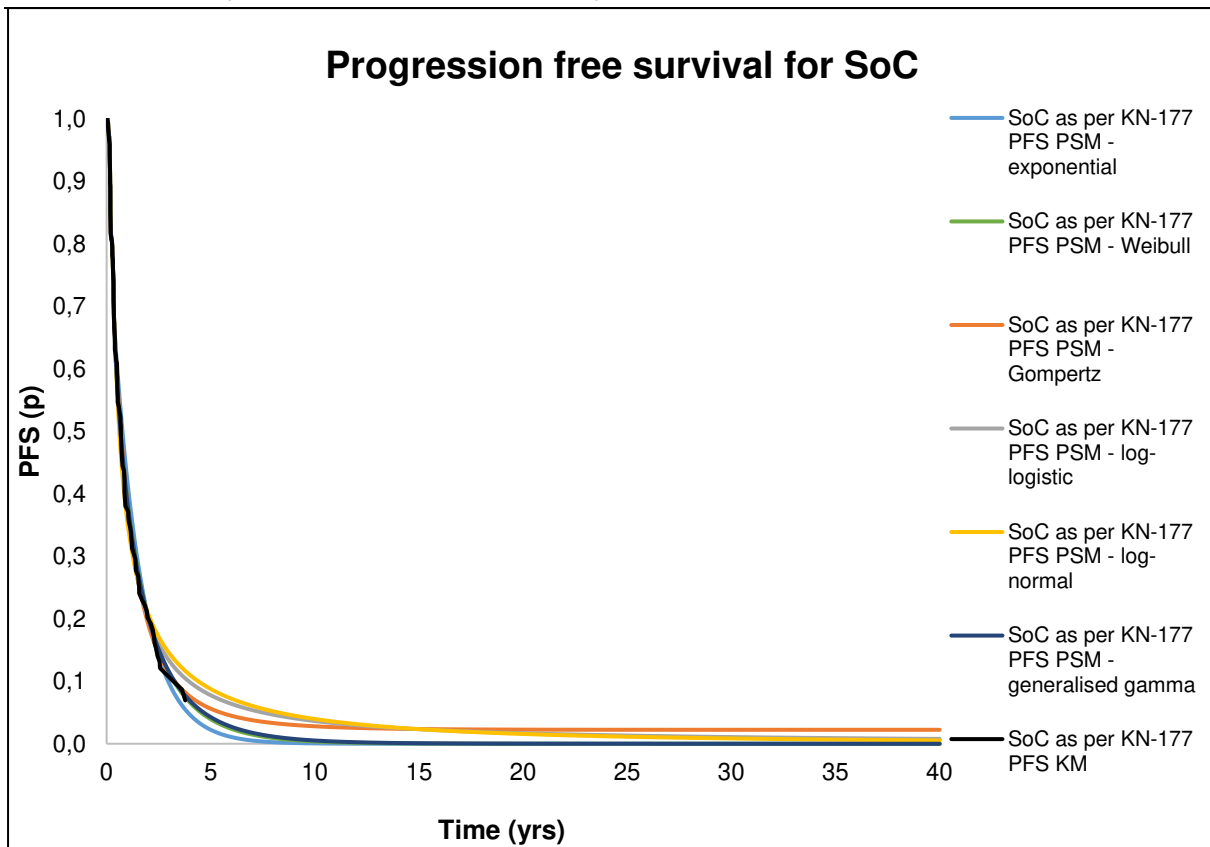


Obrázok 12 Prehľad parametrizácií v ramene PEM v ukazovateli PFS



Zdroj: [9]

Obrázok 13: Prehľad parametrizácií v ramene mixu komparátorov v ukazovateli PFS



Zdroj: [9]

## Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári nepredpokladá, že relatívny prínos PEM časom vyprchá.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. DR nepredložil dôkaz o tom, že prínos PEM časom nevyprchá. NICE ani CADTH toto nastavenie v hodnoteniach nerozporujú. Nastavenie so zachovaním prínosu PEM bolo akceptované NICE v rámci hodnotenia PEM v indikácii 1L nemalobunkového karcinómu (TA557) [34]. Nezahrnutie vyprchania prínosu však považujeme za ďalší prvok neistoty v modeli.

### 5.2.5. Údaje o kvalite života

DR použil hodnoty uvedené v tabuľke nižšie, v závislosti od stavu pacienta. Údaje pochádzajú zo štúdie KEYNOTE-177. DR realizoval zber hodnôt pomocou EQ-5D-3L. Hodnoty a dĺžka trvania disutilít z dôvodu nežiadúcich účinkov boli prebrané z NICE hodnotenia nivolumabu v indikácii metastatického CRC (TA439). Hodnoty utilít sa so zvyšujúcim vekom počas trvania modelu znižujú pomerovo podľa znižovania kvality života v rastúcim vekom vo všeobecnej populácii podľa publikácie Ara & Brazier. [35]

Tabuľka 25 Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli podľa DR

| Liečebný režim   | Hodnota kvality života |              |
|------------------|------------------------|--------------|
|                  | Pred-progresiou        | Po-progresii |
| PEM              | 0,881                  | 0,796        |
| Mix komparátorov | 0,843                  | 0,796        |

Zdroj:[9]

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, hodnotu kvality života sme upravili podľa preferovaného nastavenia CADTH. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Hodnoty „pred progresiou“ pozorované v štúdiu považujeme za klinicky neplauzibilné. Hodnoty pred progresiou v ramene s PEM (0,881) a v ramene s mixom komparátorov (0,843) sú vyššie ako priemerná hodnota utilít vo všeobecnej populácii pri počiatocnom veku modelu (61,2 rokov) pri približne polovičnom zastúpení mužov a žien (0,822, podľa metodiky Ara a Brazier (2010) Toto nastavenie DR podľa CADTH podhodnocuje závažnosť ochorenia metastatického CRC. Hodnoty aplikované CADTH, na ktoré sme hodnoty upravili, sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 25). Zmena navyšuje ICUR PEM voči mixu komparátorov o 6,4-tisíc eur / QALY.

Tabuľka 26 Prehľad kvality života podľa CADTH – preferovaný NIHO

| Liečebný režim   | Hodnota kvality života |              |
|------------------|------------------------|--------------|
|                  | Pred-progresiou        | Po-progresii |
| PEM              | 0,781                  | 0,703        |
| Mix komparátorov | 0,781                  | 0,703        |

Zdroj:[9]

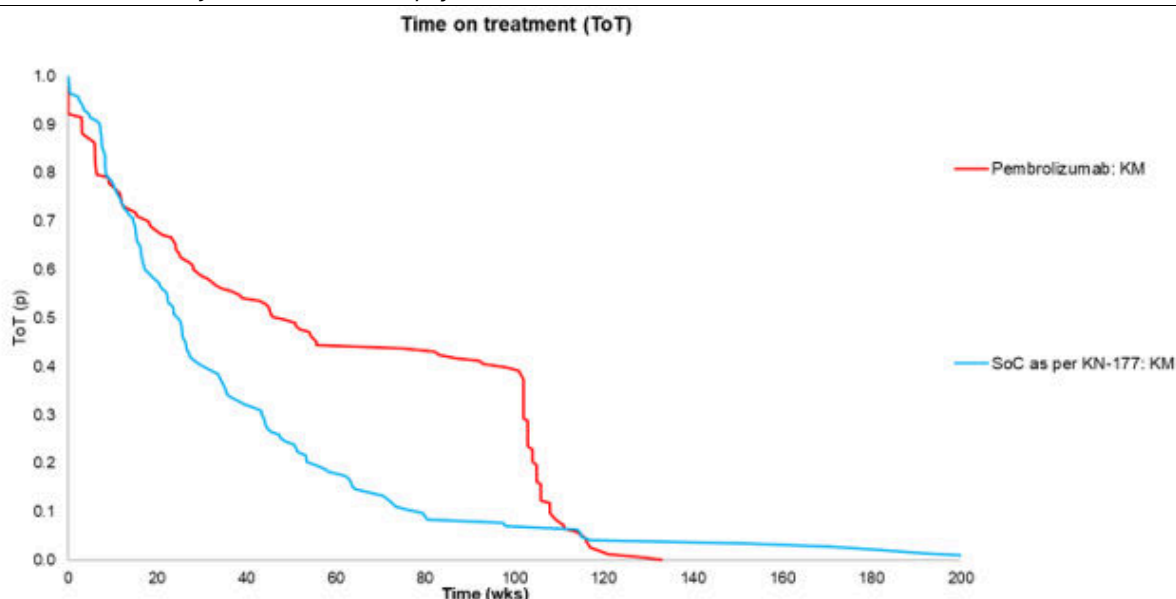
### 5.2.6. Náklady

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

K modelovaniu času na liečbe DR použil K-M dáta zo štúdie KEYNOTE-177 s mediánom dĺžky sledovania 44,6 mesiacov aplikované na obe ramená samostatne. Dávkovanie PEM je v zmysle navrhovaného indikačného obmedzenia limitované maximálne po dobu 24 mesiacov. Pacienti v štúdiu mali dostávať liečbu po dobu maximálne 35 trojtýždňových cyklov (približne 2 roky), hoci podľa K-M dát malá časť pacientov užívala liečbu do 2,5 roka.

Grafické znázornenie K-M údajov času na liečbe uvádzame v grafe nižšie (Obrázok 14).

Obrázok 14: K-M krivky času na liečbe vstupujúce do modelu



Key: PSM, parametric survival model; SoC, standard of care; ToT, time on treatment.

Zdroj: [9]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

**Akceptujeme** použitie K-M údajov pre odhad času na liečbe jednotlivých ramien.

## Náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa 07/2023 kategorizačného zoznamu. Náklady na jednotlivé režimy boli vypočítané ako súčin jednotkových nákladov a priemerných podaných dávok na jednotlivé režimy.

Náklady na mix komparátorov DR modeluje ako vážený priemer nákladov na jednotlivé režimy podľa ich zastúpenia v štúdií KEYNOTE-177.

DR do modelu zapracoval zníženie dávky o vynechané dávky z rôznych dôvodov (tzv. relatívnu dávkovú intenzitu (RDI)), kedy predpokladá poníženie dávky PEM o 3,5 % a dávky pri mixe komparátorov o 11,5 %.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Bližšie detaily uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** modelovanie nákladov na mix komparátor. V zmysle § 1 ods. 2 vyhlášky 422/2011 musí intervencia preukázať nákladovú efektivitu voči liečivu, ktoré je vo vzťahu k verejnému zdravotnému poisteniu nákladovo najefektívnejšie. Ako konzervatívne nastavenie sme pre mix komparátorov použili náklady na najlacnejší liečebný režim, ktorý zároveň považujeme za relevantný komparátor, teda mFOLFOX6 + bevacizumab. Viac o tomto postupe v časti 5.2.1. Uvedená zmena zvyšuje ICUR voči mixu komparátorov o desiatky eur/QALY.
- **Akceptujeme** jednotkové náklady liečiv. Náklady relevantné pre ekonomický model sme porovnali s údajmi k 01/2024 [36]. Zistili sme nižšiu aktuálnu úhradu pri liečivách panitumab, bevacizumab a irinotecan, ktorú sme aplikovali. Aktualizácia navyšuje ICUR len zanedbateľne.
- **Akceptujeme** použitú frekvenciu dávkovania, ktorá sa zdá v súlade s klinickou praxou.
- **Akceptujeme** zníženie dávky o RDI.

## Náklady na následnú liečbu

Pri percentuálnom zastúpení jednotlivých liečiv pre následnú liečbu ramena mixu komparátorov a PEM DR vychádzal z výsledku prieskumu u slovenských odborníkov získaného metódou Delphi panel z publikácie

Ondrušová et. al. [37] Model funguje tak, že pre každého pacienta po odchode zo stavu PFS aplikuje jednorazovo priemerný náklad na následnú liečbu z pomerného zastúpenia liečob. Trvanie liečby v druhej línii je totožné s priemerným trvaním liečby v druhej línii v štúdií Keynote-177 (20,9 týždňa).

V modeli DR predpokladá, že 68,6% pacientov v ramene s PEM a 33,6% pacientov v ramene s mixom komparátorov nedostane následnú liečbu. Tieto podiely aplikoval z počtu pacientov v štúdií KN-177, ktorí nenastúpili na následnú liečbu v každom z ramien.

Tabuľka 27 Podiely následnej liečby podľa liečebného ramena (výpočet)

|                         | Mix komparátorov | Pembro |
|-------------------------|------------------|--------|
| CAPIRI                  | 0,47%            | 0,24%  |
| CAPIRI + bevacizumab    | 1,89%            | 0,24%  |
| CAPOX                   | 0,47%            | 0,24%  |
| CAPOX + bevacizumab     | 4,18%            | 6,05%  |
| FOLFIRI                 | 10,68%           | 5,91%  |
| FOLFIRI + aflibercept   | 18,89%           | 0,00%  |
| FOLFIRI + bevacizumab   | 14,49%           | 15,16% |
| FOLFIRI + cetuximab     | 14,75%           | 8,35%  |
| FOLFIRI + panitumumab   | 5,01%            | 1,70%  |
| FOLFOX                  | 1,23%            | 0,49%  |
| FOLFOX + bevacizumab    | 7,41%            | 7,39%  |
| FOLFOX + cetuximab      | 0,00%            | 0,71%  |
| FOLFOXIRI               | 0,00%            | 0,00%  |
| FOLFOXIRI + bevacizumab | 0,00%            | 1,48%  |
| mFOLFOX                 | 9,44%            | 7,07%  |
| mFOLFOX + bevacizumab   | 6,14%            | 25,91% |
| mFOLFOX + cetuximab     | 4,72%            | 14,13% |
| mFOLFOX + panitumumab   | 0,00%            | 2,36%  |
| panitumumab solo        | 0,24%            | 0,00%  |

Zdroj: [9]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** spôsob odvodenia podielu pacientov, ktorí nedostane následnú liečbu po PEM, nastavili sme rovnaký podiel ako v ramene mixu komparátorov. Podľa protokolu mohli pacienti dostať následnú liečbu iba v prípade progresie ochorenia. Očakávali by sme, že 68,6 % pacientov bez následnej liečby v ramene PEM v modeli znamená, že zo sprogredovaných pacientov 68,6 % nedostane následnú liečbu. Podľa spôsobu odvodenia tohto podielu v modeli však máme za to, že DR sem zahŕňa všetkých pacientov, aj tých, u ktorých nedošlo k progresii a teda logicky nedostali následnú liečbu (DR odvodzuje daných podiel z ITT populácie ■ pacientov). To môže vysvetľovať aj vyšší podiel pacientov bez následnej liečby v ramene PEM oproti mixu komparátorov: keďže ku dňu data cut-offu sprogredovalo výrazne viac pacientov v ramene s mixom komparátorov, mohlo pomerne viac z tých pacientov dostať následnú liečbu. Podiel pacientov, ktorí nedostanú následnú liečbu v ramene s PEM sme preto znížili na úroveň z ramena mixu komparátorov, keďže nevidíme dôvod, prečo by mal byť medzi ramenami rozdiel.
- Spôsob modelovania nákladu na následnú liečbu **akceptujeme s neistotou**. Aplikácia jednorazového nákladu na pacientov, ktorí odídu zo stavu PFS, nezohľadňuje skutočnosť, že pacient nemusí nutne odísť do stavu sprogredovaného ochorenia, ale môže aj umrieť.
- **Akceptujeme** zastúpenie následných terapií, napriek tomu, že odhadovaný výsledok Delphi panelu nemusí zodpovedať reálnemu zastúpeniu terapií v klinickej praxi a tiež predstavuje prvok neistoty v modeli.

## Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch. V modeli je korekcia zapracovaná priemerovaním hodnoty nákladov a prínosov predchádzajúceho a zvoleného stĺpca.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**, model sme upravili. Korekcia na polovicu cyklu obsahuje chybu, kedy prvý cyklus korekciu neobsahuje, ale začína až od druhého cyklu. Zvolený týždňový cyklus je sám o sebe relatívne krátky, nepovažujeme preto za nutné korekciu v modeli aplikovať. Vzhľadom na uvedené preferujeme vypnutie korekcie na polovicu cyklu. Vypnutie korekcie na polovicu cyklu znižuje výsledný ICUR PEM voči mixu komparátorov len zanedbateľne.

## Náklady na manažment nežiaducich udalostí

DR predpokladá náklady na manažment nežiaducich udalostí zahrnutých v analýze podľa DRG kódu X62Z (Otravy/toxické účinky drog, liekov a iných substancií alebo následky lekárskej starostlivosti) vo výške 886,29 € podľa Databázy jednotkových nákladov MZ SR [38] za manažment akéhokoľvek nežiaduceho účinku zahrnutého do analýzy.

Celkové náklady na manažment nežiaducich účinkov v každom ramene DR kalkuluje ako súčin jednotkových nákladov a výskytu nežiaducich účinkov v danom ramene (miera výskytu nežiaducich účinkov (n/týždeň)). Celkové týždenné náklady pre PEM a mix komparátorov uvádza Tabuľka 28.

*Tabuľka 28 Náklady na manažment nežiaducich účinkov v modelovaných ramenách*

| Rameno           | Náklady/týždeň na manažment nežiaducich účinkov |
|------------------|---|
| PEM              | 5,51 €  |
| Mix komparátorov | 24,70 €   |

Zdroj: [9]

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Identifikovali sme vyššiu aktuálnu výšku úhrady za výkon X62Z vo výške 1445,04 Eur. Zmena nastavenia zvyšuje ICUR o niekoľko desiatok eur.

## Náklady na kuratívnu chirurgickú liečbu

DR odhaduje náklady na kuratívnu chirurgickú liečbu na základe Delphi panelu realizovaného autorom kolektívu Ondrušová et. al. Ide o prieskum realizovaný na pracoviskách klinickej onkológie v SR, ktoré sa špecializujú na manažment pacientov s CRC (Národný onkologický ústav, Bratislava, Východoslovenský onkologický ústav, Košice, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Fakultná nemocnica s poliklinikou Žilina a Fakultná nemocnica Trenčín). Účastníci prieskumu predpokladajú že ■■■ pacientov v ramene s PEM a ■■■ pacientov v ramene s mixom komparátorov podstúpi kuratívnu chirurgickú liečbu, pričom z nich ■■■ v ramene s PEM, resp. ■■■ v ramene s mixom komparátorov bude potrebovať takúto liečbu opakovane. Účastníci Delphi panelu odhadli percentuálne zastúpenie kuratívnych chirurgických zákrokov pri požadovanej indikácii, ktoré uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 29). Priemerné náklady na kuratívnu chirurgickú liečbu účastníci Delphi panelu v publikácii odhadli na 4 947,55 Eur. DR neuvádza, ktoré konkrétne výkony vstupujú do výpočtu tejto hodnoty. DR tieto náklady v modeli aplikuje jednorazovo.

*Tabuľka 29 Percentuálne zastúpenie operačných výkonov súvisiacich s kuratívnou chirurgickou liečbou.*

| Zdravotný výkon  | Percentuálne zastúpenie |
|--|-------------------------|
| Iné operačné výkony na GIT s komplexným operačným výkonom  | ■■■                     |
| Iná resekcia rekta bez určitého výkonu, pri zhubnom nádore   | ■■■                     |
| Iné resekcie pľúc, biopsie hrudných orgánov a výkony na hrudnej stene a pohrudnici s veľmi ťažkými CC  | ■■■                     |
| Iné operačné výkony na hepatobiliárnom systéme a pankrease s určitým výkonom a komplexnou diagnózou, dialýzou, komplexným operačným výkonom alebo komplikujúcou konšteláciou | ■■■                     |

|   |  |
|---|--|
| Rôzne výkony na hepatobiliárnom systéme s veľmi ťažkými CC alebo komplexným výkonom   |  |
| Rôzne výkony na hepatobiliárnom systéme bez veľmi ťažkých CC, bez komplexného výkonu  |  |
| Iné operačné výkony na GIT bez komplexného alebo stredne komplexného operačného výkonu  |  |
| Komplexná kraniotómia alebo operácia chrbtice, vek < 6 rokov alebo vek < 18 rokov s veľkým vnútrolebečným výkonom a veľmi ťažkými CC alebo s komplikovanou konšteláciou alebo s rôznorodým komplexným výkonom |  |

Zdroj:[8]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. DR avšak nepredložil podrobnú kalkuláciu jednotkových nákladov, ktoré vstupujú do výpočtu hodnoty 4 947,55 Eur, ktorá vstupuje do modelu a preto ich nebolo možné overiť.

#### Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na monitoring a čerpanie zdravotnej starostlivosti aplikoval odhadnuté náklady z kvalitatívneho prierezu prieskumu p. Ondrušovej [8] pričom na odhad jednotkových nákladov na výkony použil „Databázu jednotkových zdravotných nákladov pre účely kategorizácie na Slovensku“ z januára 2022, pri hospitalizáciách DRG výkony z oficiálnej stránky Centra pre klasifikačný systém SR pre rok 2023 [39] a Katalógu prípadových paušálov pre rok 2023 [40].

Podľa autorov prieskumu boli náklady kalkulované nasledovne: „Náklady na využívanie zdravotnej starostlivosti o pacientov s CRC hodnotili na základe údajov z nasledovných zdrojov: náklady na lieky sa hodnotili podľa aktuálne platného Zoznamu kategorizovaných liekov, náklady na hospitalizácie sa spracovali ako súčin odhadovanej frekvencie hospitalizácií podľa výsledkov prieskumu a cien ukončených hospitalizácií podľa DRG systému publikovaných MZ SR v roku 2022 a platných do súčasnosti, ako aj individuálnych úhrad na jednotlivých oddeleniach zmluvne platných do aktuálneho roku medzi všetkými tromi zdravotnými poisťovňami (ZP) a všetkými slovenskými zdravotníckymi zariadeniami, ktoré poskytlo na vyžiadanie NCZI z účtu poistenca. Náklady na výkony spracovali ako súčin odhadovanej frekvencie výkonov poskytnutej zdravotnej starostlivosti podľa výsledkov prieskumu a cien jednotlivých výkonov zmluvne vykázaných v najaktuálnejšom dostupnom roku v čase predkladanej analýzy. Náklady na zdravotnú starostlivosť podľa definovaných zdravotných stavov prepočítali na priemerného pacienta a definovanú časovú jednotku.“ [8, str. 6]

Predložené odhady nákladov podľa Delphi panelu uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 30). Najväčšia položka týchto nákladov „Náklady na zdravotnú starostlivosť vo vzťahu k základnému ochoreniu/rok“ je ďalej rozpísaná na podpoložky v tabuľke nižšie (Tabuľka 31).

Tabuľka 30 Kalkulácia nákladov na čerpanie zdravotnej starostlivosti

|   | Bez progresie     | Po progresii       |
|---|-------------------|--------------------|
| Náklady na zdravotnú starostlivosť vo vzťahu k základnému ochoreniu/rok (podrobnejšie rozpísané v tabuľke nižšie) | 1 442,27 €        | 7 559,86 €         |
| Frekvencia vyšetrení na pohotovosti/rok   | 1,00              | 5,73               |
| Priemerné náklady na vyšetrenie na pohotovosti  | 62,77 €           | 79,88 €            |
| Priemerné náklady na vyšetrenie na pohotovosti/rok (kalkulácia)   | 62,77 €           | 457,37 €           |
| Podiel pacientov s následnou hospitalizáciou  | 25,10 %           | 50,20 %            |
| Priemerné náklady na hospitalizáciu   | 896,35 €          | 1 137,77 €         |
| Priemerné náklady na hospitalizáciu/rok (kalkulácia)  | 225,01 €          | 3 270,63 €         |
| <b>Celkové náklady/rok (kalkulácia)</b>   | <b>1 730,05 €</b> | <b>11 287,86 €</b> |
| <b>Celkové náklady/mesiac (kalkulácia)</b>  | <b>144,17 €</b>   | <b>940,65 €</b>    |

Zdroj:[9]

Pričom náklady na zdravotnú starostlivosť vo vzťahu k základnému ochoreniu za rok na základe odhadov Delphi panelu pozostávajú zo:

Tabuľka 31 Výpočet nákladov na zdravotnú starostlivosť vo vzťahu ku základnému ochoreniu

| Druh zdravotnej starostlivosti | Pred progresiou/rok | Po progresii/rok  |
|--------------------------------|---------------------|-------------------|
| Hospitalizácie                 | 467,99 €            | 5 730,55 €        |
| Ambulantné návštevy            | 110,93 €            | 317,27 €          |
| SVLZ                           | 863,35 €            | 1 512,04 €        |
| <b>Suma</b>                    | <b>1 442,27 €</b>   | <b>7 559,86 €</b> |

Zdroj:[9]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Bližšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- DR aj napriek výzve cez email č.1 nepredložil dostatočne podrobnú kalkuláciu jednotkových nákladov, ktoré následne vstupujú do modelu a preto ich nebolo možné overiť. Náklady na zdravotnú starostlivosť vo vzťahu k základnému ochoreniu za rok sme verifikovali s hodnotením NIHO 26B lieku Tecentriq v indikácii prvá línia dospelým pacientom s metastatickým NSCLC [41], pri ktorom DR použil náklady na zdravotnú starostlivosť v zdravotných stavoch v podobnej štruktúre. V preferovanom nastavení v hodnotení lieku Tecentriq sme aplikovali náklady z konania o lieku Keytruda (ID: 14082) navýšené o zvýšenú základnú celoslovenskú sadzbu za hospitalizácie v danom roku. Výsledné náklady v preferovanom nastavení NIHO v hodnotení 26B boli v prípade stavu po progresii podobné s nákladmi, ktoré DR používa ako základný scenár PEM v indikácii mCRC. V stave pred progresiou boli v hodnotení 26B výrazne vyššie náklady v ramene s komparátorom v porovnaní s nastavením DR v modeli v základnom scenári PEM v indikácii mCRC [42, str. 48]. Porovnanie nákladov na monitoring uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 32).

Tabuľka 32 Prehľad nákladov na monitoring podaní ID 26645 vs. Keytruda

|                                       | Bez progresie (za týždeň) |                                      | Po progresii (za týždeň) |                                      |
|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
|                                       | Tecentriq/PEM             | Chemoterapia/<br>mix<br>komparátorov | Tecentriq/PEM            | Chemoterapia/<br>mix<br>komparátorov |
| Tecentriq,<br>hodnotenie<br>NIHO 26B) | 40,97 €                   | 133,38 €                             | 206,59 €                 | 206,59 €                             |
| Základný<br>scenár DR PEM<br>mCRC     | 33,16 €                   | 33,16 €                              | 216,33 €                 | 216,33 €                             |

Zdroj:[41,42]

### Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR v modeli nepredpokladá vzniku odpadu, s výnimkou cetuximabu a bevacizumabu, pri ktorých aplikuje zarátanie odpadu pomocou momentovej metódy. Pri chemoterapeutických režimoch DR predpokladá, že cytostatiká sú pripravované hromadne v nemocničnej lekární a dochádza k absolútnemu zdieľaniu obsahu liekoviek medzi pacientmi.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR **akceptujeme**. Zdieľanie cytostatík medzi pacientmi je v rozpore SPC. Nastavenie je avšak konzervatívne a má zanedbateľný vplyv na ICUR.

### Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

#### Fungovanie modelu

Predložený model fungoval korektne, neboli zaznamenané žiadne skutočnosti, ktoré by negatívne ovplyvnili proces kontroly modelu.

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

#### 5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model pri dátach so 44,6-mesačným mediánom sledovania zo štúdie Keynote-177. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. PEM je v základnom scenári nákladovo efektívny voči mixu komparátorov s ICUR 42,8-tisíc eur / QALY. Prahová hodnota pre rok 2024 je odhadovaná vo výške 60,6-tisíc eur/QALY.

Tabuľka 13: výsledky základného scenára predloženého DR

| Výsledky                        | PEM       | Mix komparátorov |
|---------------------------------|-----------|------------------|
| Roky života (diskontované)      | 5,781     | 3,155            |
| <b>QALY</b>                     |           |                  |
| pred progresiou                 | ■         | ■                |
| po progresii                    | ■         | ■                |
| zníženie kvôli NÚ               | ■         | ■                |
| <b>spolu</b>                    | 4 718     | 2,500            |
| <b>Náklady</b>                  |           |                  |
| PFS lieky                       | ■         | ■                |
| PFS podanie liekov              | ■         | ■                |
| NÚ                              | ■         | ■                |
| Operačné zákroky                | ■         | ■                |
| Monitoring                      | ■         | ■                |
| Následná liečba                 | ■         | ■                |
| <b>spolu</b>                    | 138 465 € | 43 627 €         |
| <b>PEM vs. Mix komparátorov</b> |           |                  |
| Inkrementálne QALY              |           | 2,218            |
| Inkrementálne náklady           |           | 94 837 €         |
| <b>ICUR</b>                     |           | 42 754 €         |
| Prahová hodnota – násobok *     |           | 3                |
| Prahová hodnota - v eur *       |           | 60 566,01 €      |

\* doplnené NIHO

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

#### 5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR pri 44,6-mesačných dátach ukazuje, že PEM je nákladovo efektívny voči mixu komparátorov pri požadovanej úhrade. Prístup modelovania nákladovej efektívnosti voči mixu komparátorov považujeme za neakceptovateľný, nová intervencia má byť voči každému relevantnému komparátoru nákladovo efektívna.

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

- Aplikácia diskontovania prínosov a nákladov už na prvý rok v ramene s PEM a mixom komparátorov.
- Zapracovanie úmrtnostných tabuliek pre slovenskú populáciu pre rok 2022.
- Úprava hodnôt kvality života na klinicky plauzibilnejšie podľa CADTH.
- Úprava nákladov na mix komparátorov tak, aby odrážali náklady na najlacnejší relevantný liečebný režim mFOLFOX6 + bevacizumab.
- Aktualizácia nákladov na panitumab, bevacizumab a irinotecan podľa ZKL k 01/2024.
- Aktualizácia výšky ceny výkonu X62Z pre modelovanie nákladov na nežiaduce udalosti.
- Úprava podielu pacientov, ktorí dostanú následnú liečbu v ramene s PEM.
- Vypnutie korekcie na polovicu cyklu.



### 5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, PEM dosahuje ICUR voči mixu komparátorov na úrovni **50 093 eur / 1 QALY**, a je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s mixom komparátorov je 60 566,01 / 1 QALY).

Tabuľka 33: výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

| Výsledky                        | PEM | Mix komparátorov |
|---------------------------------|-----|------------------|
| Roky života (diskontované)      | ■   | ■                |
| <b>QALY</b>                     |     |                  |
| pred progresiou                 | ■   | ■                |
| po progresii                    | ■   | ■                |
| zníženie kvôli NÚ               | ■   | ■                |
| <b>spolu</b>                    | ■   | ■                |
| <b>Náklady</b>                  |     |                  |
| PFS lieky                       | ■   | ■                |
| PFS podanie liekov              | ■   | ■                |
| NÚ                              | ■   | ■                |
| Operačné zákroky                | ■   | ■                |
| Monitoring                      | ■   | ■                |
| Následná liečba                 | ■   | ■                |
| <b>spolu</b>                    | ■   | ■                |
| <b>PEM vs. Mix komparátorov</b> |     |                  |
| Inkrementálne QALY              |     | ■                |
| Inkrementálne náklady           |     | ■                |
| <b>ICUR</b>                     |     | 50 093 €         |
| Prahová hodnota - násobok *     |     | 3                |
| Prahová hodnota - v eur *       |     | 60 566,01 €      |

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

### 5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

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

Tabuľka 34: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

**Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú.** To znamená, že vnímame vysoké riziko, že pri požadovanej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. **Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu.** Túto neistotu ale čiastočne znižuje rezerva vo výsledku ICUR (50,1-tisíc EUR/QALY) oproti prahovej hodnote (60,6-tisíc EUR/QALY) v preferovanom nastavení NIHO. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Predložený typ ekonomického modelu je spojený s veľmi významnou neistotou pri modelovaní dlhodobého prínosu vzhľadom na skutočnosť, že DR nemodeluje prínosy voči jednotlivým komparátorom, ale voči mixu komparátorov. V zmysle § 1 ods. 2 vyhlášky 422/2011 musí intervencia preukázať nákladovú efektívnosť voči liečivu, ktoré je vo vzťahu k verejnému zdravotnému poisteniu nákladovo najefektívnejšie. Nastavenie, v ktorom DR modeluje nákladovú efektívnosť voči mixu komparátorov DR zohľadňuje priemerné náklady na QALY všetkých komparátorov, a neporovnáva PEM s nákladovo najefektívnejším komparátorom, čo potenciálne nadhodnocuje výsledok PEM.
- Do mixu komparátorov boli zahrnuté aj FOLFIRI a mFOLFOX6 v monoterapii, ktoré NIHO metodicky nepovažuje za relevantné komparátory z dôvodu ich nízkeho zastúpenia v klinickej praxi. NIHO považuje za komparátory rôzne chemoterapeutické režimy kombinované s imunoterapiou, u ktorých je dôvodné predpokladať vyššiu účinnosť, ako v prípade monoterapií. Toto nastavenie preto neprímerane zvýhodňuje PEM, nakoľko v prípade, ak by do mixu komparátorov zahrnuté monoterapie neboli, predpokladáme, že celkový prínos komparátoru by bol vyšší a teda rozdiel oproti intervencii menší. Uvedená skutočnosť predstavuje extrémnu neistotu, ktorú považujeme za nutnú odzrkadliť v požadovanej zľave.
- Každá z modelovaných metód na adjustáciu o cross-over disponuje širokým CI (výsledky sú bližšie uvedené v časti 4.2.3). Pri každej z metód avšak bodové odhady uprednostňujú PEM, a hoci presná miera prínosu a štatistická významnosť sú nejasné, smer prínosu je pravdepodobne v prospech PEM. Vzhľadom na uvedené akceptujeme základný scenár v modeli adjustácie o cross-over metódou RPSFMT, keďže toto nastavenie najlepšie opisuje pozorované údaje celkového prežívania v štúdií Tougeron et al. [32]. Uvedené nastavenie však generuje dodatočnú neistotu, keďže nastavenie RPSFMT je vhodné na použitie pri adjustácii o cross-over v prípadoch, kedy komparátorom nie je aktívna liečba, resp. účinok terapie nie je závislý na čase podania (efekt liečby je pre všetkých pacientov rovnaký, bez ohľadu na to, kedy liečbu dostanú) [43], čo považujeme pri onkologických ochoreniach ako je mCRC za nepravdepodobné.
- Neistotu predstavuje dizajn štúdie Keynote-177, keďže ide o open-label štúdiu.
- Neistotu generuje aj nastavenie, v ktorom DR nepredpokladá vyrchanie prínosu lieku. DR nepredložil dôkaz o tom, že prínos PEM časom nevyprchá. Nezahrnutie vyrchania prínosu však považujeme za ďalší prvok neistoty v modeli.
- Neistotu generuje spôsob modelovania nákladu na následnú liečbu. Spôsob aplikácie nákladu na pacientov, ktorí odídu zo stavu PFS v modeli nezohľadňuje skutočnosť, že pacient nemusí nutne odísť do stavu sprogredovaného ochorenia, ale môže aj umrieť.
- Neistotu predstavuje zastúpenie následných terapií, odhadovaný výsledok zastúpenia podľa Delphi panelu nemusí zodpovedať reálnemu zastúpeniu terapií v klinickej praxi a tiež predstavuje prvok neistoty v modeli.
- Neistotu generuje aj výška nákladu na kuratívnu chirurgickú liečbu. DR nepredložil podrobnú kalkuláciu jednotkových nákladov, ktoré vstupujú do výpočtu hodnoty 4 947,55 eur, ktorá vstupuje do modelu a preto ich nebolo možné overiť.

## 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

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

### 6.1. Záver o dopade na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP a zároveň čistý dopad na rozpočet za liek Keytruda v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia o predmetnú indikáciu vo výške ■■■ mil. €. Odhad sa týka požadovanej výšky úhrady. Neistota odhadu je stredne vysoká, spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie lieku Keytruda a odhade cieľovej populácie.

### 6.2. Základný scenár predložený DR

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

DR predložil model dopadu na rozpočet na roky 2024 - 2028, pričom predpokladá zmenu IO v ZKL k 04/2024. Model dopadu na rozpočet modeluje len priame náklady na liek Keytruda, čistý dopad je tak zároveň aj hrubým dopadom na rozpočet VZP. DR považuje náklady na chemoterapiu za zanedbateľné s odôvodnením, že náklady na liek Keytruda tvoria väčšinu nákladov spojených s liečbou v predmetnej populácii pacientov. Model dopadu na rozpočet pracuje s navrhovanou úhradou lieku Keytruda 100 mg/ml 2 877,62 € za 1 balenie. Dĺžka liečby liekom Keytruda je fixne určená na ■■■ mesiacov, pričom DR ju odvodil na základe skutočného počtu podaní lieku Keytruda v štúdiu KEYNOTE-177 a dávkovacej schémy 200 mg každé 3 týždne. Zotrvanie na liečbe v dopade na rozpočet podľa DR tak nie je modelované na základe TTD krivky (z angl. Time to treatment discontinuation - Čas do ukončenia liečby).

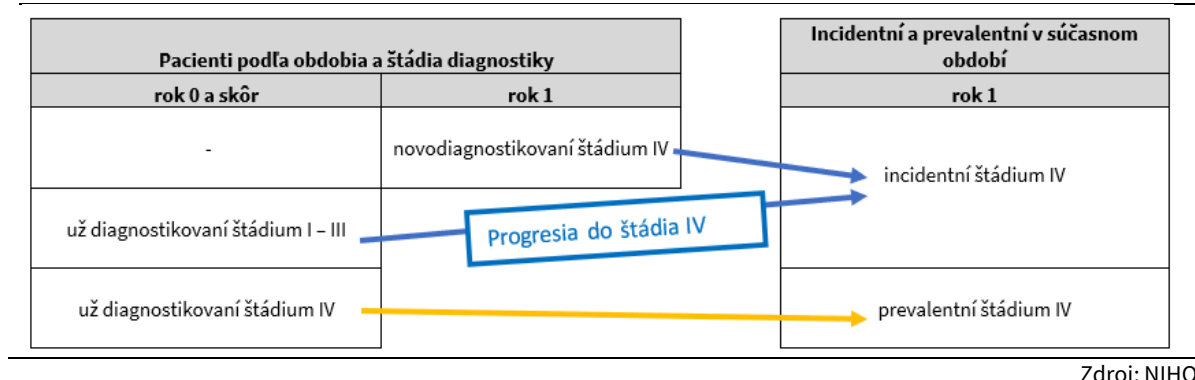
#### Výpočet počtu pacientov vhodných na liečbu PEM podľa DR

Veľkosť cieľovej populácie DR odhaduje samostatne z tzv. prevalentného a incidentného ramena. Dané názvoslovie preferujeme upraviť. Preferované označenia uvádzame nižšie v bodoch, resp. na obrázku (Obrázok 15):

- „už diagnostikovaní pacienti“ pre pacientov, ktorým bolo dané ochorenie v diagnostikovanom predchádzajúcom období v akomkoľvek štádiu. Ak napr. súčasné obdobie predstavuje rok 1, ide o všetkých pacientov, ktorým bolo pred rokom 1 diagnostikované CRC v akomkoľvek štádiu. Z týchto pacientov môžu ďalej:
  - pacienti z nižších štádií sprogredovať v ďalšom období do relevantného štádia a stanú sa tak **incidentnými pacientmi**. Napr. pacienti v štádiu I – III v období pred rokom 1 sprogredujú v roku 1 do štádia IV.
  - pacienti v relevantnom štádiu môžu v opodstatnených prípadoch pokračovať do ďalšieho obdobia ako **prevalentní pacienti**. Napr. pacienti v štádiu IV v období pred rokom 1 môžu byť ako prevalentní pacienti zohľadnení aj v období roku 1.
- „**novo diagnostikovaní pacienti**“ pre pacientov, ktorým bolo v súčasnom období prvýkrát diagnostikované dané ochorenie. Aj títo pacienti budú patriť medzi **incidentných pacientov**. Ak napr. súčasné obdobie predstavuje rok 1, ide o všetkých pacientov, ktorým bol kedykoľvek v roku 1 diagnostikované CRC v akomkoľvek štádiu.

Účelom upraveného názvoslovie je predchádzanie mylnému zamieňaniu prevalentných a incidentných pacientov pri spôsobe modelovania cieľovej populácie.

Obrázok 15 Názvoslovie pre odvodenie cieľovej populácie pacientov s CRC v štádiu IV



Zdroj: NIHO

#### Výpočet cieľovej populácie z už diagnostikovaných pacientov s CRC v roku 2023:

- Ročná prevalencia pacientov s CRC bola pre rok 2022 predikovaná spoločnosťou PharmIn pomocou modelu založenom na Weibullovom rozdelení na úrovni 25 062 pacientov na základe dát Národného onkologického registra Národného centra zdravotníckych informácií (NOR NCZI).
- Z prevalentných pacientov s CRC je podiel pacientov v klinickom štádiu I - III 83,76 %. Z toho 4,06 % pacientov progreduje do IV KŠ. Odhady vychádzajú z kvalitatívneho prieskumu spoločnosti PharmIn [44]. Už diagnostikovaných pacientov s CRC, ktorí sprogredovali počas roka do IV. klinického štádia je 852. DR predpokladá, že ku koncu roku 2022 1/12 (8,33 %) z nich ešte nezačala liečbu. DR predpokladá, že pacienti nemohli byť liečení inou liečbou, nakoľko liek Keytruda má byť indikovaný ako prvoliniová liečba. DR určil **71** pacientov, u ktorých nastala v roku 2022 progresia do IV. KŠ a zároveň ešte neboli liečení inou liečbou.
- V roku 2022 je z prevalentných pacientov s CRC podiel pacientov v klinickom IV. štádiu 12,34 % 3,9 % pacientov je diagnostikovaných v neznámom KŠ, I - III KŠ tvorí 83,76 %). DR predpokladá, že ku koncu roku 2022 1/12 (8,33 %) z nich ešte nezačala liečbu. Títo pacienti môžu nastúpiť na liečbu PEM v roku 2023. Odhady vychádzajú z kvalitatívneho prieskumu spoločnosti PharmIn [44]. Už diagnostikovaných pacientov v IV. štádiu, ktorí nezačali liečbu v roku 2022, je **258**.
- V prípade percentuálneho zastúpenia klinických štádií u prevalentných pacientov DR vychádzal z publikácie Modrá kniha Českej onkologickej spoločnosti pre rok 2018 [45] a následne tieto hodnoty adaptoval pre slovenské potreby v rámci kvalitatívneho prieskumu spoločnosťou PharmIn [37].
- Nepredliečených pacientov v IV. KŠ v roku 2022 je spolu **329** (= 71 + 258). Všetci títo pacienti sú testovaní na MSI-H a dMMR, pričom stav MSI-H a dMMR je potvrdený u 4,5 % pacientov. Cieľová populácia z už diagnostikovaných pacientov tak predstavuje **15** pacientov v roku 2023.

#### Výpočet cieľovej populácie z novodiagnostikovaných pacientov s CRC v roku 2023:

- V prípade novo diagnostikovaných pacientov pre rok 2023 DR vychádza z počtu 4 975 pacientov novo diagnostikovaných na CRC, ktorý bol určený na základe predikcie Národného onkologického registra Slovenskej republiky (NOR SR). NOR SR vychádza z incidentných údajov do r. 2012. Podľa DR NOR SR metodiku predikcie novo diagnostikovaných prípadov neposkytuje [9].
- Podľa údajov NOR bola v roku 2014 ročná incidencia pacientov v IV. štádiu CRC 21,85 %. Z toho DR predpokladá, že 100 % pacientov bude testovaných na MSI-H a dMMR, pričom stav MSI-H a dMMR je potvrdený u 4,5 % pacientov. Odhady vychádzajú z kvalitatívneho prieskumu spoločnosti PharmIn [44]. Počet novodiagnostikovaných pacientov s CRC v roku 2023 je tak **49**.

Po spočítaní pacientov z populácie pacientov už diagnostikovaných v minulom roku a novodiagnostikovaných v súčasnom roku bola cieľová populácia pacientov vhodných na liečbu **64** pacientov v roku 2023. Odhadnutú veľkosť cieľovej populácie pacientov pre rok 2023 podľa DR aj s príslušnými výpočtami sumarizuje Tabuľka 35.

Tabuľka 35: Odhadnutá veľkosť cieľovej populácie pacientov pre rok 2023 podľa DR

| Kritérium pre určenie cieľovej populácie pre liečbu  | %       | Absolútny počet |
|--|---------|-----------------|
| <b>Cieľová populácia z už diagnostikovaných pacientov s CRC (podľa DR „z prevalentného ramena“) – výpočet:</b> |         |                 |
| Počet všetkých prevalentných pacientov s CRC v SR v roku 2022  | -       | 25 062          |
| 1. – 3. KŠ   | 83,76 % | 20 992          |
| z toho pacienti s progresiou do 4. KŠ  | 4,06 %  | 852             |
| z toho pacienti neliečení ku koncu r. 2022 (a)   | 8,33 %  | 71              |
| 4. KŠ  | 12,34 % | 3 093           |
| z toho pacienti neliečení ku koncu r. 2022 ( b)  | 8,33 %  | 258             |
| Medzisúčet a + b (neliečení pacienti v 4. KŠ)  |         | 329             |
| z toho podiel testovania MSI-H a dMMR  | 100 %   | 329             |
| z toho podiel potvrdených MSI-H a dMMR   | 4,50 %  | 15              |
| <b>Cieľová populácia z už diagnostikovaných pacientov ramena (c)</b>   |         | <b>15</b>       |
| <b>Cieľová populácia z novodiagnostikovaných pacientov (podľa DR „z incidentného ramena“) – výpočet:</b>       |         |                 |
| Počet všetkých novo diagnostikovaných pacientov s CRC v SR v r. 2023   | -       | 4 975           |
| 4. KŠ  | 21,85 % | 1 087           |
| z toho podiel testovania MSI-H a dMMR  | 100 %   | 1 087           |
| z toho podiel potvrdených MSI-H a dMMR   | 4,50 %  | 49              |
| <b>Cieľová populácia z novodiagnostikovaných pacientov (d)</b>   |         | <b>49</b>       |
| <b>Cieľová populácia spolu pre rok 2023 (c + d)</b>  |         | <b>64</b>       |

Zdroj:[9]

Výpočet cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu PEM v rokoch 2024 - 2029:

- Na predikciu cieľovej populácie v nasledujúcich rokoch DR použil medzročné zvýšenie 1,88 % (podľa výsledkov joinpoint regresnej analýzy za celé obdobie r. 1978-2014). Vychádzal pri tom z cieľovej populácie pre rok 2023. Hodnoty uvádza tabuľka Tabuľka 36 [44].

Tabuľka 36: Predikcia cieľovej populácie do r. 2028

|                   | 2023 | 2024 | 2025      | 2026      | 2027      | 2028      |
|-------------------|------|------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Cieľová populácia | 64   | 65   | <b>66</b> | <b>68</b> | <b>69</b> | <b>70</b> |

Zdroj:[9]

Pacienti liečení PEM v režime na výnimku a samoplatca

- DR do BIA modelu zahrnul aj pacientov, ktorým je liek Keytruda podávaný v období pred kategorizáciou vo výnimkovom režime alebo v režime samoplatcu. DR predpokladá, že po zaradení lieku Keytruda do ZKL, bude týmto pacientom liek hrađený z VZP. DR uvádza 0 až 1 pacienta mesačne do 08/2023 (mesiac podania žiadosti), v nasledujúcich mesiacoch počet týchto pacientov stúpa na 3 až 4 mesačne až do momentu predpokladanej kategorizácie lieku v danej indikácii.

Penetrácia trhu

- DR predpokladá 100 % penetráciu trhu, hoci táto skutočnosť nie je explicitne vo FER uvedená. Predpokladaný počet pacientov nastupujúcich na liečbu v jednotlivých rokoch je však zhodný s predikovanou cieľovou populáciou v danom roku. Predpokladaný počet nových pacientov liečených liekom Keytruda od apríla 2024 uvádza Tabuľka 37. V žiadosti o súčinnosť č. 1, NIHO požiadalo DR o doplnenie vysvetlenia a zdrojov, na základe ktorých DR predpokladá 100 % penetráciu trhu hodnoteného lieku v dopade na rozpočet. Dôvody, ktoré uviedol DR v odpovedi na súčinnosť č. 1 sú uvedené v nasledujúcich bodoch:
  - Ostatné v súčasnosti dostupné možnosti liečby CRC majú nižšiu účinnosť v porovnaní s PEM.
  - PEM má priaznivý bezpečnostný profil.
  - PEM je kontraindikovaný len u malého podielu pacientov.
  - V indikácii TNBC (z angl. triple-negative breast cancer – trojnásobne negatívny karcinóm prsníka) NIHO akceptovalo v 3. roku 100 % penetráciu trhu.

Tabuľka 37: Predpokladaný počet liečených pacientov od 04/2024 (predpokladané zaradenie do ZKL)

|                              | 2024 | 2025      | 2026      | 2027      | 2028      |
|------------------------------|------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| noví liečení pacienti za rok | 47   | <b>66</b> | <b>68</b> | <b>69</b> | <b>70</b> |

Zdroj:[9]

## 6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

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

Tabuľka 38: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

| Rok  | 2024*       | 2025        | 2026        | 2027        | 2028        |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Počet pacientov začínajúcich liečbu v danom roku         | 47          | 66          | 68          | 69          | 70          |
| Počet pacientov pokračujúcich z predchádzajúceho obdobia | 26**        | 62          | 70          | 72          | 74          |
| Spolu počet liečených pacientov                          | 73          | 128         | 138         | 141         | 144         |
| Počet podaných balení lieku Keytruda v danom roku        | 1 308       | 2 569       | 2 688       | 2 761       | 2 819       |
| Náklady na liek Keytruda v danom roku (hrubý dopad)      | 3 763 639 € | 7 393 757 € | 7 735 906 € | 7 944 533 € | 8 111 435 € |

\* uvažované od 04/2024 – predpoklad kategorizácie

\*\*pacienti v režime „výnimka“ a „samoplatci“

Zdroj: [NIHO spracovanie predloženého modelu BIA]

Tabuľka 39: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

| Obdobie                                | 1 - 12 mesiacov | 13 - 24 mesiacov | 25 - 36 mesiacov |
|--|-----------------|------------------|------------------|
| Pacienti začínajúci liečbu             | ■               | ■                | ■                |
| Pacienti z predchádzajúceho obdobia    | ■               | ■                | ■                |
| Spolu počet liečených pacientov        | ■               | ■                | ■                |
| Náklady na liek Keytruda (hrubý dopad) | 5 507 765 €     | 7 569 004 €      | 7 785 976 €      |

Zdroj: [NIHO spracovanie predloženého modelu BIA]

## 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

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

#### Plávajúce a kalendárne roky

Pre zhodnotenie a odvodenie cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu PEM preferujeme výpočty prezentovať v tzv. plávajúcich rokoch, teda 12-mesačných obdobiach bez ohľadu na kalendárne roky. V nasledujúcom texte obdobia po predpokladanej zmene IO lieku Keytruda označujeme ako rok 1 až rok 5, predchádzajúce obdobia ako rok 0 a rok -1.

**Neakceptujeme** výpočet cieľovej populácie. Upravili sme počet pacientov v cieľovej populácii pacientov vhodných na liečbu. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** počet vhodných prevalentných pacientov s CRC pre plávajúci rok -1 vo výške 25 062 podľa prevalencie pre rok 2022, hoci modelovú parametrizáciu funkciou Weibull nebolo možné overiť. **Akceptujeme** predikciu incidencie CRC pre plávajúci rok 0 podľa roku 2023 v počte 4 975 prípadov, hoci výpočet nebolo možné overiť, nakoľko NOR SR neposkytuje, podľa spoločnosti PharmIN, svoju metódu výpočtov. Pri prehľade literatúry o incidencii CRC vo svete sme dospeli k záveru, že incidencia CRC na Slovensku je výrazne vyššia v porovnaní so zahraničím, čo potvrdzuje vyššiu incidenciu podľa DR [48]. CADTH uvádza incidenciu 60,6 prípadov na 100 000 obyvateľov [str. 162, 9].
- **Akceptujeme** percentuálne rozloženie novo diagnostikovaných a už diagnostikovaných pacientov medzi 1.-4. KŠ. V prípade percentuálneho zastúpenia klinických štádií u novo diagnostikovaných pacientov DR vychádzal z najaktuálnejších NCZI dát NOR SR pre rok 2014 [46, 47]. Nakoľko novšie dáta nie sú k dispozícii, predloženú distribúciu štádií akceptujeme. U populácie už diagnostikovaných pacientov je podľa Modrej knihy [45] predikcia prevalencie v 4. KŠ pre rok 2018 pre Českú republiku 9,35 %, čo je hodnota nižšia ako hodnota predikovaná podľa DR. Vzhľadom na vyššie zastúpenie CRC na Slovensku v porovnaní s Českou republikou, percentuálne zastúpenie medzi štádiami akceptujeme tak, ako ich dodal DR [48].
- **Akceptujeme** mieru progresie u už diagnostikovaných pacientov z I.-III. KŠ do IV. KŠ na úrovni 4,06 %. Do hodnotenia sa nezapojoval ani jeden z oslovených klinických odborníkov. Nedokázali sme tento číselný údaj

priamo overiť u klinického odborníka. Na základe NIHO prepočtov sa však tento údaj javí ako správny, nakoľko podiel doteraz neliečených sprogredovaných pacientov do IV. KŠ a celkového počtu prevalentných pacientov je porovnateľný s ekvivalentným podielom v CADTH hodnotení (podiel 0,28 % podľa DR v porovnaní s podielom 0,24 % v Kanade) [30].

- **Akceptujeme** predpoklad DR vychádzajúci z literárnych zdrojov a kvalitatívneho prieskumu o 4,50 % podiele pacientov s potvrdenou MSI a dMMR. Predpoklad DR je blízky hodnote 4,75 %, ktorá bola použitá SUKLom. Expertný odhad pre SUKL bol v rozmedzí 4,5 – 5 % [49, str. 92]. NICE uvádza hodnotu 5 % [31].
- **Akceptujeme** predpoklad, že v roku 1 bude liečená aj časť prevalentných pacientov, teda už diagnostikovaní pacienti s CRC v štádiu IV v plávajúcom roku 0, ktorí v danom roku ešte nestihli začať liečbu, čo predstavuje týchto 1/12 pacientov.
- **Neakceptujeme** nastavenie DR, kedy je do cieľovej populácie zahrnutá len 1/12 z 852 sprogredovaných pacientov do štádia IV. Vo výpočte sme ponechali všetkých 852 pacientov (Tabuľka 43). Pacienti, ktorí v boli v roku 0 v štádiu I – III a v roku 1 sprogredovali do štádia IV, predstavujú časť incidentných pacientov v roku 1. Títo pacienti sprogredujú práve v období, kedy už bude PEM dostupný z VZP, preto je nesprávne predpokladať, že ide o nepredliečených pacientov čakajúcich na liečbu PEM. Zároveň v každom ďalšom období po schválení žiadosti o zmenu IO dôjde k progresii pacientov z nižších štádií do IV. štádia, a všetkých týchto pacientov je potrebné ako incidentných zohľadniť v každom ďalšom roku.
- **Neakceptujeme** zahrnutie prevalentných pacientov s CRC (teda pacientov s už diagnostikovaným CRC v štádiu IV minulom období), do výpočtu cieľovej populácie pacientov v každom nasledujúcom roku. Výpočet sme upravili (Tabuľka 42 a Tabuľka 44), diskusiu uvádzame nižšie:
  - DR vo výpočte cieľovej populácie pre roky 2023 - 2029 zahŕňa v každom roku aj pacientov, ktorí boli v predchádzajúcom období už diagnostikovaní v IV. štádiu CRC. V prvom období ide o 258 pacientov, ktorým už bolo diagnostikované IV. štádium na konci roku 2022, nezačali liečbu a predpokladá sa, že liečbu začnú až v roku 2023. DR týchto pacientov následne započítal do cieľovej populácie pacientov, ktorí do dopadu na rozpočet vstupujú v každom ďalšom roku.
  - Títo pacienti by však mali vstúpiť do cieľovej populácie len jednorazovo v roku 1. Upravili sme preto odhadovaný počet nových pacientov na liečbe PEM v rokoch 1 – 5 (Tabuľka 44) tak, že do cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu sme zahrnuli prevalentných pacientov iba v prvom roku od zavedenia intervencie. V plávajúcich rokoch 2 – 5 už s týmito pacientmi nepočítame (Tabuľka 44).
  - Nastavenie podľa DR by predpokladalo, že v každom ďalšom roku (rok 2 - 5) existuje skupina pacientov, ktorí boli diagnostikovaní v 12. mesiaci predchádzajúceho roku a ešte nedostali liečbu. Model však počíta s tým, že pacienti diagnostikovaní v štádiu IV v 12. mesiaci v roku 1 a ďalej liečbu dostanú ihneď a sú ďalej liečení podľa doby zotrvania na liečbe. V nastavení DR by tak išlo o dvojité započítanie týchto pacientov.
- **Neakceptujeme** predpoklad DR o navýšení počtu pacientov v období tesne pred zmenou IO lieku Keytruda v ZKL v predmetnej indikácii v režime „výnimka“ a „samoplatca“, počet týchto pacientov sme znížili.
  - Pacienti v týchto režimoch sú v nastavení DR nerovnomerne distribuovaní s vyšším zastúpením na liečbe v období tesne pred zaradením lieku Keytruda do ZKL. Vzhľadom na dátum podania žiadosti (31.7.2023), považujeme nástup nových pacientov v uvedených režimoch v období od 08/2023 do 04/2024 len za odhad DR. Uvedený spôsob rozloženia pacientov má výrazný vplyv na dopad na rozpočet. V nastavení DR prichádza k 04/2024 z režimu „na výnimku“ alebo „samoplatca“ ■■■ pacientov.
  - V žiadosti o súčinnosť č. 1, sme požiadali DR o doplnenie údajov, na základe ktorých boli pacienti v režime „samoplatci“ a „výnimka“ distribuovaní. DR v odpovedi uviedol, že nerovnomerná distribúcia pacientov súvisí s vyššou vôľou uhrádzať predmetnú liečbu, či už zo strany zdravotných poisťovní alebo samotných pacientov v období pred zaradením do ZKL, nakoľko existuje predpoklad, že by následne mohli pokračovať v liečbe na základe VZP.
  - Odpoveď DR považujeme za nedostatočnú, nakoľko sa jedná iba o predpoklad, ktorý nebol podložený dátami. V nastavení podľa NIHO sa počet pacientov nastupujúcich na liečbu v režime „výnimka“ a „samoplatca“ nebude postupne zvyšovať. V období od 08/2023 do zmeny IO (04/2024) predpokladáme, že na liečbu v režime „výnimka“ a „samoplatca“ nastúpi mesačne v priemere rovnaký počet pacientov ako v období do 08/2023. V nastavení NIHO prichádza k 04/2024 z režimu „výnimka“ alebo „samoplatca“ ■■■ pacientov.



**Akceptujeme** modelovanie dopadu na rozpočet bez zohľadnenia nahrádzanej liečby, ide o konzervatívne nastavenie. Takéto nastavenie nadhodnocuje čistý dopad na rozpočet, avšak vzhľadom na relatívne nízke náklady na komparátory predpokladáme, že ide o zanedbateľné nadhodnotenie.

**Akceptujeme** kategorizáciu lieku v predmetnej indikácii v 04/2024.

**Neakceptujeme** zotrvanie na liečbe v dĺžke ■■■ mesiacov odvodené z priemernej dĺžky liečby v štúdií KEYNOTE. Do modelu sme aplikovali TOT krivku z modelu nákladovej efektívnosti v nastavení NIHO.

**Neakceptujeme** 100 % penetráciu trhu od roku 1, nastavenie sme upravili. NIHO v žiadosti o súčinnosť č. 1 požiadalo DR o vyjadrenie sa k problematike penetrácie. Argumentáciu DR pre použitie 100 % penetrácie považujeme za nedostatočnú.

- Aplikovanie 100 % penetrácie pre liek Keytruda v dopade na rozpočet by znamenalo, že žiadna z doterajších liečob sa po kategorizovaní lieku Keytruda v predmetnej indikácii už nebude v klinickej praxi využívať. NIHO tento predpoklad považuje za nepravdepodobný, nakoľko nie pre všetkých pacientov bude liečba PEM vhodná (napr. pacienti s ECOG 2+, ktorí neboli zaradení do klinickej štúdie).
- Dôvodom pre neakceptovanie 100 % penetrácie je aj odhad penetrácií v zahraničných hodnoteniach lieku Keytruda v predmetnej indikácii. Pre český SUKL DR v dopade na rozpočet predpokladal postupne zvyšujúcu sa penetráciu počas piatich rokov 60 % - 85 %, pričom tieto hodnoty boli SUKLom akceptované [50] (Tabuľka 40). Agentúra NICE predpokladala penetráciu v 1. rok na úrovni 35 %, následne na úrovni 67 % [51]. Agentúra CADTH predpokladala postupne zvyšujúci sa podiel na trhu počas prvého roku od 0 % až po 80 % [52].

NIHO sa rozhodlo aplikovať hodnoty penetrácií, ktoré uvádza Tabuľka 41, pričom tieto hodnoty sú odvodené z cieľovej penetrácie 85 %, ktorú použil český SUKL v 5. roku (Tabuľka 40). NIHO cieľovú penetráciu 85 % aplikuje už v 3. roku v súlade s pripravovanou Metodickou príručkou, podľa ktorej v incidentnom ramene nepredpokladáme, že by implementácia nového postupu liečby mala trvať dlhšie ako 3 roky.

V prípade jednorazovej skupiny prevalentných pacientov je v plávajúcom roku 1 použitá plná penetrácia 85 %, keďže nepredpokladáme, že by časť týchto pacientov čakala na liečbu do ďalšieho obdobia. V plávajúcich rokoch 2 – 6 už s týmito pacientmi nepočítame, z tohto dôvodu penetrácia nie je aplikovaná.

*Tabuľka 40: Penetrácia akceptovaná SUKLom*

| Rok od zaradenia lieku KEY do ZKL | rok 1  | rok 2  | rok 3  | rok 4  | rok 5 |
|-----------------------------------|--------|--------|--------|--------|-------|
| Penetrácia                        | 60,0 % | 66,3 % | 72,5 % | 78,8 % | 85,0% |

Zdroj: [49,50]

*Tabuľka 41: Penetrácia podľa NIHO nastavenia – incidentní pacienti*

| Rok od zaradenia lieku KEY do ZKL | rok 1 | rok 2 | rok 3 | rok 4 | rok 5 |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Penetrácia                        | 75 %  | 80 %  | 85 %  | 85 %  | 85 %  |

Zdroj: [NIHO spracovanie odvodené z hodnôt penetrácií, ktoré akceptoval SUKL]

*Tabuľka 42: Výpočet prevalentných nepredliečených pacientov s CRC v 4. KŠ podľa NIHO*

| Kritérium pre určenie cieľovej populácie pre liečbu                | %      | Absolútny počet | Zdroj   |
|--|--------|-----------------|---|
| Počet všetkých už diagnostikovaných pacientov s CRC v SR v roku -1 | -      | 25 062          | NOR, PharmIn modelový výpočet, prevalencia 2022     |
| z toho 4. KŠ   | 12,34% | 3 093           | Česká onkologická spoločnosť 2018                   |
| z toho pacienti neliečení ku koncu obdobia (1/12 roka)             | 8,33%  | 258             | predpoklad DR                                       |
| z toho podiel potvrdených MSI-H a dMMR                             | 4,50%  | 11,6            | literárny údaj zvalidovaný odborníkmi Delphi panelu |
| Cieľová populácia z prevalentných pacientov s CRC v 4. KŠ v roku 0 |        | 11,6            | prepočet  |



|   |      |                                    |
|---|------|------------------------------------|
| Cieľová populácia z prevalentných pacientov s CRC v 4. KŠ v roku 1 (nárast o 1,88 %)      | 11,8 | medziročný nárast 1,88 % - PharmIn |
| Prevalentní nepredliečení pacienti, ktorí v roku 1 začnú liečbu PEM (max. penetrácia 85%) | 10   | penetrácia – SUKL                  |

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

Tabuľka 43: Cieľová populácia incidentných pacientov v 4. KŠ CRC podľa NIHO

| Kritérium pre určenie cieľovej populácie pre liečbu                                   | %      | Absolútny počet | Zdroj   |
|---|--------|-----------------|---|
| Počet všetkých už diagnostikovaných pacientov s CRC v SR v roku -1                    |        | 25 062          | NOR, PharmIn modelový výpočet, prevalencia 2022                           |
| z toho 1. – 3. KŠ   | 83,76  | 20 992          | Modrá kniha Českej onkologickej spoločnosti 2018                          |
| z toho proporcia progresí do 4. KŠ v roku 0 (a)                                       | 4,06%  | 852             | údaj Českej onkologickej spoločnosti zvalidovaný odborníkmi Delphi panelu |
| z toho pacienti s MSI-H/dMMR  | 4,50%  | 38              | literárny údaj zvalidovaný odborníkmi Delphi panelu                       |
| Cieľová populácia z už diagnostikovaných nepredliečených pacientov s CRC v roku 0 (a) |        | 38              | prepočet  |
| Počet všetkých novo diagnostikovaných pacientov s CRC v roku 0                        |        | 4975            | NOR SR, incidencia novodiagnostikovaných pacientov 2023                   |
| z toho 4.KŠ   | 21,85% | 1087            | NOR SR  |
| z toho pacienti s MSI-H/dMMR  | 4,50%  | 49              | literárny údaj zvalidovaný odborníkmi Delphi panelu                       |
| Cieľová populácia z novo diagnostikovaných pacientov v roku 0 (b)                     |        | 49              | prepočet  |
| Cieľová populácia incidentných pacientov vhodných na liečbu v roku 0 (a+b)            |        | 87              | prepočet  |
| Cieľová populácia incidentných pacientov vhodných na liečbu v roku 1 (a+b)            |        | 89              | medziročný nárast 1,88 % - PharmIn  |

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

Tabuľka 44: Odhadovaný počet nových pacientov v jednotlivých rokoch podľa NIHO (plávajúce roky)
















| plávajúci rok   | rok 0 | rok 1 | rok 2 | rok 3 | rok 4 | rok 5 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| incidentní pacienti 4.KŠ CRC                              | 87    | 89    | 91    | 92    | 94    | 96    |
| penetrácia incidentní pacienti                            | -     | 75%   | 80%   | 85%   | 85%   | 85%   |
| <b>incidentní pacienti na liečbe Keytrudou</b>            | -     | 67    | 72    | 78    | 80    | 81    |
| prevalentní neliečení pacienti 4. KŠ CRC                  | 11,6  | 11,8  | -     | -     | -     | -     |
| penetrácia prevalentní neliečení pacienti                 | -     | 85%   |       | -     | -     | -     |
| <b>prevalentní neliečení pacienti na liečbe Keytrudou</b> | -     | 10    |       |       |       |       |
| <b>Spolu pacienti vhodní na liečbu PEM</b>                | -     | 77    | 72    | 78    | 80    | 81    |
| <b>mesačný nábeh pacientov do modelu</b>                  | -     | 6     | 6     | 7     | 7     | 7     |

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

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

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Keytruda, ktorá zároveň predstavuje aj čistý dopad na rozpočet v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia o predmetnú indikáciu pri úhrade požadovanej DR (2 877,62 €), ktorá je zároveň nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, vo výške vo výške ■ mil. €. Odhad je spojený so stredne vysokou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade vývoja penetrácie lieku Keytruda a odhade cieľovej populácie.




Tabuľka 45: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

|  | 2024*   | 2025  | 2026  | 2027  | 2028  |
|--|---|---|---|---|---|
| Počet pacientov vhodných na liečbu PEM   | 58  | 74  | 77  | 80  | 81  |
| Počet pacientov na liečbe PEM z predchádzajúceho obdobia   |  |  |  |  |  |
| <b>Počet liečených pacientov spolu</b>   |  |  |  |  |  |
| <b>Náklady na liek Keytruda (spolu hrubý/čistý dopad) pri požadovanej nákladovo efektívnej úhrade (2 877,62 €)</b> |  |  |  |  |  |

\*Zaradenie do ZKL v 04/2024. Pacienti na liečbe PEM z predchádzajúceho obdobia predstavujú pacientov v režime „na výnimku“ alebo „samoplatca“.

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

Tabuľka 46: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

|  | 1 - 12 mesiacov   | 13 - 24 mesiacov  | 25 - 36 mesiacov  |
|--|---|---|---|
| Počet nových pacientov vhodných na liečbu PEM  | 77  | 72  | 78  |
| Počet pacientov na liečbe PEM z predchádzajúceho obdobia   |  |  |  |
| <b>Počet liečených pacientov spolu</b>   |  |  |  |
| <b>Náklady na liek Keytruda (spolu hrubý/čistý dopad) pri požadovanej nákladovo efektívnej úhrade (2 877,62 €)</b> |  |  |  |

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

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

| Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty |   |
|---|---|
| Element ID  | Výskumná otázka   |
| G0007   | Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?   |
| <b>Etická analýza</b>                                     |   |
| F0011   | Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?  |
| F0104   | Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?   |
| F0007   | Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role? |
| F0012   | Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?   |
| H0012   | Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?  |
| <b>Organizačné aspekty technológie</b>                    |   |
| 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?   |
| <b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>            |   |
| 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?  |
| <b>Právne aspekty</b>                                     |   |
| 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 PEM v PFS a v OS, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie PEM. Neboli tiež identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

#### 7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Na Slovensku súčasná liečba CRC nie je v súlade s najnovšími medzinárodnými odporúčaniami keďže chýbajú nové liečiva ako PEM. U lekárov pracujúcich s CRC pacientmi môže nekategorizovanie Keytrudy podporiť frustráciu zo

zaostávajúca za najlepším štandardom. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania Keytrudy na vzťah lekára a pacienta.

### 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.

## 7.2. Organizačné aspekty

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

PEM aj jeho komparátory možno podávať formou intravenózneho infúzie ambulantne v špecializovaných priestoroch určených na podávanie protinádorovej liečby. Liečba PEM je potenciálne spojená so zlepšením celkového prežívania pacientov, dá sa preto očakávať vyššia organizačná záťaž pri dlhodobom sledovaní pacienta. Na druhej strane spôsob podania liečiva oproti komparátoru generuje menšiu záťaž na personál. Infúzia PEM môže byť ukončená do 30 minút, pričom cykly sú opakované každé 3 týždne, zatiaľ čo chemoterapia je podávaná každé 2 týždne a často vyžaduje hospitalizáciu. To znamená, že pri liečbe PEM môže pacient absolvovať menej návštev v zdravotníckom zariadení, prináša skrátenie času pacient v zdravotníckom zariadení, skrátenie času cestovania pacienta a zníženie nákladov spojených s jeho administráciou.

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

Podľa návrhu indikačného obmedzenia má byť liečba hradená pacientom v prvej línii metastatického CRC po dobu maximálne 24 mesiacov. Liek by mal podľa DR predpisovať onkológ.

Hradeniu liečby má podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

## 7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Podľa vyjadrenia pacientskej organizácie Bowel Cancer UK v hodnotení NICE by kategorizácia PEM znamenala možnosť voľby liečby, predĺženie života a menej zatažujúce vedľajšie účinky chemoterapeutických liekov. Absencia vedľajších účinkov, ako je vracanie, hnačka a únava spojených s chemoterapiou by znamenala vyššiu kvalitu života. Ďalšou výhodou je rýchlosť a dĺžka liečby. Infúzia PEM môže byť ukončená do 30 minút, pričom cykly sú opakované každé 3 týždne, zatiaľ čo chemoterapia zahŕňa 48-hodinovú pumpu okrem niekoľkých hodín v nemocnici každé 2 týždne. To znamená menej návštev v nemocnici, skrátenie času cestovania a zníženie nákladov spojených s administráciou.

### 7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Aktuálne všetci novodiagnostikovaní pacienti v predmetnej indikácii nemajú štandardne hradenú liečbu, ktorá je odporúčaná podľa najnovších medzinárodných štandardov. Nerovnosť pri poskytovanej liečbe môže vyplývať rôznych aspektov, medzi inými z geografickej vzdialenosti pacienta od centra a jeho ochoty/možností dochádzať.

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

Počas hodnotenia neboli identifikované špecifické informácie k vplyvu PEM na prácu a každodenný život. Z dôvodu prínosu v PFS však očakávame pozitívny vplyv v porovnaní s komparátormi. Pacienti z pacientskej organizácie Bowel Cancer UK v hodnotení NICE tiež zdôraznili vplyv na ľudskú psychiku chemoterapeutickej liečby. Pacienti opisujú, ako ich vedľajšie účinky spôsobili, že sa cítili slabí a izolovaní.

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

Pacienti mali najmä porozumieť, čo sú príznaky ochorenia a čo môžu byť nežiadúce účinky lieku. Ďalej je potrebné pacientom a blízkym vysvetliť, v čom im dané liečivo zlepší a skvalitní život; ako dlho bude nutné liečivo brať a aké sú mílniky a ciele liečby.

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

PEM sa podáva dospelým pacientom. V prípade tehotenstva alebo plánovaného tehotenstva nemá byť PEM užívaný, ak si to klinický stav ženy nevyžaduje. Ženy vo fertílno m veku majú počas liečby PEM a počas minimálne 4 mesiacov po poslednej dávke PEM používať účinnú antikoncepciu. Prípadné dojčenie má byť tiež lekárom a pacientom zvážené, keďže liečivo môže prejsť do materského mlieka a nie je známy jeho vplyv na dieťa.

### **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 ošetrujúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informovaného súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

#### **7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)**

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

**Autori**

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7): MUDr. Matej Palenčár  
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Lucia Grajcarová, M.Sc.  
Autori: Mgr. Adam Bačik, Mgr. Katarína Gáliková  
Konzultácie a interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.

**Korešpondencia**

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

**Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Bacik A., Galikova K., Grajcarova L., Palencar M., Kozak D.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v monoterapii na liečbu metastatického kolorektálneho karcinómu v 1. línii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 51; 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 odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

**Vyhlásenie**

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

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

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

## 8. Zdroje

- [1] ESMO, Kolorektálny karcinóm – príručka pre pacientov, 2016, <https://www.esmo.org/content/download/229418/3891179/1/SK-Kolorekt%C3%A1lny-Karcin%C3%B3m-Pr%C3%ADru%C4%8Dka-pre-Pacientov.pdf>
- [2] Cancer Today – IARC, Estimated number of new cases in 2020, World, both sexes, all ages (excl. NMSC), [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=0&include\\_nmssc\\_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1)
- [3] Tomášek. Karcinom tlustého střeva a konečníku. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2019/03/11.pdf>
- [4] ASCO, Colorectal Cancer: Statistics, 02/2023, <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/statistics>
- [5] Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. leden 2023;34(1):10–32.
- [6] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer Version 2.2023 - April 25, 2023 [Internet]. Dostupné z: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)
- [7] Sobin, L. H. TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 7. vydání. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2011. s. 88-92. ISBN 978-80-904259-6-5.
- [8] Ondrušová, M., Kyselicová, A., Bónová, M., Vándor Svidová, S.: Manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s kolorektálnym karcinómom. Bratislava, Pharm-In 2023. Vydané ako elektronická publikácia, [www.pharmin.sk](http://www.pharmin.sk), 2023.
- [9] Merck Sharp & Dohme B.V., Farmako-ekonomický rozbor lieku (na účely kategorizácie liekov), 2023
- [10] EMA. Súhrn charakteristických vlastností lieku Keytruda. Dostupné 30.12.2022 z: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_sk.pdf)
- [11] MZ SR. Zoznam kategorizovaných liekov 1.10.2023 – 31.10.2023. Dostupné 19.9.2023 z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202310>
- [12] MZ SR. Zoznam kategorizovaných liekov 1.10.2023 – 31.10.2023. Dostupné 22.03.2023 z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202303>
- [13] Guidance - PEM for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency, 06/2021, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta709>
- [14] ŠUKL, Přehled léčiv, dostupné 19.9.2023 z [https://prehledy.sukl.cz/prehled\\_leciv.html#/leciva/0209484](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0209484)
- [15] MZ SR. Zoznam kategorizovaných liekov 1.3.2023 – 31.3.2023. Dostupné 22.03.2023 z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202303>
- [16] Botrel, T.E.A., Clark, L.G.d.O., Paladini, L. et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 16, 677 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2734-y>
- [17] Li R, Liang M, Liang X, Yang L, Su M, Lai KP. Chemotherapeutic Effectiveness of Combining Cetuximab for Metastatic Colorectal Cancer Treatment: A System Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020 May 28;10:868. doi: 10.3389/fonc.2020.00868. PMID: 32547954; PMCID: PMC7270202.
- [18] ŠUKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Oxaliplatina Mylan, Dostupné 20.9.2023 z [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page\\_id=637&dok\\_id=740515&dok\\_sec=2e71bf477f2725c68b8cd1e32dcea2b](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=740515&dok_sec=2e71bf477f2725c68b8cd1e32dcea2b)

- [19] ŠUKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Calcium folinate Sandoz, Dostupné 20.9.2023 z: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page\\_id=637&dok\\_id=661639&dok\\_sec=0e0ca9b443be4b63bf267b46054deb20](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=661639&dok_sec=0e0ca9b443be4b63bf267b46054deb20)
- [20] ŠUKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Fluorouracil Accord, Dostupné 20.9.2023 z: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page\\_id=637&dok\\_id=794679&dok\\_sec=9be08c3fe2a4f15a32270afe56b1c759](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=794679&dok_sec=9be08c3fe2a4f15a32270afe56b1c759)
- [21] ŠUKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Irinotecan, Dostupné 20.9.2023 z [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page\\_id=637&dok\\_id=721620&dok\\_sec=0c72ed1bbe178994735c3ebb7f3428a5](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=721620&dok_sec=0c72ed1bbe178994735c3ebb7f3428a5)
- [22] ŠUKL, Súhrn charakteristických vlastností lieku Capecitabine , Dostupné 20.9.2023 z chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00658545.pdf>
- [23] ADC, Avastin 25 mg/ml infúzny koncentrát, <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/avastin-25-mg-ml-infuzny-koncentrat-934790.html>
- [24] EMA. Súhrn charakteristických vlastností lieku Erbitux (cetuximab). Dostupné 30.12.2022 z: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/erbitux-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_sk.pdf)
- [25] Viswanathan H. CONFIDENTIAL\_Systematic literature review and network meta-analysis for treatments of untreated, unresectable or metastatic, microsatellite instability-high or mismatch repair deficient colorectal cancer. 2021
- [26] Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fourchardiere C, Rivera F, Elez E, Le DT, Yoshino T, Zhong WY, Fogelman D, Marinello P, Andre T; KEYNOTE-177 Investigators. PEM versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis. 2022 May, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9533375/>
- [27] Clinical Trials, Study of PEM (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177), <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02563002>
- [28] Thierry André, M.D., Kai-Keen Shiu, F.R.C.P., Ph.D., Tae Won Kim, M.D., Ph.D., Benny Vittrup Jensen, M.D., Lars Henrik Jensen, M.D., Ph.D., Cornelis Punt, M.D., Ph.D., Denis Smith, M.D., Rocio Garcia-Carbonero, M.D., Ph.D., Manuel Benavides, M.D., Ph.D., Peter Gibbs, M.D., Christelle de la Fourchardiere, M.D., Fernando Rivera, M.D., Ph.D., et al., PEM in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer, 12/2020, [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2017699#article\\_citing\\_articles](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2017699#article_citing_articles)
- [29] Jin H, Amonkar M, Aguiar-Ibáñez R, Thosar M, Chase M, Keeping S. Systematic literature review and network meta-analysis of pembrolizumab versus other interventions for previously untreated, unresectable or metastatic, MSI-high or MMR-deficient CRC. Future Oncol Lond Engl. 2022 Jun;18(17):2155-71.
- [30] CADTH, Reimbursement Review PEM (Keytruda), 09/2021, chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0235-Keytruda-Combined.pdf>
- [31] NICE, Single Technology Appraisal PEM for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency [ID1498] Committee Papers, 06/2021, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta709/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-9142201693>
- [32] Tougeron D et. al.; Association des Gastro-entérologues Oncologues (AGEO). Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: An AGEO retrospective multicenter study. Int J Cancer. 02/2020.
- [33] Latimer NR, Abrams KR. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching. (2014); <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list>
- [34] NICE, Pembrolizumab with pemetrexed and platinum-based chemotherapy for untreated non-small-cell lung cancer (CDF Review of TA557) [ID1584], [https://www.nice-org-uk.translate.goog/guidance/ta683/documents/committee-papers?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=sk&\\_x\\_tr\\_hl=sk&\\_x\\_tr\\_pto=sc](https://www.nice-org-uk.translate.goog/guidance/ta683/documents/committee-papers?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=sk&_x_tr_hl=sk&_x_tr_pto=sc)
- [35] Ara R and Brazier J. E., Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice, 08/2010, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230546/>
- [36] MZ SR; MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.1.2024 – 31.1.2024; Časť I: Abecedný zoznam liekov; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202401> .



- [37] Ondrušová, M., Kyselíková, A., Bónová, M., Vándor Svidová, S.: Manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s kolorektálnym karcinómom. Bratislava, Pharm-In 2023. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2023.
- [38] Databáza jednotkových nákladov, [https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/dokumenty/OAHTA\\_2021\\_Databaza-jednotkovych-zdravotnych-nakladov\\_Jan\\_2022.xlsx](https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/dokumenty/OAHTA_2021_Databaza-jednotkovych-zdravotnych-nakladov_Jan_2022.xlsx)
- [39] CKS DRG, ZÁKLADNÉ SADZBY PRE ROK 2023, [https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne\\_sadzby\\_2023?id=243](https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/Zakladne_sadzby_2023?id=243)
- [40] CKS DRG, Katalóg prípadových paušálov, [https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/KPP\\_2023\\_v1\\_4\\_zmeny?id=262](https://www.cksdrg.sk/sk/documents/file/KPP_2023_v1_4_zmeny?id=262)
- [41] Bačik A., Tomek F., Lucia G., Palenčár M., Kozík, D.; Liečivo Tecentriq (Atezolizumab) na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1  $\geq 50\%$  TC alebo  $\geq 10\%$  nádor infiltrujúcich imunitných buniek (tumor-infiltrating immune cells, IC) a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitívou ALK. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26/B; 2023; Bratislava: NIHO. [https://niho.sk/wp-content/uploads/2023/01/NIHO\\_2023\\_atezolizumab-Tecentriq\\_NSCLC-1L\\_hodnotenie-26B.pdf](https://niho.sk/wp-content/uploads/2023/01/NIHO_2023_atezolizumab-Tecentriq_NSCLC-1L_hodnotenie-26B.pdf)
- [42] Tomek F., Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu prvej línie metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc, 04/2023, [https://niho.sk/wp-content/uploads/2023/01/NIHO\\_2023\\_atezolizumab-Tecentriq\\_NSCLC-1L\\_hodnotenie-26B.pdf](https://niho.sk/wp-content/uploads/2023/01/NIHO_2023_atezolizumab-Tecentriq_NSCLC-1L_hodnotenie-26B.pdf)
- [43] Latimer NR, Abrams KR. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching. (2014); <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list>
- [44] Ondrušová M., Kyselíková A., Vándor Svidová S.: Epidemiologické ukazovatele kolorektálneho karcinómu a analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu pembrolizumabom. Bratislava, Pharm-In 2023. Vydané ako elektronická publikácia č. 05042023550, www.pharmin.sk, 2023.
- [45] Vyzula, R. a kol. Modrá kniha české onkologické spoločnosti. Brno : Masarykův onkologický ústav, 2018.
- [46] NCZI; Vývoj incidence výbraných zhubných nádorov podľa klinických štádií ochorenia; diagnózy MKCH C18-20; <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiMjA3MGI0MTMtOGF0S00NTFhLThkMmEtYzFhN2ZlYjMwOTdiIiwidCI6IjMxMGJhNTk1LTaxM2MtNDAYzC05ZWYyLWI1N2Q1ZjFkY2Q2MyIsImMiOiJ9; použiť 11/2023>
- [47] Kutánova, L., Bražinová, A.; Rečková, M.; Prvá fáza populačného skríningu kolorektálneho karcinómu na Slovensku; <https://www.noisk.sk/files/2020/2020-12-07-prva-faza-skriningu-kolorektalnego-karcinomu-na-slovensku-lk-15oct2020-noi-web.pdf>; použiť 11/2023
- [48] World Cancer Research Fund International; Colorectal cancer statistics; <https://www.wcrf.org/cancer-trends/colorectal-cancer-statistics/>; použiť 11/2023
- [49] SUKL, Struktuované podání dostupné pod názvom: VEŘEJNÁ VERZE\_Keytruda CRC MSI-H dMMR\_Struktuované podání\_2022-02-03.pdf v časti Externí KEYTRUDA, INF CNC SOL - Žádost o stanovení výše a podmínek úhrady LP - část 2; [https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp\\_spis&\\_idspis=586197232](https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=586197232); použiť 11/2023
- [50] SUKL; Hodnotící správa Keytruda dostupná pod názvom HODNOTÍCÍ ZPRÁVA\_KEYTRUDA\_SUKLS27159\_2022, str. 17 na [https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp\\_spis&\\_idspis=586197232](https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=586197232); použiť 11/2023
- [51] NICE; Resource impact report, str. 2; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta709/resources/resource-impact-report-pdf-9144018685>; použiť 11/2023
- [52] CADTH; Clinical and Pharmacoeconomic combined Report, str. 162; <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0235-Keytruda-Combined.pdf>; použiť 11/2023;

## 9. Apendix

### 9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

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

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

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

### 9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

### 9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

Do hodnotenia sa nezapojilo žiadne občianske združenie. V hodnotení sme použili vstupy anglickej patientskej organizácie Bowel Cancer UK pre hodnotenie anglického NICE.

## 9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva PEM v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

### Výzva na opravu č. 1

| Požadované doplnenia<br>Dátum zverejnenia výzvy: 23.10.2023  | Odpoveď DR<br>Dátum odpovede: 03.11.2023   | Vyhodnotenie odpovede DR    |
|--|--|-----------------------------|
| <p>Predložiť dáta z najnovšieho data cutoff (z 19. februára 2021 alebo, ak sú dostupné, novšie) štúdie Keynote-177. Aktualizovať sieťovú meta-analýzu (NMA) dátami z vyššie zmieneného data cut-off.</p> <p>Aktualizovať na základe vyššie uvedených dát farmako-ekonomický model (FEM).</p> | <p>DR uviedol, že informácia v modeli, že použité dáta sú z kratšieho obdobia sledovania, je nesprávna a v skutočnosti ide o najnovšie dáta zo 44,6-mesačného mediánu sledovania.</p> <p>Držiteľ ďalej uviedol, že poskytnutá NMA je založená na dátach druhej interim analýzy štúdie KEYNOTE-177 (cutoff 19. február 2020). DR uviedol, že NMA nebude aktualizovaná, pretože ju považuje iba za exploratívnu, keďže zastúpenie intervencií, ktoré podľa nej DR modeluje, tvoria 8,3% zo všetkých zastúpených v klinickej praxi na SR.</p> | <p>Odpoveď akceptujeme.</p> |

### Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

| Požadované doplnenia<br>Dátum poslania výzvy: 12.05.2022   | Odpoveď DR<br>Dátum odpovede: 19.05.2022   | Vyhodnotenie odpovede DR  |
|--|--|---|
| <p>[Redacted content]</p>  | <p>[Redacted content]</p>  | <p>Odpoveď akceptujeme.</p>   |
| <p>Doložiť podrobné prepočty všetkých nákladov na kuratívnu chirurgickú liečbu, a na zdravotnú starostlivosť (v tabuľkovej forme, frekvencia*jednotkové náklady za</p> | <p>DR nepredložil požadovanú kalkuláciu jednotkových nákladov v požadovanej kvalite.</p> | <p>Odpoveď neakceptujeme. Údaje nebolo možné dostatočne overiť, nastavenia sme akceptovali s neistotou.</p> |

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p>výkony, resp. hospitalizácie so zdrojmi pre každý údaj), ktoré vstupujú do kalkulácií v publikácii p. Ondrušovej a kol.: „Manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s kolorektálnym karcinómom“.</p>   |   |  |
| <p>Doložiť zdroj pre predpokladané zastúpenie následnej liečby v ramene s SOC.</p>  | <p>DR predložil požadované údaje.</p>   | <p>Odpoveď akceptujeme.</p>  |
| <p>Vysvetliť dôvod, prečo sa výsledok pre PFS medzi 2. interim analýzou a finálnou analýzou líši o 0,01 percentuálneho bodu, keď v publikácii sa uvádza, že výsledok PFS nebol vo finálnej analýze aktualizovaný („as superiority was met at the second interim analysis, it was not formally tested at final analysis“).</p> | <p>DR v odpovedi vysvetlil, že uvedená nezrovnalosť je spôsobená dodatočnými štatistickými testami (viacpočetné testovanie), ktorým výsledky štúdie z interim analýzy podrobili, avšak detailné vysvetlenie vzniku nezrovnalosti nepredložil.</p>   | <p>Odpoveď akceptujeme.</p>  |
| <p>Nad rámec FER vysvetliť, na základe akých dát DR predpokladá 100 % penetráciu trhu hodnoteného lieku v dopade na rozpočet. Uviesť penetráciu, ktorá lepšie odzrkadľuje budúcu klinickú prax po vstupe lieku Keytruda na trh v predmetnej indikácii.</p>  | <p>Držiteľ vychádzal pri aplikovaní 100% penetrácie na trh z predpokladu, že pokiaľ bude liečba liekom Keytruda dostupná (liek Keytruda je odporúčaný v prípade liečby u pacientov s dMMR/MSI-H podľa odporúčaní ESMO) a všetci pacienti testovaní, nie je žiaden zásadný dôvod, pre ktorý by pacienti mali byť liečení inou, v súčasnosti dostupnou liečbou s nižšou účinnosťou v porovnaní s liečbou liekom Keytruda, keď tento má dobre manažovateľný profil nežiaducich účinkov. Zároveň je podľa DR len veľmi malá skupina pacientov s kontraindikáciou liečby liekom Keytruda, preto Držiteľ pri nízkom celkovom počte potenciálne vhodných pacientov podľa epidemiologických prepočtov konzervatívne uviedol 100% penetráciu na trh.</p> | <p>Odpoveď neakceptujeme. Aplikovanie 100 % penetrácie by znamenalo, že žiadna z doterajších liečob sa po kategorizovaní lieku Keytruda v predmetnej indikácii už nebude v klinickej praxi využívať. NIHO tento predpoklad považuje za nepravdepodobný, nakoľko nie pre všetkých pacientov bude liečba PEM vhodná (napr. pacienti s ECOG 2+, ktorí neboli zaradení do klinickej štúdie). NIHO pri určovaní penetrácie vzalo do úvahy hodnoty penetrácií akceptované zahraničnými HTA agentúrami.</p> |
| <p>Vysvetliť pôvod a distribúciu počtu pacientov v režime „výnimka“ a „samoplatca“ na liečbe liekom Keytruda pred predpokladaným zaradením do Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) v predmetnej indikácii. Uviesť, aký podiel z celkového počtu pacientov tvoria pacienti v režime „samoplatca“.</p>                         | <p>DR uviedol, že na základe výsledkov klinického skúšania si mnoho pacientov už dnes uhrádza liečbu liekom Keytruda v predmetnej indikácii v režime „samoplatca“. Nakoľko však ide o finančne náročnú liečbu, nie každý pacient si ju môže dovoliť zakúpiť. Držiteľ v uvedených prepočtoch vychádzal z predpokladu, že v čase pred zaradením lieku do kategorizačného zoznamu v priebehu konania, resp. v období pred zasadnutím kategorizačnej komisie a po nadobudnutí právoplatnosti</p>  | <p>Neakceptujeme predpoklad DR o navýšení počtu pacientov v období tesne pred zmenou IO lieku Keytruda v ZKL v predmetnej indikácii v režime „výnimka“ a „samoplatca“, počet týchto pacientov sme znížili, nakoľko nástup nových pacientov v uvedených režimoch v období od 08/2023 do 04/2024 považujeme len za odhad DR. V období od 08/2023 do zmeny IO (04/2024) predpokladáme, že na liečbu v režime „výnimka“ a „samoplatca“ nastúpi mesačne v priemere</p>                                    |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  | <p>rozhodnutia bude vyššia vôľa uhrádzať predmetnú liečbu či už zo strany zdravotných poisťovní alebo samotných pacientov, nakoľko existuje predpoklad, že by následne mohli pokračovať v liečbe na základe verejného zdravotného poistenia.</p> | <p>rovnaký počet pacientov ako v období do 08/2023.</p> |
|--|--|---|

## 9.6. Validita klinických štúdií

Tabuľka 47: NMA Checklist validity

|   |                                 |
|---|---------------------------------|
| Study reference   | Viswanathan H et al., 2021 [25] |
| <b>RELEVANCE</b>  |                                 |
| Is the population relevant?   | Yes                             |
| Are any relevant interventions missing?   | No                              |
| Are any relevant outcomes missing?  | Yes                             |
| Is the context (settings and circumstances) applicable?   | No                              |
| <b>CREDIBILITY</b>  |                                 |
| 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?  | Unclear                         |
| 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?       | Unclear                         |
| 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? | Unclear                         |
| Analysis methods  |                                 |
| 7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)   | Yes                             |
| 8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?  | No                              |
| 9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?  | 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? | Yes                             |
| 11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?  | N/A (both of them were used)    |
| 12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?   | Yes                             |
| 13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?   | Yes                             |
| 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?  | No                              |
| 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?  | No (only constant HR)           |
| 18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?   | No                              |
| 19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?   | No                              |
| Interpretation of findings  |                                 |
| 20. Are the conclusions fair and balanced?  | Unclear                         |
| Conflict of interests   |                                 |
| 21. Were there any potential conflicts of interest?   | Yes                             |
| 22. If yes, were steps taken to address these?  | Unclear                         |