

## Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu na liečbu dospelých pacientov v prvej línii metastatického neskvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc projektový protokol

**Typ projektu:** Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie  
(Číslo žiadosti: 29715; ATC skupina: L01FF02; ŠÚKL kód: 0975C).

**Zadávatel:** Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 6.2.2024\*

**Vedúci projektu pre klinickú časť:** Mgr. Nina Kráľovič

**Vedúci projektu pre ekonomickú časť:** Ing. Kristína Kráľovičová

**Autori:** Mgr. Lucia Červeňová

\* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo pembrolizumab (Keytruda) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 29.09.2023. V súlade s § 77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 30.09.2023), t.j. termín 6.2.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

### Upozornenie pre pacienta!

Liek Keytruda aktuálne **nie je v danej indikácii** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Keytruda je v danej indikácii práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Keytruda v danej indikácii zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 6.2.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu ([www.niho.sk](http://www.niho.sk)). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29715>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Keytruda. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

## Problematika:

Zhubný nádor pľúc (karcinóm pľúc) je celosvetovo druhé najčastejšie diagnostikované zhubné ochorenie. Najvýznamnejším rizikovým faktorom je fajčenie, pričom až 80 % úmrtí na rakovinu pľúc sa spája práve s fajčením.

Histologicky rozoznávame dva typy karcinómu pľúc, malobunkový karcinóm pľúc (SCLC z angl. Small Cell Lung Cancer) a nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC z angl. Non-Small Cell Lung Cancer). NSCLC tvoria zhruba 80 % všetkých nádorov pľúc. NSCLC má 3 hlavné podtypy. Prvý a druhý podtyp tvoria adenokarcinóm a nediferencovaný veľkobunkový karcinóm, ktoré sa súhrnne označujú ako neskvamózny karcinóm a tvoria zhruba 55% NSCLC. Tretím podtypom je skvamózny karcinóm. Neskvamózny NSCLC predstavuje najčastejší typ karcinómu pľúc, pričom až 50 % pacientom s týmto typom nádoru je diagnostikované metastatické štádium (rozšírenie nádoru do vzdialenejších oblastí v tele). NSCLC možno bližšie charakterizovať na základe genetických zmien v nádorových kmeňových bunkách, ktoré sú zodpovedné za produkciu klonov zhubných buniek. Jednou zo zmien je napr. nadmerná prítomnosť receptora epidermálneho rastového faktora (z angl. epidermal growth factor receptor, EGFR) alebo mutácia génu kinázy anaplastického lymfómu (z angl. Anaplastic lymphoma kinase, ALK). Na molekulovej úrovni je možné NSCLC charakterizovať aj úrovňou prítomnosti ligandu receptora programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. programmed cell death protein 1 ligand, PD-L1), ktorý blokuje spustenie vlastnej imunitnej reakcie organizmu namierenej proti nádorovej bunke. Úroveň zastúpenia PD-L1 sa vyjadruje pomocou nádorového proporčného skóre (TPS z angl. tumor proportion score), ktoré je definované ako počet pozitívnych nádorových buniek vydelený celkovým počtom nádorových buniek, vynásobené 100.

Príznaky ochorenia sa prejavujú väčšinou až v pokročilom štádiu a zahŕňajú pretrvávajúci kašeľ, bolesť na hrudníku, problémy s dýchaním, dýchavičnosť, vykašliavanie krvi, úbytok hmotnosti, stratu chuti do jedla a únavu. Pri metastatickom štádiu sa môže ochorenie prejavovať bolesťou kostí alebo žltým sfarbením kože (ikterus, žltacka). Prítomnosť a množstvo symptómov má významný vplyv na kvalitu života pacientov, u cca 90 % pacientov sa vyskytujú dva a viac symptómov súvisiacich s ochorením, čo sa môže prejavovať aj psychickým stresom. Taktiež sa môžu vyvinúť metastázy do centrálného nervového systému, ktoré významne zvyšujú riziko úmrtia pacientov.

Držiteľ registrácie (DR) požiadal 29.9.2023 o úhradu lieku Keytruda (liečivo pembrolizumab) pre balenie 25 mg/ml (koncentrát na infúzny roztok, con inf, intravenózne použitie, 1x4 ml/100 mg) na liečbu dospelých pacientov s metastatickým NSCLC v prvej línii s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA<sup>1</sup> odporučila použitie lieku Keytruda v predmetnej indikácii v 07/2018.

## Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

## Výskumné otázky:

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva pembrolizumab (liek Keytruda) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii metastatického NSCLC v prvej línii na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splní liečivo pembrolizumab (liek Keytruda) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva pembrolizumab (liek Keytruda)?

---

<sup>1</sup> EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zhubný nádor priedušiek a pľúc</li> <li>• MKCH-10<sup>2</sup>: C34.-</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• V kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu indikovaná ako liečba prvej línie metastatického neskvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) &lt; 50 %, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách, maximálne po dobu 24 mesiacov.</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).</li> </ul> <p>MeSH<sup>3</sup>: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p><b>Pembrolizumab + pemetrexed + platina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pembrolizumab</b> je humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (PD 1), ktorá má zosilňovať reakcie T-buniek, vrátane protinádorových reakcií, prostredníctvom blokády väzby PD-1 na PD-L1 a PD-L2, ktoré sú exprimované v bunkách prezentujúcich antigén a môžu byť exprimované nádormi alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru. Odporúčaná dávka je buď 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút. DR predpokladá podávanie v kombinovanej terapii v dávke 200 mg v trojtýždňových cykloch bez ohľadu na hmotnosť, maximálne po dobu 24 mesiacov.</li> <li>• <b>Pemetrexed</b> je antifolátové cytostatikum, cielené na viaceré enzymatické systémy. Pôsobí narušením rozhodujúcich metabolických procesov závislých na folátoch, ktoré sú nevyhnutné pre replikáciu buniek. V kombinácii s cisplatinou je jeho odporúčaná dávka 500 mg/m<sup>2</sup> telesného povrchu ( z angl. body surface area, BSA) podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu.</li> <li>• <b>Zlúčeniny platiny</b> sú podporné chemoterapie na báze platiny – cisplatina a karboplatina. Inhibujú syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb. To má viesť k inhibícii replikácie a bunkovej smrti. Odporúčaná dávka cisplatinu v kombinácii s pemetrexedom je 75 mg/m<sup>2</sup> BSA, podávaná infúziou počas 2 hodín približne 30 minút po ukončení infúzie s pemetrexedom v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Odporúčaná dávka karboplatiny u doteraz neliečených pacientov s normálnou funkciou obličiek je 400 mg/m<sup>2</sup> ako jednorazová intravenózna dávka, ktorá sa podá v infúzii počas 15 až 60 minút. Alternatívne možno použiť Calvertov vzorec na výpočet celkovej dávky karboplatiny v mg: Dávka (mg) = cieľová AUCL (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]. Držiteľ registrácie predpokladá dávkovanie 550 mg raz za 3 týždne, po dobu štyroch cyklov.</li> <li>• V prípade chemoterapeutických platinových dubletov obsahujúcich pemetrexed predpokladá DR po štvrtom cykle dvojkombinácie u väčšej časti</li> </ul>

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

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

	<p>pacientov následnú udržiavaciu liečbu iba pemetrexedom v kombinácii s pembrolizumabom, u zvyšných pacientov pokračuje iba pembrolizumab.</p> <p>MeSH: pembrolizumab, pemetrexed, platinum</p>
Komparátor (z angl. <b>Control</b> )	<p><b>Pemetrexed + platina</b> DR predpokladá rovnaké dávkovanie ako keď sú liečivá súčasťou intervencie.</p> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov neskvamózneho metastatického NSCLC na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: pemetrexed, platinum</p>
Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b> )	
Klinická účinnosť	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b> (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie)</li> <li>• <b>CR</b> (z angl. complete response; dosiahnutie kompletnej remisie)</li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) merané cez dotazník EQ-5D<sup>4</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</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. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu 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 Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie 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 Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu <sup>5</sup>

<sup>4</sup> [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

<sup>5</sup> Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

## Metodický postup

### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO a odporúčania UpToDate.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL<sup>6</sup>).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC<sup>7</sup>, IQWiG<sup>8</sup>, CADTH<sup>9</sup>, HAS<sup>10</sup>, ZIN<sup>11</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

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

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

---

<sup>6</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>7</sup> [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

<sup>8</sup> [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

<sup>9</sup> [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

<sup>10</sup> [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

<sup>11</sup> [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

## Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

### Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

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

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