

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

Hodnotenie zdravotníckej technológie

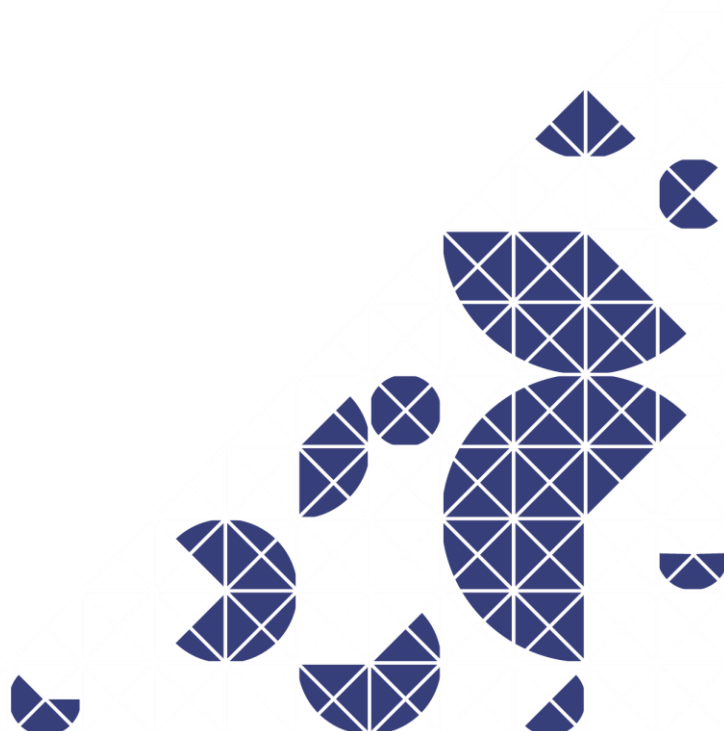
Číslo žiadosti:
29715

ATC skupina:
L01FF02 (L01XC18)

ŠÚKL kód:
0975C

Publikované dňa:
06.02.2024

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



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

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

Zodpovedný za obsah:

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

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

Hodnotenie číslo: 56 /2023

Obsah

Záver odborného hodnotenia	8
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	14
2.1. Výskumné podotázky.....	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia.....	14
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza.....	15
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	15
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi.....	17
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	17
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024).....	18
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	21
3.4. Opis intervencie (B0001).....	26
3.5. Indikácia podľa SPC (A0020) [33].....	27
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) [38].....	28
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021).....	29
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [2]	30
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	30
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	30
3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [2]	31
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti.....	32
4.1. Záver o účinnosti a bezpečnosti.....	32
4.2. Klinická účinnosť.....	33
4.3. Bezpečnosť.....	39
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	41
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	44
5.1. Záver o nákladovej efektívnosti	44
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	44
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006).....	65
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	67
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	68
6.1. Záver o dopade na rozpočet.....	68
6.2. Základný scenár predložený DR.....	68
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	72
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	77

7.1. Etická analýza	77
7.2. Organizačné aspekty	78
7.3. Sociálno-pacientske aspekty [72]	78
7.4. Právne aspekty.....	79
8. Zdroje	81
9. Apendix	86
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	86
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	86
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	90
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	93
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	94

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	11
Tabuľka 2: Histologické podtypy NSCLC	19
Tabuľka 3: Kritériá zaradenia do štádií NSCLC na základe TNM klasifikácie	19
Tabuľka 4: Prehľad zahrnutej klinickej štúdie	33
Tabuľka 5: Opis populácie štúdie KEYNOTE-189 ktorú bol úmysel liečiť (ITT).	35
Tabuľka 6: Časy dátových analýz	35
Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-189 v ukazovateli mortalita v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT) – medián OS, OS HR a počet udalostí.	36
Tabuľka 8: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-189 v ukazovateli mortalita v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT) – miera celkového prežívania.	36
Tabuľka 9: Najnovšie výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-189 (medián dĺžky sledovania 64,6 mesiacov) v ukazovateli mortalita v relevantných podskupinách pacientov podľa PD-L1 expresie.....	37
Tabuľka 10: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-189 v ukazovateli morbidita v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT) – medián PFS, HR PFS a počet udalostí.	37
Tabuľka 11: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-189 v ukazovateli morbidita v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT) – miera PFS.	38
Tabuľka 12: Najnovšie výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-189 (medián dĺžky sledovania 64,6 mesiacov) v ukazovateli morbidita v relevantných podskupinách pacientov podľa PD-L1 expresie.	38
Tabuľka 13: Relatívne riziká úmrtnosti pacientov zo štúdie KEYNOTE-189 - celková populácia.....	46
Tabuľka 14: Riziká úmrtnosti pacientov zo štúdie KEYNOTE-189 – populácia TPS PD-L1 <50 %	47
Tabuľka 15: Prehľad hodnôt AIC a BIC pre pacientov s PD-L1 TPS < 50 % v ukazovateli OS pre piecwise prístup s hraničným bodom 80 týždňov	49
Tabuľka 16: Prehľad hodnôt AIC a BIC pre podskupinu pacientov s PD-L1 TPS < 50 % v ukazovateli PFS pre piecwise prístup s hraničným bodom 80 týždňov	51
Tabuľka 17: Hodnoty utilít podľa času do smrti zo štúdie KEYNOTE-189	54
Tabuľka 18: Výsledky AIC a BIC pre podskupinu pacientov s PD-L1 TPS < 50 % pre ukazovateľ ToT	57
Tabuľka 19: Náklady na liečebný cyklus (3 týždne) liečiv zahrnutých v modeli	58
Tabuľka 20: Zastúpenie pacientov v druhej línii liečby neskvamózneho NSCLC	59
Tabuľka 21: Zastúpenie pacientov v tretej línii liečby neskvamózneho NSCLC	59
Tabuľka 22: Prevážené zloženie 2L a 3L liečby u pacientov s neskvamóznym NSCLC spolu s nákladmi na liečbu ..	59
Tabuľka 23: Náklady na manažment pacientov s NSCLC v stave pred progresiou a po progresii ochorenia	62
Tabuľka 24: Aktualizované náklady na manažment terminálneho štádia pacientov s NSCLC.....	63
Tabuľka 25: Náklady na nežiaduce udalosti	64
Tabuľka 26: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	67
Tabuľka 27: Výpočet vhodných pacientov pre rok 2023 podľa DR.....	70

Tabuľka 28: Penetrácia na trh a počet pacientov liečených PEM+ChT	71
Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	71
Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	72
Tabuľka 31: Výpočet vhodných pacientov z prevalentného ramena pre rok 2023 podľa NIHO	74
Tabuľka 32: Výpočet vhodných pacientov z incidentného ramena pre rok 2023 podľa NIHO	74
Tabuľka 33: Výpočet pacientov začínajúcich liečbu PEM+ChT v rokoch 1-5 od rozšírenia IO podľa NIHO	75
Tabuľka 34: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na roky	76
Tabuľka 35: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na obdobia	76

Obrázky

Obrázok 1: Algoritmus liečby metastatického NSCLC bez genetických mutácií bez kontraindikácie na imunoterapiu podľa ESMO 2023	23
Obrázok 2: Algoritmus liečby metastatického NSCLC bez genetických mutácií s kontraindikáciou na imunoterapiu podľa ESMO 2023	24
Obrázok 3: Možnosti liečby metastatického NSCLC pre pacientov bez genetických mutácií podľa NCNN 2022	25
Obrázok 4: Odporúčenie Národných smerníc pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu 2016 - Chemoterapia NSCLC – lokálne pokročilé a diseminované ochorenie	26
Obrázok 5 Mechanizmus účinku lieku Keytruda	26
Obrázok 6 Sumárne výsledky výskytu nežiaducich udalostí zo štúdie KEYNOTE-189, pri pacientoch ktorí dostali aspoň jednu dávku liečby	40
Obrázok 7 Nežiaduce udalosti zo štúdie KEYNOTE-189 pri pacientoch ktorí dostali aspoň jednu dávku liečby, upravené vzhľadom na čas na liečbe	41
Obrázok 8: Krivky OS pre obe ramená v základnom scenári DR, doplnené o krivku SK mortality	46
Obrázok 9 Výsledky Chowovho testu pre OS	49
Obrázok 10: Parametrizácie kriviek OS a KM dáta pre rameno PEM+ChT v NIHO nastavení, so zakomponovaním SK všeobecnej mortality	50
Obrázok 11: Parametrizácie kriviek OS a KM dáta pre rameno ChT v NIHO nastavení, so zakomponovaním SK všeobecnej mortality	50
Obrázok 12: Parametrizácie PFS a KM dáta pre rameno PEM+ChT v základnom scenári podľa DR	51
Obrázok 13 Parametrizácie PFS a KM dáta pre rameno ChT v základnom scenári podľa DR	52
Obrázok 14: Výsledky Chowovho testu pre PFS	53
Obrázok 15: Extrapolácia KM krivky času na liečbe pre rameno PEM+ChT	56
Obrázok 16: Extrapolácia KM krivky času na liečbe pre rameno ChT	56
Obrázok 17: Porovnanie ToT a PFS pre obe ramená (modelované priebehy preferované NIHO a KM dáta)	57
Obrázok 18: Prevážené zastúpenie následnej liečby podľa NIHO	61
Obrázok 19: <i>Názvoslovie pre odvodenie cieľovej populácie pacientov s NSCLC v štádiu IV</i>	69

Použité skratky

5-FU	5- fluóruracil
AE	nežiaduce udalosti, z angl. adverse events
AIC	Akaikeho informačné kritérium (z angl. Akaike information criterion)
AJCC	Americký spoločný výbor pre rakovinu (z angl. American Joint Committee on Cancer)
ALK	anaplastická lymfómová kináza (z angl. Anaplastic lymphoma kinase)
ALT	alanín transamináza
AST	aspartát transamináza
AUC	oblasť pod krivkou (z angl. area under curve)
baseline	východiskové hodnoty
BIC	Bayesianské informačné kritérium (z angl. Bayesian information criterion)
BSA	telesný povrch (z angl. body surface area)
BSC	najlepšia podporná liečba (z ang. best supportive care)
CADTH	Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve (z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)

cHL	klasický Hodgkinov lymfóm (z angl. classic Hodgkin lymphoma)
CI	konfidenčný interval (z angl. konfidenčný interval)
CISH	chromogénna in situ hybridizácia, z angl. chromogenic in-situ hybridization
CNS	centrálny nervový systém
CPS	kombinované pozitívne skóre (z angl. combined positive score)
CPT	cisplatina
CR	kompletná odpoveď (z angl. complete response)
CRC	kolorektálny karcinóm (z angl. colorectal cancer)
CT	výpočtová/počítačová tomografia (z angl. computed tomography)
dMMR	deficit opravy chybné spravovaných báz (z angl. mismatch repair deficient)
DR	držiteľ registrácie
DRG	klasifikačný systém na základe skupín súvisiacich diagnóz (z angl. diagnosis related group)
EBM	medicína založená na dôkazoch (z angl. evidence based medicine)
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group)
EGFR	receptor faktora rastu epidermy (z angl. epidermal growth factor receptor)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov - základ 30 (z angl. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30)
EORTC QLQ-LC13	dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov - karcinóm pľúc 13 (z angl. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire - Lung Cancer 13)
EQ-5D-3L	Európsky dotazník kvality života 5 Dimenzií 3 Úrovně (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level)
ESMO	Európska onkologická spoločnosť (z angl. European Society For Medical Oncology)
ESMO- MCBS	Európska onkologická spoločnosť - stupnica veľkosti klinického prínosu (z angl. European Society For Medical Oncology - Magnitude of clinical benefit scale)
EuroQol	z angl. Euro Quality of Life
FDA	Správa potravín a liečiv US (z angl. US Food and drug administration)
FISH	fluorescenčná in situ hybridizácia (z angl. fluorescence in situ hybridization)
GFR	rýchlosť glomerulárnej filtrácie (z angl. glomerular filtration rate)
GHS/QOL score	rozdiel v kvalite života globálneho zdravotného stavu (z angl. global health status/quality of life)
HNSCC	rakovina hlavy a krku zo skvamózných buniek (z angl. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma)
HP	hospitalizačný prípad
HR	pomer rizík (z angl. hazard ratio)
HRQoL	kvalita života spojená so zdravotným stavom (z angl. health-related quality of life)
HTA	hodnotenie zdravotnickej technológie (z angl. Health Technology Assessment)
CHMP	Výbor EMA pre lieky na humánne použitie, z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use
CHOCHP	chronická obštrukčná choroba pľúc
ChT	Chemoterapia
ICI	inhibitor imunitných kontrolných bodov (z angl. Immune checkpoint inhibitor)
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. incremental cost-utility ratio)
IHC	Imunohistochemia
IO	Indikačné obmedzenie
ITT	populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT)
KM	Kaplan-Meier
KN-189	Štúdia KEYNOTE-189
KPT	karboplatina
MEA	dohoda o riadenom vstupe, z angl. Managed Entry Agreement,
MedOS	medián OS
MedPFS	medián PFS
MKCH-10	medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MRI	zobrazovanie magnetickou rezonanciou (z angl. magnetic resonance imaging)
MSI-H	vysoká mikrosatelitová nestabilita (z angl. microsatellite instability-high)
MTB	multidisciplinárne konzílium pre onkologickú liečbu (z angl. multidisciplinary tumour board)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky

NCCN	americká národná sieť združujúca onkologické pracoviská (z angl. National Comprehensive Cancer Network)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NGS	next-generation sequencing
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NOR	Národný onkologický register
NSCLC	nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. non small cell lung carcinoma)
ONK	onkológ
OS	celkové prežívanie (z angl. overall survival)
PD-L1	receptor programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. programmed cell death protein 1 ligand)
PEM	pembrolizumab
PET	pozitrónová emisná tomografia (z angl. positron emission tomography)
PEX	pemetrexed
PFS	prežívanie bez progresie (z angl. progression-free survival)
PICO	populácia, intervencia, komparátor, výsledky (z angl. Population Intervention Control Outcomes)
PR	čiasťodná odpoveď (z angl. partial response)
PS	výkonnostný stav (z angl. performance status)
PSM	model rozdeleného prežívania (z angl. partitioned survival model)
QALY	rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. quality-adjusted life year)
RCC	karcinóm z renálnych buniek (z angl. renal cell carcinoma)
RCT	randomizované kontrolované klinické štúdie (z angl. randomized controlled trial)
RDI	relatívna intenzita dávky (z angl. relative dose intensity)
RPFST	komplexná metóda ošetrovania o cross-over s odhadom prežívania pomocou času stráveného na liečbe, odhad parametra g-metódou (z angl. Rank Preserving Structural Failure Time)
RR	relatívne riziká (z angl. relative risk)
RTG	röntgenové vyšetrenie
SD	stabilné ochorenie (z angl. stable disease)
SEER	Americká databáza - Dohľad, epidemiológia a konečné výsledky (z angl. Surveillance, Epidemiology and End Results)
SPC	súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Český štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
SVLZ	Spoločné vyšetrovacie a laboratórne zložky
ŠAS	Špecializovaná ambulantná starostlivosť
TNBC	Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka (z angl. triple-negative breast cancer)
TNM	T – tumor, N – nódulus, M – metastáza
ToT	čas zotrvania na liečbe (z angl. time on treatment)
TPS	nádorové proporčné skóre (z angl. tumor proportion score)
TRAE	Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (z angl. treatment-related adverse events)
UICC	Únia pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (z angl. Union for International Cancer Control)
ULN	horná hranica normálneho rozpätia (z angl. upper limits of normal)
VAS	vizuálne analógové skóre (z angl. visual analogue scale)
VEGF	vaskulárny endotelialny rastový faktor
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZKL	zoznam kategorizovaných liekov
ZP	zdravotná poisťovňa
ZS	základný scenár

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 v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu na liečbu dospelých pacientov v prvej línii metastatického neskvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) < 50 %, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách. Pembrolizumab pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur za balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti v požadovanej indikácii. Požadovaná úhrada predstavuje ■■■ % zľavu z maximálnej ceny vo verejnej lekárni.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu nad rámec požadovanej úhrady, ktorá zníži túto neistotu. Hlavným zdrojom neistoty je, že modelovaný prínos PEM+ChT zahŕňa následnú liečbu, ktorá nebude v slovenskej praxi dostupná.

Odporúčame zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

- „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 1.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Karcinóm pľúc je vo väčšine krajín sveta najčastejšie diagnostikovanou malignitou u mužov a u žien je celosvetovo na treťom mieste. Príčinou väčšiny prípadov ochorenia je fajčenie. Zhubné nádory pľúc boli v roku 2019 najčastejšou onkologickou príčinou úmrtia mužov a druhou najčastejšou onkologickou príčinou úmrtia žien na Slovensku. Metastatické štádium ochorenia je považované za nevyliciteľné a liečba má za cieľ zmierniť príznaky ochorenia a spomaliť jeho ďalšiu progresiu. Ochorenie má podľa pacientov dopad na ich psychické prežívanie, ako aj na vzťahy s blízkymi.
- Aktuálne hradená liečba neskvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc nezodpovedá najnovším medzinárodným postupom, čo spôsobuje frustráciu u klinických odborníkov.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **PEM+ChT** = pembrolizumab + pemetrexed + cisplatina/karboplatina
- Komparátorom je režim:
 - **ChT** = pemetrexed + cisplatina/karboplatina

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Pridanie pembrolizumabu (PEM) ku chemoterapii (ChT) obsahujúcej kombináciu pemetrexedu a platiny preukázalo v klinickej štúdii KEYNOTE-189 relevantné prínosy v mortalite a morbidite oproti ChT samotnej.**
 - Pri mediáne sledovania 64,6 mesiaca bol **medián OS v populácii ITT v ramene s PEM 22,0 mesiaca a v kontrolnom ramene 10,6 mesiaca, OS HR = 0,60 (95 % CI 0,5-0,72).**
 - Pre subpopulácie pacientov, ktoré sú relevantné v požadovanej indikácii, dosiahli pacienti s PEM na základe exploratívnej analýzy taktiež lepšie výsledky mortality (OS HR pre PD-L1 1-49 % = 0,65 (95% CI 0,46 – 0,90) a OS HR pre PD-L1 < 1% = 0,55 (95 % CI 0,39 – 0,76).
 - Pri mediáne dĺžky sledovania 64,6 mesiacov bol v ITT populácii **medián PFS v ramene s PEM 9,0 mesiaca a v kontrolnom ramene 4,9 mesiaca, HR PFS predstavuje 0,50 (95 % CI 0,42 – 0,60).**
 - Pre subpopulácie pacientov, ktoré sú relevantné v požadovanej indikácii, dosiahli pacienti s PEM na základe exploratívnej analýzy taktiež lepšie výsledky morbidity (PFS HR pre PD-L1 1-49 % = 0,57 (95 % CI 0,41 – 0,80) a PFS HR pre PD-L1 < 1% = 0,67 (95 % CI 0,49 – 0,92).
 - Z hľadiska bezpečnosti je kombinácia PEM+ChT spojená s vyšším výskytom nežiaducich udalostí, avšak po úprave vzhľadom na celkový čas na liečbe sú výsledky mierne v prospech ramena s PEM, teda nedochádza k významnému zvýšeniu toxicity.

- **Rozdiely v kvalite života nie sú po pridaní PEM ku ChT klinicky významné.** Štatisticky významné rozdiely v kvalite života boli pozorované v 21. týždni po začiatku liečby v prospech ramena s PEM.
- Výsledky štúdie považuje NIHO na základe vysokého výskytu udalostí za dostatočne zrelé. Výsledky analýzy podskupín sú spojené s neistotou nakoľko neboli primárnymi ukazovateľmi štúdie a zároveň je počet pacientov v jednotlivých ramenách malý. Výsledky OS môžu byť skreslené vysokou mierou crossoveru v ramene ChT (57,3 %), čím môže byť skutočný prínos PEM + ChT oproti ChT samotnej podhodnotený. Zároveň sú výsledky OS ovplyvnené aj užívaním imunoterapie vo viacerých líniiach liečby, čo by ani po kategorizácii PEM nezodpovedalo klinickej realite na Slovensku. Dôkaz existuje iba pre pacientov vo výkonnostnom štádiu podľa ECOG 0-1.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Pembrolizumab v kombinácii s chemoterapiou pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur za balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**

V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol PEM+ChT voči ChT ICUR vo výške ■■■ eur/QALY, pričom prahová hodnota pre rok 2024 je 60,6-tis. eur/QALY. PEM+ChT dosiahol klinický prínos vo výške ■■■ QALY. V predloženej základnej scenárii sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

V nastavení podľa NIHO dosahuje PEM+ChT voči ChT ICUR vo výške ■■■ eur/QALY, pri prahovej hodnote 60,6-tis. eur/QALY. PEM+ChT preukázal klinický prínos voči ChT v hodnote ■■■ QALY, pri vyšších nákladoch o ■■■ eur.

- **Výsledok nákladovej efektívnosti je spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti.** Hlavným zdrojom neistoty je, že modelovaný prínos PEM+ChT zahŕňa následnú liečbu, ktorá nebude v slovenskej praxi dostupná. Neistotu tiež spôsobuje výška nákladov na manažment liečby, spôsob odvodovania utilít a výber hraničného bodu pri piecewise modelovaní krivky OS.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Keytruda v kombinácii s chemoterapiou v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur (z toho Keytruda tvorí ■■■ eur) a čistý dopad vo výške ■■■ eur.** Odhad sa týka požadovanej výšky úhrady. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva z odhadu počtu vhodných pacientov.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO navrhuje zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o celkový zdravotný stav pacientov. Klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Keytruda v hodnotenej indikácii sú 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	29.09.2023
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	30.09.2023
Zverejnenie projektového protokolu	24.11.2023
Vydanie odporúčania	06.02.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zhubný nádor priedušiek a pľúc • MKCH-10¹: C34.- <p>Populácia podľa EMA²:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) < 50 %, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách, maximálne po dobu 24 mesiacov. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ). <p>MeSH³: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Pembrolizumab + pemetrexed + platína</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab 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.

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

² EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

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

	<ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed je antifolátové cytostatikum, cieleňé 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/m² telesného povrchu (z angl. body surface area, BSA) podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu. • Zlúčeniny platiny 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 cisplatiny v kombinácii s pemetrexedom je 75 mg/m² 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/m² 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 AUC⁴ (mg/ml x min) x [GFR⁵ ml/min + 25]. Držiteľ registrácie predpokladá dávkovanie 550 mg raz za 3 týždne, po dobu štyroch cyklov. • V prípade chemoterapeutických platinových dubletov obsahujúcich pemetrexed predpokladá DR po štvrtom cykle dvojkombinácie u väčšej časti pacientov následnú udržiavaciu liečbu iba pemetrexedom v kombinácii s pembrolizumabom, u zvyšných pacientov pokračuje iba pembrolizumab. <p>MeSH: pembrolizumab, pemetrexed, platinum</p>
Komparátor (z angl. Control)	<p>Pemetrexed + platina</p> <p>DR predpokladá rovnaké dávkovanie ako keď sú liečivá súčasťou intervencie.</p> <p>MeSH: pemetrexed, platinum</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) merané cez dotazník EQ-5D⁶ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>

⁴ oblasť pod krivkou (z angl. area under curve)

⁵ rýchlosť glomerulárnej filtrácie (z angl. glomerular filtration rate)

⁶ **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.

	Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM ⁷
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
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 ⁸

⁷ medicína založená na dôkazoch (z angl. evidence based medicine)

⁸ 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.

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 ESMO.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA⁹ inštitúcií (NICE¹⁰, SÚKL¹¹, CADTH¹²).
- 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, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, CADTH).
- 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.

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

⁹ hodnotenie zdravotnickej technológie (z angl. Health Technology Assessment)

¹⁰ National Institute for Health and Care Excellence

¹¹ SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

¹² CADTH z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

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 klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 14.11.2023 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 14.11.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia bolo použité hodnotenie štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované autorom (LC) a kontrolované vedúcimi (NK, KK).

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 24.11.2023.

V rámci zapojenia odborníkov bola 24.11.2023 oslovená Slovenská onkologická spoločnosť. Do hodnotenia sa za túto spoločnosť zapojila jedna klinická odborníčka.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 24.10.2022. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 2 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta a Liga proti rakovine). Do tohto hodnotenia sa nezapojila žiadna z organizácií. Vstup pacientov sme prebrali z hodnotenia lieku Tecentriq č. 26B/2022.

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. Farmaceutické firmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hrazené

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 odporúčime 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? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie

Karcinóm pľúc (zhubný nádor pľúc, diagnóza C34.- podľa MKCH-10) označuje závažné malígne ochorenie vznikajúce v dýchacích cestách alebo v pľúcnom parenchýme. Celosvetovo predstavuje druhú najčastejšie diagnostikovanú malignitu, pričom u mužov je na prvom mieste a u žien na treťom mieste. Pripisuje sa jej prvé miesto v počte úmrtí na onkologické ochorenia [1]. Viac ako 50 % pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc má diagnostikované vzdialené (metastatické) ochorenie [2].

Karcinóm pľúc sa delí na dva základné histopatologické typy

- **nemalobunkový karcinóm pľúc** (predstavuje 80 % – 90 % všetkých karcinómov pľúc)
- **malobunkový karcinóm pľúc** (zvýšok - frekvencia výskytu postupne klesá, tento typ získal názov podľa vzhľadu malých buniek pri vyšetrení v mikroskopickom obraze - veľkosť definovaná ako 2 – 3-násobok priemeru lymfocytu)

Nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. non small cell carcinoma, **NSCLC**) zahŕňa skupinu biologicky a molekulárne rôznych malignít so signifikantnou mierou heterogenity na úrovni pacienta, ako aj na úrovni populácie. Histologicky rozlišujeme tri hlavné podtypy NSCLC: *adenokarcinóm*, *skvamózny karcinóm* (epidermoidný, spinocelulárny) a *nediferencovaný veľkobunkový karcinóm*. Najčastejším typom NSCLC je adenokarcinóm, ktorý tvorí až 40 % všetkých NSCLC [3, 4, 5, 6].

NSCLC možno bližšie charakterizovať na základe genetických zmien v karcinómových kmeňových bunkách, ktoré sú zodpovedné za produkciu klonov malígnych buniek. Nadmerná expresia receptora epidermálneho rastového faktora (z angl. epidermal growth factor receptor, EGFR) je prítomná pri 20 – 30 % adenokarcinómov pľúc. Má za následok proliferáciu nádorových buniek, nádorové metastázy a proti-apoptózy účinok. Asi 5 % adenokarcinómov vykazuje mutáciu génu kinázy anaplastického lymfómu (z angl. Anaplastic lymphoma kinase, ALK). Na molekulovej úrovni je možné NSCLC charakterizovať aj úrovňou expresie ligandu receptora

programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. programmed cell death protein 1 ligand, PD-L1), ktorý blokuje spustenie imunitnej kaskády namierenej proti nádorovej bunke. Prítomnosť špecifických typov mutácií (génových aberácií a/alebo amplifikácií) v nádorových bunkách viedla k vyvinutiu nových terapeutických prístupov v liečbe predmetného ochorenia [7, 8, 9, 10].

Rizikové faktory ochorenia

Medzi hlavné rizikové faktory spájané s rakovinou pľúc patria faktory životného štýlu a prostredia. Najvýznamnejším rizikovým faktorom je fajčenie, pričom až 80 % úmrtí na rakovinu pľúc sa spája s fajčením. Pasívne fajčenie taktiež prispieva ku vyššiemu riziku vzniku rakoviny pľúc. Nefajčiari žijúci v domácom prostredí s fajčiarom majú 30 % nárast rizika v porovnaní s nefajčiarom žijúcim s nefajčiarom. Signifikantný vplyv má radónové zaťaženie, vystavenie karcinogénom: azbestu, pilinám niektorých drevín, sadziám, zlúčeninám chrómu, kadmia a arzénu. Ku fyzikálnym vplyvom môžeme zaradiť vystavenie ionizujúcemu žiareniu. Priemerný vek pri diagnostike karcinómu pľúc je 70 rokov. Ochorenie postihuje približne dvakrát viac mužov ako žien, v posledných rokoch ale incidencia prípadov u mužov klesá a u žien stúpa. Medziročne sa maximum incidence posúva ku nižším vekovým skupinám [11, 12, 13, 14, 15].

Národné smernice pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu definujú tri skupiny pacientov podľa rizika [12, 16]:

1. Vysoké riziko – fajčiari, ktorí fajčili viac ako 20 cigariet/deň dlhšie ako 10 rokov; silní ex-fajčiari (interval ukončenia menej ako 10 rokov); po liečbe (a „vyliečení“) pľúcneho karcinómu bez časového obmedzenia
2. Stredné riziko – ostatní fajčiari nespĺňajúci kritériá vysokého rizika; pasívni fajčiari; pacienti s fibróznymi léziami na pľúcach a s chronickými zápalovými ochoreniami (chronická obštrukčná choroba pľúc, CHOCHP); profesionálna expozícia známym karcinogénom
3. Štandardné riziko – populácia nespĺňajúca uvedené kritériá, ktorá je však tiež zaťažená definovaným percentom vzniku ochorenia pri absencii uvedených rizík.

Závažnosť a symptómy [3]

NSCLC sa môže vyvíjať dlhý čas bez príznakov. Príznaky ochorenia sa prejavujú väčšinou až v pokročilom štádiu a zahŕňajú pretrvávajúci kašeľ, bolesť na hrudníku, problémy s dýchaním, dýchavičnosť (dyspnoe), vykašliavanie krvi, úbytok hmotnosti, stratu chuti do jedla a únavu [15]. Pri rozšírení ochorenia do iných orgánov (vzdialené metastázy), sa môže NSCLC prejavovať bolesťou kostí alebo žltým sfarbením kože (ikterus, žltacka). Prítomnosť a množstvo symptómov má signifikantný vplyv na kvalitu života pacientov, u cca 90 % pacientov sa vyskytuje dva a viac symptómov súvisiacich s ochorením, čo sa môže prejavovať aj psychickým stresom. Taktiež sa môžu vyvinúť metastázy centrálného nervového systému (CNS), ktoré významne zvyšujú riziko úmrtia pacientov [17].

Prognóza pacientov úzko súvisí so štádiom ochorenia podľa tzv. TNM (z angl. primary Tumour, Nodal, distant Metastasis, T – tumor, N – nodulus, M – metastáza) klasifikácie nádorov pľúc [18]. Väčšina prípadov karcinómu pľúc je diagnostikovaná až v pokročilom neresekovateľnom štádiu [4], podľa údajov Národného onkologického registra (NOR) bolo v roku 2012 s diagnózou C34 až 58,9 % prípadov v štádiu IV a 22,2 % v štádiu III [19]. V minulosti, keď ešte neboli dostupné ciele možnosti farmakologickej liečby, väčšina pacientov umierala do dvoch rokov a takmer všetci do 5 rokov [20, 21]. Karcinóm pľúc patrí v pokročilých štádiách k nevyliciteľným ochoreniam, podľa ACS (z angl. American Cancer Society) je prognóza 5-ročného prežívania NSCLC pri lokálne pokročilom ochorení 37 % a metastatickom ochorení 9 % [6].

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Klasifikácia NSCLC [3]

Jednotlivé podtypy NSCLC určené na základe histológie sú charakterizované v tabuľke nižšie (Tabuľka 2). V histologickom náleze možno niekedy pozorovať aj viacero typov nádorových buniek súčasne, ide sa o tzv. zmiešaný nádor (napr. adenoskvamózny karcinóm).

Tabuľka 2: Histologické podtypy NSCLC

Podtyp NSCLC	Charakteristika	% výskytu
Adenokarcinóm	Adenokarcinómy majú skôr periférnu parenchýmovú lokalizáciu, ktorá sa vysvetľuje pôvodom z alveolárnych epitelií. Existujú aj centrálné uložené adenokarcinómy, kedy sa predpokladá pôvod z bronchiálnych hlienových žliazok. Najčastejší typ NSCLC.	40 %
Skvamózny karcinóm (spinocelulárny, epidermoidný)	Vzniká zo skvamóznych buniek, čo sú ploché bunky lemujúce dýchacie cesty v pľúcach. Často sú spojené s anamnézou fajčenia a majú tendenciu sa vyskytovať v centrálnej časti pľúc, v blízkosti bronchov.	25 % – 30 %
Veľkobunkový karcinóm	Bronchoskopicky nerozpoznatelný od iných typov NSCLC → pre verifikáciu diagnózy nevyhnutné morfológické vyšetrenie. Nádorové bunky sa pod mikroskopom javia veľké a okrúhle. Môže sa objaviť v ktorejkoľvek časti pľúc. Pre tento typ nádorových buniek je typické agresívne správanie, rýchly rast a šírenie do okolitých tkanív, najmä do lymfatických uzlín.	10 % – 15 %

Zdroj: [4, 5], prevzaté z: [3]

V závislosti od veľkosti a charakteru primárneho tumoru, postihnutia regionálnych lymfatických uzlín a prítomnosti metastáz – podľa TNM klasifikácie, sa určuje štádium ochorenia v rozsahu IA – IV [20]. V súčasnosti je aktuálna 8. verzia TNM klasifikácie publikovaná Americkým spoločným výborom pre rakovinu (z angl. American Joint Committee on Cancer, AJCC) [22] a Úniou pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (z angl. Union for International Cancer Control, UICC). Klasifikačný systém TNM opisuje primárny tumor (T), zasiahnutie lymfatických uzlín (N) a vzdialené metastázy (M). T nadobúda hodnoty 0 – 4, vyššia hodnota T znamená pokročilejší nádor, N nadobúda hodnoty 0 – 3, vyššia hodnota znamená zasiahnutie lymfatických uzlín vo väčšej vzdialenosti od primárneho nádoru. Neprítomnosť metastáz označuje číslo 0 (M0), číslom 1 a písmenami a – c sa označuje prítomnosť, lokalizácia a početnosť metastáz (M1a – M1c). Jednotlivé štádiá sú zjednodušene popísané v tabuľke nižšie (viď Tabuľka 3). Metastatické štádium NSCLC predstavujú štádiá IVA a IVB [15].

Tabuľka 3: Kritériá zaradenia do štádií NSCLC na základe TNM klasifikácie

Štádium	Skratka TNM	Popis
IA	T1N0M0	Nádor menší ako 3 cm, lokalizovaný v pľúcach, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IB	T2aN0M0	Nádor vo veľkosti 3-4 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz
IIA	T2bN0M0	Nádor vo veľkosti 4-5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz
IIB	T1-2N1M0 alebo T3N0M0	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie blízkych lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor vo veľkosti 5-7 cm, lokalizovaný v pľúcach s lokálnym rozšírením do okolitých štruktúr, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
IIIA	T1-2N2M0 alebo T3N1M0 alebo T4N0-1M0	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor vo veľkosti 5-7 cm, lokalizovaný v pľúcach s lokálnym rozšírením do okolitých štruktúr, postihnutie blízkych lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor väčší ako 7 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením aj do vzdialenejších štruktúr, postihnutie blízkych lymfatických uzlín, bez metastáz
IIIB	T1-2N3M0 alebo T3-4N2M0	Nádor menší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, postihnutie aj vzdialených lymfatických uzlín, bez metastáz. Nádor väčší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením do okolitých alebo aj vzdialenejších štruktúr, postihnutie lymfatických uzlín, bez metastáz

IIIC	T3-4N3M0	Nádor väčší ako 5 cm, lokalizovaný v pľúcach s rozšírením do okolitých alebo aj vzdialenejších štruktúr, postihnutie aj vzdialených lymfatických uzlín, bez metastáz
IVA	TnNnM1a,b	Nádor akejkoľvek veľkosti; s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín; s metastázami do opačnej strany pľúc ako primárna alebo prítomnosť malígneho výpotoku v oblasti pľúc a srdca alebo jedna vzdialená metastáza mimo hrudník
IVB	TnNnM1c	Nádor akejkoľvek veľkosti; s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín; viacero vzdialených metastáz mimo hrudník.

Zdroj: [20, 23], prevzaté z [24]

Expresia PD-L1 sa vyjadruje pomocou nádorového proporčného skóre (TPS z angl. tumor proportion score) alebo pomocou kombinovaného pozitívneho skóre (CPS z angl. combined positive score). CPS je definované ako počet PD-L1 pozitívnych buniek (nádorové bunky, lymfocyty, makrofágy) vydelený celkovým počtom nádorových buniek, vynásobené 100. TPS je definované ako počet pozitívnych nádorových buniek vydelený celkovým počtom nádorových buniek, vynásobené 100 [36].

3.2.1. Národné a medzinárodné odporúčania [25, prevzaté z 3]

Diagnostika NSCLC podľa Európskej onkologickej spoločnosti (z angl. European Society For Medical Oncology, ESMO) je stanovená na základe nasledujúcich vyšetrení:

Klinické vyšetrenie - Lekár vykoná klinické vyšetrenie hrudníka a príslušných lymfatických uzlín v oblasti krku. Pri skutočnom podozrení na rakovinové ochorenie pľúc doplní zobrazovacie vyšetrenie.

Zobrazovacie vyšetrenia - Navrhnu sa, aby potvrdili podozrenie na nádorové ochorenie pľúc a určili rozsah ochorenia. Zvyčajne ako prvé vyšetrenie indikované na základe prítomných príznakov ochorenia je RTG¹³ hrudníka. CT¹⁴ vyšetrenie hrudníka a hornej brušnej dutiny poskytne informácie o skutočnej polohe nádoru v pľúcach a blízky lymfatických uzlinách, o prípadnom rozšírení nádoru do iných častí tela mimo pľúc. Na potvrdenie alebo vylúčenie rozšírenia rakoviny do oblasti mozgu sa používa vyšetrenie magnetickou rezonanciou (MRI) mozgu, prípadne CT vyšetrenie. Pozitronová emisná tomografia (PET¹⁵)/CT sken poskytuje informácie o metabolickej aktivite nádoru a slúži na posúdenie možného šírenia rakoviny do kostí.

Biopsia – Po potvrdení prítomnosti nádoru zobrazovacími metódami sa vykoná biopsia (obdratie vzorky nádorového tkaniva). Biopsia sa odporúča všetkým pacientom s nádorovým ochorením pľúc za účelom potvrdenia NSCLC, identifikácie histologických podtypov a špeciálnych abnormálnych proteínov vnútri nádorových buniek, čo umožňuje výber najúčinnnejšej liečby. Najčastejšou technikou biopsie je bronchoskopia, počas ktorej lekár odoberie vzorky buniek (biopsia) z dýchacích ciest alebo pľúc. Následne sa vykoná histopatologické a cytopatologické vyšetrenie odobratej vzorky nádorového tkaniva.

Výsledkom biopsie je určenie histologického podtypu nádoru (či ide o adenokarcinóm, skvamocelulárny karcinóm, malobunkový alebo veľkobunkový karcinóm), stupňa diferencovanosti (hodnotí sa číslom 1 až 4 a vyjadruje stupeň agresivity nádorových buniek), ako aj biologickej povahy nádoru (prítomnosť génových mutácií; zvýšená expresia PD-L1). Na základe výstupov z týchto vyšetrení sa určuje výber vhodnej liečby pre pacienta.

Molekulárna diagnostika – Poskytuje informácie o biologickej povahe nádoru a to tým, že stanovuje prítomnosť špecifických mutácií v oblasti génov, ktoré boli identifikované ako kľúčové pri formovaní NSCLC. Medzi hlavné biomarkery, ktoré sa stanovujú pri diagnostike typu NSCLC patria: EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, NTRK, HER2, MET ex14 a KRAS G12C. Potvrdenie mutácie na týchto génoch je kľúčové pre výber následnej liečby. Vo všeobecnosti platí, že prítomnosť jednej mutácie vylučuje prítomnosť inej/ďalších mutácií. V nádorových bunkách sa stanovuje aj expresia proteínu PD-L1. Jeho zvýšená prítomnosť v nádore ovplyvňuje rozhodnutie o následnej liečbe nádoru, pričom sa uprednostňuje imunoterapia pomocou anti PD-L1. Na stanovenie expresie onkogénu v nádorových

¹³ röntgenové vyšetrenie

¹⁴ výpočtová/počítačová tomografia (z angl. computed tomography)

¹⁵ pozitronová emisná tomografia (z angl. positron emission tomography)

bunkách sa používa najčastejšie metóda imunohistochemie (IHC); na identifikáciu génových prestavieb a amplifikácie metódy FISH (fluorescenčná in situ hybridizácia; z angl. fluorescence in situ hybridization) a CISH (chromogénna in situ hybridizácia; z angl. chromogenic in-situ hybridization); na identifikáciu mutácií pre jednotlivé gény sa používa DNA sekvenovanie; na identifikáciu génových fúzií RNA sekvenovanie; a pre identifikáciu viacerých génov naraz, ich mutácií, amplifikácií a prestavieb sa používa NGS (next-generation sequencing).

Podľa ESMO sa odporúča pre všetkých pacientov v štádiu IV s primárnym NSCLC stanovenie expresie PD-L1. Pre pacientov okrem skvamózneho typu NSCLC sa odporúča otestovať onkogénne driver mutácie bEGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, NTRK, EGFR ex20ins, HER2 a KRAS (G12C), pre rozhodnutie o druhej línii liečby mutácie NTRK, MET, HER2, EGFR ex20ins a KRAS G12C. Pri skvamóznom type NSCLC je testovanie driver mutácií odporúčané u mladých pacientov (< 50 rokov), ktorí nikdy nefajčili alebo fajčili len príležitostne (< 15 krabičiek za rok) alebo prestali fajčiť pred viac ako 15 rokmi.

3.2.2. Klinická prax na Slovensku

Podľa vyjadrenia klinickej odborníčky je ochorenie diagnostikované biopsiou – bronchoskopicky pneumológom/translokálnou punkciou na CT rádiodiagnostikom/chirurgicky pri operácii, pričom patológ následne reflexne vyšetruje PD-L1, EGFR a ALK.

V súlade s odporučeniami Európskej komisie, Európskej Rádiologickej a Respirologickej Spoločnosti [26,27] vznikla v roku 2021 iniciatíva *Memorandum skríningu karcinómu pľúc na Slovensku*, ktorá reprezentuje spoločné stanovisko Slovenskej Rádiologickej Spoločnosti, Slovenskej Onkologickej Spoločnosti, Slovenskej Pneumologickej a Ftizeologickej Spoločnosti, Slovenskej Spoločnosti Všeobecného Praktického Lekárstva, s podporou patientskych organizácií Liga proti rakovine a Nadácia na pomoc onkologickým pacientom [28]. Jednou z najzávažnejších prekážok zavedenia úspešného včasného skríningu pacientov na Slovensku je heterogénna poloha pneumo-onkologických centier [29].

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1. Národné a medzinárodné odporúčania

Vzhľadom na cieľovú populáciu tohto hodnotenia nižšie popisujeme odporúčania ESMO a americkej Národnej siete združujúcej onkologické pracoviská (z angl. National Comprehensive Cancer Network, NCCN) pre liečbu pacientov s metastatickým NSCLC nezávislým od onkogénov v 1. línii liečby.

Európske odporúčania ESMO z r. 2023 pre metastatický NSCLC nezávislý od onkogénov [30]

V metastatickom štádiu NSCLC zohráva primárnu úlohu medikamentózna liečba. Rádioterapia, chirurgická liečba a minimálne invazívne výkony sú odporúčané iba v špecifických situáciách. Paliatívna liečba je odporúčaná paralelne so štandardnou onkologickou liečbou.

- Rádioterapia je zvažovaná na zlepšenie symptómov pri hemoptýze, systematickej obštrukcii dýchacích ciest, bolestiach na hrudníku, metastázach v kostiach, syndróme hornej dutej žily a pri invázii do neurálnych alebo mäkkých tkanív. Pomáha aj pri neurologických symptómoch pri kompresii miechy.
- Chirurgická liečba je zvažovaná pri pacientoch s oligometastázami alebo ako liečba špecifických komplikácií po predchádzajúcej operácii. V iných prípadoch môže byť užitočné zavedenie pleurálnych katétrov alebo pleuroperitoneálnych stentov. V prípade pleurálnych výpotkov môže byť na úľavu pacientom vykonaná pleurodéza, ako torakoskopicky navodená chemická pleurodéza pomocou mastenca.
- Minimálne invazívne výkony sú používané napr. v nasledovných situáciách: v prípade symptomatickej veľkej obštrukcii dýchacích ciest môže byť využité endoskopické odstránenie obštrukcie laserom, kryoterapiou alebo zavedením stentu; endoskopia pri liečbe hemoptýzy; vaskulárne stenty pri kompresii hornej dutej žily.

Algoritmus rozhodovania o liečbe je uvedený nižšie. Pre pacientov bez kontraindikácie na imunoterapiu viď Obrázok 1 a pre pacientov s kontraindikáciou na imunoterapiu viď Obrázok 2 (relevantné pre kontext vhodných komparátorov, keďže na Slovensku zatiaľ nebola kategorizovaná imunoterapia v danej indikácii).

Všeobecné odporúčania:

- Pre určenie najvhodnejšej liečby je potrebné zvážiť histológiu, molekulárnu patológiu, vek, výkonnostný stav, komorbiditu a pacientove preferencie.
- Systémová liečba má byť ponúknutá všetkým pacientom s výkonnostným stavom 0-2 (z angl. performance status, PS).
- Bez ohľadu na štádium ochorenia by mal pacient ukončiť fajčenie.
- Stratégia liečby pre pacienta s oligometastázami by mala byť diskutovaná v rámci multidisciplinárneho konzília pre onkologickú liečbu (multidisciplinary tumour board, MTB).
- Pemetrexed môže byť použitý iba na liečbu neskvamózneho NSCLC bez ohľadu na líniu liečby.

Všeobecné odporúčania pre liečbu pacientov s oligometastázami:

- Ako doplnok s systémovej liečbe je odporúčaná rádioterapia alebo operácia, nakoľko môžu zvýšiť prežívanie bez progresie (z angl. progression free survival, PFS) a celkové prežívanie (z angl. overall survival, OS) [II, B]. Konkrétna voľba by mala byť diskutovaná v MTB nakoľko obe sú bezpečné a efektívne [III, B].
- Solitárne lézie na kontralaterálnej strane pľúc sú vo väčšine prípadov považované za synchronne druhé primárne nádory a mali by byť ku nim pristupované so zámerom liečby [IV, B].

Odporúčania pre pacientov bez kontraindikácie na imunoterapiu:

Odporúčania pre liečbu 1. línie pokročilého NSCLC bez kontraindikácie pre imunoterapiu s PS 0-1 bez ohľadu na PD-L1:

- Kombinácia chemoterapie (ChT) na báze platiny a anti-PD-(L1) inhibítorov imunitných kontrolných bodov (z angl. Immune checkpoint inhibitors, ICI). ChT-ICI je preferovaná pred samotnou chemoterapiou na báze platiny.
- Pre neskvamózny NSCLC v 1. línii sú v rámci ChT-ICI nasledujúce možnosti:
 - pembrolizumab-pemetrexed-platina [I, A, ESCMO-MCBS v1.1 skóre 4]
 - atezolizumab-bevacizumab-paklitaxel-karboplatina [I, A, ESCMO-MCBS v1.1 skóre 3]
 - atezolizumab-karboplatina-paklitaxel [I, A, ESCMO-MCBS v1.1 skóre 4]
 - nivolumab-ipilimumab s dvoma cyklami chemoterapie [I, A, ESCMO-MCBS v1.1 skóre 4]
- Schválené iba FDA¹⁶ a nie EMA:
 - Bez ohľadu na histologický typ sú nasledujúce možnosti [I, A]:
 - cemiplimab-platina-dublet ChT (navyše s pemetrexedom pre neskvamózny typ)
 - durvalumab-tremelimumab-platina-dublet ChT
 - Pre PD-L1 $\geq 1\%$ a bez ohľadu na histologický typ sú nasledujúce možnosti:
 - nivolumab-ipilimumab [I, A, ESCMO-MCBS v1.1 skóre 4]
- Dĺžka trvania liečby by mala byť upravená na základe klinickej účinnosti a tolerancie pacientom. Vo väčšine štúdií bola dĺžka imunoterapie v maximálnom trvaní 2 roky a preto môže byť táto liečba pacienta po dvoch rokoch prerušená, najmä v prípade nivolumab-ipilimumab kvôli riziku toxicity.

Odporúčania pre liečbu 1. línie pokročilého NSCLC s PS ≥ 2 :

- Dublet ChT na báze platiny (preferenčne karboplatiny) pre pacientov s PS 2 [I, A]
- ChT jedným liečivom (gemcitabín, vinorelbín, docetaxel ale pre neskvamózny NSCLC pemetrexed) ako alternatíva [II, B]
- Imunoterapia v monoterapii pre pacientov s PS 2 môže byť zvážená, avšak zatiaľ nie sú dostupné dostatočné dáta [III, B]
- Pre pacientov s PS 3-4 poskytnutie najlepšej podpornej liečby (z angl. *best supportive care*, BSC) [III, A]

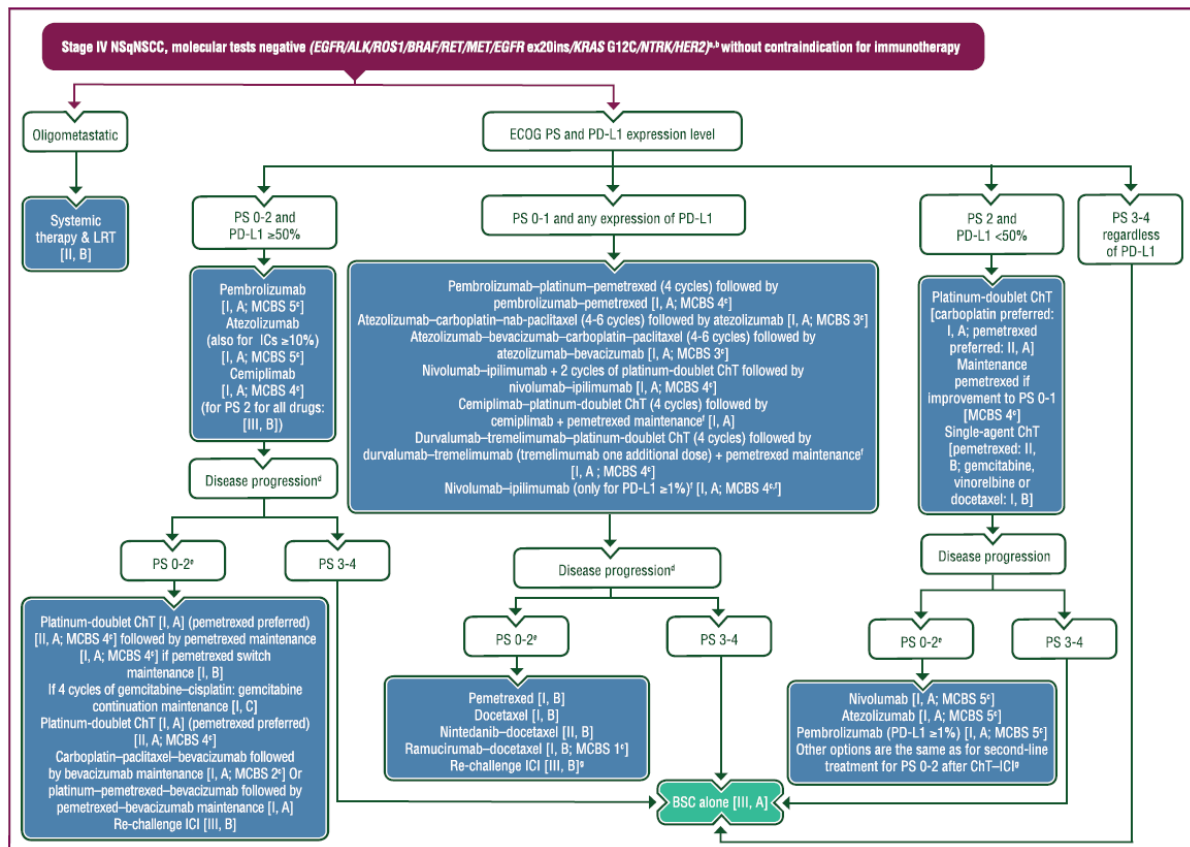
Odporúčania pre liečbu 1. línie pokročilého NSCLC pre starších pacientov:

- Pre pacientov s vekom ≥ 75 rokov s dobrým PS a orgánovými funkciami je odporúčanie podobné ako pre bežnú populáciu, avšak benefit kombinácie ChT-ICI je nejasný [III, A]
- Preferovanou možnosťou je karboplatina, avšak toxicita platinových dubletov by mala byť zvážená [I, A]

¹⁶ Správa potravín a liečiv US (z angl. US Food and drug administration)

- Pre pacientov nevhodných pre liečbu dubletom ostáva štandardnou terapiou ChT jedným liečivom [I, B]

Obrázok 1: Algoritmus liečby metastatického NSCLC bez genetických mutácií bez kontraindikácie na imunoterapiu podľa ESMO 2023



Zdroj [30]

Odporúčania pre pacientov s kontraindikáciou na imunoterapiu:

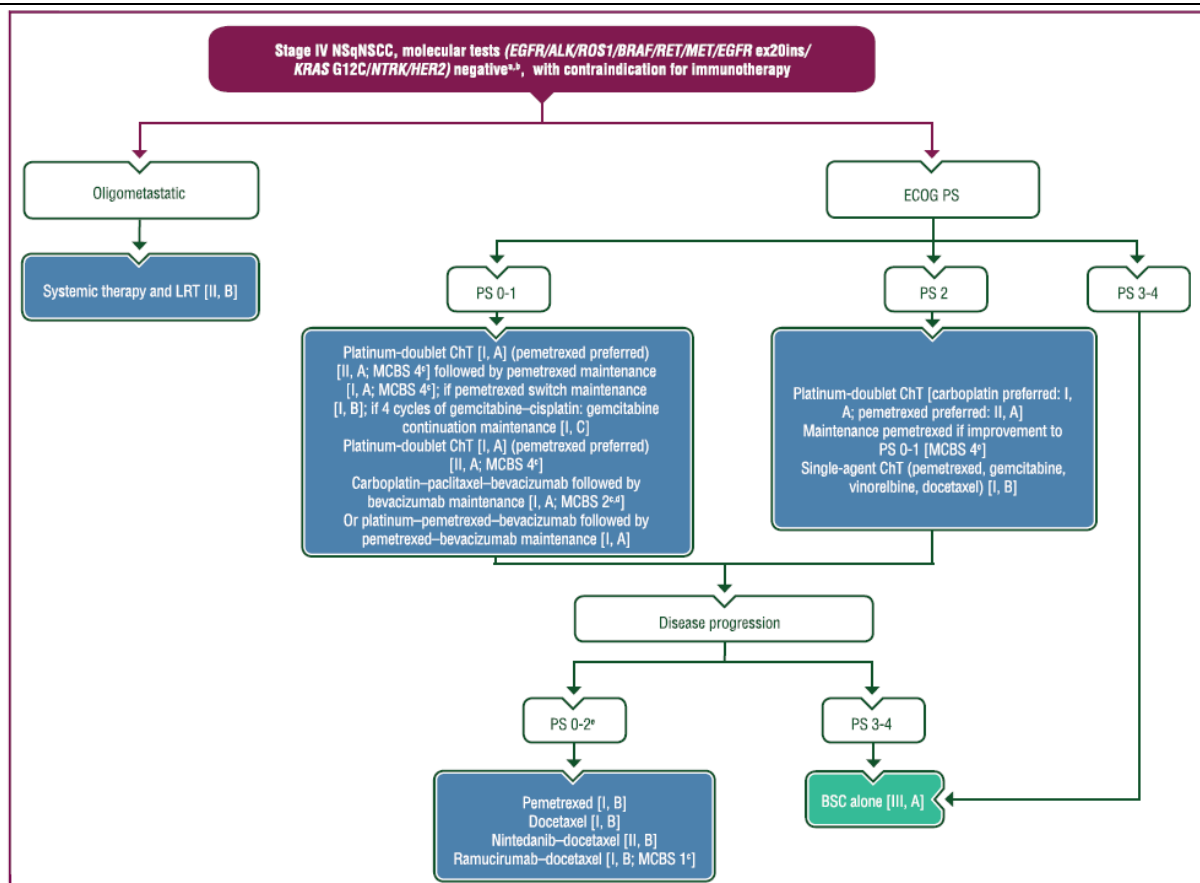
Odporúčania pre liečbu 1. línie pokročilého NSCLC s kontraindikáciou na imunoterapiu s PS 0-2:

- ChT s platinovými dubletmi pre pacientov bez veľkých komorbidít a PS 0-2
 - 4 cykly dublet chemoterapie na báze platiny nasledované menej toxickou udržiavacou monoterapiou [I,A] alebo 4 cykly pre pacientov nevhodných na udržiavaciu monoterapiu [I,A] až do maxima 6 cyklov [IV, B].
 - Režim karboplatina-nab-paklitaxel, najmä pre pacientov s väčším rizikom neurotoxicity, hypersenzitivitou na paklitaxel alebo kontraindikáciami na štandardnú premedikáciu pred paklitaxelom [I, B]
 - dublety na báze platiny s treťou generáciou cytotoxických činidiel (gemcitabín, vinorelbín, taxány) pre skvamózne NSCLC [I, A]
- Kombinácie ChT na báze pemetrexedu sú preferované pred kombináciami na báze gemcitabínu alebo docataxelu pre neskvamózne NSCLC [I,A, ESMO-MCBS¹⁷ v1.1 skóre: 4]
- Bevacizumab s kombináciou karboplatina-paklitaxel alebo karboplatina-pemetrexed v prípadoch ak nie sú kontraindikácie [I, B; pre karboplatina-paklitaxel-bevacizumab ESMO-MCBS v1.1 skóre: 2 pre NSCLC iné ako predominantne skvamózne histológiu]
- Udržiavacia ChT je odporúčaná iba pacientom s PS 0-1 po prvej línii ChT. Rozhodnutie o udržiavacej liečbe by malo brať v úvahu histológiu, reakciu na dubletovú ChT na báze platiny a zvyškovú toxicitu po prvej línii ChT, PS a pacientove preferencie.

¹⁷ Európska onkologická spoločnosť - Stupnica veľkosti klinického prínosu (z angl. European Society For Medical Oncology - Magnitude of clinical benefit scale)

- Pre neskvamózny NSCLC s PS 0-1 by mal byť zvážený presun na udržiavaciu liečbu pemetrexedom po 4 cykloch ne-pemetrexedovej ChT na báze platiny. [I, B]
- Pokračovanie udržiavania pemetrexedom by malo byť zvážené pri pacientoch, ktorý majú chorobu pod kontrolou po štyroch cykloch cisplatina-pemetrexed [I,A, ESMO-MCBS v 1.1 skóre: 4]
- Pokračovanie udržiavania gemcitabínom je možné pre pacientov liečených štyrmi cyklami kombinácie cisplatina-gemcitabín [I,C]
- Dĺžka liečby by mala byť individuálna na základe toxicity a priebehu liečby, okrem prípadu progresie [II,B].

Obrázok 2: Algoritmus liečby metastatického NSCLC bez genetických mutácií s kontraindikáciou na imunoterapiu podľa ESMO 2023



Zdroj [30]

Odporúčania ESMO v následnej liečbe (2. a ďalšia línia)

Odporúčania pre liečbu 2. línie pokročilého NSCLC s PS 0-2 liečených v prvej línii ICI:

- Pre pacientov bez veľkých komorbidít a PS 0-2, výber liečby závisí na konkrétnom type prvej línie liečby [1, A]
- Ak predtým pacient získal relevantný klinický benefit z liečby (ChT)-ICI (ak bola ICI prerušená, ale nie z dôvodu progresie alebo toxicity), malo by byť zvážené pokračovanie s anti-PD-(L)-1 [III,B]
- Ak bola v prvej línii ICI monoterapia, odporúčanie je rovnaké ako v prípade prvej línie s kontraindikáciou pre ICI (spísané nižšie).
- Ak bola v prvej línii ChT-ICI, odporúčanie je rovnaké ako v prípade druhej línie s kontraindikáciou pre ICI (spísané nižšie).

Odporúčania pre liečbu 2. línie pokročilého NSCLC s PS 0-2 neliečených v prvej línii ICI, bez kontraindikácie na imunoterapiu:

- PD-(L)1 inhibítory (nivolumab, pembrolizumab a atezolizumab) predstavujú možnosti liečby pre väčšinu pacientov (okrem tých, čo nikdy nefajčili) [I, A].

- Nivolumab a atezolizumab sú odporúčané bez ohľadu na PD-L1 expresiu [I,A, nivolumab ESMO-MCBS v1.1 skóre: 5, atezolizumab ESMO-MCBS v1.1 skóre: 5].
- Pembrolizumab je odporúčaný pre liečbu NSCLC s PD-L1 expresiou $\geq 1\%$ [I, A; ESMO-MCBS v1.1 skóre: 5].

Odporúčania pre liečbu 2. a ďalších línií pokročilého NSCLC s kontraindikáciou na imunoterapiu:

- Po progresii (klinickej alebo rádiologickej) po prvej línii s PS 0-2 by mala byť ponúknutá druhá línia bez ohľadu na administráciu udržiavacej liečby [I,A]
- Pemetrexed (pri neskvamóznom type a ak nebol daný v prvej línii) alebo docetaxel (pri histológií všetkých typov) sú porovnateľné možnosti s lepším profilom tolerancie pre pemetrexed [I,B]
- Liečba môže byť predĺžená v prípade, že je choroba pod kontrolou a toxicita je akceptovateľná [II,B]
- Ninredanib-docetaxel je možnosťou pre pacientov s adenokarcinómom po progresii po predchádzajúcej ChT [I,B, ESMO-MCBS v 1.1 skóre: 1]
- Afatinib je možnosťou pre pacientov s pokročilým skvamóznym karcinómom s PS 0-2 nevhodných na ChT s neznámym EGFR statusom alebo bez EGFR mutácie [I,C, ESMO-MCBS v 1.1 skóre: 2]

Americké odporúčania NCCN v r. 2022 [31]

Podľa amerických NCCN odporúčaní z roku 2022 je pembrolizumab spolu s karboplatinou (alebo cisplatinou) a pemetrexedom jedným z odporúčaných kombinovaných režimov chemoterapie s imunoterapiou pre pacientov s metastatickým neskvamóznym NSCLC bez aktivujúcich mutácií bez ohľadu na PD-L1 expresiu. Ďalšie možnosti sú uvedené na obrázku (Obrázok 3).

Obrázok 3: Možnosti liečby metastatického NSCLC pre pacientov bez genetických mutácií podľa NCCN 2022

-
- PD-L1 $\geq 1\%$**
- First-line therapy
 - ▶ Pembrolizumab
 - ▶ (Carboplatin or cisplatin)/pemetrexed/ pembrolizumab (nonsquamous)
 - ▶ Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab / atezolizumab (nonsquamous)
 - ▶ Carboplatin/(paclitaxel or albumin-bound paclitaxel)/pembrolizumab (squamous)
 - ▶ Carboplatin/albumin-bound paclitaxel/ atezolizumab (nonsquamous)
 - ▶ Nivolumab/ipilimumab
 - ▶ Nivolumab/ipilimumab/pemetrexed/ (carboplatin or cisplatin) (nonsquamous)
 - ▶ Nivolumab/ipilimumab/paclitaxel/carboplatin (squamous)
- PD-L1 $\geq 50\%$ (in addition to above)**
- First-line therapy
 - ▶ Atezolizumab
 - ▶ Cemiplimab-rwlc
-

Zdroj [31]

Národné odporúčania

Národné smernice pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu pochádzajú z roku 2016. Podľa týchto odporúčaní sa pre pacientov v štádiu IV (metastatickom) pri neskvamóznej histológii podáva pemetrexed \pm bevacizumab [32].

6. Paliatívna liečba bronchogénneho karcinómu

6.1 Chemoterapia bronchogénneho karcinómu – NSCLC – lokálne pokročilé a diseminované ochorenie

štádium	režim	dĺžka podávania	poznámka
IIIB	režimy na báze platiny + kombinácie s liekom s efektivitou pri NSCLC	4–6 cyklov	
	pemetrexed ± bevacizumab		neskvamózna histológia neskvamózna histológia
IV	monoterapia gefitinib* erlotinib* afatinib* krizotinib**		*v prípade dokázanej aktivujúcej mutácie EGFR **v prípade pozitívnej ALK alebo ROS1 prestavby

Zdroj: [32]

3.3.2. Klinická prax na Slovensku

Podľa vyjadrenia odborníčky sa na Slovensku riadia ESMO odporúčaniami, s ktorými sú spokojní a implementáciou hodnoteného liečiva pembrolizumab by sa na Slovensko priniesla možnosť zaradiť sa v liečebných algoritmoch k vyspelej Európe a možnosť pre klinických onkológov na Slovensku liečbu pacientov podľa európskych štandardov, nakoľko v súčasnosti v danej indikácii nie je kategorizovaná žiadna imunoterapia a používa sa iba chemoterapia.

3.4. Opis intervencie (B0001)

Pembrolizumab (PEM) je humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti 1 (PD-1) (IgG4/izotyp kapa so stabilizujúcou úpravou sekvencie v Fc regióne), ktorá blokuje jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2. Receptor PD-1 je negatívny regulátor aktivity T-buniek, ktorý sa podieľa na kontrole imunitných reakcií T-buniek. PEM 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. Mechanizmus účinku lieku Keytruda je znázornený na obrázku nižšie (Obrázok 5) [33].

Obrázok 5 Mechanizmus účinku lieku Keytruda



Zdroj: [34], prevzaté z: [2]

Odporúčaná dávka Keytrudy u dospelých je buď 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút [33]. DR predpokladá podávanie v kombinovanej terapii v dávke 200 mg v trojtýždňových cykloch bez ohľadu na hmotnosť, maximálne po dobu 24 mesiacov [2].

Pemetrexed (PEX) je antifolátové cytostatikum, cieleňé na viaceré enzymatické systémy. Pôsobí narušením rozhodujúcich metabolických procesov závislých na folátoch, ktoré sú nevyhnutné pre replikáciu buniek. Je indikovaný aj na NSCLC. V kombinácii s cisplatinou je jeho odporúčaná dávka 500mg/m² telesného povrchu (BSA, z angl. body surface area) podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu [35]. DR predpokladá rovnaké základné dávkovanie PEX. V prípade chemoterapeutických platinových dubletov obsahujúcich PEX predpokladá DR po štvrtom cykle dvojkombinácie u 78,6 % pacientov následnú udržiavaciu liečbu iba PEX v kombinácii s PEM, u zvyšných pacientov pokračuje iba PEM [2].

Zlúčeniny platiny

Cisplatina a karboplatina sú podporné chemoterapie na báze platiny patriace medzi cytostatiká.

Mechanizmus účinku sa podobá účinku bifunkčných alkylačných látok. Inhibujú syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb. To má viesť k inhibícii replikácie a bunkovej smrti [36].

- **Cisplatina (CPT)** je komplexná zlúčenina ťažkého kovu určená na liečbu nádorov. Cisplatina v menšej miere inhibuje aj syntézu RNA a proteínov. Pôsobí nešpecificky na bunkový cyklus a ovplyvňuje tiež bunky vo fáze Go. Podobne ako väčšina cytostatík inhibuje určité imunitné procesy, nestimuluje cytotoxicitu makrofágov. Len cis forma cisplatiny má antineoplastický a protinádorový účinok [37]. Je indikovaná na liečbu NSCLC avšak na Slovensku nie je zaradená v zozname kategorizovaných liekov (ZKL) [38] a je hradená nad rámec kategorizácie spôsobom mimoriadneho dovozu [2]. Odporúčaná dávka cisplatiny v kombinácii s pemetrexedom je 75 mg/m² BSA, podávaná infúziou počas 2 hodín približne 30 minút po ukončení infúzie s pemetrexedom v prvý deň každého 21-dňového cyklu. DR predpokladá rovnaké dávkovanie [2].
- **Karboplatina (KPT)** nie je ani v zmysle SPC liečivo indikované na liečbu NSCLC. Ide teda o použitie off-label. Toto použitie môže byť riešené výnimkami udelenými MZ. Vzhľadom na to, že sa CPT a KPT podávajú v zdravotníckych zariadeniach, sú hradené cez paušálne platby, problémy s úhradou aj s prihladením k relatívne nízkej cene nepredpokladáme. Odporúčaná dávka KPT u doteraz neliečených pacientov s normálnou funkciou obličiek je 400 mg/m² ako jednorazová intravenózna dávka, ktorá sa podá v infúzii počas 15 až 60 minút. Alternatívne možno použiť Calvertov vzorec na výpočet celkovej dávky KPT v mg: Dávka (mg) = cieľová AUC¹⁸ (mg/ml x min) x [GFR¹⁹ ml/min + 25] [39]. DR predpokladá dávkovanie 550 mg raz za 3 týždne [2].

3.5. Indikácia podľa SPC (A0020) [33]

Liek Keytruda bol prvýkrát registrovaný na európskej úrovni v 07/2015 pod číslom EMEA/H/C/003820 a postupne mu bola rozšírená indikácia. Jeho použitie v indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia (nižšie podčiarknutá) odporučil Výbor EMA pre lieky na humánne použitie (CHMP z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use) v 07/2018.

Liek Keytruda nemá v EMA v predmetnej indikácii orphan dezignáciu.

Plné znenie schválených indikácií je dostupné z [33], nižšie uvádzame skrátený sumár, ak nie je uvedené inak, liečba je indikovaná pre dospelých pacientov:

- Melanóm u dospelých a dospelievajúcich vo veku ≥ 12 rokov
 - pokročilý, neresekovateľný alebo metastatický melanóm
 - v štádiách IIB, IIC alebo III po úplnej resekcii
- Nematobunkový karcinóm pľúc (NSCLC z angl. non-small cell lung carcinoma)
 - v 1. línii metastatického NSCLC s expresiou PD-L1 s TPS ≥ 50 %, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK
 - v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platinu 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

¹⁸ oblasť pod krivkou (z angl. area under curve)

¹⁹ rýchlosť glomerulárnej filtrácie (z angl. glomerular filtration rate)

- lokálne pokročilý alebo metastatický NSCLC s expresiou PD-L1, s TPS ≥ 1 %, po minimálne jednom predchádzajúcom chemoterapeutickom režime
- Klasický Hodgkinov lymfóm (CHL z ang. classic Hodgkin lymphoma) u dospelých a deti vo veku ≥ 3 rokov
 - relabujúci alebo refraktérny CHL po zlyhaní autológnej transplantácie kmeňových buniek (ASCT) alebo po minimálne dvoch predchádzajúcich terapiách v prípade, že ASCT nie je liečebnou možnosťou
- Uretoliálny karcinóm
 - lokálne pokročilý alebo metastatický po liečbe chemoterapiou obsahujúcou platínu
 - lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm s expresiou PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 10 , ak liečba chemoterapiou obsahujúca cisplatinu nie je vhodná
- Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku
 - v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu a 5-fluóruracil v 1. línii metastatického alebo neresekovateľného rekurentného HNSCC²⁰ s pozitivitou PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 1
 - rekurentný alebo metastatický HNSCC s pozitivitou PD-L1 s hodnotou TPS ≥ 50 % po progresii počas alebo po liečbe chemoterapiou obsahujúcou platínu
- Karcinóm z renálnych buniek (RCC z angl. renal cell carcinoma)
 - v kombinácii s axitinibom v 1. línii pokročilého RCC
 - v kombinácii s lenvatinibom v 1. línii pokročilého RCC
 - v monoterapii RCC so zvýšeným rizikom rekurencie po nefrektómii alebo po nefrektómii a resekcii metastatických lézií
- Karcinómy s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H z angl. microsatellite instability-high) alebo deficitom opravy chybné spárovaných báz (dMMR z angl. mismatch repair deficient) – kolorektálny karcinóm (CRC z angl. colorectal cancer) a iné karcinómy
 - v monoterapii v prvej línii metastatického CRC
 - neresekovateľný alebo metastatický CRC po predchádzajúcej kombinovanej liečbe na báze fluórpyrimidínu
 - pokročilý alebo rekurentný endometriálny karcinóm po progresii v priebehu alebo po predchádzajúcej liečbe terapiou obsahujúcou platínu u pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na kuratívny chirurgický zákrok alebo ožarovanie
 - neresekovateľný alebo metastatický karcinóm žalúdka, tenkého čreva alebo biliárneho traktu po progresii v priebehu alebo po minimálne jednej predchádzajúcej liečbe
- Karcinóm ezofágu
 - v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a fluórpyrimidínu v 1. línii lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického karcinómu ezofágu alebo adenokarcinómu gastroezofágového prechodu negatívneho na HER-2, s expresiou PD-L1 s CPS ≥ 10
- Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka (TNBC z angl. triple-negative breast cancer)
 - v kombinácii s chemoterapiou a následne s pokračovaním v monoterapii po chirurgickom zákroku lokálne pokročilého TNBC alebo TNBC v skorom štádiu s vysokým rizikom rekurencie
 - v kombinácii s chemoterapiou na lokálne rekurentný neresekovateľný alebo metastatický TNBC s expresiou PD-L1 s CPS ≥ 10 , ak neboli pacienti v minulosti liečení chemoterapiou pre metastatické ochorenie
- Endometriálny karcinóm
 - v kombinácii s lenvatinibom na pokročilý alebo rekurentný karcinóm po progresii v priebehu alebo po predchádzajúcej liečbe obsahujúcej 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 ≥ 1 .

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) [38]

V požadovanej indikácii DR doteraz nežiadal o kategorizáciu. Na Slovensku je Keytruda kategorizovaná nasledovne:

²⁰ rakovina hlavy a krku zo skvamózných buniek (z angl. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma)

- a) v monoterapii indikovaná na liečbu pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu u dospelých
- b) v monoterapii indikovaná ako liečba prvej línie metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) ≥ 50 %, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách, po dobu maximálne 24 mesiacov.
- c) v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu a 5- fluóruracil (5- FU) indikovaná ako liečba prvej línie metastatického alebo neresekovateľného rekurentného skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 1 , po dobu maximálne 24 mesiacov.

Ďalšie požadované indikácie sú aktuálne v prebiehajúcich konaniach :

- Karcinóm prsníka (žiadosti ZM v konaní ID 28018 – prebiehajúce konanie, vydané NIHO hodnotenie č. 39/2023 [40])
- Kolorektálny karcinóm (žiadost' ZM v konaní ID 29302 – prebiehajúce konanie, vydané NIHO hodnotenie č. 51/2023 [41])

DR má s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) uzatvorenú MEA zmluvu (Managed Entry Agreement, dohoda o riadenom vstupe). Úhrada lieku Keytruda v indikácii melanómu na základe MEA je ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekárni 2 877,62 €/balenie. Úhrada lieku Keytruda v indikácii karcinómu pľúc na základe MEA je ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekárni 2 877,62 €/balenie. Úhrada lieku Keytruda v indikácii karcinómu hlavy a krku na základe MEA je ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekárni.

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

Úhrada v Anglicku a v Českej republike:

Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. National Institute for Health and Care Excellence, NICE) vydal 10.3.2021 pozitívne odporúčanie na hradenie lieku Keytruda v kombinácii s pemetrexedom a platínou na liečbu prvej línie dospelých s metastatickým neskvamóznym NSCLC bez pozitivity mutácie EGFR alebo ALK, pričom terapia má byť rovnako hradená do progresie ochorenia alebo maximálne 2 roky, ak ho DR poskytne v rámci dodatočnej zľavy [42]. Indikácia, ktorá je predmetom tohto hodnotenia predstavuje zúženie tejto indikácie o podmienku a rozsah expresie PD-L1.

Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (SÚKL) vydal 4.7.2022 rozhodnutie na štandardné hradenie lieku Keytruda v kombinácii s pemetrexedom a platínou v prvej línii liečby dospelých pacientov s metastázujúcim neskvamóznym NSCLC, zároveň však musia byť kumulatívne splnené aj nasledujúce podmienky [43]:

- Prípravok má byť hradený iba pacientom v stave výkonnosti 0-1 podľa ECOG.
- Pacient nemá vykazovať prítomnosť klinicky aktívnych mozgových metastáz alebo majú byť mozgové metastázy adekvátne liečené.
- Terapia má byť hradená do progresie ochorenia verifikovanej opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4 – 8 týždňov z dôvodu odlišného mechanizmu účinku imuno-onkologickej terapie, maximálne však 2 roky.
- Pacient nemá vykazovať prítomnosť intersticiálnej pľúcnej choroby.
- Pacient nie je dlhodobo liečený systémovými kortikosteroidmi v dávke prednizonu nad 10 mg denne (alebo zodpovedajúcim ekvivalentom) alebo inou imosupresívnou liečbou.
- Pacient nemá diagnostikované závažné aktívne systémové autoimunitné ochorenie s výnimkou nasledujúcich ochorení: diabetes mellitus I. typu, autoimunitný zápal štítnej žľazy, kožné autoimunitné ochorenie (napr. psoriáza, atopický ekzém, ložisková alopecia, vitiligo).
- Pacient má prijateľnú funkciu obličiek a pečene (hladina kreatinínu je menšia alebo rovná 1,5x horná hranica normálneho rozmedzia (z angl. upper limits of normal, ULN), hladina bilirubínu menšia alebo rovná 1,5 ULN, u pacientov s Gilbertovým syndrómom menšia alebo rovná 3x ULN, hladina aspartát transaminázy (AST) a alanín transaminázy (ALT) menšia alebo rovná 3x ULN, v prípade prítomnosti metastáz v pečeni menšia alebo rovná 5x ULN), a súčasne uspokojivé hodnoty krvného obrazu (hladina hemoglobínu väčšia alebo rovná 90 g/l, počet leukocytov väčší alebo rovný $2,0 \times 10^9/l$, počet neutrofilov väčší alebo rovný $1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytov väčší alebo rovný $100 \times 10^9/l$).

Indikácia, ktorá je predmetom tohto hodnotenia predstavuje zúženie indikácie oproti Česku a to o podmienku rozsahu expresie PD-L1 a neprítomnosť špecifických mutácií. Zároveň je však v iných aspektoch širšia: neobsahuje vyššie vymenované kritériá a teda na rozdiel od hradenej indikácie v Česku zahrňa pacientov bez ohľadu na ECOG, mozgové metastázy, prítomnosť intersticiálnej choroby pľúc, autoimunitných ochorení, a imunosupresívnej liečby a bez ohľadu na funkciu pečene, obličiek a krvný obraz a neobsahuje podmienku na hradenie do progresie kontrolovanej v definovanom čase.

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [2]

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje úhradu pre túto indikáciu za balenie 100 mg/4 ml (injekčná liekovka s koncentrátom na infúzny roztok, podanie vo forme intravenózneho infúzie) ■■■ eur, čo predstavuje ■■■ % zľavu z maximálnej ceny vo verejnej lekárni 2 877,62 eur/balenie [38] odvodené z úradne určenej ceny.

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba je 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) < 50 %, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách, maximálne po dobu 24 mesiacov. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: ONK“

Žiadaná indikácia je zúžená oproti indikácii v SPC.

Podľa klinickej odborníčky nie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC.

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantný komparátor NIHO považuje kombinovanú chemoterapiu v režime pemetrexed + platina, čo je v súlade s FER [2]. Odborníčka daný výber potvrdila.

Kombinovaná ChT pemetrexed + platina

Mechanizmus účinku, dávkovanie a stav úhrady sú pre jednotlivé liečivá popísané v časti 3.4. Odporúčané sú 4 cykly danej dubletovej chemoterapie nasledované menej toxickou udržiavacou monoterapiou (v prípade predmetnej indikácie a pacientov vhodných na monoterapiu, ktorí majú v danej fáze chorobu pod kontrolou je preferovaným udržiavacím režimom PEX) [30].

DR uvádza, že podľa prieskumu realizovaného firmou Pharm-In sa v 1. línii liečby metastatického neskvamózneho NSCLC bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK na Slovensku používa iba liečebný režim platina + PEX. Režim CTP + PEX má mať zastúpenie 71,43 % a režim KTP + PEX zastúpenie 28,57 % [44]. Tieto režimy sú v súlade s medzinárodnými odporúčaniami ESMO pre pacientov, ktorí majú kontraindikáciu na imunoterapiu [30]. Nakoľko na Slovensku ešte nie je v predmetnej indikácii hradená iná imunoterapia [45], dané režimy predstavujú najviac relevantnú možnosť. Ako jediný vhodný komparátor v danej indikácii uvádzal režim PEX + platina v roku 2021 aj anglický NICE [42].

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory NIHO nepovažuje iné chemoterapie ani imunoterapie v kombinácii s chemoterapiou. Odborníčka daný výber potvrdila, nakoľko odhaduje minimálne zastúpenia iných režimov v klinickej praxi:

- cisplatina/karboplatina + pemetrexed: cca 90 % pacientov
- karboplatina + paklitaxel + bevacizumab: cca 2 %
- cisplatina/karboplatina + (vinorelbín alebo gemcitabín alebo paklitaxel): cca 8 %

Iné imunoterapie v kombinácii s chemoterapiou:

V súčasnosti sú podľa medzinárodných odporúčaní ako aj v klinickej praxi v zahraničí prvou voľbou v predmetnej indikácii pre pacientov bez kontraindikácie na imunoterapiu práve v danej krajine dostupné imunoterapie v kombinácii s chemoterapiou. Podľa ESMO ide najmä o nasledovné režimy [30]:

- pembrolizumab-pemetrexed-platina
- atezolizumab-bevacizumab-paklitaxel-karboplatina
- atezolizumab-karboplatina-paklitaxel
- nivolumab-ipilimumab s dvoma cyklami chemoterapie

Český SÚKL pri hodnotení pembrolizumabu v danej indikácii v roku 2022 nepovažoval chemoterapiu za relevantný komparátor, pretože v danom čase samotná chemoterapia bez imunoterapie už nepredstavovala štandard liečby [46]. Na Slovensku však zatiaľ v predmetnej indikácii nie je kategorizovaná žiadna imunoterapia z vyššie spomenutých [38].

Bevacizumab v kombinácii s chemoterapiou

Bevacizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka. Viaz sa na vaskulárny endoteliálny rastový faktor (VEGF), čo je kľúčový aktivátor vaskulogenézy a angiogenézy, čím inhibuje väzbu VEGF na receptory Flt-1 (VEGFR-1) a KDR (VEGFR-2) na povrchu endoteliálnych buniek. Neutralizácia biologickej aktivity VEGF spôsobuje regresiu vaskularizácie nádorov, normalizuje zvýšené cievne zásobovanie nádoru a bráni tvorbe nového cievneho zásobovania nádoru a tak má inhibovať rast nádoru [47].

Presný režim v kombinácii s bevacizumabom sa v rámci odporúčaní ESMO, národných odporúčaní a IO na Slovensku nezhodujú:

- Podľa ESMO je odporúčaný bevacizumab s kombináciou karbolatína-paklitaxel alebo karboplatína-pemetrexed pre pacientov s kontraindikáciou na imunoterapiu v predmetnej indikácii, v prípadoch, ak nie sú u pacienta prítomné kontraindikácie na dané zložky chemoterapie [30].
- Národné odporúčania z roku 2016 uvádzajú ako možnosť liečby pemetrexed ± bevacizumab [32].
- Bevacizumab je zaradený v ZKL s indikačným obmedzením týkajúcim sa tohto hodnotenia (IO): Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov v prvej línii metastatického, neresekovateľného alebo recidivujúceho nemalobunkového, okrem epidermoidného (skvamocelulárneho) karcinómu pľúc v kombinácii s platinovým derivátom (cisplatinou alebo karboplatinou). Podmienkou hradenej liečby je okrem iného dobrý výkonnostný stav pacienta (Karnofského skóre viac ako 80 alebo ECOG 1) [38].

Podľa prieskumu predloženého DR nemá liečebný režim v kombinácii s bevacizumabom pre danú indikáciu na Slovensku žiadne zastúpenie [44]. Podľa dostupných dát Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) z účtu poisťovňa za rok 2022 bola pre Dg. C34.- spotreba liečiva bevacizumab vo výstupe *ucet_poisťovňa_lieky_2022_ATC* uvedená pre 58 pacientov, a vo výstupe *ucet_poisťovňa_lieky_2022_SUKL* pre 87 pacientov [48]. Rozdielne hodnoty daných výkazov, ako aj metodika vykazovania umožňujúca duplicitný výskyt pacienta v jednom výkaze, spolu s faktom, že predmetná indikácia tohto hodnotenia tvorí iba podskupinu vyhľadávanej diagnózy C34.- neumožňuje považovať dané počty pacientov za relevantné pre toto hodnotenie, pričom získanie presnejších dát nie je možné. Podľa odborníčky má daný režim v hodnotenej indikácii zastúpenie iba cca 2 %. Na základe týchto skutočností bevacizumab v kombinácii za komparátor nepovažujeme.

3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [2]

Na základe klinickej štúdie KEYNOTE-189 DR predpokladá pri pembrolizumabe v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu u pacientov s metastatickým neskvamóznym NSCLC signifikantný prínos v zmysle predĺženia prežívania bez zhoršenia ochorenia aj predĺženie celkového prežívania pacientov v porovnaní s liečbou samotnou chemoterapiou. Bezpečnostný profil pembrolizumabu je podľa DR predvídateľný a manažovateľný. Liek Keytruda predstavuje podľa DR riešenie závažnej nenaplnenej liečebnej potreby dostupnosti inovatívnej liečby metastatického neskvamózneho NSCLC u dospelých pacientov s PS 0-1 bez ohľadu na expresiu PD-L1 v nádoroch, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK prestavby v nádorových bunkách.

Podľa odborníčky má pembrolizumab významný prínos v prvej línii liečby metastatického neskvamózneho karcinómu pľúc bez ohľadu na expresiu PD-L1, pretože nie je dostupná žiadna alternatíva kombinovanej liečby na Slovensku. Odborníčka sa vyjadrila, že účinnosť a bezpečnosť hodnoteného liečiva je overená vo viacerých klinických skúšaní, pričom za pomoci imunoterapie je možné výrazné predĺženie prežívania bez progresie ochorenia a celkového prežívania, lebo konvenčná chemoterapia bez kombinácie s imunoterapiou dosiahla maximálne možnosti svojej účinnosti. Odborníčka zároveň poukazuje na skutočnosť, že pracoviská na Slovensku, ktoré sa venujú klinickým skúšaniam, vďaka ktorým pacienti môžu dostať inovatívne liečby, nemôžu participovať na klinických skúšaní, kde je skúšané liečivo po prvej línii chemo-imunoterapie. Slovensko je tak vyradené z mnohých skúšaní, pretože nepodáva štandardnú prvú líniiu liečby.

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

Pridanie pembrolizumabu (PEM) ku chemoterapii (ChT) obsahujúcej kombináciu pemetrexedu a platiny preukázalo v klinickej štúdií KEYNOTE-189 štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy v mortalite a morbidite oproti ChT samotnej.

Pri mediáne sledovania 64,6 mesiaca bol **medián OS v populácii ITT v ramene s PEM 22,0 mesiaca a v kontrolnom ramene 10,6 mesiaca, OS HR = 0,6 (95 % CI 0,5-0,72)**. Miera 3-ročného OS v ramene s PEM predstavuje 31,3 %, a v kontrolnom ramene predstavuje miera 3-ročného OS 17,4 %.

Pre subpopulácie pacientov, ktoré sú relevantné v požadovanej indikácii, dosiahli pacienti s PEM na základe exploratívnej analýzy taktiež lepšie výsledky mortality (OS HR pre PD-L1 1-49 % = 0,65 (95% CI 0,46 – 0,90) a OS HR pre PD-L1 < 1% = 0,55 (95 % CI 0,39 – 0,76).

Pri mediáne dĺžky sledovania 64,6 mesiacov bol v ITT populácii **medián PFS v ramene s PEM 9,0 mesiaca a v kontrolnom ramene 4,9 mesiaca, HR PFS predstavuje 0,50 (95 % CI 0,42 – 0,60)**. Miera 3-ročného PFS bola pre pacientov v ramene s PEM 13,1 %. V kontrolnom ramene predstavuje miera 3-ročného PFS 1,9 %.

Pre subpopulácie pacientov, ktoré sú relevantné v požadovanej indikácii, dosiahli pacienti s PEM na základe exploratívnej analýzy taktiež lepšie výsledky morbidity (PFS HR pre PD-L1 1-49 % = 0,57 (95 % CI 0,41 – 0,80) a PFS HR pre PD-L1 < 1% = 0,67 (95 % CI 0,49 – 0,92).

Z hľadiska bezpečnosti je kombinácia PEM+ChT spojená s vyšším výskytom nežiaducich udalostí, avšak po úprave vzhľadom na celkový čas na liečbe sú výsledky mierne v prospech ramena s PEM, teda **nedochádza k významnému zvýšeniu toxicity**.

Rozdiely v kvalite života nie sú po pridaní PEM ku ChT klinicky významné. Štatisticky významné rozdiely v kvalite života boli pozorované v 21. týždni po začiatku liečby v prospech ramena s PEM.

Výsledky štúdie považuje NIHO na základe vysokého výskytu udalostí za dostatočne zrelé. Výsledky analýzy podskupín sú spojené s neistotou nakoľko neboli primárnymi ukazovateľmi štúdie a zároveň je počet pacientov v jednotlivých ramenách malý. Výsledky OS môžu byť skreslené vysokou mierou crossoveru v ramene ChT (57,3 %), čím môže byť skutočný prínos PEM + ChT oproti ChT samotnej podhodnotený. Zároveň sú výsledky OS ovplyvnené aj užívaním imunoterapie vo viacerých línách liečby, čo by ani po kategorizácii PEM nezodpovedalo klinickej realite na Slovensku. Dôkaz existuje iba pre pacientov vo výkonnostnom štádiu podľa ECOG 0-1.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Zahrnuté klinické štúdie [49]

Podmienkou zahrnutia klinických štúdií boli kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené randomizované kontrolované klinické štúdie (z angl. randomized controlled trial, RCT) fázy 3 u dospelých pacientov s neskvamóznym NSCLC u ktorých bola podávaná kombinácia PEM+PEX+CTP/KTP. Nájdenná bola iba jedna štúdia zodpovedajúca daným kritériám: KEYNOTE-189. Základné charakteristiky uvádza Tabuľka 4. DR v predloženej rozboře tiež popisuje výhradne danú štúdiu [2].

Tabuľka 4: Prehľad zahrnutej klinickej štúdie

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT02578680	KEYNOTE-189	PEM+PEX+CTP/KTP	PLA+PEX+CTP/KTP	410:206	ukončená

PEM – Pembrolizumab, PEX – Pemetrexed, CTP – Cisplatina, KTP – Karboplatina, PLA – placebo

Zdroj:[49]

Základná charakteristika štúdií [49, 50, 51, 52, 53]

KEYNOTE-189 je dvojito zaslepená, randomizovaná, kontrolovaná štúdia fázy 3, posudzujúca účinnosť a bezpečnosť PEM v kombinácii so štandardnou dubletovou chemoterapiou voči štandardnej dubletovej chemoterapii. Pacienti boli stratifikovaní podľa PD-L1 expresie TPS ($\geq 1\%$ a $< 1\%$), podľa voľby platinovej chemoterapie (CPT a KPT) a podľa histórie fajčenia (celoživotní nefajčiari a súčasní s bývalými fajčiarimi).

Pacienti boli náhodne rozdelení v pomere 2:1, dostávajúc v intervenčnom ramene 200 mg PEM a v kontrolnom ramene placebo každé 3 týždne (dĺžka jedného cyklu) s trvaním 35 cyklov. Všetci pacienti dostávali intravenózne chemoterapiu (ďalej ako ChT), konkrétne prvé štyri cykly buď CPT (75 mg/m² BSA) alebo KPT (dávka podľa plochy pod koncentračno-časovou krivkou, 5 mg/ml/min), podľa voľby hodnotiteľa a k tomu PEX (500 mg/m² BSA). Od piateho cyklu dostávali všetci pacienti PEX (500 mg/m² BSA) každé 3 týždne. Všetci pacienti taktiež dostávali premedikáciu kyselinou listovou, vitamínom B12 a glukokortikoidmi.

Liečba trvala do rádiografickej progresie (okrem schválených výnimiek pokračovania po progresii pre intervenciu), neakceptovanej cytotoxicity, rozhodnutia hodnotiteľa alebo stiahnutia súhlasu pacienta. Maximálna základná dĺžka užívania PEM bola 35 cyklov. Pacienti v ramene s placebom mohli po potvrdenej progresii ochorenia prejsť na monoterapiu PEM (tzv. crossover, tiež po maximálnu dĺžku užívania PEM 35 cyklov). Pre užívanie PEM však ďalej platilo, že v prípade dosiahnutia stabilného ochorenia (z angl. stable disease, SD), kompletnej odpovede (z angl. complete response, CR) alebo čiastočnej odpovede (z angl. partial response, PR) mohli pacienti jeho užívanie zastaviť a pokračovať až po potvrdenej progresii v monoterapii PEM po maximálnu dĺžku 17 cyklov (tzv. retreatment). Retreatment bol umožnený aj v prípade využívania plných 35 cyklov intervencie/monoterapie PEM. Taktiež bolo umožnené vysadenie určitej časti liečby, ak jej bola pripísaná toxicita, a zotrvanie na ostatných zložkách/zložke. Pacienti mohli ďalej po progresii užívať ďalšie línie následnej liečby pozostávajúce aj z rôznej chemoterapie, imunoterapie, cielenej liečby a ich kombinácií.

V ramene s intervenciou bolo zaradených 410 pacientov, pričom 405 pacientov absolvovalo aspoň 1 cyklus liečby, v kontrolnom ramene bolo zaradených 206 pacientov, pričom 202 pacientov absolvovalo aspoň 1 cyklus liečby. Pri poslednej analýze dát (marec 2022) 7 pacientov z ramena intervencie ešte užívalo pemetrexed. 224 pacientov (55,3 % z liečených v danom ramene) z ramena s intervenciou dostávalo následnú liečbu, pričom 103 (25,4 %) dostávalo následnú liečbu anti PD-L1. Prechod na liečbu PEM z ramena ChT (crossover) bol pomerne vysoko zastúpený. V kontrolnom ramene dostávalo následnú liečbu 130 pacientov (64,4 % z liečených z liečených v danom ramene), z toho 84 pacientov prešlo na monoterapiu PEM v rámci štúdie a ďalších 34 dostávalo inú anti-PD-L1 následnú liečbu mimo štúdie, čo činí prechod na liečbu PD-L1 57,3 %. V kontrolnom ramene tvorila druhá línia liečby pozostávajúca (aj) z imunoterapie až 86,3 % všetkých prípadov v tejto línii liečby v tomto ramene. V prípade tretej línie išlo v tomto ramene o 17,5 % prípadov. V ramene intervencie tvorila druhá línia pozostávajúca (aj) z imunoterapie 24,6 % všetkých prípadov v tejto línii liečby v tomto ramene. V prípade tretej línie išlo v tomto ramene o 22,9 % prípadov.

Štúdiá bola sponzorovaná spoločnosťou Merck Sharp & Dohme LLC.

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 randomizácie 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 % a súčasne najmenej o 5 mm oproti najmenej hodnote v priebehu liečby hodnotenou intervenciou alebo prítomnosť jednej alebo viacerých lézií.

Primárnymi ukazovateľmi boli OS a PFS. Jedným zo sekundárnych ukazovateľov bola **bezpečnosť** meraná prostredníctvom **nežiaducich udalostí**. Exploratívne ukazovatele obsahovali vplyv PD-L1 expresie na účinnosť a výsledky o kvalite života reportované pacientami.

Kvalita života

EQ-5D-3L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level) je štandardizovaný 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) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

EORTC QLQ-C30 (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30) je dotazník s 30 otázkami pre zhodnotenie kvality života onkologických pacientov. Pacienti hodnotia svoj stav v doménach týkajúcich sa fyzického, emocionálneho, kognitívneho, sociálneho a funkčného zdravia a symptómy a dôsledky ako únava, nevoľnosť/vracanie, bolesť, nespavosť, dýchavičnosť, strata chuti do jedla, zápcha, hnačka, finančné dôsledky. Pacient hodnotí intenzitu príznakov na stupnici 1 – 4 (1 = žiadna). Na stupnici 1 – 7 (1 = veľmi zle) pacient hodnotí celkové zdravie a celkovú kvalitu života za posledný týždeň.

EORTC QLQ-LC13 (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Lung Cancer 13) je doplnkový modul dotazníka EORTC QLQ-C30 s 13 otázkami špecifickými zameranými na symptómy pacientov s karcinómom pľúc.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Do štúdie boli zaradení dospelí pacienti s neskvamóznym metastatickým NSCLC bez EGFR alebo ALK mutácií s PS 0 alebo 1 podľa ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), ktorí nedostávali žiadnu predchádzajúcu systematickú terapiu pre pokročilý/metastatický NSCLC, nemali aktívne CNS metastázy alebo karcinomatóznou meningitídu, mali odhadovanú dobu dožitia aspoň 3 mesiace, mali adekvátnu orgánovú funkciu, merateľné ochorenie a poskytli vzorku nádoru. Do štúdie neboli zaradení pacienti, ktorí predtým dostávali niektoré terapie (antineoplastická biologická liečba, radiačná terapia pľúc >30 Gy za posledných 6 mesiacov, paliatívna radiačná terapia za posledných 7 dní) alebo mali niektoré ďalšie ochorenia (napr. pneumónia, niektoré autoimunitné a vírusové ochorenia).

Opis populácie zo štúdií

Základné relevantné charakteristiky populácie štúdie KEYNOTE-189 uvádza Tabuľka 5. ECOG skóre 0-1 malo 99,0 % pacientov v ramene s PEM a 99,4 % pacientov v kontrolnom ramene. PD-L1 TPS < 50 % malo 62,2 % pacientov v ramene s PEM a 58,8 % pacientov v kontrolnom ramene.

Tabuľka 5: Opis populácie štúdie KEYNOTE-189 ktorí bol úmysel liečiť (ITT).

Charakteristika	PEM+ChT	ChT	Dokončených 35 cyklov PEM*
Počet pacientov	410	206	57
Medián veku (rozsah) [roky]	65 (34 – 84)	63,5 (34 – 84)	66,0 (42 – 82)
Zastúpenie mužov	254 (62 %)	80 (38,8 %)	34 (59,6 %)
ECOG			
0	185 (45,1 %)	79 (38,3 %)	35 (61,4 %)
1	221 (53,9 %)	126 (61,2 %)	22 (38,6 %)
2	1 (0,2 %)	0	0
neuvedené	3 (0,7 %)	1 (0,5 %)	0
PD-L1 TPS			
< 1 %	127 (31 %)	63 (30,6 %)	6 (10,5 %)
1 - 49 %	182 (31,2 %)	58 (28,2 %)	17 (29,8 %)
≥ 50 %	132 (32,2 %)	70 (34 %)	31 (54,4 %)
neurčené	23 (5,6 %)	15 (7,3 %)	3 (5,3 %)
Platinová chemoterapia			
Cisplatina	113 (7,1 %)	58 (28,2 %)	17 (29,8 %)
Karboplatina	297 (72,4 %)	148 (71,8 %)	40 (70,2 %)

* pacienti, ktorí dokončili kompletných 35 cyklov liečby pembrolizumabom

Zdroj:[53]

Čas analýzy dát

Analýzy dát získaných z klinickej štúdie KEYNOTE-189 boli vykonávané priebežne. Najnovšie výsledky klinickej štúdie s 5-ročným pozorovaním (analýza v marci 2022, publikované vo februári 2023) boli získané pri mediáne sledovania 64,6 mesiacov. K dispozícii sú aj výsledky skorších zberov a analýzy dát. Charakteristiky týchto analýz zhŕňa Tabuľka 6.

Tabuľka 6: Časy dátových analýz

Medián dĺžky sledovania	Dátum ukončenia zberu dát	Dátum publikácie	Zdroj
10,5 mesiaca	8. november 2017	16. apríl 2018	[50]
23,1 mesiaca	21. september 2018	9. marec 2020	[51]
31,0 mesiacov	20. máj 2019	22. apríl 2021	[52]
64,6 mesiaca	8. marec 2022	2. február 2023	[53]

Zdroj:[50,51,52,53]

4.2.2. Mortalita (D0001) [50,51,52,53]

Podrobnosti o výsledkoch daných dátových analýz v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 7). Pri mediáne dĺžky sledovania 64,6 mesiacov bol medián prežívania v ramene s PEM 22,0 mesiaca (95 % CI 19,5 – 24,5) a v kontrolnom ramene 10,6 mesiaca (95% CI 8,7 – 13,6). Hodnota HR pre OS predstavuje 0,6 (95 % CI 0,5 – 0,72). Miera celkového prežívania na základe poslednej analýzy predstavovala v 5. roku 19,4 % v ramene PEM a 11,3 % v kontrolnom ramene (Tabuľka 8).

Tabuľka 7: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-189 v ukazovateli mortalita v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT) – medián OS, OS HR a počet udalostí.

	PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)	PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)
Čas analýzy^{a)} (rozsah)	10,5 (0,2 – 20,4)		23,1 (18,6 – 30,9)	
MedOS^{b)} (95 % CI)	Nedosiahnuté	11,3 (8,7 – 15,1)	22,0 (19,5 – 25,2)	10,7 (8,7 – 13,6)
OS HR^{c)} (95 % CI)	0,49 (0,38 – 0,64)		0,56 (0,45 – 0,70)	
Počet udalostí	neuveденé	neuveденé	213 (52 %)	144 (69,9 %)
	PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)	PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)
Čas analýzy^{a)} (rozsah)	31,0 (26,5 – 38,8)		64,6 (60,1 – 72,4)	
MedOS^{b)} (95 % CI)	22,0 (19,5 – 24,5)	10,6 (8,7 – 13,6)	22,0 (19,5 – 24,5)	10,6 (8,7 – 13,6)
OS HR^{c)} (95 % CI)	0,56 (0,46 – 0,69)		0,6 (0,5 – 0,72)	
Počet udalostí	258 (62,9 %)	163 (79,1 %)	329 (80,2 %)	183 (88,8 %)

a) čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania v mesiacoch, b) MedOS označuje medián celkového prežívania v mesiacoch, c) OS HR vyjadruje pomer rizík (z angl. hazard ratio) pre celkové prežívanie medzi ramenami štúdie

Zdroj: [50,51,52,53]

Tabuľka 8: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-189 v ukazovateli mortalita v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT) – miera celkového prežívania.

	PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)	PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)	PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)	PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)
Čas analýzy^{a)} (rozsah)	10,5 (0,2 – 20,4)		23,1 (18,6 – 30,9)		31,0 (26,5 – 38,8)		64,6 (60,1 – 72,4)	
Miera celkového prežívania^{b)} (95 % CI) [%]	1	69,2 (64,1 – 73,3)	49,4 (42,1 – 56,2)	70,0 (-)	48,1 (-)	69,8 (-)	48,0 (-)	69,8 (-)
	2	-	-	45,5 (-)	29,9 (-)	45,7 (-)	27,3 (-)	45,7 (-)
	3	-	-	-	-	-	-	31,3 (-)
	4	-	-	-	-	-	-	23,6 (-)
	5	-	-	-	-	-	-	19,4 (-)

a) čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania v mesiacoch, b) Miera prežívania vyjadruje v percentách množstvo pacientov, ktorí boli na žive v danom čase stanovenia/ ktorí boli odhadovaní, že budú na žive v daný čas stanovenia v rokoch

Zdroj: [50,51,52,53]

Ďalej (Tabuľka 9) uvádzame aj najnovšie výsledky z exploratívnej analýzy pri mediáne dĺžky sledovania 64,6 mesiacov pre podskupiny pacientov, ktoré sú relevantné pre požadovanú indikáciu tohto hodnotenia, t.j. < 50 % expresia PD-L1 meraná cez TPS skóre. Ide o podskupinu s expresiou PD-L1 1 % – 49 % a podskupinu s expresiou PD-L1 < 1 %. Hodnota HR pre OS v podskupine PD-L1 1 % – 49 % predstavuje 0,65 (95 % CI 0,46 – 0,90) a v podskupine PD-L1 < 1% predstavuje 0,55 (95 % CI 0,39 – 0,76).

Tabuľka 9: Najnovšie výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-189 (medián dĺžky sledovania 64,6 mesiacov) v ukazovateli mortalita v relevantných podskupinách pacientov podľa PD-L1 expresie.

	PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)	PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)
Podskupina^{a)}	PD-L1 1 – 49 %		PD-L1 < 1 %	
MedOS^{b)} (95 % CI)	21,8 (17,7 – 25,6)	12,1 (8,7 – 19,4)	17,2 (13,8 – 22,8)	10,2 (7,0 – 13,5)
OS HR^{c)} (95 % CI)	0,65 (0,46 – 0,90)		0,55 (0,39 – 0,76)	
Počet udalostí	104 (81,3 %)	54 (93,1 %)	113 (89,0 %)	58 (92,1 %)
Miera celkového prežívania^{d)} [%]	1 r	71,1	63,4	47,5
	2 r	44,3	39,3	14,2
	3 r	28,5	23,3	5,3
	4 r	22,1	16,0	5,3
	5 r	19,8	7,7	9,6

a) označuje subpopulácie pacientov podľa expresie PD-L1 TPS relevantné pre indikáciu, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, b) MedOS označuje medián celkového prežívania v mesiacoch, c) OS HR vyjadruje pomer rizík (z angl. hazard ratio) pre celkové prežitie medzi ramenami štúdie, d) Miera prežívania vyjadruje v percentách množstvo pacientov, ktorí boli na žive v danom čase stanovenia v rokoch

Zdroj: [53]

4.2.3. Morbidita (D0005, D0006, D0011) [50,51,52,53]

Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke nižšie (Tabuľka 10). Pri mediáne dĺžky sledovania 64,6 mesiacov bol medián PFS v ramene s PEM 9,0 mesiaca (95 % CI 8,1 – 10,4) a v kontrolnom ramene 4,9 mesiaca (95% CI 4,7 – 5,5). Hodnota HR pre PFS predstavuje 0,50 (95 % CI 0,42 – 0,60). Miera PFS na základe poslednej analýzy predstavovala v 5. roku 7,5 % v ramene PEM a 0,6 % v kontrolnom ramene (Tabuľka 11).

Tabuľka 10: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-189 v ukazovateli morbidita v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT) – medián PFS, HR PFS a počet udalostí.

	PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)	PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)
Čas analýzy^{a)} (rozsah)	10,5 (0,2 – 20,4)		23,1 (18,6 – 30,9)	
MedPFS^{b)} (95 % CI)	8,8 (7,6 – 9,2)	4,9 (4,7 – 5,5)	9,0 (8,1 – 9,9)	4,9 (4,7 – 5,5)
PFS HR^{c)} (95 % CI)	0,52 (0,43 – 0,54)		0,48 (0,4 – 0,58)	
Počet udalostí	410 ^{d)} (66,6 %)		304 (74,1%)	190 (92,2%)
	PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)	PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)
Čas analýzy^{a)} (rozsah)	31,0 (26,5 – 38,8)		64,6 (60,1 – 72,4)	
MedPFS^{b)} (95 % CI)	9,0 (8,1 – 10,4)	4,9 (4,7 – 5,5)	9,0 (8,1 – 10,4)	4,9 (4,7 – 5,5)
PFS HR^{c)} (95 % CI)	0,49 (0,41 – 0,59)		0,50 (0,42 – 0,60)	
Počet udalostí	337 (82,2 %)	197 (95,6%)	369 (90,0%)	201 (97,6 %)

a) čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania v mesiacoch, b) MedPFS označuje medián prežívania bez progresie v mesiacoch, c) PFS HR vyjadruje pomer rizík (z angl. hazard ratio) pre prežitie bez progresie medzi ramenami štúdie, d) V daných výsledkoch štúdie bola uvedená len spoločná hodnota tohto parametru pre obe ramená.

Zdroj: [50,51,52,53]

Tabuľka 11: Výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-189 v ukazovateli morbidita v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT) – miera PFS.

		PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)	PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)	PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)	PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)
Čas analýzy^{a)} (rozsah)		10,5 (0,2 – 20,4)		23,1 (18,6 – 30,9)		31,0 (26,5 – 38,8)		64,6 (60,1 – 72,4)	
Miera PFS^{b)} (95 % CI) [%]	1 r	34,1 (28,8 – 39,5)	17,3 (12,0 – 23,5)	38,8 (-)	16,8 (-)	39,4 (-)	17,6 (-)	39,8 (-)	17,7 (-)
	2 r	-	-	20,5 (-)	1,5 (-)	22,0 (-)	3,4 (-)	23,1 (-)	4,3 (-)
	3 r	-	-	-	-	-	-	13,1 (-)	1,9 (-)
	4 r	-	-	-	-	-	-	10,2 (-)	1,3 (-)
	5 r	-	-	-	-	-	-	7,5 (-)	0,6 (-)

a) čas analýzy je vyjadrovaný cez medián dĺžky sledovania v mesiacoch, b) Miera PFS vyjadruje v percentách množstvo pacientov, ktorí boli bez progresie v danom čase stanovenia v rokoch

Zdroj: [50,51,52,53]

Výsledky PFS (medián dĺžky sledovania 64,6 mesiacov) pre podskupiny pacientov, ktoré sú relevantné pre indikáciu tohto hodnotenia z exploratívnej analýzy sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 12). Hodnota HR pre PFS v podskupine PD-L1 1% – 49% predstavuje 0,57 (95% CI 0,41 – 0,8) a v podskupine PD-L1 < 1% predstavuje 0,55 (95% CI 0,67 – 0,92).

Tabuľka 12: Najnovšie výsledky klinickej štúdie KEYNOTE-189 (medián dĺžky sledovania 64,6 mesiacov) v ukazovateli morbidita v relevantných podskupinách pacientov podľa PD-L1 expresie.

		PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)	PEM+ChT (n=410)	ChT (n=206)
Podskupina^{a)}		PD-L1 1% – 49%		PD-L1 < 1%	
MedPFS^{b)} (95 % CI)		9,4 (8,1 – 13,8)	4,9 (4,7 – 8,6)	6,2 (4,9 – 8,3)	5,1 (4,5 – 6,8)
PFS HR^{c)} (95 % CI)		0,57 (0,41 – 0,8)		0,67 (0,49 – 0,92)	
Počet udalostí		118 (92,2 %)	57 (98,3 %)	122 (96,1 %)	62 (98,4 %)
Miera PFS^{d)} [%]	1 r	44,2	20,5	26,5	15,9
	2 r	23,7	5,6	14,5	4,8
	3 r	12,3	3,7	6,4	0
	4 r	8,2	3,7	4,8	0
	5 r	6,5	1,9	2,4	0

a) označuje subpopulácie pacientov podľa expresie PD-L1 relevantné pre indikáciu, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, b) MedOS označuje medián medián prežívania bez progresie v mesiacoch, c) OS HR vyjadruje pomer rizík (z angl. hazard ratio) pre prežívanie bez progresie medzi ramenami štúdie, d) Miera PFS vyjadruje v percentách množstvo pacientov, ktorí boli bez progresie v danom čase stanovenia v rokoch

Zdroj: [53]

4.2.4. Kvalita života (D0012, D0013) [54,55,56]

Kvalita života bola meraná prostredníctvom dotazníkov QLQ-C30 a QLQ-LC13 a EQ-5D. Dáta boli vyhodnotené v rámci prvej dátovej analýzy k 8.11.2017.

Dotazníky boli pacientami elektronicky vyplňané počas cyklov 1-5, potom každé 3 cykly počas prvého roka a každé 4 cykly počas 2. a 3. roka do progresie ochorenia (pokiaľ boli na liečbe v rámci štúdie) a následne pri prerušení liečby a kontrole 30 dní po ukončení liečby.

K vyhodnoteniu boli ako východiskové hodnoty (z angl. baseline) použité dáta pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku liečby, vyplnili aspoň 1. kolo administrácie dotazníka a zároveň správne vyplnili dotazník. Išlo o 89 % pacientov v ramene s PEM a 90 % pacientov v kontrolnom ramene .

Hodnotil sa priemerný rozdiel (z angl. least squares mean change) v kvalite života globálneho zdravotného stavu (z angl. global health status/quality of life, GHS/QOL score) oproti východiskovej hodnote v 12. a 21. týždni v jednotlivých ramenách a medzi ramenami.

Výsledky pre QLQ-C30:

- 12. týždeň:
 - rameno s PEM: +1,0 bodovej hodnoty (95 % CI -1,3 – 3,2), vyhodnotené pre 90 % pacientov
 - kontrolné rameno: -2,6 bodovej hodnoty (95 % CI -5,8 – 0,5), vyhodnotené pre 89 % pacientov
 - rozdiel medzi ramenami: 3,58 bodovej hodnoty (95 % CI -0,05 – 7,22, p=0,053) – rozdiel bol v prospech ramena s PEM, ale nebol štatisticky významný.
- 21. týždeň:
 - rameno s PEM: +1,3 bodovej hodnoty (95 % CI -1,2 – 3,6), vyhodnotené pre 76 % pacientov
 - kontrolné rameno: -4,0 bodovej hodnoty (95 % CI -7,7 – -0,3), vyhodnotené pre 64 % pacientov
 - rozdiel medzi ramenami: 5,27 bodovej hodnoty (95 % CI 1,0 – 9,74; p=0,014) – rozdiel v GHS/QOL bol štatisticky významný v prospech ramena s PEM.

Pre EQ-5D bolo na porovnanie medzi ramenami použité vizuálne analógové skóre (VAS). Výsledky sú v prospech ramena s pembrolizumabom štatisticky významné pre porovnanie v 12. aj 21. týždni.

- 12. týždeň:
 - rameno s PEM: +3,22 bodovej hodnoty (95 % CI 1,12 – 5,31)
 - kontrolné rameno: -0,60 bodovej hodnoty (95 % CI -3,45 – 2,25)
 - rozdiel medzi ramenami: 3,82 (95 % CI 0,60 – 7,04, p = 0,020)
- 21. týždeň:
 - rameno s PEM: +2,39 bodovej hodnoty (95 % CI 0,24 – 4,54)
 - kontrolné rameno: -2,22 bodovej hodnoty (95 % CI -5,42 – 0,99)
 - rozdiel medzi ramenami: 4,61 (95 % CI 1,03 – 8,19, p = 0,012)

Pre QLQ-LC13 sa hodnotil čas do zhoršenia kašľa, bolesti na hrudi a dyspnoe. Pri mediáne sledovania 10,5 mesiaca, medián času do zhoršenia kašľa, bolesti na hrudi a dyspnoe nebol pre rameno s PEM dosiahnutý a v kontrolnom ramene dosiahol hodnotu 7,0 mesiaca. Zhoršenie prebehlo pre (počet udalostí nastal u) 32,1 % pacientov v ramene s PEM a 33,0 % pacientov v kontrolnom ramene (HR = 0,81; 95 % CI 0,60 – 1,09; p=0,161).

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Zahrnuté klinické štúdie [53]

Bezpečnosť pembrolizumabu v kombinácii s pemetrexedom a platinou bola hodnotená na základe klinickej štúdie KEYNOTE-189, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby (405 pacientov v jednom ramene a 202 pacientov v druhom ramene).

Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí (z angl. adverse events, AE).

- Závažné AE.
- AE stupňa 3, 4, 5.
- AE stupňa 1 a 2.
- Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (z angl. treatment-related adverse events, TRAE) zhodnotené podľa skúšajúceho.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [52,53]

Typ AE a toxicity boli pri pridání PEM podobné ako pri samotnej dubletovej chemoterapii, až na výskyt niektorých AE imunitného typu (napr. kolitída, nefritída, hepatitída, pankreatitída a pod.) iba v ramene s PEM. Medzi najčastejšie AE, postihujúce viac ako 30 % pacientov, patrila nauzea, anémia, únava, zápcha, hnačka a znížený apetít.

Frekvencia AE bola o niečo vyššia v ramene s PEM, najmä pri pacientoch starších ako 75 rokov [55]. Základné charakteristiky sú uvedené nižšie, podrobnejšie výsledky uvádza Obrázok 6.

- Frekvencia AE – základné charakteristiky
 - V ramene s PEM malo 99,8 % pacientov AE, pričom 93,1 % pacientov malo AE súvisiace s liečbou a 52,3% pacientov malo AE stupňa 3-5, ktoré súviseli s liečbou.
 - V kontrolnom ramene malo 99,0 % pacientov AE, pričom 90,6 % pacientov malo AE súvisiace s liečbou a 42,1 % pacientov malo AE stupňa 3-5, ktoré súviseli s liečbou.
- Frekvencia AE - AE imunitného typu a reakcie na infúzie:
 - V ramene s PEM malo 27,9 % pacientov AE tohto typu, pričom 12,8 % pacientov malo AE stupňa 3-5.
 - V kontrolnom ramene malo 13,4 % pacientov AE tohto typu, pričom 4,5 % pacientov malo AE stupňa 3-5.
- Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
 - K prerušeniu nejakého komponentu liečby v ramene s PEM z dôvodu AE došlo u 35,8 % pacientov, pričom pri 27,4 % pacientov súviseli tieto AE priamo s liečbou.
 - K prerušeniu nejakého komponentu liečby v kontrolnom ramene z dôvodu AE došlo u 17,3 % pacientov, pričom pri 9,9 % pacientov súviseli tieto AE priamo s liečbou.
- AE vedúce k smrti
 - V ramene s PEM viedli AE k smrti pri 29 (7,2 %) pacientoch, pričom 8 pacientov (2 %) zomrelo následkom TRAE.
 - V kontrolnom ramene viedli AE k smrti pri 14 (6,9 %) pacientoch, pričom 2 pacienti (1 %) zomreli následkom TRAE.

Obrázok 6 Sumárne výsledky výskytu nežiaducich udalostí zo štúdie KEYNOTE-189, pri pacientoch ktorí dostali aspoň jednu dávku liečby

Event	Pembrolizumab Plus Chemotherapy (n = 405)	Placebo Plus Chemotherapy (n = 202)
Any AE (all-cause)	404 (99.8)	200 (99.0)
Grade 3-5	295 (72.8)	136 (67.3)
Led to death ^a	29 (7.2)	14 (6.9)
Led to discontinuation of any treatment component	145 (35.8)	35 (17.3)
Treatment-related	377 (93.1)	183 (90.6)
Grade 3-5	212 (52.3)	85 (42.1)
Led to discontinuation of any treatment component ^b	111 (27.4)	20 (9.9)
Led to discontinuation of pembrolizumab or placebo	71 (17.5)	11 (5.4)
Led to discontinuation of pemetrexed	96 (23.7)	17 (8.4)

^aZ nežiaducich udalostí, ktoré viedli k smrti bolo 8 pacientov (2%) v ramene s pembrolizumabom a 2 pacienti (1%) v kontrolnom ramene, ktorí zomreli v následku AE spôsobených liečbou (z angl. treatment-related), ^bZ TRAE, ktoré viedli k prerušeniu nejakej časti liečby išlo o infúzne reakcie alebo reakcie imunitného typu u 41 pacientov (10,1 %) v ramene s PEM a 3 pacientov (1,5 %) v kontrolnom ramene.

Zdroj: [53]

Po úprave vzhľadom na čas na liečbe (exposure-adjusted) boli výsledky výskytu AE mierne v prospech ramena s PEM, miera všetkých udalostí upravená na 100 paciento-mesiakov (z angl. exposure-adjusted total events rate) bola 170.5 pre rameno s PEM a 195.5 pre kontrolné rameno). Dlhší celkový čas na liečbe pre rameno PEM

(v paciento-mesiachoch) mohol byť zodpovedný za zvýšenú pravdepodobnosť výskytu a zaznamenania nejakého AE. Podrobnejšie výsledky uvádza Obrázok 7.

Obrázok 7 Nežiaduce udalosti zo štúdie KEYNOTE-189 pri pacientoch ktorí dostali aspoň jednu dávku liečby, upravené vzhľadom na čas na liečbe

	Pembrolizumab Plus Chemotherapy	Placebo Plus Chemotherapy
Exposure-Adjusted Adverse Event	n=405	n=202
Total exposure, person-months	4605.4	1472.0
Exposure-adjusted total events, total events (rate) ^a		
Any grade	7850 (170.5)	2878 (195.5)
Grade 3–5	1033 (22.4)	383 (26.0)
Treatment-related	3616 (78.5)	1276 (86.7)

^aData are presented as event count (rate per 100 person-months of exposure)

Zdroj: [52]

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

Liečbu PEM musia začať a viesť odborní lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou rakoviny. Liek Keytruda má v SPC určené podmienky prípravy a podávania infúzie, ktoré majú byť dodržané. Neodporúčajú sa žiadne zníženia dávky. Na zvládnutie nežiaducich reakcií sa má podanie lieku oddialiť alebo sa má liečba ukončiť. Pacienti liečení liekom Keytruda musia dostať kartu s upozorením pre pacienta a byť poučení o rizikách liečby [33,36]. Lekári majú pred začatím liečby zvážiť pomer prínosu/rizika dostupných možností liečby, a to najmä pri starších pacientoch [56].

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Validita klinických dát

Interná validita [53,55]

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu fázy 3 KEYNOTE-189 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie pembrolizumabu s pemetrexedom a platinou voči liečbe kombináciou pemetrexedu a platiny. Základné charakteristiky pacientov sú dobre vyvážené naprieč ramenami, až na zastúpenie žien (47,1 % v kontrolnom ramene voči 38,0 % v ramene s PEM) a mierne vyššie zastúpenie pacientov mladších ako 65 rokov v kontrolnom ramene (55 % pre kontrolné rameno a 48 % pre rameno s PEM). CADTH považoval KEYNOTE-189 za dobre dizajnovanú štúdiu.

Výsledky štúdie pri 64,6 mesačnom mediáne sledovania považujeme za dostatočne zrelé, vzhľadom na výskyt udalostí viac ako 80 % pre primárny ukazovateľ OS a viac ako 90 % pre primárny ukazovateľ PFS. Limitáciou štúdie je hodnotenie prínosu v rámci PD-L1 podskupín (prínos podskupiny PD-L1 TPS <50 % v tomto hodnotení), nakoľko nejde o primárne ukazovatele štúdie a nebola vykonaná stratifikácia na základe všetkých PD-L1 podskupín (iba TPS <1 % a >1 %) a zároveň pri dlhodobjšom prínose (napr. prežívanie po dobe dlhšej ako rok) sú v podskupinách prítomné pomerne malé počty pacientov. CADTH spomína aj nasledujúce dve limitácie. Prvou je veľká miera crossover (57,3%), ktorá ovplyvňuje výsledky OS. Výrazný crossover spôsobil platô fázu krivky OS v kontrolnom ramene, ktorá zvyčajne nie je pozorovaná pri chemoterapii, čo spôsobilo zmenšenie rozdielov v OS medzi ramenami a teda zvýšenie HR v prospech kontrolného ramena. Avšak napriek tomuto efektu dosiahlo rameno s PEM stále štatisticky významné výsledky lepšieho celkového prežívania. Okrem samotného crossoveru ovplyvnili OS aj retreatment PEM a následná liečba (PEM alebo inou imunoterapiou) a jej rozdielna distribúcia medzi ramenami. OS a PFS ovplyvnili aj možnosť zotrvať na parciálnej liečbe daného ramena – napr. po vysadení zložky PEM v ramene s intervenciou. Ďalšou limitáciou je nižšie percento pacientov, ktorí vyplnili údaje o kvalite života v dvadsiatom prvom týždni v porovnaní so začiatkom a dvanástym týždňom, preto by tieto výsledky o kvalite

života mali byť interpretované s rezervou, keďže pacienti, ktorí dotazník vyplnili sa môžu systematicky líšiť od tých, čo ho nevyplnili.

Externá validita [44, 53,55]

Externú validitu štúdie považujeme za celkovo dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Nedostatky sú zhrnuté v diskusii nižšie:

- Nedostatkom je zahrnutie pacientov iba s ECOG PS 0 a 1, pričom požadovaná je indikácia bez ohľadu na PS.
- Ďalej je možné, v dôsledku exklúzyvnych kritérií štúdie, 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.
- CADTH považuje výsledky štúdie za generalizovateľné pre väčšinu populácie s metastatickým NSCLC. Predpokladajú, že výsledky sú aplikovateľné aj na pacientov s aktívnymi mozgovými metastázami alebo karcinomatóznou meningitídou a na pacientov s ECOG PS 2, napriek tomu, že títo pacienti neboli zaradení do štúdie.
- Ďalším rozdielom medzi populáciou zo štúdie a klinickou realitou na Slovensku je následná liečba. Následnú liečbu absolvovalo v štúdiu 53,3 % pacientov v ramene s PEM a 64,4 % pacientov v kontrolnom ramene, pričom DR podľa prieskumu odhaduje druhú líniu liečby na Slovensku v zastúpení 63,33 %. To síce predstavuje malý rozdiel oproti štúdiu, avšak v štúdiu predstavovalo zastúpenie anti-PD-L1 terapie v následnej liečbe 25,4 % v ramene s PEM a až 58,4 % v kontrolnom ramene. Podľa prieskumu sa na Slovensku podáva anti-PD-L1 terapia iba na výnimky u 2,9% pacientov (prieskum bol vykonaný ešte pred kategorizáciou atezolizumabu pre následnú líniu liečby zahŕňajúcej aj hodnotenú indikáciu). Anglický NICE pri diskusii k danej problematike retreatmentu a následnej liečby poukazuje na fakt, že u nich nie je v následnej línii hrazený pembrolizumab, iba atezolizumab, pričom zatiaľ neexistujú dôkazy o rovnakej účinnosti daných liečiv a teda predpoklad rovnakého prínosu oboch imunoterapií prináša neistotu [42 str. 11]. Oslovená odborníčka poukazuje na skutočnosť, že na Slovensku sa bude na základe dohovorov so zdravotnými poisťovňami používať iba jedna imunoterapia u jedného pacienta v IV. štádiu NSCLC. Teda pacienti, ktorí budú v prvej línii užívať pembrolizumab, už nebudú v žiadnej následnej línii užívať žiadnu imunoterapiu a zároveň pacienti, ktorí užívajú v prvej línii chemoterapiu, môžu užívať imunoterapiu v ďalšej (ale iba jednej) línii. V klinickej praxi na Slovensku teda nenastane v následnej liečbe analogická situácia ku štúdiu ani k situácii v Anglicku, nakoľko pre jedného pacienta nebude možné užívať viaceré imunoterapie a teda nemusia byť pozorované rovnaké prínosy ako v predloženej klinickej štúdiu.

4.4.2. Prebiehajúce štúdie

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

4.4.3. Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu došlo v hodnotení k úprave v PICO – ukazovateľ CR (z angl. complete response, dosiahnutie kompletnej remisie) nebol hodnotený. Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

4.4.4. Sumár výsledkov a ich interpretácia [52,53, 54,55,56]

Pridanie pembrolizumabu ku kombinácii platiny a pemetrexedu preukázalo v dobre dizajnovanej randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdiu fázy 3 KEYNOTE-189 štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy oproti samotnej kombinácii platiny a pemetrexedu.

Pacienti užívatelia PEM+ChT dosiahli lepšie výsledky mortality, ako pacienti užívatelia iba ChT. Pri mediáne sledovania 64,6 mesiaca bol medián prežívania v populácii ITT v ramene s PEM 22,0 mesiaca (95 % CI 19,5 – 24,5) a v kontrolnom ramene 10,6 mesiaca (95% CI 8,7 – 13,6), OS HR = 0,6 (95 % CI 0,5-0,72). Miera 3-ročného OS v ramene

s PEM predstavuje 31,3 % a v kontrolnom ramene 17,4 %. Na základe posledného data cut-off zomrelo po viac ako piatich rokoch 80,2 % pacientov v ramene s PEM a 88,8 % pacientov v kontrolnom ramene.

Pre subpopulácie pacientov, ktoré sú relevantné v požadovanej indikácii, dosiahli pacienti s PEM taktiež lepšie výsledky mortality OS HR pre PD-L1 1 – 49% = 0,65 (95% CI 0,46 – 0,90) a OS HR pre PD-L1 < 1% = 0,55 (95 % CI 0,39 – 0,76). Výsledky porovnaní pre dané subpopulácie neboli primárnymi ukazovateľmi štúdie, ide o exploratívnu analýzu. Zároveň je počet pacientov v jednotlivých ramenách malý, čo je spojené s neistotou. Farmako-ekonomický rozbor a model pracujú práve s výsledkami pre subpopuláciu PD-L1 < 50 %

Výsledky OS môžu byť skreslené vysokou mierou crossoveru v ramene ChT (57,3 %), čím môže byť skutočný prínos PEM + ChT oproti ChT samotnej podhodnotený.

Výsledky prežívania bez progresie v populácii ITT sú v prospech ramena s PEM, pri mediáne dĺžky sledovania 64,6 mesiacov bol medián PFS v ramene s PEM 9,0 mesiaca (95 % CI 8,1 – 10,4) a v kontrolnom ramene 4,9 mesiaca (95% CI 4,7 – 5,5), HR PFS predstavuje 0,50 (95 % CI 0,42 – 0,60). Miera 3-ročného PFS bola pre pacientov v ramene s PEM 13,1 % a v kontrolnom ramene 1,9 %. Na základe posledného data cut-off po viac ako piatich rokoch udalosť nastala u 90,0 % pacientov v ramene s PEM a 97,6 % pacientov v kontrolnom ramene. Z exploratívnej analýzy subpopulácií bolo zistené PFS HR pre PD-L1 1 – 49 % = 0,57 (95 % CI 0,41 – 0,80) a PFS HR pre PD-L1 < 1% = 0,67 (95 % CI 0,49 – 0,92).

Prínos v ukazovateľoch OS a PFS považuje NIHO za preukázaný. Dôvodmi sú dostatočná zrelosť dát (vysoký výskyt udalostí), štatistická významnosť a klinická relevantnosť výsledkov.

Kvalita života pri pridaní PEM k ChT dosahuje v 12. týždni od začiatku liečby štatisticky významné rozdiely medzi ramenami v prospech ramena s PEM (3,82 bodovej hodnoty GHS/QOL (95 % CI 0,60 – 7,04, p = 0,020)) pri hodnotení dotazníkom EQ-5D-5L a nevykazuje štatisticky významné rozdiely pri hodnotení dotazníkom EORTC-QLQ-C30. V 21. týždni dosahujú výsledky kvality života štatisticky významnú hladinu v prospech ramena s PEM pre dotazníky EQ-5D-5L (4,61 bodovej hodnoty GHS/QOL (95 % CI 1,03 – 8,19, p = 0,012)) aj EORTC-QLQ-C30 (5,27 bodovej hodnoty GHS/QOL (95 % CI 1,0 – 9,74; p=0,014)) PEM. Neistota vyplýva z nižšieho počtu pacientov, ktorí vyplňali dotazník QLQ-C30, najmä v 21. týždni (64 – 76 %).

Uvedené výsledky však nie sú klinicky relevantné, nakoľko zmeny voči východiskovým hodnotám v jednotlivých ramenách pre jednotlivé ukazovatele a ani rozdiely medzi ramenami nepresiahli rozdiel 10 bodov.

Z pohľadu bezpečnosti bol v ramene s PEM pozorovaný o niečo vyšší výskyt jednotlivých AE, výskyt AE stupňa viac ako 3, ako aj výskyt TRAE ako v kontrolnom ramene. Zároveň bolo v ramene s PEM pozorované aj zastúpenie niektorých imunitne podmienených AE, ktoré neboli pozorované v kontrolnom ramene, ale ich výskyt nebol až tak častý. Nakoľko celkový čas na liečbe v paciento-mesiach je viac ako trikrát vyšší pre rameno s PEM, bola vykonaná úprava vzhľadom na čas na liečbe. Rameno s PEM dosahuje o málo nižšiu mieru všetkých AE (upravenú na 100 paciento-mesiach) s hodnotou 170,5; na rozdiel od kontrolného ramena s hodnotou 195,5.

Neistota vyplýva z problémov v internej a externej validite štúdie KEYNOTE-189. Vysoká miera cross-overu, ako aj možnosť retreatmentu PEM, či zotrvanie na liečbe v danom ramene pri vysadení niektorých zložiek liečby ovplyvnila najmä krivku OS v zmysle nemožnosti priameho rozlíšenia prínosu intervencie od komparátora.

Rozdielom medzi danou štúdiou, klinickou praxou na Slovensku a požadovanou indikáciou sú možnosti následnej liečby a výkonnostný stav pacientov. V štúdiu bolo pomerne veľké zastúpenie následnej liečby pomocou anti-PD-L1 protilátok, pričom na Slovensku je v požadovanej indikácii kategorizovaný iba atezolizumab, ktorý však nebude dostupný pre pacientov užívajúcich v prvej línii PEM, čím môže byť ovplyvnené OS pacientov v reálnej praxi na Slovensku a teda prínos môže byť nadhodnotený. V štúdiu boli ďalej zahrnutí iba pacienti s výkonnostným stavom ECOG 0-1, pričom požadované je indikačné obmedzenie bez ohľadu na ECOG. NIHO teda odporúča zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia na pacientov s ECOG 0-1, keďže predložené klinické dôkazy sa vzťahujú len na túto populáciu pacientov.

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

Pembrolizumab v kombinácii s chemoterapiou pri požadovanej výške úhrady ■■■ eur za balenie spĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol PEM+ChT voči ChT ICUR vo výške ■■■ eur/QALY, pričom prahová hodnota pre rok 2024 je 60,6-tis. eur/QALY. PEM+ChT dosiahol klinický prínos vo výške ■■■ QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

V nastavení podľa NIHO dosahuje PEM+ChT voči ChT ICUR vo výške ■■■ eur/QALY, pri prahovej hodnote 60,6-tis. eur/QALY. PEM+ChT preukázal klinický prínos voči ChT v hodnote ■■■ QALY, pri vyšších nákladoch o ■■■ eur.

Výsledok nákladovej efektívnosti je spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavným zdrojom neistoty je, že modelovaný prínos PEM+ChT zahŕňa následnú liečbu, ktorá nebude v slovenskej praxi dostupná. Neistotu tiež spôsobuje výška nákladov na manažment liečby, spôsob odvodovania utilít a výber hraničného bodu pri piecewise modelovaní krivky OS.

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

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. Dĺžka jedného cyklu je 1 týždeň. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie KEYNOTE-189 pri 64,6-mesačnom mediáne sledovania. Intervenciou v modeli je kombinácia PEM + pemetrexed + platina (skr. PEM+ChT), ktorá je porovnávaná voči komparátoru pemetrexed + platina (skr. ChT). DR v modeli používa aj externé riziká úmrtnosti z americkej databázy SEER – Surveillance, Epidemiology and End Results [57].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**. Model obsahuje komparátor relevantný pre hodnotenie. K zdrojom údajov a spôsobu modelovania prežívania sa bližšie vyjadrujeme v častiach 5.2.3 a 5.2.4.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Časový horizont modelu bol zvolený na 20 rokov a diskontná sadzba 5% pre prínosy aj náklady. Model pracuje s priemernou plochou tela pacienta (z angl. body surface area, BSA) 72,64. Model nepracuje s počiatočným vekom, ani s podielom mužov a žien.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Niektoré z použitých údajov a nastavení **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Časový horizont **neakceptujeme**. Hodnotu časového horizontu v modeli sme upravili na 35,5 roka, čo predstavuje celoživotný časový horizont. Úprava je v súlade s anglickým hodnotením v NICE, kde komisia upravila časový horizont z 20 na 25 rokov, nakoľko po dvadsiatich rokoch bolo ešte väčšie množstvo pacientov nažive. Treba podotknúť že pri hodnotení v NICE pracovali zo staršími výsledkami danej klinickej štúdie a teda sa nejedná o prenositeľnosť zahraničných číselných hodnôt do NIHO hodnotenia ale princípu celoživotného horizontu pre správne modelovanie nákladov a prínosov[42, str. 7]. Zmena nastavenia znižuje ICUR o 2,7-tisíc eur/QALY.
- Diskontnú sadzbu pre prínosy a náklady **akceptujeme**. Použitá diskontácia je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- BSA **akceptujeme**. DR dodal v modeli hodnotu BSA. V odpovedi na žiadosť o súčinnosť č.2 dodal aj zdroj tejto hodnoty. Hodnota nebola dodaná pre podskupinu s TPS PD-L1 < 50 %, ktorá je v súlade s hodnotenou indikáciou, avšak nakoľko nepredpokladáme veľké rozdiely v BSA v hodnotenej podskupine od ITT populácie zo štúdie, aj napriek nevykonanej stratifikácii, túto hodnotu akceptujeme.
- **Neakceptujeme** nezpracovanie počiatočného veku a podielu mužov a žien do modelu, nakoľko sú nevyhnutnými údajmi na zapracovanie všeobecnej mortality a znižovania utility s rastúcim vekom. Údaje sme do modelu doplnili podľa štúdie. DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť nedodal predmetné údaje pre podskupinu s TPS PD-L1 < 50 %, ktorá je v súlade s hodnotenou indikáciou, s odôvodnením, že tieto údaje sa v štúdiu nezisťovali nakoľko sa predpokladalo, že tieto faktory by sa podľa PD-L1 statusu nemuseli líšiť. Odôvodnenie, aj napriek nevykonanej stratifikácii, akceptujeme a do modelu doplníme počiatočný vek 64,5 roka a podiel mužov 59 % (ako vážené priemery oboch ramien podľa štúdie). Samotné pridanie počiatočného veku a podielu mužov a žien nemá dopad na ICUR, nakoľko v základnom scenári tieto hodnoty do modelovania vôbec nevstupujú.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR pre modelovanie účinnosti predložil dáta zo štúdie KEYNOTE-189 pri 64,6-mesačnom mediáne sledovania, z ktorých odvodzuje prínos PEM+ChT voči ChT pre podskupinu pacientov s TPS PD-L1 <50%.

Do ekonomického modelu vstupujú nežiaduce udalosti odvodené z výsledkov KEYNOTE-189, pričom do modelu vstupujú iba nežiaduce udalosti stupňa 3 a viac ak sa vyskytli v aspoň jednom ramene aspoň u 3% pacientov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu k podskupine pacientov uvádzame v bode nižšie:

- **Akceptujeme** modelovanie na základe dát z podskupiny pacientov s TPS PD-L1 < 50%, nakoľko ide o podskupinu relevantnú pre požadovanú indikáciu. Pri týchto údajoch však vnímame neistotu plynúcu z nevykonanej stratifikácie pacientov v štúdiu aj na základe tejto podskupiny (stratifikácia bola pre kritérium TPS PD-L1 vykonaná len pre podskupiny s rozsahom <1% a >1%). Širšia diskusia je uvedená v kapitole 4.4.1.
- Vzhľadom na zmeny, ktoré sme vykonali pri modelovaní nákladov neovplyvňuje výskyt nežiaducich udalostí výsledky modelovania.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Pri OS DR v základnom scenári (ZS) používa priame Kaplan-Meier (KM) dáta zo štúdie do konca piateho roku (počas týždňov 1-260), po ktorých sú následne aplikované riziká úmrtnosti z externých dát podľa americkej databázy SEER [57], pričom sú rovnaké riziká aplikované pre obe ramená. DR zdôvodňuje použitie externých dát tým, že použitie

štandardných parametrických funkcií nadhodnocovalo úmrtnosť pacientov v oboch ramenách. Uvádza, že tento prístup už bol v minulosti akceptovaný pri schválení žiadosti o kategorizáciu lieku Keytruda (ID16061). Použitie rovnakých rizík mortality pre obe ramená po 5. roku odôvodňuje predpokladom nízkej pravdepodobnosti rôznych rizík, nakoľko relatívne riziká (RR) úmrtnosti zo štúdie počas rokov 1-5 poukazovali na striedanie stúpajúceho a klesajúceho priebehu. Podľa DR bolo RR v 4. roku dokonca väčšie pre PEM+ChT (viď Tabuľka 13), pričom v 5. roku došlo opäť v poklesu.

V alternatívnom nastavení model umožňuje zvoliť parametrizáciu pomocou štandardných funkcií a to piecwise prístupom s použitím KM dát do 80. týždňa a následnou parametrizáciou, alebo celkovou parametrizáciou. V ZS DR nie je použitá limitácia slovenskou všeobecnou mortalitou.

Tabuľka 13: Relatívne riziká úmrtnosti pacientov zo štúdie KEYNOTE-189 - celková populácia

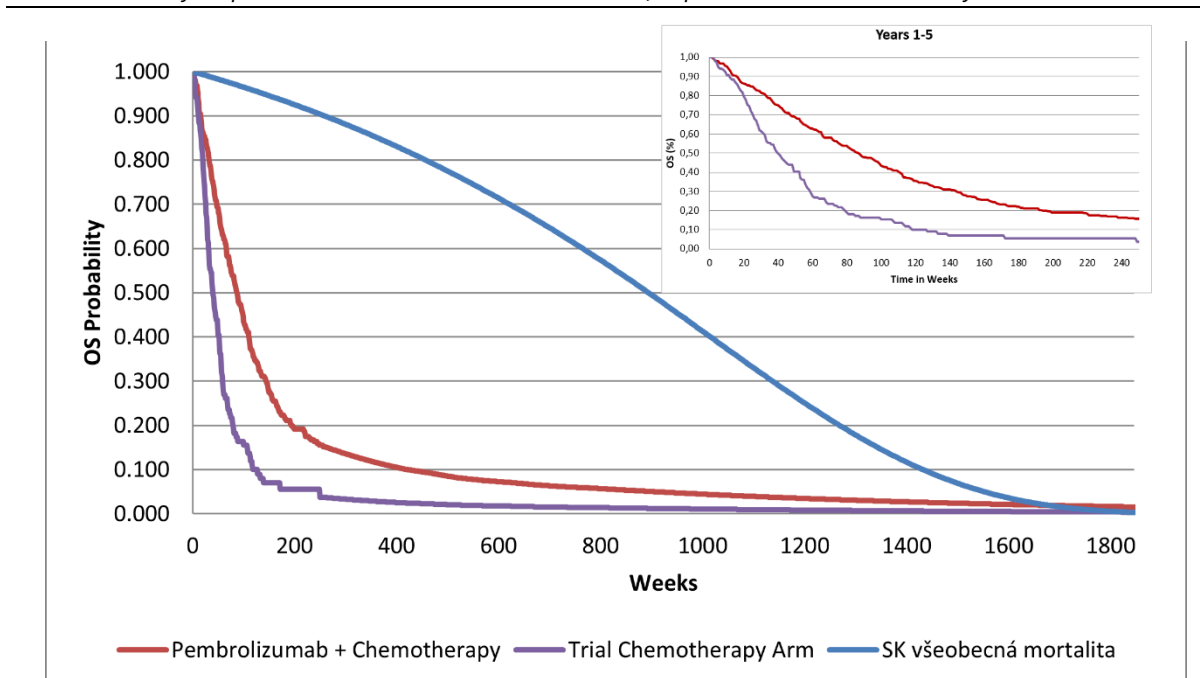
Rok	Ročná miera úmrtnosti		PEM + ChT vs. ChT
	PEM + ChT	ChT	RR
1	29,7 %	52,0 %	0,57
2	34,9 %	43,1 %	0,81
3	31,0 %	36,4 %	0,85
4	25,2 %	20,6 %	1,22
5	16,8 %	18,5 %	0,91

Zdroj: [2]

Pre rameno ChT bola v základnom scenári aplikovaná dvojkroková adjustácia KM dát (týždne 1-260). Úpravu prežívania pacientov v ramene ChT DR zdôvodňuje tým, že v štúdiu bolo prežívanie na ChT ovplyvnené následnou liečbou anti PD-L1 v neprospech ramena s PEM. Podľa DR by nastavenie bez adjustácie síce zodpovedalo realite napr. v USA, kde je v následnej línii hradených niekoľko anti PD-L1 liekov, ale nezodpovedá to realite na Slovensku. Model okrem dvojkrokovej adjustácie umožňuje zvoliť aj RPFST adjustáciu.

Modelovaný priebeh OS podľa ZS DR doplnený o zobrazenie slovenskej všeobecnej mortality zobrazuje Obrázok 8.

Obrázok 8: Krivky OS pre obe ramená v základnom scenári DR, doplnené o krivku SK mortality



Zdroj: [2] doplnené o spracovanie NIHO

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Daný súhrn nastavení pre modelovanie OS **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Adjustáciu prežívania v ramene ChT vzhľadom na crossover **neakceptujeme**.

- NIHO odôvodnenie DR neakceptuje, nakoľko od 1.12.2023 je v danej indikácii následnej liečby po chemoterapii kategorizovaný liek Tecentriq (liečivo atezolizumab, právoplatné rozhodnutie vydané 15.9.2023, t.j. pred podaním žiadosti o kategorizáciu posudzovanú v tomto hodnotení). NIHO pri tom vychádza z predpokladu, že atezolizumab a PEM majú v následnej liečbe po ChT rovnakú účinnosť, čo so sebou prináša neistotu, ktorá je diskutovaná v kapitole 4.4.1. Ako však uvádzame v danej diskusii, tento predpoklad napriek neistote použil v hodnotení aj NICE [42 str. 11].
- NIHO teda preferuje modelovanie OS pre rameno s ChT bez adjustácie. Táto voľba so sebou prináša potrebu zmeny modelovania nákladov na následnú liečbu (viac v kap. 5.2.6).
- Modelovanie OS bez adjustácie namiesto dvojkrokovej adjustácie (bez započítania nákladov na atezolizumab v následnej liečbe) zvyšuje ICUR o 16,7-tisíc eur/QALY.
- Použitie SEER databázy **neakceptujeme**.
 - NIHO použitie externých dát neakceptuje a vzhľadom na dostatočnú zrelosť dát preferuje použitie jednej zo štandardných parametrických funkcií pre extrapoláciu dlhodobého prežívania doplnenú o štandardné zakomponovanie všeobecnej mortality (viac nižšie).
 - NIHO nepokladá uvedený priebeh RR za dostatočný predpoklad pre stanovenie rovnakých rizík úmrtia pre obe ramená po 5. roku. Navyše DR sa pri argumentácii odvoláva na údaje pre celú populáciu (Tabuľka 13). Vývoj RR pre podskupinu s TPS PD-L1 < 50 % je odlišný, keďže počas prvých 5 rokov má stále rastúci trend s RR v piatom roku 1,67, čo potenciálne naznačuje ďalší vývoj rizika úmrtnosti v neprospech intervencie (viď Tabuľka 14).
 - Pri zapnutí parametrického prístupu namiesto SEER databázy je v modeli predvolený scenár piecewise prístupu s cut-off bodom 80 týždňov a log-normálnou parametrizáciou pre obe ramená. Toto nastavenie (t.j. samotné vypnutie SEER bez ďalších zmien NIHO) zvyšuje ICUR o 5,13-tisíc eur/QALY.

Tabuľka 14: Riziká úmrtnosti pacientov zo štúdie KEYNOTE-189 – populácia TPS PD-L1 <50 %

Rok	Ročná miera úmrtnosti		PEM + ChT vs. ChT
	PEM + ChT	ChT	RR
1			
2			
3			
4			
5			1.67

Zdroj: farmako-ekonomický model [2]

- Nezakomponovanie slovenskej všeobecnej mortality **neakceptujeme**. Zakomponovanie limitácie prežívania slovenskou všeobecnou mortalitou je štandardným postupom, ktorý zabraňuje nadhodnocovaniu prežívania. V nastavení modelu podľa DR sa dokonca obe krivky OS pri konci modelovania pretínajú so slovenskou krivkou všeobecnej mortality, ako možno vidieť na obrázku vyššie (Obrázok 8). Limitáciu všeobecnou mortalitou sme do modelu zakomponovali spôsobom, v ktorom sa z dvoch rizík, a to podľa parametrizovanej krivky a rizika zo všeobecnej mortality, aplikuje vyššie riziko v každom cykle modelovania.
- Vzhľadom na to, že neakceptujeme použitie SEER databázy, je potrebné vybrať z viacerých alternatív parametrizácie, ktoré model umožňuje. Preferujeme **piecewise prístup ku parametrizácii s predvoleným cut-off point 80. týždňov, aj keď je toto nastavenie spojené s neistotou**.
 - V zmysle diskusie vyššie je v modeli pri voľbe parametrizácie namiesto použitia SEER databázy nastavený alternatívny scenár využívajúci tzv. cut-off point (ďalej ako hraničný bod) ktorý predstavuje časový bod, do ktorého sú na modelovanie OS využívané priamo KM dáta zo štúdie a od ktorého sa OS modeluje parametrickou funkciou fitujúcou ku zvyšným KM dátam. V tomto alternatívnom scenári je hraničný bod nastavený na hodnotu 80 týždňov a je vybraná log-normálna funkcia pre obe ramená. Hraničný bod je možné nastaviť aj na hodnotu 0, čo predstavuje celkovú parametrizáciu. Iné hodnoty hraničného bodu model nastaviť neumožňuje.
 - V odpovedi na 2. žiadosť o súčinnosť dodal DR výsledky Chowovho testu, ktoré podľa DR zdôvodňujú voľbu konkrétneho bodu 80. týždňov. Výsledky boli dodané vo forme grafov (Obrázok 9) s odôvodnením, že grafy poukazujú na „veľmi neskorý peak v 180. týždni v ramene intervencie v porovnaní s 80. týždňom v ramene komparátora. Vzhľadom na to, že v ramene intervencie bolo po 180. týždni len ■■■ prípadov úmrtí a v rámci hodnotených podskupín PD-L1 ešte

menej, hraničný bod v 180. týždni sa považoval za príliš neskorý pre platné extrapolácie a pri preskúmaní grafu kumulatívneho rizika (Obrázok 9 c) sa nezistil skorší zjavný hraničný bod. V prípade ramena s chemoterapiou s hraničným bodom v 80. týždni takýto problém nebol. Pre obe ramená štúdie bol preto v základnom scenári extrapolácie krivky OS zvolený hraničný bod v 80. týždni.“

- NIHO považuje vysvetlenie DR o voľbe konkrétneho hraničného bodu za nedostatočné. Použitie KM dát pre časti krivky však preferujeme z dôvodu porušenia proporcionality rizík v prvých týždňoch sledovania (viď Obrázok 8). Pri ostatných nastaveniach podľa NIHO by alternatívna voľba hraničného bodu na 0 (plná vhodná extrapolácia) nemala výrazný vplyv na ICUR oproti bodu 80 týždňov, za predpokladu voľby vhodných parametrizácií (pri rôznych bodoch sú vhodné rôzne funkcie). Kvôli chýbajúcim alternatívnym nastaveniam však nevieme otestovať citlivosť výsledku na iné hraničné body, čo je prístup ktorý preferuje NICE pri takýchto voľbách.
- Vzhľadom na vyššie uvedenú diskusiu preferujeme piecewise prístup s voľbou hraničného bodu 80 týždňov, avšak táto voľba je spojená s neistotou. Neistotu by pomohla znížiť napr. analýza citlivosti výsledku s rôznymi hraničnými bodmi.
- Pri využití piecewise prístupu preferujeme parametrizáciu po 80. týždni pomocou **Gompertzovej** funkcie pre obe ramená namiesto log-normálnej funkcie, ktorá bola predvolená v alternatívnom scenári.
 - V zmysle diskusie vyššie je v modeli v alternatívnom scenári pri voľbe parametrizácie namiesto použitia SEER databázy nastavená parametrizácia od 80. týždňa pomocou log-normálnej parametrickej funkcie pre obe ramená.
 - Na základe Akaikeho informačného kritéria (z angl. Akaike information criterion, AIC) a Bayesiánskeho informačného kritéria (z angl. Bayesian information criterion, BIC), ako aj klinickej plauzibility sme zvolili extrapoláciu pomocou Gompertzovej funkcie pre obe ramená.
 - Hodnoty AIC a BIC kritérií pre obe ramená (s nastavením bez adjustácie ramena ChT) s hraničným bodom 80 zobrazuje Tabuľka 15. Tieto hodnoty neberú do úvahy zakomponovanie všeobecnej mortality.
 - Priebehy jednotlivých parametrických funkcií s hraničným bodom 80 so zakomponovaním všeobecnej mortality pre rameno PEM+ChT zobrazuje Obrázok 10. Pre rameno ChT sú zobrazené priebehy s rovnakými nastaveniami pričom krivky sú bez adjustácie (Obrázok 11).
- **Uvedený NIHO preferovaný súbor nastavení pri OS** (nastavenie piecewise s 80. týždňom, voľba Gompertz pre obe ramená, krivka ChT bez adjustácie a zapracovanie všeobecnej mortality) **zvyšuje ICUR o 14,4-tisíc eur/QALY.**
- Zároveň upozorňujeme, že podobne ako v ramene ChT, aj krivka OS PEM+ChT v sebe zahŕňa prínosy následnej liečby PEM, resp. inými anti-PD-L1, avšak model neumožňuje očistenie tejto krivky. Celkové prežívanie preto aj po úpravách NIHO v modelovaní považujeme pre PEM+ChT za nadhodnotené. Pre aspoň čiastočné odstránenie tohto skreslenia vo výsledku ICUR považujeme za nevyhnutné zohľadniť nadmerné prínosy následnej liečby aj v nákladoch. Bližšie túto problematiku diskutujeme v časti 5.2.6.

Obrázok 9 Výsledky Chowovho testu pre OS

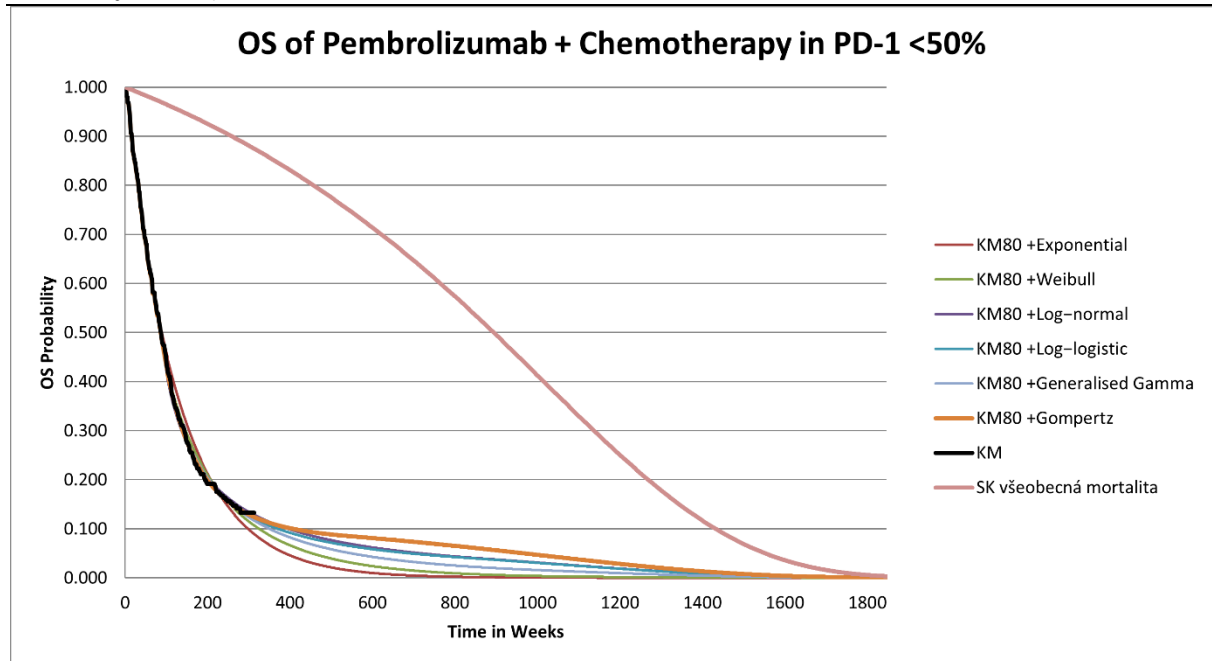


Zdroj: odpoveď DR na žiadosť o súčinnosť 2

Tabuľka 15: Prehľad hodnôt AIC a BIC pre pacientov s PD-L1 TPS < 50 % v ukazovateli OS pre piecewise prístup s hraničným bodom 80 týždňov

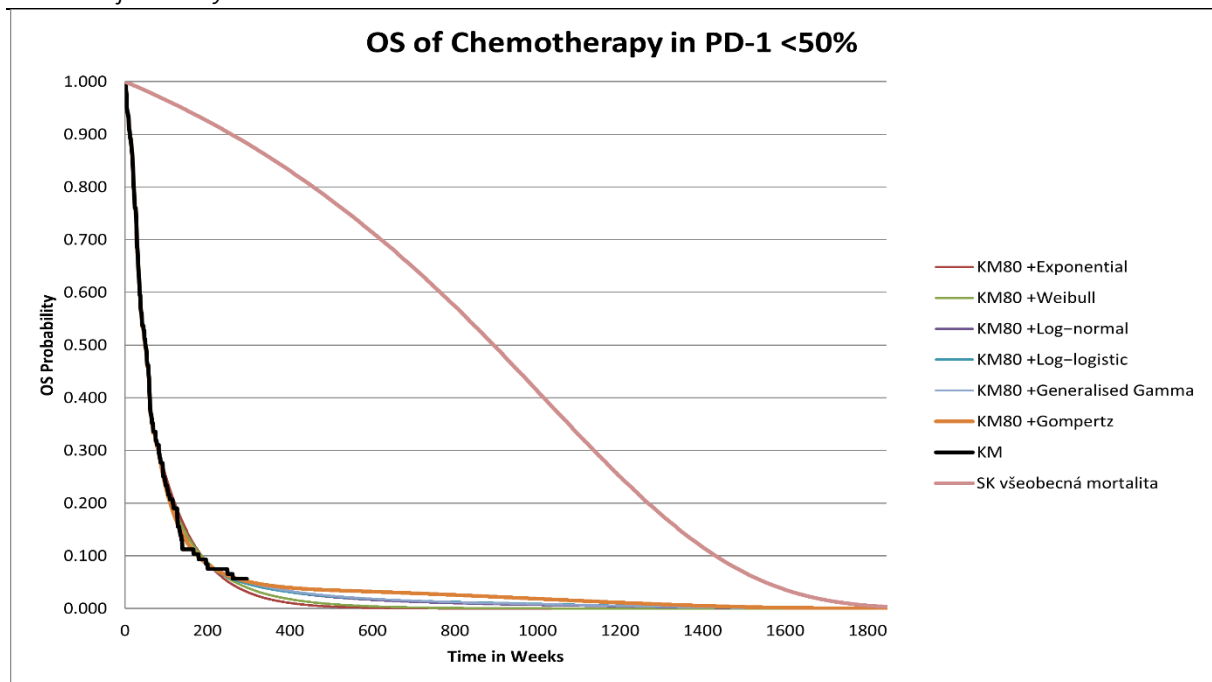
	PEM+ChT		ChT	
	AIC	BIC	AIC	BIC
EXPONENTIAL	1175,8 (3)	1178,7 (6)	324,0 (1)	325,6 (6)
WEIBULL	1177,8 (5)	1172,0 (5)	327,9 (6)	324,7 (5)
LNORMAL	1177,2 (4)	1171,4 (4)	325,0 (2)	321,8 (1)
LLOGISTIC	1174,3 (2)	1168,5 (2)	325,3 (3)	322,1 (2)
GOMPERTZ	1174,0 (1)	1168,2 (1)	325,7 (4)	322,5 (3)
GGAMMA	1180,0 (6)	1171,3 (3)	328,5 (5)	323,7 (4)

Obrázok 10: Parametrizácie kriviek OS a KM dáta pre rameno PEM+ChT v NIHO nastavení, so zakomponovaním SK všeobecnej mortality



Zdroj: farmako-ekonomický model [2] doplnené o spracovanie NIHO

Obrázok 11: Parametrizácie kriviek OS a KM dáta pre rameno ChT v NIHO nastavení, so zakomponovaním SK všeobecnej mortality



Zdroj: farmako-ekonomický model [2] doplnené o spracovanie NIHO

Prežívanie bez progresie

Pri prežívaní bez progresie DR v základnom scenári zvolil piecewise prístup, ktorý vysvetľujeme vyššie pri OS. DR zvolil v základnom scenári hraničný bod 80 týždňov a následne lognormálnu funkciu pre rameno PEM + ChT a exponenciálnu funkciu pre rameno ChT. Voľbu bodu 80 týždňov argumentuje výsledkami Chowovho testu, ktoré

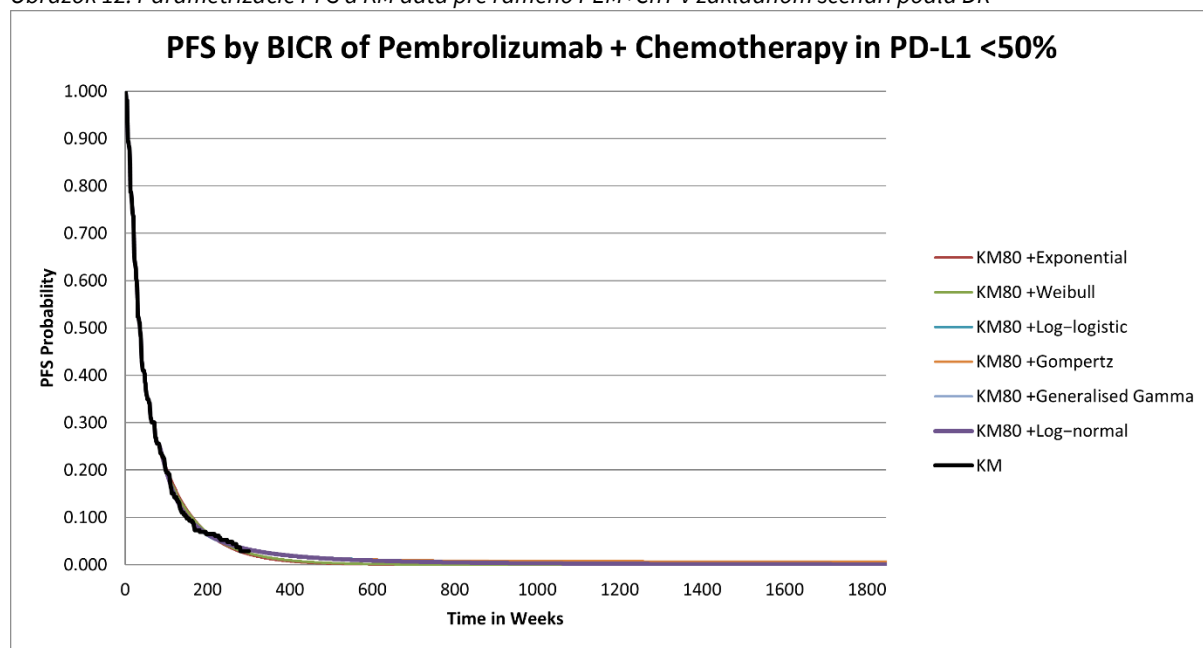
predložil v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č.2 (Obrázok 14). Hraničný bod je možné nastaviť aj na hodnotu 0 (čo predstavuje celkovú parametrizáciu) a 52 týždňov. Iné hodnoty hraničného bodu model nastaviť neumožňuje. DR vo FER argumentuje voľbu piecewise prístupu skutočnosťou, že medzi 6. a 7. týždňom je pozorovaný protokolom riadený pokles v PFS (prvé rádiologické hodnotenie odpovede na liečbu sa vykonalo v 6. týždni) a po 6. týždni dochádza k ďalším zmenám vo funkcii rizika PFS, čo ovplyvnilo schopnosť adekvátne prispôbiť jednu parametrickú krivku údajom PFS tak, aby bolo možné ich extrapolovanie za horizontom klinickej štúdie. Voľbu parametrických funkcií DR zdôvodňuje použitím AIC/BIC (Tabuľka 16) a vizuálnej inšpekcie (Obrázok 12 a Obrázok 13). Hodnoty AIC a BIC v tabuľke vo FER sú pre subpopuláciu pacientov s PD-L1 TPS < 50 %, i keď DR vo FER uvádza že prihliadal na AIC a BIC pre celkovú populáciu.

Tabuľka 16: Prehľad hodnôt AIC a BIC pre podskupinu pacientov s PD-L1 TPS < 50 % v ukazovateli PFS pre piecewise prístup s hraničným bodom 80 týždňov

	PEM+ChT		ChT	
	AIC	BIC	AIC	BIC
EXPONENTIAL	595,0 (1)	597,1 (6)	87,0 (1)	87,2 (1)
WEIBULL	600,8 (6)	596,5 (5)	89,4 (4)	89,0 (2)
LOGNORMAL	596,0 (2)	591,8 (1)	90,7 (5)	90,3 (5)
LOGLOGISTIC	596,8 (3)	592,5 (2)	90,8 (6)	90,4 (6)
GOMPERTZ	599,0 (4)	594,7 (4)	89,2 (3)	88,9 (4)
GENERALIZED GAMMA	600,2 (5)	593,8 (3)	89,1 (2)	88,5 (3)

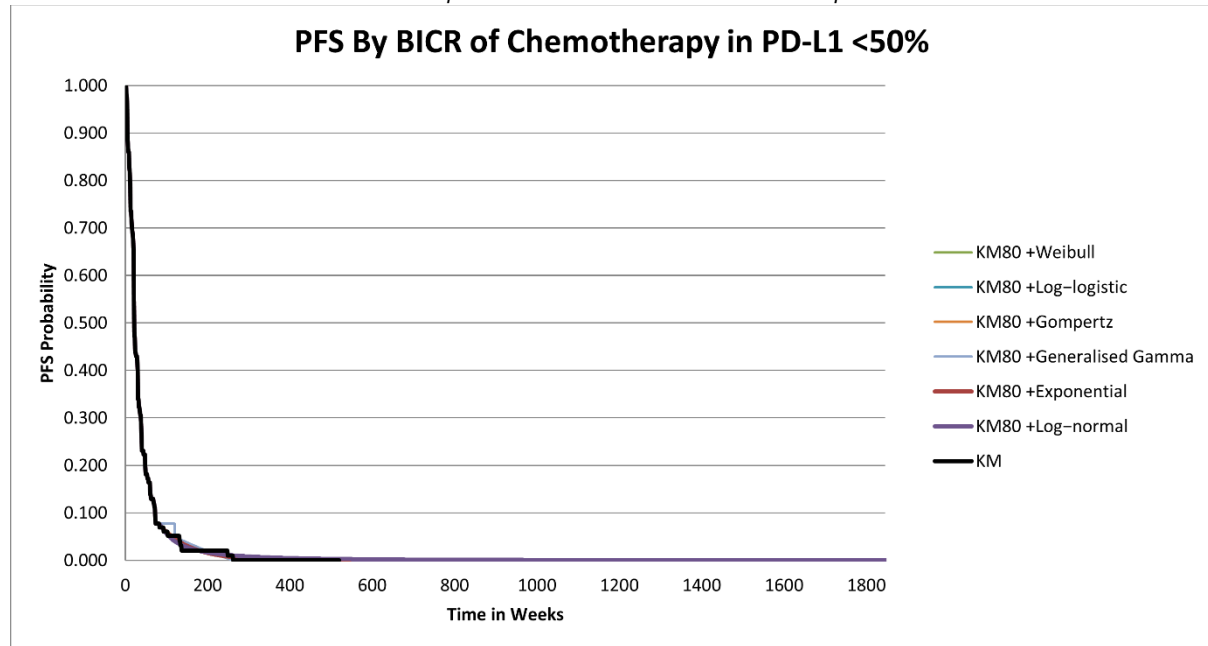
Zdroj: [2]

Obrázok 12: Parametrizácie PFS a KM dáta pre rameno PEM+ChT v základnom scenári podľa DR



Zdroj: farmako-ekonomický model [2]

Obrázok 13 Parametrizácie PFS a KM dáta pre rameno ChT v základnom scenári podľa DR



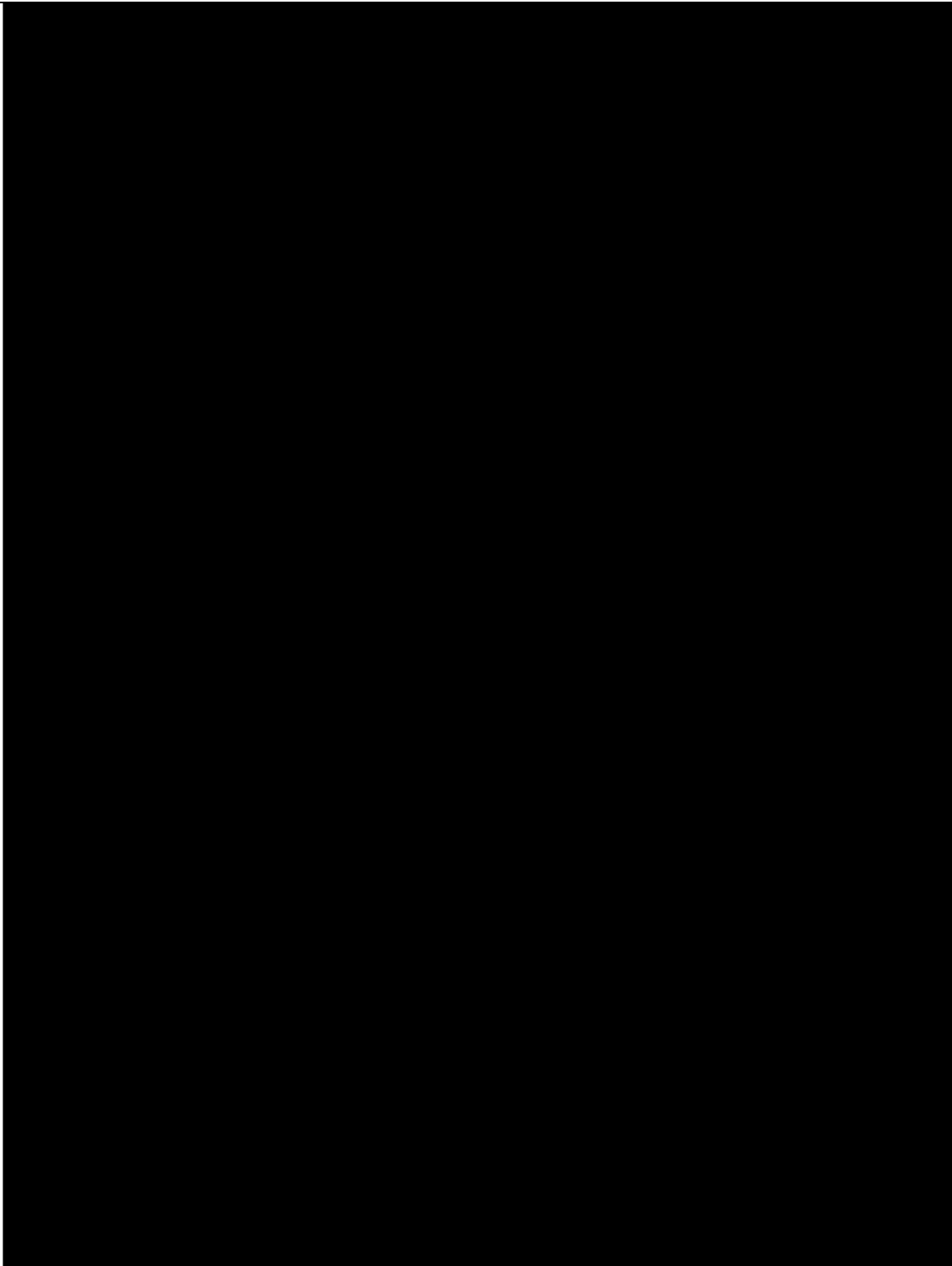
Zdroj: farmako-ekonomický model [2]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia pre modelovanie PFS **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Voľbu parametrizácie na základe kritérií pre celkovú populáciu **neakceptujeme**. Vzhľadom na skutočnosť že pre modelovanie sú využité dáta pre relevantnú subpopuláciu, NIHO považuje za vhodné vychádzať pri voľbe parametrických funkcií z informačných kritérií pre danú subpopuláciu. Napokon aj DR vo farmako-ekonomickom rozbere uvádza samotné výsledky kritérií pre danú subpopuláciu a teda aj voľba vhodnej funkcie by mala byť vykonaná na základe týchto kritérií.
- Piecewise prístup a hodnotu hraničného bodu 80 **akceptujeme s neistotou**.
 - V odpovedi na žiadosť o súčinnosť dodal DR výsledky Chowovho testu, ktoré podľa DR zdôvodňujú voľbu konkrétneho bodu 80. týždňov. Výsledky boli dodané vo forme grafov (Obrázok 14) s odôvodnením, že „podľa vrcholovej hodnoty (peaku) týchto grafov je viditeľné, že najvyššia hodnota v oboch ramenách je dosiahnutá v 80. týždni, a preto je tento bod v základnom scenári zvolený ako hraničný pre extrapoláciu kriviek PFS. Výsledkový graf kumulatívneho rizika (Obrázok 14 c)) taktiež ukazuje, že najvýraznejšia zmena v sklone rizika pre každé analyzované rameno nastáva v 80. týždni.“
 - NIHO považuje vysvetlenie DR ako aj dodané grafy od ktorých sa vysvetlenie odvíja za nedostatočné. Nastavenie však akceptujeme, keďže zmena hraničného bodu v modelovaní PFS (či už na hodnotu 0 alebo na hodnotu 52) by mala mať nízky dopad na výsledok (mení ICUR o menej ako 200 eur/QALY) a zároveň piecewise prístup pri modelovaní PFS akceptovali aj v anglickom NICE (s hraničným bodom 21 t). Treba podotknúť, že pri hodnotení v NICE pracovali so staršími výsledkami danej klinickej štúdie a teda sa nejedná o prenositeľnosť zahraničnej číselnej hodnoty hraničného bodu.
- Voľbu parametrizácií **neakceptujeme**.
 - Voľbu rôznych parametrizácií pre jednotlivé ramená **neakceptujeme**. NIHO preferuje výber rovnakých parametrických funkcií pre extrapoláciu oboch ramien, ak je to možné (súhrn klinickej plauzibility, vhodných výsledkov vizuálnej inšpekcie, ako aj výsledkov AIC a BIC je dostatočne vhodný). V tomto prípade to považujeme za vhodné.
 - Voľbu log-normálnej funkcie pre rameno PEM+ChT **akceptujeme**. Na základe výsledkov kritérií pre relevantnú subpopuláciu pacientov (Tabuľka 16) a priebehu funkcie (Obrázok 12) považujeme výber za vhodný.
 - Voľbu exponenciálnej funkcie pre rameno ChT **neakceptujeme**. Na základe vyššie uvedeného vysvetlenia preferujeme z dôvodu voľby rovnakej parametrizácie pre obe ramená voľbu log-normálnej funkcie. Rozdiel v hodnotách kritérií nie je veľký, viď Obrázok 13.
 - Táto zmena zvyšuje ICUR o 0,05-tisíc eur/QALY.

Obrázok 14: Výsledky Chowovho testu pre PFS



Zdroj: odpoveď DR na žiadosť o súčinnosť 2

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári aplikuje rovnaké riziká úmrtnosti po 5. roku života pre obe ramená. DR neuplatňuje dodatočné vyprchanie prínosu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Prístup **neakceptujeme**. DR aplikuje rovnaké riziká úmrtnosti po 5. roku pre obe ramená, prostredníctvom aplikácie externých dát z databázy SEER. NIHO namiesto aplikácie externých dát volí parametrický prístup (viď kapitola 5.2.4). Avšak, dáta z pomerne dlhého 64,6 mesačného sledovania v sebe už zahŕňajú vyprchanie prínosu, takže nevidíme potrebu dodatočnej úpravy. V anglickom NICE majú k dispozícii dáta iba z 18 mesačného sledovania uplatnili postupné vyprchanie prínosu od tretieho do piateho roku [42].

5.2.5. Údaje o kvalite života

DR v základnom scenári používa údaje o kvalite života zo štúdie KEYNOTE-189. Údaje boli zozbierané pomocou nástroja EQ-5D-3L, vyhodnotené pomocou UK algoritmu a vyjadrujú pokles kvality života vzhľadom na čas do smrti, ktorý bol rozdelený do štyroch kategórií. DR aplikuje rovnaké hodnoty utilít pre obe ramená. Model nezohľadňuje pokles kvality života s vekom. Nežiaduce udalosti sa nepremietajú do zníženia QALY. Hodnoty utilít uvádza Tabuľka 17.

V modeli je možné nastaviť alternatívne scenáre pre nasledovné štyri parametre a ich ľubovoľné kombinácie:

1. Zdroj utilít

- EQ-5D-3L
 - 2. algoritmus priradenia hodnôt utilít
 - vyhodnotené podľa UK algoritmu
 - vyhodnotené pomocou US algoritmu
 - vyhodnotené pomocou zmiešaného algoritmu (UK algoritmus pre UK populáciu, US algoritmus pre US populáciu a EU algoritmus pre ostatné populácie)
- EORTC-QLQC30

3. Prístup k utilítam:

- utility podľa času do smrti
- utility podľa stavu progresie
- utility podľa stavu progresie so započítaním disutilít z dôvodu AE

4. Utility podľa ramien

- zvlášť pre príslušné rameno
- poolované hodnoty utilít

Tabuľka 17 Hodnoty utilít podľa času do smrti zo štúdie KEYNOTE-189

Čas do smrti	Utilita (95% CI)
≥ 360*	0,795 (0,787; 0,803)
[180, 360)	0,714 (0,693; 0,735)
[30, 180)	0,612 (0,585; 0,639)
< 30	0,376 (0,236; 0,517)

* táto kategória obsahuje údaje pacientov, ktorých údaje o smrti alebo cenzoring boli zaznamenané po ≥ 360 dňoch od vyplnenia dotazníka EQ-5D. Ostatné kategórie obsahujú iba údaje o pacientoch, ktorí zomreli.

Zdroj: [2]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Daný súhrn nastavení pre modelovanie utilít **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Zdroj utilít **akceptujeme**. Dotazník EQ-5D-3L je štandardným nástrojom pre zber údajov o kvalite života. Jeho použitie preto akceptujeme. Zároveň pri použití EQ-5D-3L **akceptujeme** algoritmus priradenia hodnôt utilítam. Nakoľko neexistuje slovenský algoritmus na prepočet dotazníkového skóre do hodnôt utilít, v NIHO je praxou vychádzať z UK algoritmu.
- Prístup k utilítam s nastavením podľa času do smrti **akceptujeme**.

- NICE diskutoval dva prístupy k utilítám. Prvým prístupom boli utility podľa progresie s dekrementom aplikovaným v poslednom roku života. Druhým prístupom bol prístup na základe času do smrti, s dekrementom podľa progresie [58, str. 186]. Komisia nakoniec preferovala prvý prístup [42 str.13]. V pôvodnom hodnotení (TA557) [59] NICE spochybňoval prístup času do smrti, nakoľko dotazník nevyplnil dostatočný počet pacientov. Na túto skutočnosť upozorňuje aj CADTH a je viac diskutovaná v kapitole 4.4.1.
- Neistota nepresných hodnôt utilít času do smrti spôsobená pomerne nízkym počtom pacientov, ktorí vyplnili dotazník v 21. týždni (viac v kap. 4.2.4), je však pravdepodobne prenositeľná aj do iného prístupu k utilítám a teda sa môže prejavíť aj na nepresnosti hodnôt utilít podľa stavu progresie. V iných NIHO hodnoteniach v indikácii pokročilého NSCLC bol buď akceptovaný prístup utilít podľa času do smrti [11, 60], alebo bol síce akceptovaný iný prístup, ale hodnoty utilít pre daných pacientov boli podobné [72] ako pri tomto prístupe. Na základe uvedených informácií tento prístup akceptujeme, ale je spojený s neistotou vyplývajúcou z nízkeho počtu pacientov.
- Nezpracovanie zhoršujúcej sa kvality života so zvyšujúcim sa vekom **neakceptujeme**. Zohľadnenie vplyvu nárastu veku v utilitách považujeme za nastavenie, ktoré bližšie zodpovedá klinickej praxi a preto sme tento aspekt do modelu zapracovali podľa publikácie Ara and Brazier [61]. Daná aplikácia do oboch ramien navyše ICUR o 1,5-tisíc eur/QALY.
- Priame nepremietnutie AE do QALY **akceptujeme** nakoľko predpokladáme, že vplyv AE je už zahrnutý v hodnotách utilít zo štúdie.

5.2.6. Náklady

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

K modelovaniu času na liečbe boli použité dáta zo štúdie KEYNOTE-189 s mediánom dĺžky sledovania 64,6 mesiacov pre podskupinu pacientov TPS PD-L1 <50%. Pacienti užívali PEM maximálne 2 roky okrem výnimiek opísaných v kap. 4.2.1. Pacienti v oboch ramenách štúdie mohli kedykoľvek ukončiť liečbu z dôvodu nežiaducich udalostí, progresie ochorenia, interkurentného ochorenia, nedodržania protokolu alebo podľa želania hodnotiteľa alebo pacienta (viac v kap. 4.2.1). DR zvolil modelovanie zotrvania na liečbe prostredníctvom celkových parametrizácií: pomocou Gompertzovej funkcie pre rameno PEM+ChT a generalizovanej gamma funkcie pre rameno ChT. DR uvádza, že táto voľba bola vykonaná na základe hodnôt AIC a BIC z analýzy celkovej populácie, pričom sa zohľadnila aj vizuálna inšpekcia a klinická plauzibilita výsledkov extrapolácií. Dĺžka liečby PEM je zároveň limitovaná na maximálne 2 roky od začiatku liečby, v súlade s klinickou štúdiou a navrhovaným indikačným obmedzením. Po tomto čase pacienti v ramene PEM+ChT užívajú už iba udržiavaciu liečbu pemetrexedom, k čomu sa bližšie vyjadrujeme v ďalšej časti.

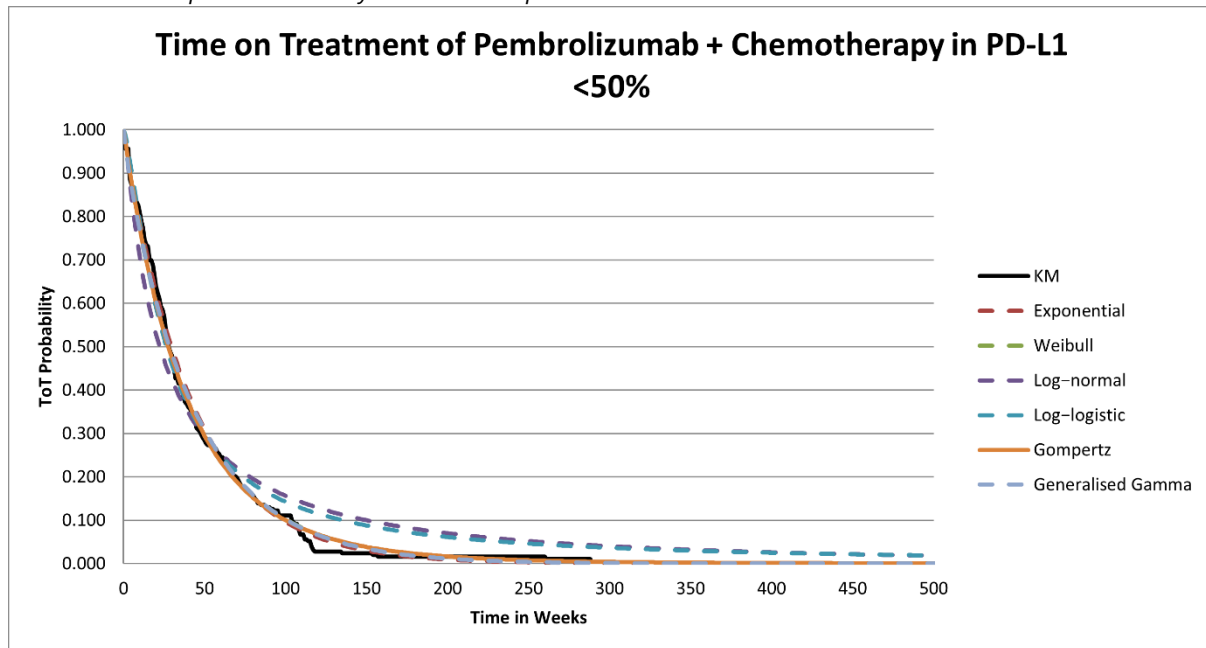
Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Daný postup **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Voľbu parametrizácie krivky ToT na základe kritérií pre celkovú populáciu **neakceptujeme**. Vzhľadom na skutočnosť že pre modelovanie sú využité dáta pre relevantnú subpopuláciu, NIHO považuje za vhodné vychádzať pri voľbe parametrických funkcií z informačných kritérií pre danú subpopuláciu. Napokon aj DR vo farmako-ekonomickom rozbere uvádza samotné výsledky kritérií pre danú subpopuláciu a teda aj voľba vhodnej funkcie by mala byť vykonaná na základe týchto kritérií.
- Voľbu rôznych parametrizácií krivky pre jednotlivé ramená **neakceptujeme**. NIHO preferuje výber rovnakých parametrických funkcií pre extrapoláciu oboch ramien, ak je to možné (súhrn klinickej plauzibility, vhodných výsledkov vizuálnej inšpekcie, ako aj výsledkov AIC a BIC je dostatočne vhodný). V tomto prípade to považujeme za vhodné.
- Voľbu Gompertzovej funkcie pre rameno PEM+ChT **akceptujeme**. Na základe výsledkov kritérií (Tabuľka 18) a priebehu funkcie (Obrázok 15) považujeme výber za vhodný.
- Voľbu generalizovanej gamma funkcie pre rameno ChT **neakceptujeme**. Na základe vyššie uvedeného vysvetlenia preferujeme z dôvodu voľby rovnakej parametrizácie pre obe ramená voľbu Gompertzovej funkcie, nakoľko táto voľba izolovane predstavuje druhý najlepší výber (Obrázok 16 a Tabuľka 18), avšak rozdiel voči generalizovanej gamme je minimálny. Táto zmena znižuje ICUR o 0,05-tisíc eur/QALY.
- Modelovanie nákladov na lieky a ich administráciu na základe ToT **akceptujeme s neistotou**.
 - Modelovanie nákladov na liečbu na základe ToT považujeme za vhodné, nakoľko ide o štandardný postup.

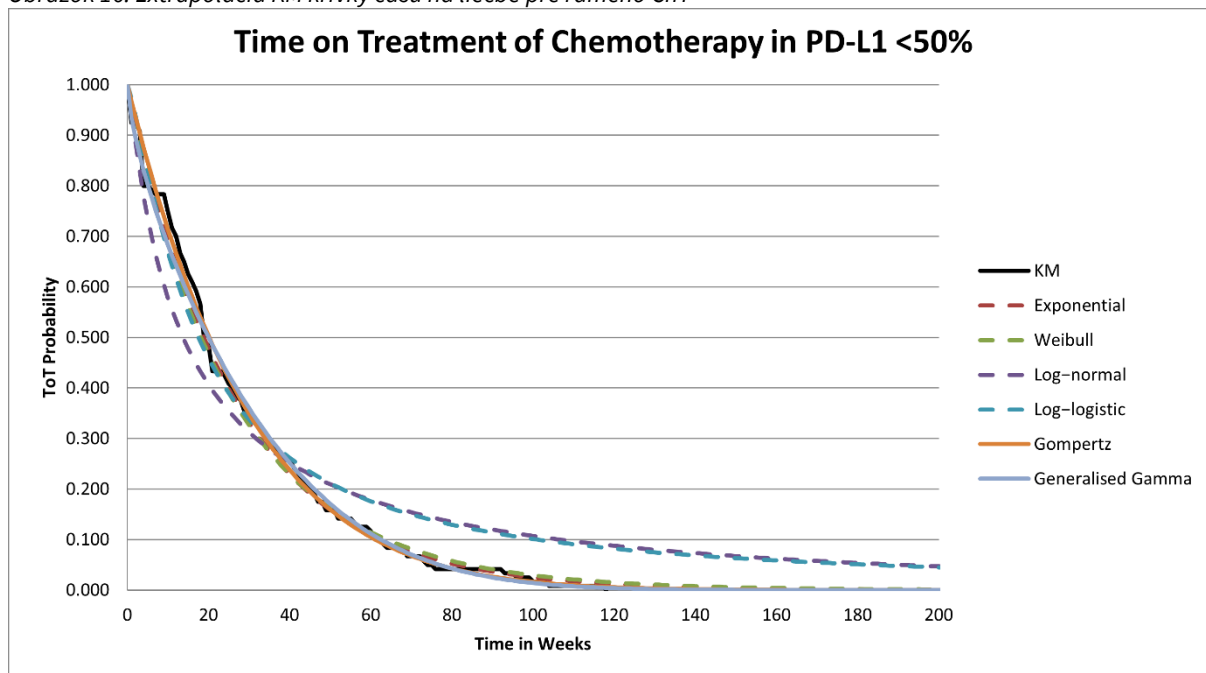
- Alternatívnou možnosťou by bolo modelovanie nákladov podľa krivky PFS, avšak to by nezodpovedalo dizajnu štúdie, a teda ani celkovému prežívaniu podľa štúdie. V štúdií bolo totiž možné zotrvať na liečbe aj po progresii a to v prípade udelených výnimiek, alebo v prípade SD pred druhou verifikáciou progresie. Zároveň bolo možné ukončiť alebo prerušiť liečbu aj pred progresiou. Vzhľadom na SPC nepredpokladáme, že pacienti v klinickej praxi budú užívať PEM+ChT po progresii ochorenia.
- Z porovnania priebehov KM dát a modelovaných kriviek PFS a ToT v NIHO nastavení pre obe ramená vyplýva, že ToT sa nachádza pod PFS (viď Obrázok 17), čo nasvedčuje tomu, že väčšina pacientov ukončila liečbu pred progresiou.

Obrázok 15: Extrapolácia KM krivky času na liečbe pre rameno PEM+ChT



Zdroj: [2]

Obrázok 16: Extrapolácia KM krivky času na liečbe pre rameno ChT



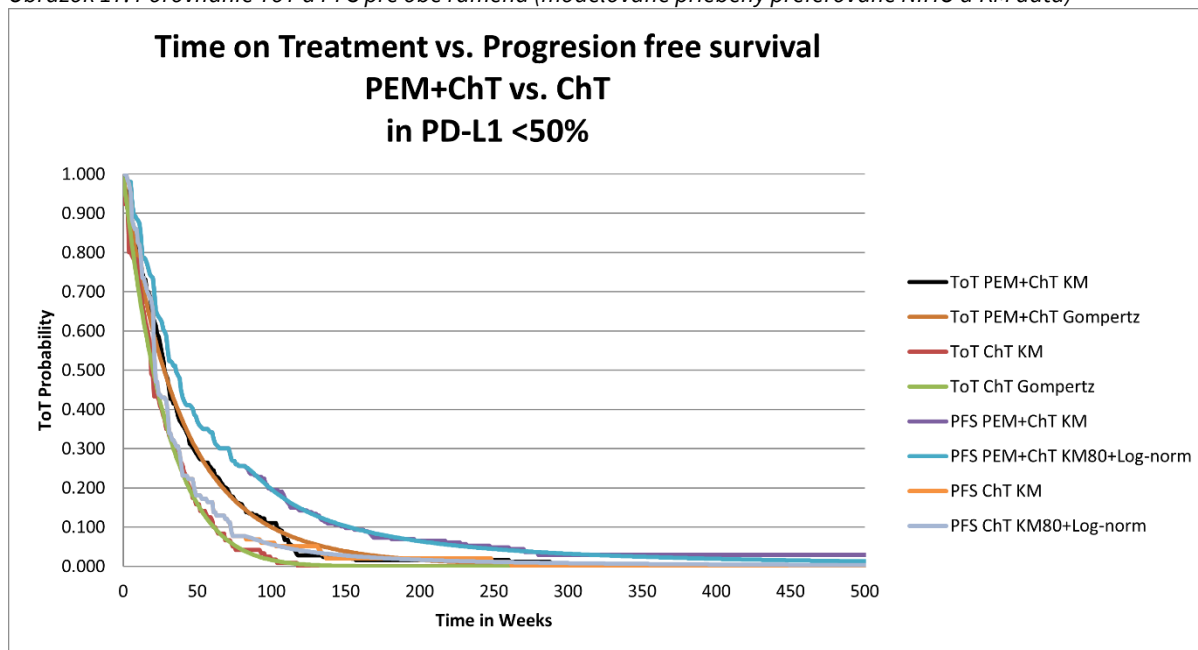
Zdroj: [2]

Tabuľka 18: Výsledky AIC a BIC pre podskupinu pacientov s PD-L1 TPS < 50 % pre ukazovateľ ToT

Parametrická funkcia	Pembrolizumab + chemoterapia		Chemoterapia	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponenciálna	2 378,4	2 382,0	1 034,4	1 037,2
Weibullova	2 385,7	2 378,6	1 041,6	1 036,0
Lognormálna	2 460,0	2 452,9	1 091,4	1 085,8
Log-logistická	2 418,6	2 411,5	1 073,8	1 068,2
Gompertzova	2 384,6	2 377,5	1 040,7	1 035,1
Gen Gamma	2 390,8	2 380,2	1 038,6	1 030,2

Zdroj: [2]

Obrázok 17: Porovnanie ToT a PFS pre obe ramená (modelované priebehy preferované NIHO a KM dáta)



Zdroj: [2]

Jednotkové náklady na lieky

DR použil náklady na balenia jednotlivých liekov pre chemoterapiu v intervencii aj komparátore podľa 09/2023 kategorizačného zoznamu [62] a pri liečive cisplatina vychádzal zo zoznamu liekov hrađených nad rámec kategorizácie ZP Union [63]. Náklady a predpoklady ich výpočtu uvádza Tabuľka 19. Pri PEM používa DR navrhovanú dôvernú úhradu a počíta DR s dávkovacou schémou 200mg každé 3 týždne. Ďalej bol použitý náklad na podanie liečiv formou infúzie vo výške 7,18 eur vychádzajúci z databázy jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva [64].

Náklady na lieky ako aj náklady na ich podanie sú modelované na základe kriviek ToT. DR modeluje chemoterapiu v oboch ramenách so zastúpením cisplatiny + pemetrexedu pre 70 % pacientov a karboplatiny + pemetrexedu u 30 % pacientov vychádzajúci z prieskumu [44]. V prípade platinových dubletov obsahujúcich pemetrexed sa po štvrtom cykle u časti pacientov predpokladá následná udržiavacia liečba pemetrexedom v monoterapii.

DR pri nákladoch aplikuje relatívnu intenzitu dávky (z angl. RDI – relative dose intensity) zo štúdie, ktorá je pre liečebné cykly 1-4 vo výške 99,6 % pre rameno PEM+ChT a 99,9 % pre ChT. Od 5. cyklu je aplikovaná rôzna RDI pre udržiavaciu liečbu pemetrexedom a pre PEM. Na pemetrexed sa aplikuje RDI 78,6 % v ramene a PEM+ChT a 88,1 % v ramene ChT a na PEM sa aplikuje RDI 93,6 %.

Tabuľka 19: Náklady na liečebný cyklus (3 týždne) liečiv zahrnutých v modeli

Liečivá	Dávka	Frekvencia podania	Sila	ÚZP	cyklus 3 týždne
pemetrexed ^a	500 mg/m ²	Q3W	100 mg	80,38 €	803,80 €
cisplatina ^b	75 mg/m ²	Q3W	50 mg	15,00 €* 3,75 €	45,00 €
karboplatina ^c	550 mg	Q3W	50 mg	3,75 €	41,24 €
			450 mg	33,74 €	

Q3W = každé tri týždne

^a Pri ploche tela 1,82 m² je potrebné podať v jednej dávke 910 mg pemetrexedu, t.j. 10 liekoviek s obsahom 100 mg pemetrexedu (ÚZP 80,38 €/liekovka). Počas troch týždňov sa podáva jedna dávka.

^b Pri ploche tela 1,82 m² je potrebné podať v jednej dávke 136,5 mg cisplatiny, t.j. tri liekovky s obsahom 50 mg cisplatiny. Počas troch týždňov sa podáva jedna dávka.

^c Pacientovi je potrebné podať v jednej dávke 550 mg karboplatiny, t.j. dve liekovky s obsahom 50 mg karboplatiny a jednu liekovku s obsahom 450 mg karboplatiny. Počas troch týždňov sa podáva jedna dávka.

* liek hrađený nad rámec kategorizácie (29)

Zdroj: [2]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **akceptujeme**, pri niektorých nastaveniach však vnímame neistotu. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Jednotkové náklady na lieky a ich dávkovanie **akceptujeme**. Pri porovnaní s kategorizačným zoznamom pre 02/24 [65] neboli zistené žiadne rozdiely. Použitá frekvencia dávkovania sa zdá byť v súlade s klinickou praxou [35,37,39].
- Náklad na podanie liečiva **akceptujeme**. Použitý náklad predstavuje náklad na podanie intravenózneho infúzie v trvaní viac ako 30 minút vrátane výmeny infúzných fliaš.
- Nastavenie pomerného zastúpenia cisplatiny a karboplatiny v rámci ChT **akceptujeme**. V štúdiu bolo pomerovo opačné zastúpenie platiny, avšak zmena daných pomerov by mala minimálny dopad.
- Nastavenie zastúpenia udržiavacej liečby pemetrexedom **akceptujeme**.
- Použitie RDI **akceptujeme s neistotou**. RDI ktoré sa aplikuje na náklady na PEM od 5. liečebného cyklu sa nám javí ako nízke v porovnaní s RDI v prvých 4 liečebných cykloch.

Náklady na následnú liečbu

Podľa protokolu štúdie KEYNOTE-189 mohli pacienti po ukončení prvej línie liečby pokračovať v následnej línii/následných líniiach liečby. Ukončením sa rozumelo ukončenie podávania všetkých komponentov liečby v danom ramene. Ukončenie mohlo nastať z dôvodu progresie, toxicity, kompletnej odpovede, užívaníu protinádorovej terapie mimo štúdie, rozhodnutia lekára alebo stiahnutiu súhlasu pacienta (viac v kap.4.2.1). V štúdiu bolo podávaných viacero línii následnej liečby, niekoľko pacientov dostávalo až 8 línii liečby [54, 66].

Do modelu vstupujú iba náklady na druhú a tretiu líniu liečby, ktoré sa modelujú pripočítaním celého priemerného nákladu na následnú liečbu v momente ukončenia prvej línie liečby podľa krivky ToT. Podiel pacientov pokračujúcich na následnú liečbu DR odhaduje na základe prieskumu Pharm-In [44]. Percentuálne zastúpenie pacientov, ktorí dostávajú druhú líniu je 63,33 % a zastúpenie tretej línie je 30,74 % pre obe modelované ramená. Proporčné zastúpenie jednotlivých liečebných režimov v druhej a tretej línii liečby pacientov s neskvamóznym NSCLC v klinickom štádiu IV podľa prieskumu [44] sumarizujú Tabuľka 20 a Tabuľka 21. Vo výsledkoch prieskumu boli uvedené aj liečivá, ktoré nie sú v danej indikácii kategorizované. DR preto následnú liečbu o tieto liečivá očistil (okrem karboplatiny) a do modelu vstupujú prevážené distribúcie následnej liečby, ktoré uvádza spolu s nákladmi Tabuľka 22.

DR použil náklady na balenia jednotlivých liekov podľa 09/2023 kategorizačného zoznamu [62]. Ďalej bol použitý náklad na podanie liečiv formou infúzie vo výške 7,18 eur, vychádzajúci z databázy jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva [64].

Tabuľka 20: Zastúpenie pacientov v druhej línii liečby neskvamózneho NSCLC

Liečebný režim	Zastúpenie
Pacienti vhodní na 2L liečby	63,33 %
karboplatina* + pemetrexed	13,43 %
docetaxel	75,00 %
pemetrexed	4,63 %
pembrolizumab**	4,63 %
osimetirínib*	2,31 %
Spolu	100,00 %

* karboplatina v zmysle SPC lieku nie je indikovaná na NSCLC, ale na malobunkový karcinóm pľúc; osimetirínib v zmysle IO je indikovaný na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC s pozitívnou mutáciou EGFR T790M s progresiou na predchádzajúcej liečbe EGFR tyrozínkinázovými inhibítormi

** liek nemá IO na druhú líniu liečby NSCLC, ale podáva sa na výnimky

Zdroj [44]: Prevzaté z: [2]

Tabuľka 21: Zastúpenie pacientov v tretej línii liečby neskvamózneho NSCLC

Režim	Zastúpenie pacientov
Pacienti vhodní na 3L liečby	30,74 %
karboplatina* + gemcitabín	4,63 %
pemetrexed**	2,31 %
docetaxel	10,42 %
paklitaxel**	0,74 %
gemcitabín	20,74 %
vinorelbín	25,37 %
erlotinib	25,37 %
pembrolizumab**	1,16 %
bevacizumab**	9,26 %
Spolu	100,00 %

*karboplatina v zmysle SPC lieku nie je indikovaná na NSCLC, ale na malobunkový karcinóm pľúc.

** liek nie je indikovaný na tretiu líniu liečby NSCLC

Zdroj [44]: Prevzaté z: [2]

Tabuľka 22: Prevážené zloženie 2L a 3L liečby u pacientov s neskvamóznym NSCLC spolu s nákladmi na liečbu

Línia liečby a liečebný režim	Zastúpenie	Náklad na lieky (3 týždne)	Náklad na podanie (3 týždne)	Spolu náklad (3 týždne)
% liečených v druhej línii	63,33 %			
distribúcia liečby 2L				
karboplatina + pemetrexed ^a	14,43 %	845,04 €	14,36 €	859,40 €
docetaxel ^b	80,59 %	78,05 €	7,18 €	85,23 €
pemetrexed ^c	4,98 %	803,80 €	7,18 €	810,98 €
Spolu*	100,00 %	224,85 €	8,22 €	233,06 €
% liečených v tretej línii	30,74 %			
distribúcia liečby 3L				
karboplatina + gemcitabín ^d	5,35 %	151,40 €	21,54 €	172,94 €
docetaxel ^b	12,04 %	78,05 €	7,18 €	85,23 €
gemcitabín ^e	23,97 %	110,16 €	14,36 €	124,52 €
vinorelbín ^f	29,32 %	138,96 €	21,54 €	160,50 €
erlotinib ^g	29,32 %	339,58 €	-	339,58 €
Spolu*	100,00 %	184,21 €	11,77 €	195,98 €

^a Pri ploche tela 1,82 m² je potrebné podať v jednej dávke 910 mg pemetrexedu, t.j. 10 liekoviek s obsahom 100 mg pemetrexedu (ÚZP 80,38 €/liekovka). Počas 3 týždňov sa podáva jedna dávka. Karboplatina sa podáva pacientovi v jednej dávke 550 mg, t.j. dve liekovky s obsahom 50 mg karboplatiny a jedna liekovka s obsahom 450 mg karboplatiny. Počas troch týždňov sa podáva jedna dávka.

^b Pri ploche tela 1,82 m² je potrebné podať v jednej dávke 136,5 mg docetaxelu, t.j. 3 liekovky s obsahom 20 mg (ÚZP 11,16 €) a jednu liekovku s obsahom 80 mg (ÚZP 44,57 €). Počas 3 týždňov sa podáva jedna dávka.

^c Pri ploche tela 1,82 m² je potrebné podať v jednej dávke 910 mg pemetrexedu, t.j. 10 liekoviek s obsahom 100 mg pemetrexedu (ÚZP 80,38 €/liekovka). Počas 3 týždňov sa podáva jedna dávka.

^d Pri ploche tela 1,82 m² je potrebné podať v jednej dávke 2 275 mg gemcitabínu, t.j. dve liekovky s obsahom 1000 mg (ÚZP 22,94 €/liekovka) a dve liekovky s obsahom 200 mg gemcitabínu (ÚZP 4,60 €/liekovka). Počas 3 týždňov sa podávajú dve dávky. Karboplatina sa podáva pacientovi v jednej dávke 550 mg, t.j. dve liekovky s obsahom 50 mg karboplatiny a jedna liekovka s obsahom 450 mg karboplatiny. Počas troch týždňov sa podáva jedna dávka.

^e Pri ploche tela 1,82 m² je potrebné podať v jednej dávke 2 275 mg gemcitabínu, t.j. dve liekovky s obsahom 1000 mg (ÚZP 22,94 €/liekovka) a dve liekovky s obsahom 200 mg gemcitabínu (ÚZP 4,60 €/liekovka). Počas 3 týždňov sa podávajú dve dávky.

^f Pri ploche tela 1,82 m² je potrebné podať v jednej dávke 45,5 mg vinorelbínu, t.j. jedna liekovka s obsahom 50 mg (ÚZP 46,32 €). Počas 3 týždňov sa podávajú tri dávky.

Zdroj: [2]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie následnej liečby **neakceptujeme**, navyše pri viacerých nastaveniach sme identifikovali neistotu. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Jednotkové náklady na lieky v následnej liečbe, ich dávkovanie a náklady na podanie **akceptujeme**. Pri porovnaní s kategorizačným zoznamom pre 02/24 [65] neboli zistené žiadne rozdiely. Použitá frekvencia dávkovania sa zdá byť v súlade s klinickou praxou.
- Modelovanie dĺžky trvania následnej liečby **neakceptujeme**. V modeli bola technická chyba, kvôli ktorej sa nezohľadňovala rôzna dĺžka trvania následnej liečby pre obe ramená. Danú chybu sme opravili. Zmena zvyšuje ICUR o 0,06-tisíc eur/QALY.
- Zastúpenie jednotlivých liečebných režimov v druhej a tretej línii liečby **neakceptujeme**.
 - Ako už bolo diskutované v kap. 4.4.1 a 5.2.4, na Slovensku už v súčasnosti predstavuje liečivo atezolizumab ďalšiu možnosť následnej liečby pre pacientov v hodnotenej indikácii po liečbe chemoterapiou. Vzhľadom na túto skutočnosť sme neakceptovali adjustáciu krivky OS pre rameno ChT o crossover a nastavili sme krivku bez adjustácie. V následnosti na tento krok je potrebné pridať náklady na atezolizumab. Zároveň aj v 2L aj 3L po PEM+ChT pacienti tiež užívali PEM alebo inú anti-PD-L1 terapiu. Model však neumožňuje očistenie krivky OS, preto je podľa nás nevyhnutné podobným princípom ako pri ChT zohľadniť tento prínos v nákladoch, aby nedochádzalo k neadekvátnemu zvýhodneniu intervenciu vo výslednom ICUR.
 - Nakoľko ešte neexistujú údaje o zastúpení atezolizumabu v následnej liečbe po chemoterapii na Slovensku, zapracovali sme do modelu zastúpenie atezolizumabu v následnej liečbe podľa podielu pacientov v štúdií. Podiel vychádza z pacientov, ktorí v následnej liečbe v 2L a v 3L (resp. aj v rámci cross-overu) po ChT užívali PEM, resp. iné anti-PD-L1 liečivá. Pôvodné podiely liečiv v následnej liečbe podľa DR sme po pridaní atezolizumabu prevážili tak, aby spolu tvorili 100%. Rovnakým postupom sme zapracovali atezolizumab aj do následnej liečby po PEM+ChT. Takto nami prevážené zastúpenie uvádza Obrázok 18. Pri zapracovaní sme použili neverejnú úhradu atezolizumabu podľa aktuálne platnej zmluvy o podmienkach úhrady lieku.
 - Pre účely modelovania považujeme uvedené nastavenie za najhodnovernejší scenár. Keby sme v modeli náklady na atezolizumab nezpracovali, model by zahŕňal prínosy, ale nezahŕňal náklady. Prídanie nákladov na atezolizumab do následnej liečby spolu so započítaním rôznej dĺžky následnej liečby podľa ramena a podľa typu liečby znižuje ICUR o ■■■-tisíc eur/QALY.
 - Toto nastavenie však so sebou prináša neistotu kvôli viacerým aspektom. Podľa dodatočného vyjadrenia odborníčky nebude zodpovedať klinickej praxi na Slovensku, vzhľadom na dôvody, ktoré uvádzame v časti 4.4.1, a to predovšetkým nemožnosť úhrady viacerých línii imunoterapie u jedného pacienta. Zároveň zapracovanie tohto nastavenia je problematické, keďže je potrebné nastaviť priemernú dĺžku trvania liečby atezolizumabom v 2L a 3L, ktorá je v modeli pri voľbe imunoterapie v následnej liečbe (čo nie je prípad ZS DR na Slovensku) zvolená zhodne pre obe ramená na ■■■ a ■■■ dní. V modeli je uvedené, že toto trvanie vychádza z *US Flatiron databázy*, pričom v doplnujúcom dokumente k žiadosti je vysvetlené, že DR preferuje túto možnosť voči trvaniu z KEYNOTE-189 (KN-189) vzhľadom na kratšie sledovanie v KN-189. Predpoklad je problematický kvôli tomu, že počíta s rovnakou dĺžkou trvania pre obe ramená, aj keď pacienti v ramene ChT majú kratšie prežívanie a zároveň dáta medzi *US Flatiron* a *KN-189* ukazujú rozporuplné informácie. Hoci nastavenie akceptujeme, je z vyššie uvedených dôvodov spojené s neistotou.
- Podiel pacientov prechádzajúcich na následné línie liečby **neakceptujeme**. Vzhľadom na zmenu, ktorú opisujeme v predchádzajúcom bode sme podľa štúdie upravili aj podiel pacientov pokračujúcich na následnú liečbu. Následnú liečbu v 2L/3L absolvovalo v štúdií 53,3 %/28,4 % pacientov v ramene s PEM a 64,4 %/25,7 % pacientov v kontrolnom ramene, pričom v modeli boli použité jednotné hodnoty 63,3 %/30,74 %. Vzhľadom na zapracovanie zastúpenia atezolizumabu podľa štúdie by pôvodné hodnoty spôsobovali nadhodnotenie nákladov najmä v 2L po PEM+ChT a 3L po ChT, preto sme ich upravili.
- **Akceptujeme** modelovanie iba druhej a tretej línie liečby, nakoľko modelovanie ďalších línii nie je štandardom a zároveň v ďalších líniiach by bola v modeli nažive už iba malá časť pacientov.
- Modelovanie nákladov na následnú liečbu v momente ukončenia prvej línie liečby **neakceptujeme**. Preferujeme modelovať náklad na následnú liečbu v momente progresie pacienta, nakoľko to viac zodpovedá ako klinickej realite, tak aj situácii zo štúdie, kedy pacienti s odpoveďou na liečbu mohli zastaviť prvú líniu liečby a pokračovať v druhej línii až po progresii. Cross-over v ramene ChT bol v štúdií taktiež podmienený potvrdenou rádiologickou progresiou. Uvedená zmena znižuje ICUR o 0,01-tisíc eur/QALY.

- Modelovanie nákladov na obe následné línie v jednom časovom bode **akceptujeme**, avšak prináša neistotu. Model neumožňuje modelovanie druhej a tretej línie v čase ale modeluje celý náklad liečby v jednom bode, čím nedochádza k vhodnej diskontácii nákladov. Po pridaní atezolizumabu už náklady na následnú liečbu dosahujú vyššie hodnoty a tak by malo hodnovernejšie modelovanie v čase väčší vplyv na výsledok nákladovej-efektívnosti ako pri následnej liečbe v ZS DR.

Obrázok 18: Prevážené zastúpenie následnej liečby podľa NIHO

2 línia liečby % liečených pacientov		PEM+ChT: 53.3%/ChT: 64.4%	3 línia liečby % liečených pacientov		PEM+ChT: 28.4%/ChT: 25.7%
Liečba v 2L PEM+ChT v 1L			Liečba v 3L predliečení PEM+ChT v 1L		
karboplatina + pemetrexed	10.88%		karboplatina + gemcitabín	4.13%	
pemetrexed	3.75%		docetaxel	9.28%	
docetaxel	60.77%		gemcitabín	18.48%	
atezolizumab	24.60%		vinorelbín	22.61%	
Spolu	100.00%		erlotinib +/- bevacizumab	22.61%	
			atezolizumab	22.90%	
			Spolu	100.00%	
Liečba v 2L ChT v 1L			Liečba v 3L predliečení ChT v 1L		
karboplatina + pemetrexed	1.98%		karboplatina + gemcitabín	4.41%	
pembrolizumab (liek nemá IO na 2L, ale podáva sa na výnimky)	0.00%		docetaxel	9.93%	
pemetrexed	0.68%		gemcitabín	19.77%	
docetaxel	11.04%		vinorelbín	24.19%	
osimertinib (liek nie je v ZKL)	0.00%		erlotinib +/- bevacizumab	24.19%	
atezolizumab	86.30%		atezolizumab	17.50%	
Spolu	100.00%		Spolu	100.00%	

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR [2]

Ostatné náklady

NÁKLADY NA MANAŽMENT PACIENTOV

Náklady na manažment pacientov v stave bez progresie a v stave po progresii sú v modeli odhadnuté na základe prieskumu spoločnosti Pharm-In [44]. V prieskume je pre stav **pred progresiou** uvedené rozlíšenie jednotlivých nákladov podľa typov zdravotnej starostlivosti **pre obe ramená zvlášť**. Vo farmako-ekonomickom rozbere (viď Tabuľka 23) sú však uvedené iba priemerné náklady pre jednotlivé typy zdravotnej starostlivosti **pre obe ramená spolu**. Model ďalej počíta s priemerom týchto nákladov pre obe ramená (Tabuľka 23 – zvýraznené hodnoty). Pre stav **po progresii** už aj prieskum uvádza iba priemerné hodnoty pre **obe ramená spolu**.

Pri vysvetlení výpočtu nákladov na manažment vznikajú rozdiely medzi opisom vo FER a v prieskume, ako aj v rámci prieskumu. Rozdiel vzniká najmä pri hospitalizáciách.

DR vo FER uvádza, že náklady na hospitalizácie vychádzali z cien **hospitalizačných prípadov podľa DRG²¹ systému** publikovaných MZ SR pre r. 2022 [64], ako aj individuálnych zmluvne platných úhrad na jednotlivých oddeleniach, ktoré poskytlo na vyžiadanie NCZI.

V prieskume [44] sa však na strane 11 uvádza, že náklady na hospitalizácie vychádzali z cien **ukončených hospitalizácií**, ako aj individuálnych zmluvne platných úhrad na jednotlivých oddeleniach, ktoré poskytlo na vyžiadanie NCZI. Na strane 10 je však uvedené, že zdrojom nákladov na hospitalizácie boli **DRG výkony** z oficiálnej stránky Centra pre klasifikačný systém SR (ďalej len ako CKS) [67]:

- Celoslovenská referenčná základná sadzba pre rok 2023: 2 793 € (z aktualizovaného dokumentu s označením „Zakladne_sadzby_2023_noveRV“ .
- Katalóg prípadových paušalov pre rok 2023 z aktualizovaného dokumentu s označením „KPP_2023_v1_4_zmeny“ .

V prieskume [44] sa uvádza, že náklady na manažment pacientov zahŕňali potrebu hospitalizácie pacientov so zhubným nádorom pľúc predovšetkým na oddelení pneumológie a ftizeológie a na onkologickom oddelení, v prípade ambulantnej starostlivosti boli spojené s návštevou špecializovaných ambulancií (ŠAS, napr. klinická onkológia, pneumológia a ftizeológia, algeziologická ambulancia, ambulancia všeobecného lekára) spolu s vybranými diagnosticko-terapeutickými vyšetreniami vykazovanými ako spoločné laboratórne a vyšetrovacie zložky (SVLZ), ktoré špecialisti na týchto ambulanciách indikujú (napr. hematologické vyšetrenie, biochemické

²¹ klasifikačný systém na základe skupín súvisiacich diagnóz (z angl. diagnosis related group)

vyšetrenia, vyšetrenie onkomarkerov, histologické vyšetrenie, cytologické vyšetrenie, skiagrafia hrudníka, CT hrudníka + CT brucha, USG brucha a pod.).

V odpovedi na žiadosť o súčinnosť 2 dodal DR aktualizovanú verziu prieskumu [68], ktorá uvádza väčšie členenie nákladov na jednotlivé typy zdravotnej starostlivosti v manažmente pacientov a dopĺňa metodiku vzniku týchto nákladov.

Model neobsahuje náklady na PD-L1 testovanie.

Tabuľka 23: Náklady na manažment pacientov s NSCLC v stave pred progresiou a po progresii ochorenia

Druh zdravotnej starostlivosti	Pred progresiou		Po progresii	
	1. rok	Roky 2+	1. rok	Roky 2+
Hospitalizácia	1 713,97 €	1 891,70 €	1 509,72 €	5 461,98 €
Špecializovaná ambulantná starostlivosť	72,88 €	50,99 €	79,06 €	87,58 €
Spoločné laboratórne a liečebné zložky	1 222,57 €	1 208,88 €	1 262,14 €	1 088,85 €
Symptomatická liečba	53,99 €	53,99 €	70,39 €	73,60 €
Spolu/ pacient/ rok	3 063,41 €	3 205,56 €	2 921,31 €	6 712,00 €
Spolu/ pacient/ týždeň*	58,71 €	61,43 €	55,99 €	128,64 €

*Vypočítané ako ročný náklad / (365,25/7)

Zdroj [44]: Prevzaté z: [2]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Súhrn nastavení **akceptujeme**, avšak pri viacerých nastaveniach sme identifikovali neistotu. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

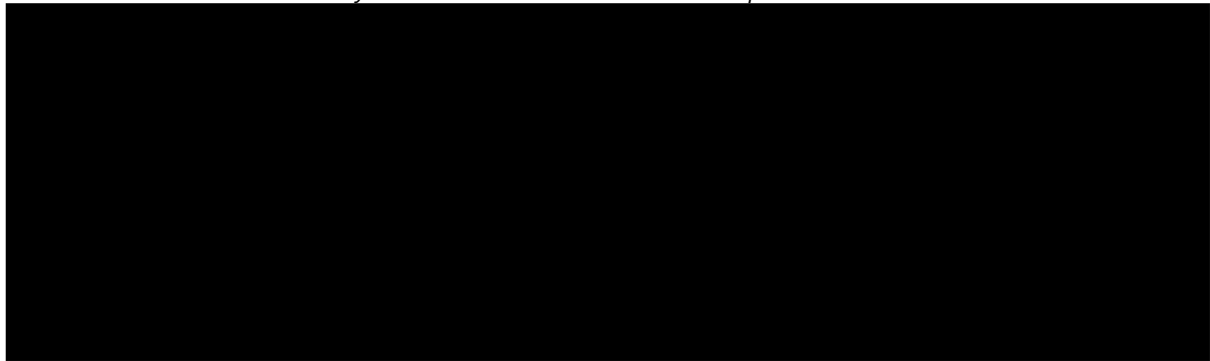
- Náklady na jednotlivé typy zdravotnej starostlivosti **akceptujeme**, avšak akceptácia je z viacerých dôvodov spojená s neistotou.
 - V porovnaní nákladov na manažment pacientov s inými NIHO preferovanými nastaveniami v hodnoteniach v podobnej indikácii [72] sú náklady použité v modeli nižšie. Nastavenie rovnakých nákladov na stavy pred/po progresii ako boli preferované NIHO v hodnotení liečiva atezolizumab v indikácii prvolíniovej liečby NSCLC (hodnotenie 26B/2022) by zvýšilo ICUR (pri zachovaní ostatných NIHO nastavení) o [redacted].
 - Vzhľadom na túto skutočnosť, a nakoľko vyššie uvedené vysvetlenia získania hodnôt nákladov vo FER a prieskume sme považovali za nedostatočné a rozporuplné, požiadali sme DR v žiadosti o súčinnosť 2 o dodatočné vysvetlenie metodiky získania jednotlivých nákladov ako aj dodania podľa metodiky získaných čiastkových nákladov pre jednotlivé kategórie. NIHO poukazuje na fakt, že pri DR predloženej metodike získania nákladov na hospitalizácie dochádza k miešaniu cien hospitalizačných prípadov (HP) podľa DRG systému, cien ukončených hospitalizácií a individuálnych úhrad ZP. Zároveň NIHO považuje použitie základnej sadzby pre rok 2023 podľa dokumentu „Zakladne_sadzby_2023_noveRV“ za nesprávne a preferuje použitie dokumentu „Zakladne_sadzby_2023“, nakoľko tieto základné sadzby patria ku relatívnym váham pre rok 2023 z dokumentu „KPP_2023_v1_4_zmeny“.
 - V aktualizovanej verzii prieskumu [68] je uvedené väčšie členenie nákladov na jednotlivé typy zdravotnej starostlivosti v zmysle nákladu, proporcie a frekvencie jednotlivých položiek pre jednotlivé kategórie zdravotnej starostlivosti. Prieskum uvádza, že odhadovaná frekvencia a proporcia pacientov pochádza z odhadu odborníkov zapojených do prieskumu. Všetky uvedené skutočnosti nevie NIHO overiť, nakoľko nie je jasné priradenie jednotlivých položiek jednotkovým nákladom [64].
 - Zároveň je v aktualizovanej metodike v prieskume uvedené, že pre hodnotený FE model neboli identifikované a naceňované žiadne výkony zahrnuté v DRG systéme SR, z tohto dôvodu nebola použitá žiadna základná celoslovenská sadzba. Dané vysvetlenie je jednak nejasné, nakoľko v DRG systéme sa nenaceňujú výkony, ale HP a zároveň je v rozpore s odporúčaním MZ SR v metodike ku databáze jednotkových nákladov, kde je uvedené, že „Ministerstvo odporúča, aby podania po 1.2.2022 používali vo farmako-ekonomických rozboroch pripravenú databázu nákladov. Jej používanie je žiaduce, avšak nie je záväzná [69].“ Metodika ocenenia hospitalizácií je teda stále nejasná.
 - Nakoľko nemáme k dispozícii iný spôsob získania údajov k daným nákladom, predložené hodnoty nákladov akceptujeme, avšak v zmysle diskusie vyššie sú spojené s neistotou.

- Použitie priemerných hodnôt celkových nákladov na manažment pacientov pre obe ramená **akceptujeme**, avšak akceptácia je spojená s neistotou. NIHO preferuje čo najvernejšie modelovanie nákladov tam, kde je to možné. Podľa dostupných údajov z prieskumu by bolo možné modelovať náklady pre obe ramená zvlášť pre stav pred progresiou ochorenia. Voľba modelovania priemernými hodnotami v tomto prípade predstavuje konzervatívnejší prístup a nakoľko už samotné hodnoty nákladov sú spojené s neistotou (diskutované vyššie), NIHO v tomto prípade použitie priemerných hodnôt akceptuje, ale podotýka, že takýto spôsob modelovania je spojený s neistotou.
- Nezapočítanie nákladov na PD-L1 testovanie **akceptujeme**. Nakoľko už existujú kategorizované indikácie pre liečbu NSCLC závislé na proporcii PD-L1, považujeme náklady na PD-L1 testovanie za štandardnú súčasť diagnostiky daného ochorenia.

NÁKLADY NA TERMINÁLNE ŠTÁDIUM OCHORENIA

Náklady na terminálne štádium ochorenia vo výške 995,28 eur podľa prieskumu [44] predstavujú priemerné náklady na manažment zdravotnej starostlivosti u pacienta so zhubným nádorom pľúc v posledný očakávaný mesiac pred smrťou. V odpovedi na žiadosť o súčinnosť v aktualizovanej verzii prieskumu [68] bolo dodané väčšie členenie nákladov ako aj mierna oprava celkovej sumy. Náklady do modelu vstupujú ako pripočítanie celkového nákladu na terminálne štádium v cykle, v ktorom pacient zomrel.

Tabuľka 24: Aktualizované náklady na manažment terminálneho štádia pacientov s NSCLC



*DR uvádza, že vzniknutá diskrepancia voči FER nemá negatívny vplyv na výsledok

Zdroj [70]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Súhrn nastavení **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Celkovú sumu nákladu **neakceptujeme**.
 - V žiadosti o súčinnosť 2 sme požadovali dodatočné vysvetlenie vzniknutých nákladov na terminálne štádium ochorenia. V odpovedi na žiadosť o súčinnosť 2 bola predložená aktualizovaná verzia prieskumu [68], ktorá síce uvádza obsah nákladov vo väčšom detaile, avšak v zmysle diskusie vyššie (náklady na hospitalizácie) to NIHO stále považuje za nejasné.
 - V zmysle aktualizácie celkovej sumy v prieskume meníme veľkosť celkového nákladu v modeli z 995,28 eur na ■■■ eur. Uvedená zmena má zanedbateľný dopad na ICUR.
- Izoláciu nákladu od ostatných nákladov na manažment ochorenia **akceptujeme**. V žiadosti o súčinnosť 2 sme požadovali aj zodpovedanie otázky, či sú jednotlivé nákladové položky na terminálne štádium ochorenia izolované od nákladov na manažment ochorenia v stave po progresii, aby neboli započítavané dvakrát. Odpoveď na žiadosť o súčinnosť 2 [68] obsahovala vyjadrenie, že tieto náklady sú vyčlenené z ostatných nákladov na manažment pacientov.

NÁKLADY NA NEŽIADUCE UDALOSTI

Náklady na nežiaduce udalosti boli podľa DR získané pomocou jednotkových nákladov publikovaných MZ SR a uvádza ich Tabuľka 25. V odpovedi na žiadosť o súčinnosť 2 v aktualizovanej verzii prieskumu [68] bolo vysvetlené, že namiesto databázy jednotkových nákladov boli pre AE stupňa 3 a 4 použité ceny za ukončené hospitalizácie a pre AE stupňa 1 a 2 boli použité ceny jednotlivých SVLZ a ŠAS výkonov zmluvne vykázaných, pričom uvedené náklady boli vyčlenené z nákladov na manažment pacientov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme samostatné započítavanie nákladov na nežiaduce udalosti, avšak akceptácia je spojená s neistotou. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Obdobne ako v prípade nákladov na terminálne štádium ochorenia sme požadovali v žiadosti o súčinnosť 2 vyjadrenie DR, či nie sú náklady na AE zarátané už aj v nákladoch na manažment ochorenia. V odpovedi na žiadosť o súčinnosť 2 v predloženom aktualizovanom prieskume [68] je vyjadrenie, že tieto náklady sú vyčlenené z nákladov na manažment ochorenia.
- Zároveň uvedené hodnoty nákladov na AE považujeme za nedostatočne vysvetlené. V žiadosti o súčinnosť 2 sme požadovali doplnenie informácií k získaniu týchto hodnôt. Odôvodnenie poskytnuté v odpovedi na žiadosť o súčinnosť 2 [68] považujeme za nejasné, nakoľko je spomenuté necenenie AE stupňa 1 a 2, pričom v modeli je uvedené, že do nákladov na AE vstupujú iba stupňa 3 a viac.
- Vylúčenie nákladov na AE pre obe ramená z modelu by znížilo ICUR o ■■■-tisíc eur/QALY.
- Na základe vyššie uvedenej diskusie síce akceptujeme započítanie dodatočných nákladov na nežiaduce udalosti, avšak ich započítanie je spojené s neistotou.

Tabuľka 25: Náklady na nežiaduce udalosti

Nežiaduca udalosť (závažnosť 3+)	Náklad/ udalosť
Anémia	2 056,38 €
Anorexia	1 188,94 €
Asténia	1 063,99 €
Hnačka	1 122,86 €
Dyspnea	960,99 €
Rozvrat elektrolytov	1 266,59 €
Závrat	948,98 €
Febrilná neutropénia	3 388,08 €
Hypertenzia	896,76 €
Hyponatremia	1 260,26 €
Infekcia	1 501,26 €
Nauzea	722,42 €
Neutropénia	1 160,49 €
Bolesť	1 396,54 €
Pneumónia	1 339,00 €
Pneumonitída	1 397,61 €
Pulmonárna toxicita	560,49 €
Trombocytopénia	2 490,17 €
Tromboembolická príhoda	1 965,32 €
Zvracanie	722,42 €

Zdroj [44]: Prevzaté z: [2]

Korekcia na polovicu cyklu

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

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie korekcie na polovicu cyklu pri prínosoch a nákladoch **neakceptujeme**, vzhľadom na to, že pembrolizumab, pemetrexed a aj platina sa užívajú intravenózne ako celé balenie na začiatku každého cyklu (týždňa). Zároveň, cyklus v modeli je sám relatívne krátky (1 týždeň), v súlade s inými hodnoteniami NIHO [71,72] preto považujeme za zbytočné aplikovať korekciu na polovicu cyklu aj pri prínosoch. Zmena nastavenia zvyšuje ICUR o 0,53-tisíc eur/QALY.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Pri PEM vzhľadom na dávkovanie a veľkosť balenia nevzniká nespotrebovaný odpad. Pri liekoch dávkovaných na základe BSA v komparátore a následnej liečbe DR predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov sa vyhadzujú, pričom počíta s priemernou BSA.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. DR síce nepočíta pri BSA s distribúciou, avšak vzhľadom na náklady na predmetné liečivá by malo zapracovanie distribúcie zanedbateľný dopad na ICUR.

5.2.7. Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu

Celkovo hodnotíme model ako dizajnovu prehľadný a užívateľsky zrozumiteľný. Neidentifikovali sme problémy vo fungovaní modelu, výsledok sa pri zmene nastavení prepočítava okamžite.

Farmako-ekonomický rozbor

Jednotlivé nastavenia modelu zodpovedajú opisu vo farmako-ekonomickom rozbere. Výhrady máme voči niektorým neúplným vysvetleniam nastavení modelu vo farmako-ekonomickom rozbere, čo vyžadovalo dodatočné vysvetlenia a upresnenia od DR.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme ekonomický model podaný DR v žiadosti o kategorizáciu tejto indikácie. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. PEM+ChT je v základnom scenári pri požadovanej úhrade lieku Keytruda vo výške ■■■ eur/balenie nákladovo efektívny voči ChT s ICUR ■■■ eur/ QALY.

Tabuľka 13: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	PEM+ChT	ChT	Rozdiel
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■	■■■
z toho čas v stave bez progresie (mesiace)	■■■	■■■	■■■
z toho čas v stave s progresiou (mesiace)	■■■	■■■	■■■
QALY	■■■	■■■	■■■
Náklady			
Náklady na lieky	■■■	■■■	■■■
Náklady na podanie	■■■	■■■	■■■
Náklady na manažment ochorenia	■■■	■■■	■■■
Náklady na následnú liečbu	■■■	■■■	■■■
Náklady na terminálnu starostlivosť	■■■	■■■	■■■
Náklady na nežiaduce udalosti	■■■	■■■	■■■
Náklady spolu	■■■	■■■	■■■
PEM+ChT vs. ChT			
Inkrementálne QALY			■■■
Inkrementálne náklady			■■■
ICUR			■■■
Prahová hodnota – násobok			3
Prahová hodnota - v eur *			60 566 €

* doplnené NIHO podľa Zákona 363/2011 Z.z. a vyhlášky MZ č. 298/2022 Z.z., prahová hodnota je predpokladaná pre rok 2024, v čase publikovania hodnotenia nebola presná hodnota HDP na obyvateľa za rok 2022 ešte k dispozícii.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR [2]

5.3.2. Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR pri 64,6-mesačných dátach ukazuje, že liečivo PEM v kombinácii s platinou a pemetrexedom nákladovo efektívne voči komparátoru platina+pemetrexed pri požadovanej úhrade.

Identifikovali sme viacero 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):

- Zmena nastavenia časového horizontu z 20 rokov na celoživotný časový horizont (35,5 roka).
- Doplnenie počiatočného veku 64,5 roka.
- Doplnenie podielu mužov a žien.
- Namiesto adjustovaných KM dát pre rameno ChT modelovanie s neadjustovanými KM dátami priamo zo štúdie.
- Voľba piecewise parametrického prístupu k modelovaniu OS namiesto použitia externých dát z databázy SEER.
- Zapracovanie limitácie úmrtnosti slovenskou všeobecnou mortalitou.
- Voľba parametrizácie OS pre obe ramená Gompertzovou funkciou namiesto log-normálnej (ktorá bola predvolená DR v alternatívnom scenári pri nepoužití SEER).
- Voľba parametrizácie PFS pre rameno ChT log-normálnou funkciou namiesto exponenciálnej.
- Zapracovanie znižovania utility s vekom.
- Voľba parametrizácie ToT pre rameno ChT Gompertzovou funkciou namiesto generalizovanej gammy.
- Oprava zohľadňujúca rôznu dĺžku následnej liečby pre jednotlivé ramená.
- Pridanie atezolizumabu a nákladov naň k následnej liečbe v oboch ramenách.
- Úprava zastúpenia pacientov v následných líniách liečby.
- Voľba modelovania následnej liečby podľa PFS namiesto ToT.
- Zmena nákladu na terminálne štádium ochorenia.
- 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, kombinácia PEM+ChT dosahuje ICUR voči ChT na úrovni ■■■ eur/ QALY a preto je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s ChT je 60 566 eur / QALY).

Výsledky	PEM+ChT	ChT	Rozdiel
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■	■■■
z toho čas v stave bez progresie (mesiace)	■■■	■■■	■■■
z toho čas v stave s progresiou (mesiace)	■■■	■■■	■■■
QALY	■■■	■■■	■■■
Náklady			
Náklady na lieky	■■■	■■■	■■■
Náklady na podanie	■■■	■■■	■■■
Náklady na manažment ochorenia	■■■	■■■	■■■
Náklady na následnú liečbu	■■■	■■■	■■■
Náklady na terminálnu starostlivosť	■■■	■■■	■■■
Náklady na nežiaduce udalosti	■■■	■■■	■■■
Náklady spolu	■■■	■■■	■■■
PEM+ChT vs. ChT			
Inkrementálne QALY			■■■
Inkrementálne náklady			■■■
ICUR			■■■
Prahová hodnota - násobok			3
Prahová hodnota - v eur *			60 566 €

* doplnené NIHO podľa Zákona 363/2011 Z.z. a vyhlášky MZ č. 298/2022 Z.z., prahová hodnota je predpokladaná pre rok 2024, v čase publikovania hodnotenia nebola presná hodnota HDP na obyvateľa za rok 2022 ešte k dispozícii.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR [2]

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 26: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

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

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú.

Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- DR používa pre modelovanie údaje za podskupinu pacientov s PD-L1 <50%. V štúdiu však bola stratifikácia vykonaná iba pre kategórie <1% a >1%. Vzniká preto riziko že použité údaje o relatívnej účinnosti neboli odvodené z dostatočne porovnateľných skupín.
- Za neistý považujeme aj prístup k výberu hraničného bodu pre použitie KM dát v piecewise prístupe k modelovaniu OS. Model umožňuje iba výber medzi bodom 80 a 0 (t.j. plná parametrizácia), pričom vysvetlenie DR na základe výsledkov Chow testu nepovažujeme za dostatočné. I keď samotná zmena hraničného bodu z 80 na 0 pri výbere vhodnej parametrizácie nemá zásadný dopad na výsledok, nie je isté aký by bol vplyv iných hraničných bodov a iných parametrizácií.
- S neistotu je spojený aj výber prístupu k utilítam, a to podľa času do smrti alebo podľa stavu progresie. V základnom scenári DR používa hodnoty utilít podľa času do smrti, čo sme akceptovali. NICE aj CADTH však upozorňujú, že v štúdiu bol ku koncu meraní nízky počet pacientov, čo môže skresľovať výsledky.
- Zotrvanie na liečbe modelované pomocou krivky ToT zo štúdie vnáša neistotu, keďže podľa protokolu boli povolené rôzne možnosti, ktoré nebudú využité v klinickej praxi, ako napríklad umožnenie liečby po progresii. Iné zotrvanie na liečbe v klinickej praxi môže ovplyvniť aj dĺžku prežívania a náklady.
- Mieru neistoty vnáša aj RDI, ktorá sa javí byť pre rameno PEM po 5. týždni ako nízka oproti hodnotám do 4. týždňa.
- Významnú neistotu spôsobuje nastavenie následnej liečby, ktoré podrobne diskutujeme v príslušnej kapitole. Hlavný problém v tomto smere vzniká v dôsledku užívania imunoterapie (najmä retreatment PEM a iné anti-PD-L1) v následnej liečbe po PEM+ChT, ktorá ovplyvnila prežívanie v tomto ramene, ale v klinickej praxi na Slovensku nebude po PEM+ChT dostupná. Daný problém sme čiastočne reflektovali pridaním nákladov na atezolizumab do následnej liečby, avšak neistota veľkosti prínosu v klinickej praxi naďalej pretrváva.
- Neistotu spôsobuje aj výška nákladov na manažment liečby a nežiaduce udalosti, ktorá nie je dostatočne konzistentná s nákladmi pri iných NIHO hodnoteniach. Pri nastavení nákladov podľa iných NIHO hodnotení v danej indikácii

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 za liek Keytruda v kombinácii s chemoterapiou v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ eur (z toho Keytruda tvorí ■■■ eur) a čistý dopad vo výške ■■■ eur. Odhad sa týka požadovanej výšky úhrady. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva z odhadu počtu vhodných pacientov.

6.2. Základný scenár predložený DR

Po žiadosti o súčinnosť č. 2 DR dodal nový model dopadu na rozpočet, v ktorom aktualizoval zapracovanie výnimkových pacientov a samoplatcov. V ďalších častiach sa vyjadrujeme k nastaveniam tohto modelu ako k základnému scenáru 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 indikačného obmedzenia (IO) v zozname kategorizovaných liekov (ZKL) k 07/2024. Model dopadu na rozpočet modeluje priame náklady za intervenciu PEM + ChT a komparátor ChT. Model pracuje s navrhovanou úhradou lieku Keytruda 100 mg/ml ■■■ € za 1 balenie. Náklady na ChT sú získané zo ZKL 09/2023. Maximálna dĺžka liečby liekom Keytruda je fixne určená na 24 mesiacov. DR zároveň modeluje zotrvanie na liečbe pre intervenciu a komparátor podľa ToT krivky, ktorá vychádza z modelu nákladovej efektívnosti. Dávkovanie a výška úhrady ChT sú modelované rovnako ako vo farmako-ekonomickej časti.

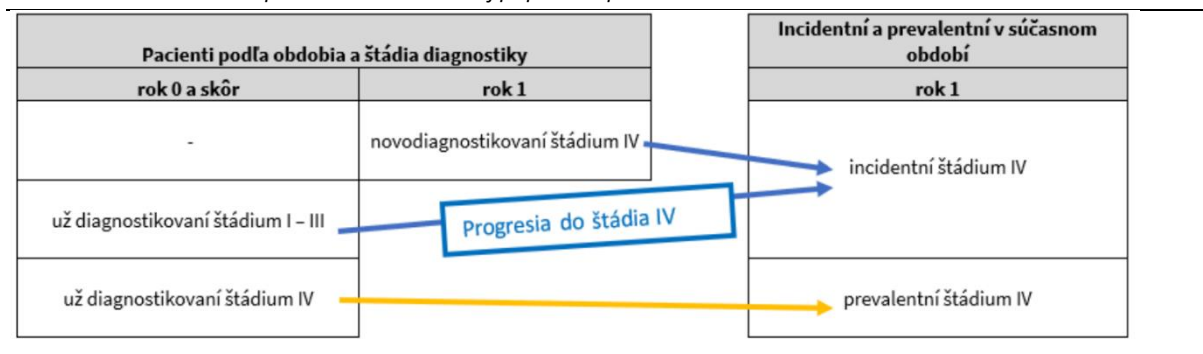
Odvodenie počtu pacientov vhodných na liečbu PEM+ChT podľa DR

Veľkosť cieľovej populácie DR odhaduje na základe analýzy spoločnosti Pharm-In samostatne z tzv. prevalentného a novodiagnostikovaného ramena. Dané názvoslovie preferujeme upraviť. Preferované označenia vysvetľujeme nižšie v bodoch, resp. na obrázku (Obrázok 19):

- **„už diagnostikovaní pacienti“** pre pacientov, ktorým bolo dané ochorenie diagnostikované v predchádzajúcom období v akomkoľvek štádiu. Ak napr. súčasné obdobie (obdobie, v ktorom dôjde k zmene IO v ZKL) predstavuje rok 1, ide o všetkých pacientov, ktorým bol pred rokom 1 diagnostikovaný neskvamózny NSCLC v akomkoľvek štádiu. Z týchto pacientov môžu ďalej:
 - pacienti z nižších štádií sprogredovať v ďalšom období do relevantného štádia (v tomto prípade štádium IV) a stanú sa tak incidentnými pacientmi vhodnými na liečbu intervenciou. Napr. pacienti v štádiu I – III. v období pred rokom 1 sprogredujú v roku 1, alebo v ďalších rokoch 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.
- **„novodiagnostikovaní 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 diagnostikovaný neskvamózny NSCLC v akomkoľvek štádiu.

Účelom upraveného názvoslovia je predchádzanie mylnému zamieňaniu prevalentných pacientov s karcinómom pľúc a incidentných pacientov v cieľovej populácii, t.j. v IV. štádiu neskvamózneho NSCLC pri spôsobe modelovania cieľovej populácie. Pojem incidentní a prevalentní pacienti bez bližšieho vysvetlenia ponechávame na označenie len incidentných a prevalentných pacientov vhodných na liečbu PEM podľa IO. Pojem už diagnostikovaní pacienti používame pre prevalentných pacientov bez ohľadu na štádium.

Obrázok 19: Názvoslovie pre odvodenie cieľovej populácie pacientov s NSCLC v štádiu IV



Zdroj: NIHO

DR spočítava vhodných pacientov z novodiagnostikovanej a už diagnostikovanej populácie a vypočítava pacientov vhodných na liečbu za rok 2023. Odvodenie cieľovej populácie uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 27).

Výpočet cieľovej populácie z už diagnostikovaných pacientov s NSCLC v roku 2022²² (rok -1):

- Pharm-In [73] odhaduje celkový počet prevalentných pacientov so ZN pľúc pomocou modelu založenom na Weibullovom rozdelení na základe troch typov vstupných údajov:
 - Hodnoty prevalence za roky 2007 a 2011 z údajov NOR SR.
 - Hodnoty incidence získané:
 - pre roky 1978 - 2014 z uzatvorených ročeniek NOR SR.
 - pre roky 2015 - 2016 z predikcie incidence publikovanej na prezentačnom portáli NOR SR.
 - pre roky 2017 - 2021 z NCZI odhadov incidence z tzv. účtu poistenca (mimo predikcie NOR SR).
 - nasledovné obdobie opätovne z predikcií NOR SR.
 - Hodnoty mortality pre roky 1978 - 2022 zverejňované Štatistickým úradom SR.
- Informácie o zastúpení klinických štádií u pacientov s už diagnostikovaným zhubným nádorom pľúc a miera progresie do IV. klinického štádia boli prevzaté z Modré knihy české onkologickej spoločnosti z roku 2018 a validované odborníkmi v kvalitatívnom prieskume [74].
- V rámci indikácie sú vhodní iba nasledovní pacienti:
 - Dospelí pacienti.
 - Pacienti s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC).
 - S neskvamocelulárnym typom NSCLC.
 - Pretestovaní pacienti s PD-L1 expresiou menej ako 50 %.
 - Pretestovaní pacienti s EGFR- a ALK-.
- Podklady pre výpočet proporcie pacientov spĺňajúcich tieto podmienky vychádzajú z údajov celoslovenskej retrospektívnej kvantitatívnej štúdie primárnych zhubných nádorov (ZN) pľúc [75].
 - Údaje kvantitatívnej štúdie sa získali zberom výsledkov vyšetrení u všetkých pacientov s histologicky novodiagnostikovanými primárnymi ZN pľúc v rokoch 2018 - 2022 na piatich vybraných pracoviskách patológie na Slovensku.
 - V rámci deskriptívnej štúdie sa vyzbieralo v období 2018-2022 n = ■■■ novodiagnostikovaných prípadov primárnych zhubných nádorov pľúc u pacientov v SR. Tento podiel predstavuje ■■■ % z celkového odhadovaného počtu všetkých novodiagnostikovaných prípadov ochorení v SR.
- DR predpokladá, že pre už diagnostikovaných pacientov sa dosiahne pretestovanosť na PD-L1 expresiu vo výške 100 %.

²² Nakoľko DR nepredpokladá nárast počtu vhodných pacientov v čase, výsledný počet pacientov vhodných na liečbu za rok 2023 používa aj pre rok 2024, 2025 atď. Na výpočet celkovej vhodnej populácie na rok 2023 DR potrebuje aj odhad pacientov v roku 2022.

- DR ako výsledný počet z už diagnostikovaných pacientov počíta 2 typy pacientov:
 - Pacientov zo štádia I-III., ktorí počas roka sprogredujú do IV. štádia.
 - Pacientov zo IV. štádia, ktorí ešte nezačali liečbu. DR predpokladá, že ide o 1 / 12 z už diagnostikovaných pacientov.
 - DR z už diagnostikovaných pacientov započítava každý rok rovnaký počet nových pacientov vhodných na liečbu.

Výpočet cieľovej populácie z novodiagnostikovaných pacientov s NSCLC v roku 2023 (rok 0):

- V prípade novodiagnostikovaných pacientov pre rok 2023 analýza spoločnosti Pharm-In vychádza z predikcie NOR SR [76]. Tieto predikcie vychádzajú z incidentných údajov do r. 2012, NOR SR však presnú metodiku predikcie neposkytuje.
- Zastúpenie klinických štádií u novodiagnostikovaných pacientov Pharm-In odhadol z dostupných národných dát pre roky 2000 - 2014 publikovaných NCZI [77].
- Predpoklady o výpočte proporcie pacientov spĺňajúcich podmienky indikačného obmedzenia vychádzajú z rovnakého zdroja ako pre už diagnostikovaných pacientov.
- DR predpokladá, že miera pretestovania PD-L1 u novodiagnostikovaných pacientov dosiahne maximálnu úroveň všetkých histologicky vyšetrených pacientov (časť pacientov histologicky vyšetrených nestihne byť).

Tabuľka 27: Výpočet vhodných pacientov pre rok 2023 podľa DR

Ria dok	Výpočet	Kritériá cieľovej populácie v zmysle navrhovaného indikačného obmedzenia	Podiel	Absolútny počet	Zdroj
Celková populácia z už diagnostikovaných pacientov (podľa DR "z prevalentného ramena") - výpočet:					
a	-	Počet všetkých prevalentných pacientov so zhubným nádorom pľúc v 2022			[73]
b	a * podiel	Z toho dospelí pacienti			[75]
c	b * podiel	Z toho pacienti s NSCLC			[75]
d	c * podiel	Z toho pacienti s neskvamocelulárnymi histologickými typmi			[75]
e	d * podiel	Z toho PD-L1 pretestovaní pacienti			Predpoklad Pharm-In
f	e * podiel	Z toho pacienti s PD-L1 menej ako 50 %			[75]
g	f * podiel	Z toho EGFR/ALK vyšetrení pacienti			[75]
h	g * podiel	Z toho pacienti s EGFR- a ALK-			[75]
i	h * podiel	Klinické štádiá I-III. a neznáme			[74]
j	i * podiel	Z toho novoprogredujúci pacienti do IV. klinického štádia			[74]
k	h * podiel	Klinické štádium IV.			[74]
l	k * podiel	Z toho doposiaľ nepredliečení pacienti			Predpoklad Pharm-In
m	j + l	Cieľová populácia z prevalentného ramena			
n	-	Počet všetkých novodiagnostikovaných pacientov so zhubným nádorom pľúc v 2023	-	3 191	[76]
o	n * podiel	Z toho dospelí pacienti			[75]
p	o * podiel	Z toho pacienti s NSCLC			[75]
q	p * podiel	Z toho pacienti s neskvamocelulárnymi histologickými typmi			[75]
r	q * podiel	Z toho PD-L1 pretestovaní pacienti			[75]
s	r * podiel	Z toho pacienti s PD-L1 menej ako 50 %			[75]
t	s * podiel	Z toho EGFR/ALK vyšetrení pacienti			[75]
u	t * podiel	Z toho pacienti s EGFR- a ALK-			[75]
v	u * podiel	Z toho pacienti v IV. klinickom štádiu			[77]

w	v	Cieľová populácia z novodiagnostikovaného ramena			
x	m + w	Cieľová populácia			

Zdroj: NIHO spracovanie na základe analýzy Pharm-In [73]

Pacienti liečení PEM+ChT v režime na výnimku a samoplatca

- DR na začiatku 1. roku od rozšírenia indikácie (t.j. 07/2024) predpokladal navyše vstup ■■■ pacientov z výnimkového režimu a samoplatcov. V žiadosti o súčinnosť č. 2 sme si vyžiadali zapracovať vstup týchto pacientov postupne, podľa ich zotrvania na liečbe.
- DR po žiadosti presunul pacientov v modeli tak, aby polovica z nich vstupovala postupne 3 mesiace pred rozšírením indikácie v ZKL. Zvyšok (■■■) stále vstupuje do modelu 1. mesiac 1. roku. DR predpokladá, že časť pacientov, ktorá by za bežných okolností žiadala o úhradu na výnimku, alebo by nastúpila na liečbu ako samoplatcovia, je ochotnejšia v prípade očakávanej zmeny IO v ZKL počkať a nastúpiť na liečbu až po rozšírení indikácie v ZKL.
- V žiadosti o súčinnosť č. 3 sme si vyžiadali bližšie vysvetlenie týchto predpokladov a zapracovanie reálnych údajov o terajších pacientoch užívajúcich PEM+ChT v režime na výnimku a samoplatca.
- DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 3 uviedol, že DR nemá prístup k reálnym údajom o výnimkových pacientoch a samoplatcoch, nakoľko ich nevie rozlíšiť od pacientov užívajúcich PEM na inú indikáciu karcinómu pľúc. DR uviedol, že odhad ■■■ pacientov vstupujúcich 1. rok od rozšírenia IO vychádza z aplikovania 80 % penetrácie na odhad ■■■ pacientov v IV. štádiu z už diagnostikovaného ramena. DR tiež uviedol, že predpokladá postupný vstup pacientov pred rozšírením v ZKL kvôli zvýšenej ochote začať liečbu po právoplatnom rozhodnutí. DR nespresnil zdroj ■■■ pacientov na mesiac v tomto období.

Výpočet cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu PEM+ChT v rokoch 2024 -2028

DR nepredpokladá nárast cieľovej populácie v ďalších obdobiach. Pre každý rok používa počet vhodných pacientov z roku 2023 odvodený vyššie.

Penetrácia trhu

DR odhaduje postupný nástup penetrácie na trh s maximálnou ■■■ % penetráciou v 3. roku od vstupu. Hodnoty penetrácie uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 28).

Tabuľka 28: Penetrácia na trh a počet pacientov liečených PEM+ChT

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Pacienti vhodní na liečbu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Penetrácia trhu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet pacientov začínajúcich liečbu / rok	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet pacientov začínajúcich liečbu / mesiac	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

NIHO predpokladá najskoršie možnú zmenu IO od 06/2024. Tento predpoklad sme zapracovali aj do základného scenára DR. Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 29, Tabuľka 30).

Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet začínajúcich pacientov	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Počet pacientov spolu	■	■	■	■	■
Náklady na liek Keytruda pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na ChT (v kombinácii s PEM)	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad PEM+ChT pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu ChT	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■

*Odhadované rozšírenie indikácie 06/2024

**Na rozdiel od DR sem zarátavame aj novozačínajúcich výnimkových pacientov v roku 2024. Náklady za týchto pacientov však započítavame až po rozšírení indikácie v ZKL.

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

Tabuľka 30: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■
Náklady na liek Keytruda pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■
Náklady na ChT (v kombinácii s PEM)	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu ChT	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■

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

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme predpoklad DR o zmene IO v ZKL k 07/2024. Vzhľadom na termíny je najskoršia možná zmena IO možná už 06/2024.

Akceptujeme použité dávkovanie a maximálnu dĺžku liečby PEM. Tieto nastavenia sú v súlade s podávaním v klinickej štúdii a s predpokladaným podávaním v praxi.

Akceptujeme použité dávkovanie a výšku úhrad pre ChT. Tieto aspekty sú v súlade s farmako-ekonomickým modelom. **Neakceptujeme** použitú krivku ToT pre ChT, upravili sme ju v súlade s NIHO nastavením v modeli.

Neakceptujeme výpočet cieľovej populácie. Nový výpočet podľa NIHO s vyznačenými zmenenými časťami kurzívou uvádzame v tabuľkách nižšie (Tabuľka 31, Tabuľka 32). Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** odhad celkového počtu prevalentných pacientov so ZN pľúc pomocou modelu založenom na Weibullovom rozdelení. Nemáme bližšie informácie na overenie tohto nastavenia.
- **Akceptujeme** použitie českých dát pre zastúpenie klinických štádií u už diagnostikovaných pacientov, nakoľko neexistuje vhodná alternatíva slovenských dát a daný zdroj dát sme opakovane akceptovali v iných hodnoteniach.
- **Akceptujeme** podiely rozdelenia pacientov podľa morfológických, genetických a imunohistochemických parametrov z retrospektívnej štúdie.
- **Neakceptujeme** predpoklad, že pre už diagnostikovaných pacientov dosiahne pretestovanosť PD-L1 [■] %. Meníme tento predpoklad v súlade s odhadom v hodnotení NIHO 26B/2022 [78] a to na 90 %. Pacienti môžu toto testovanie odmietnuť, alebo, ako je zjavné pri dodanom odhade pretestovania incidentných pacientov, histologické vyšetrenie nemusí byť vykonané. Pacienti, ktorým sa vykoná test PD-L1 v neskoršom čase už nemusia byť vhodní na liečbu PEM+ChT. Toto nastavenie je však stále neisté.
- **Neakceptujeme** započítanie časti už diagnostikovaných pacientov v IV. štádiu každoročne aj v ďalších rokoch po 1. roku od zmeny IO v ZKL (riadok I, Tabuľka 27). Nakoľko by malo ísť o ešte neliečených pacientov z už diagnostikovanej populácie, bolo by nerealistické, aby títo pacienti čakali na 1. líniu liečby viac ako rok. Ešte neliečení novodiagnostikovaní pacienti sú započítaní v ramene novodiagnostikovaných pacientov.
- **Neakceptujeme** započítanie dodatočných [■] pacientov v prvom roku z prevalentného ramena, nakoľko by išlo o dvojité započítanie (ide o pacientov, ktorí podľa DR počkajú so začatím liečby na rozšírenie IO). Ako argument pre započítanie vyššieho počtu pacientov v mesiac zaradenia do kategorizácie DR udáva príklad z iného podania lieku Keytruda, kedy NIHO odhadoval menší počet pacientov pri zaradení ([■]) ako bolo v skutočnosti podľa interných dát DR ([■]). Tento rozdiel však môže byť zapríčinený inými faktormi (napríklad nižším odhadom penetrácie) preto nepovažujeme tento argument za relevantný pre predmetnú diskusiu.
- **Akceptujeme s neistotou** použitie podielu 1 / 12 pre už diagnostikovaných pacientov v IV. štádiu pre 1. rok od zmeny IO v ZKL, aj keď ide o neistý odhad z dôvodov uvedených nižšie:
 - Podiel 1 / 12 je aplikovaný na celú prevalentnú populáciu, teda do odhadov je zaradená aj populácia v IV. štádiu, ktorá bola diagnostikovaná viacero rokov dozadu. Rovnako ako v predchádzajúcom bode je nerealistické, aby pacient čakal na 1. líniu liečby viac ako rok. Neočakávame však veľký počet prevalentných pacientov, ktorí majú IV. štádium dlhšie ako rok, nakoľko celkové prežívanie pacientov je krátke.
 - Podiel 1 / 12 nemusí byť dostačujúci na všetkých ešte neliečených pacientov, ktorí by ešte stále boli vhodní na liečbu PEM, nakoľko pacienti môžu na kombináciu PEM+ChT počkať aj viac ako mesiac.
 - Nakoľko prežívanie pacientov v hodnotenej diagnóze nie je dlhodobé a nie je jasné, či je odhad 1 / 12 nadhodnotený, alebo podhodnotený, akceptujeme ho s mierou neistoty.
- **Akceptujeme** použitie predikcie incidencie z NOR SR na odhad novodiagnostikovaných pacientov za rok 2023.
- **Akceptujeme** použitie dát NOR SR z roku 2014 pre podiel štádií novodiagnostikovaných pacientov. Nakoľko však ide o staršie dáta, tento podiel je neistý. Nakoľko sa diagnostika časom zlepšuje, môže sa v čase aj zvyšovať podiel pacientov diagnostikovaných v nižších klinických štádiách.
- **Neakceptujeme** predpoklad, že miera pretestovania u novodiagnostikovaných pacientov dosiahne iba hodnotu aktuálnych histologických vyšetrení na Slovensku. Meníme tento podiel na 90 %, rovnako ako u už diagnostikovaných pacientov. Máme za to, že pacientom sa časom dorobia histologické testy, aby mohli potenciálne prejsť na účinnejšiu liečbu imunoterapiou, avšak stále nepovažujeme hodnotu 100 % za realistickú.
- **Neakceptujeme** zapracovanie pacientov v režime výnimiek a samoplatcov začínajúcich liečbu pred rozšírením IO. DR sme opakovane žiadali o poskytnutie a zapracovanie reálneho počtu súčasných výnimkových pacientov a samoplatcov, ako aj vysvetlenie predpokladaného počtu 45 pacientov začínajúcich liečbu 3 mesiace pred rozšírením IO. Nakoľko DR nedisponuje internými priamymi údajmi o výnimkových pacientoch, neposkytol nám požadované informácie. Zároveň neposkytol dostatočné vysvetlenie odhadovaného počtu pacientov začínajúcich liečbu 3 mesiace pred rozšírením IO. Z tohto

dôvodu v NIHO nastavení nepočítame s pacientami, ktorí začali liečbu v režime výnimiek/samoplatcov pred rozšírením IO. Toto nastavenie vnáša neistotu do výsledku, nemá však veľký dopad na odhad dopadu na rozpočet od 3. roku, ktorý reportujeme v hodnotení.

- **Neakceptujeme** nezahrnutie nárastu vhodnej populácie z incidentného ramena v rokoch. Zpracovali sme nárast počtu pacientov vhodných na liečbu podľa predikcie nárastu incidentných pacientov podľa údajov z NCZI [79]. V tabuľke k odvodeniu pacientov podľa NIHO z incidentného ramena (Tabuľka 32) uvádzame výpočet pre rok 2023, pričom následne v tabuľke k výpočtu pacientov začínajúcich liečbu PEM (Tabuľka 33) tento počet pacientov z roku 2023 navyšujeme o rast incidencie. Pri pacientoch z prevalentného ramena s nárastom medzi rokmi 2023 a 2024 neuvažujeme, zmena by mala zanedbateľný vplyv na výsledný počet pacientov.
- **Neakceptujeme** použitú maximálnu penetráciu na trh ■■■ %. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.
 - Nakoľko časť pacientov môže mať kontraindikácie, byť inak nevhodných na liečbu, alebo si liečbu PEM+ChT nezvoliť, aplikujeme maximálnu penetráciu 85 %. Táto hodnota je v súlade s hodnotením NICE, v ktorom sa rovnako uvažovalo nad 15 % veľkosťou populácie nevhodnou na imunoterapiu [80].
 - Rovnako neuvažujeme nad postupným nástupom na trh a používame hodnotu maximálnej penetrácie na každý rok od 1. roku zmeny IO v ZKL. Vzhľadom na závažnosť ochorenia očakávame, že bude tlak od lekárov aj pacientov na čo najrýchlejšie zavedenie liečby každému pacientovi.
- Výsledný počet pacientov na liečbe PEM+ChT podľa NIHO uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 33).

Tabuľka 31: Výpočet vhodných pacientov z prevalentného ramena pre rok 2023 podľa NIHO

Ria dok	Výpočet	Kritériá cieľovej populácie v zmysle navrhovaného indikačného obmedzenia	Podiel	Absolútny počet	Zdroj
a	-	Počet všetkých prevalentných pacientov so zhubným nádorom pľúc v 2022	■■■	■■■	[73]
b	a * podiel	Z toho dospelí pacienti	■■■	■■■	[75]
c	b * podiel	Z toho pacienti s NSCLC	■■■	■■■	[75]
d	c * podiel	Z toho pacienti s neskvamocelulárnymi histologickými typmi	■■■	■■■	[75]
e	d * podiel	Z toho PD-L1 pretestovaní pacienti	■■■	■■■	Predpoklad NIHO
f	e * podiel	Z toho pacienti s PD-L1 menej ako 50 %	■■■	■■■	[75]
g	f * podiel	Z toho EGFR/ALK vyšetrení pacienti	■■■	■■■	[75]
h	g * podiel	Z toho pacienti s EGFR- a ALK-	■■■	■■■	[75]
i	h * podiel	Klinické štádium IV.	■■■	■■■	[74]
j	i * podiel	Z toho doposiaľ nepredliečení pacienti	■■■	■■■	Predpoklad Pharm-In
m	j	Cieľová populácia z prevalentného ramena*	-	■■■	

*V modeli započítaní iba 1. rok

Zdroj: NIHO spracovanie na základe analýzy Pharm-In [73]

Tabuľka 32: Výpočet vhodných pacientov z incidentného ramena pre rok 2023 podľa NIHO

Ria dok	Výpočet	Kritériá cieľovej populácie v zmysle navrhovaného indikačného obmedzenia	Podiel	Absolútny počet	Zdroj
a	-	Počet všetkých prevalentných pacientov so zhubným nádorom pľúc v 2022	-	■■■	[73]
b	a * podiel	Z toho dospelí pacienti	■■■	■■■	[75]
c	b * podiel	Z toho pacienti s NSCLC	■■■	■■■	[75]
d	c * podiel	Z toho pacienti s neskvamocelulárnymi histologickými typmi	■■■	■■■	[75]
e	d * podiel	Z toho PD-L1 pretestovaní pacienti	■■■	■■■	Predpoklad NIHO
f	e * podiel	Z toho pacienti s PD-L1 menej ako 50 %	■■■	■■■	[75]

g	f * podiel	Z toho EGFR/ALK vyšetrení pacienti	■	■	[75]
h	g * podiel	Z toho pacienti s EGFR- a ALK-	■	■	[75]
i	h * podiel	Klinické štádiá I-III. a neznáme	■	■	[74]
j	i * podiel	Z toho novoprogredujúci pacienti do IV. klinického štádia	■	■	
k	-	Počet všetkých novodiagnostikovaných pacientov so zhubným nádorom pľúc v 2023	-	3 191	[76]
l	n * podiel	Z toho dospelí pacienti	■	■	[75]
m	o * podiel	Z toho pacienti s NSCLC	■	■	[75]
n	p * podiel	Z toho pacienti s neskvamocelulárnymi histologickými typmi	■	■	[75]
o	q * podiel	Z toho PD-L1 pretestovaní pacienti	■	■	Predpoklad NIHO
p	r * podiel	Z toho pacienti s PD-L1 menej ako 50 %	■	■	[75]
q	s * podiel	Z toho EGFR/ALK vyšetrení pacienti	■	■	[75]
r	t * podiel	Z toho pacienti s EGFR- a ALK-	■	■	[75]
s	u * podiel	Z toho pacienti v IV. klinickom štádiu	■	■	[77]
t	s + j	Cieľová populácia z incidentného ramena	■	■	

Zdroj: NIHO spracovanie na základe analýzy Pharm-In [73]

Tabuľka 33: Výpočet pacientov začínajúcich liečbu PEM+ChT v rokoch 1-5 od rozšírenia IO podľa NIHO

Plávajúci rok	rok 1	rok 2	rok 3	rok 4	rok 5
Nárast incidentných pacientov z predchádzajúceho roka	1,32 %	1,02 %	0,83 %	0,82 %	0,87 %
Incidentní pacienti IV. štádium	■	■	■	■	■
Penetrácia incidentní pacienti	85 %	85 %	85 %	85 %	85 %
Incidentní pacienti začínajúcich liečbu PEM	■	■	■	■	■
Prevalentní neliečení pacienti v IV. štádiu NSCLC	■	-	-	-	-
Penetrácia prevalentní neliečení pacienti	85 %	-	-	-	-
Prevalentní pacienti začínajúci liečbu liekom PEM	■				
Spolu noví pacienti liečení liekom Keytruda	■	■	■	■	■

*=■*navýšenie o 1,32%

Zdroj: NIHO

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za PEM v kombinácii s ChT v tretí rok vo výške ■ eur (z toho náklady PEM tvoria ■ eur) a čistý dopad PEM v kombinácii s ChT vo výške ■ eur. Odhad je spojený s vysokou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu pacientov vhodných na liečbu PEM+ChT. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 34, Tabuľka 35).

Tabuľka 34: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na roky

	2024	2025	2026	2027	2028
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■	■	■
Náklady na liek Keytruda pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na ChT (v kombinácii s PEM)	■	■	■	■	■
Spolu hrubý dopad PEM+ChT pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu ChT	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 35: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■
Náklady na liek Keytruda pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■
Náklady na ChT (v kombinácii s PEM)	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu ChT	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Klinické dáta preukazujú prínos kombinácie PEM+ChT v PFS aj v OS v porovnaní so zaužívanou liečbou (ChT) na Slovensku, 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+ChT, aj keď absolútny výskyt nežiadúcich udalostí bol vyšší ako pri ChT. U pacientov na liečbe PEM+ChT sa očakáva dlhšie prežívanie a teda aj dlhší čas na liečbe. Okrem kritérií pre zaradenie a vylúčenie do klinickej štúdie KEYNOTE-189 sme neidentifikovali etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

Klinická odborníčka očakáva významný klinický prínos liečiva pre pacientov s karcinómom pľúc, nakoľko nemalobunkový karcinóm pľúc patrí medzi veľmi ťažko liečiteľné malignity a práve kombinované režimy chemoimunoterapie sú v zahraničí jedným z hlavných úspechov v tejto početnej skupine pacientov.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Odborníčka sa vyjadrila, že na Slovensku súčasná liečba metastatického NSCLC v prvej línii nie je v súlade s medzinárodnými odporúčaniami, nakoľko nie je dostupná žiadna alternatíva kombinovanej liečby chemo-imunoterapie. U lekárov pracujúcich s NSCLC pacientmi môže nekategorizovanie pembrolizumabu v danej indikácii podporiť frustráciu zo zostávania za najlepším štandardom, ako aj nemožnosť pracoviska participovať na klinických skúšaní, pri ktorých je skúšané liečivo po prvej línii chemo-imunoterapie. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania pembrolizumabu na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

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

Odborníčka uviedla, že súčasná liečba v danej indikácii (chemoterapia) je dostupná pre všetkých pacientov. Preukázané prínosy PEM+ChT sú však limitované kritériami pre zaradenie a vylúčenie z klinickej štúdie KEYNOTE – 189. Dôkaz o klinickom prínose nebol preukázaný u pacientov s aktívnymi CNS metastázami pred začiatkom liečby, u pacientov s iným výkonnostným stavom podľa ECOG ako 0 – 1 a u pacientov s autoimunitnými alebo niektorými ďalšími ochoreniami.

7.2. Organizačné aspekty

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

Odborníčka potvrdila, že liečba hodnoteného liečiva a jeho komparátorov spadá do kompetencie klinického onkológa, pričom je hodnotené liečivo skladované v nemocničnej lekárni a následne v nemocničnej miestnosti na riedenie farmaceutmi nachystané na podanie pre pacienta.

Pembrolizumab je v rámci PEM+ChT podávaný intravenózne a liečba prebieha ambulantnou formou na ambulancii klinickej onkológie. Očakávame podávanie pembrolizumabu v rovnaký deň ako u pemetrexedu a platiny. Implementovanie PEM+ChT tak nevytvorí dodatočnú organizačnú záťaž z dôvodu podávania v porovnaní s používaním ChT, avšak keďže liečba PEM+ChT je spojená so zlepšením prežívania pacientov, dá sa očakávať celkovo vyššia organizačná záťaž pri dlhodobom sledovaní pacientov.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu preskripčného obmedzenia môže liek predpísať onkológ. Oslovená odborníčka sa vyjadrila, že kategorizovanú liečbu by mohol predpisovať každý klinický onkológ.

Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Pred začatím liečby je nutné potvrdiť, že ide o neskvamózny typ NSCLC bez mutácií EGFR a ALK s TPS PD-L1 < 50 %. Klinická odborníčka potvrdila, že ochorenie je diagnostikované biopsiou, patológ vyšetruje PD-L1, EGFR a ALK.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty [72]

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

Vstup pacientov sme prebrali z hodnotenia lieku Tecentriq č. 26B/2022 [72]. Pacienti očakávajú zvýšenie informovanosti, otvorený spôsob komunikácie a jednotné informácie o možnostiach liečby. Nebránia sa využitiu modernej liečby.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Pacienti s pokročilým NSCLC s TPS PD-L1 < 50 % nemajú na Slovensku štandardne hradenú liečbu, ktorá je odporúčaná podľa najnovších medzinárodných štandardov.

Podľa vyjadrení patientskej organizácie je potrebné zlepšenie v rovnom prístupe, zabezpečenie dostupnosti nových liečiv a zvýšenie informovanosti pacientov lekármi.

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

Pacienti cítia vplyvom ochorenia zmenu psychického stavu, zmenu vzájomných vzťahov s blízkymi a zväčšené obavy o zdravie a život. Vzhľadom na pravidelné podávanie PEM vo forme i.v. infúzie je potrebná návšteva onkologickej ambulancie, ktorá má zabezpečenú riadnu prípravu a podávanie cytostatík. To predstavuje potenciálne pre mnohých pacientov záťaž v potrebe cestovania za zdravotnou starostlivosťou, avšak v porovnaní s pemtrexedom a platinou nepredstavuje uvedená skutočnosť dodatočnú záťaž.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacienti podľa patientskej organizácie oceňujú otvorenú, priamu, správnu a jednotnú komunikáciu lekárov. Je podľa nich potrebné zvýšiť informovanosť od lekárov. Pacienti tiež oceňujú osobný prístup vyzdvihujúci osobnú dôstojnosť a dôležitosť pacienta v očiach lekára, aby sa necítili len ako „číslo v poradovníku“.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005) [33]

Pembrolizumab sa podáva dospelým pacientom. Použitie lieku je spojené s viacerými rizikami popísanými v SPC v časti 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní. Pacienti sú vystavení zvýšenému riziku imunitne podmienených nežiaducich účinkov a samotné podanie infúzie je spojené s rizikom reakcií spojených s infúziou.

PEM sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu PEM. Štúdie na zvieratách preukázali, že inhibícia dráhy PD-L1/PD-1 u gravidných myší môže viesť k imunitne sprostredkovanému odvrhnutiu vyvíjajúceho sa plodu s následkom jeho úmrtia. Na základe mechanizmu účinku PEM tieto výsledky indikujú potenciálne riziko poškodenia plodu v dôsledku podania PEM počas gravidity vrátane zvýšenej miery potratov a narodení mŕtveho plodu. Je známe, že ľudský imunoglobulín G4 (IgG4) prechádza placentárnou bariérou a PEM patrí medzi IgG4; preto prichádza do úvahy, že PEM bude prechádzať z matky na vyvíjajúci sa plod.

Prípadné dojčenie má byť tiež zvážené lekárom a pacientom, keďže liečivo môže prejsť do materského mlieka a jeho vplyv na dieťa nie je známy.

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

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

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

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

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7): Mgr. Nina Královič
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Ing. Kristína Kralovičová
Autori: Mgr. Lucia Červeňová
Konzultácie a interná kontrola: Daniel Kozák, M.Sc.; MUDr. Matej Palenčár

Podpora

Klinickí odborníci: Odborník A: MUDr. Milada Veselá
Pacientske organizácie: Liga proti rakovine: [REDACTED] (prebraté z hodnotenia Tecentriq 26B)

Korešpondencia

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

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Cervenova L., Kralovic N., Kralovicova K., Kozak D., Palencar M.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu na liečbu dospelých pacientov v prvej línii metastatického neskvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 56; 2024; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov 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). 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] WHO International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2020. Dostupné 26.10.2023 na https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%252D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%252D
- [2] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Keytruda a jeho prílohy na účely kategorizácie. Portál kategorizácie; ID: 29715 Dostupné 26.10.2023 na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29715>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [3] Kráľovič, N., Vince Kázmérová, Z., Palenčár, M., Grajcarová, L., Kozák, D.; Liečivo sotorasib (Lumykras) v monoterapii dospelým pacientom na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) s mutáciou KRAS G12C. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 36/2022; 2023; Bratislava: NIHO.
- [4] Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 15 September 2020. Originally published in 2018 – Ann Oncol (2018) 29(Suppl 4): iv192–iv237. Dostupné na: <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>
- [5] Varga V., Palencar M., Seliga L., Kozak D.: Liečivo osimertinib (Tagrisso) ako monoterapia v adjuvantnej liečbe pacientov s NSCLC s mutáciami EGFR. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 35A; 2023; Bratislava: NIHO.
- [6] American Cancer Society. Lung cancer. American Cancer Society. Dostupné 26.10.2023 na: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html>. Dostupné 26.10.2023 na: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/key-statistics.html>. Dostupné 26.10.2023 na: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>.
- [7] Grajcarová, L., Tomek, F., Kozák, D., Palenčár, M.; Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc v adjuvantnom režime po kompletnej resekcii a po chemoterapii na báze platiny. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26A; 2023; Bratislava: NIHO.
- [8] Kaušitz J, Ondruš D. a kolektív; Špeciálna Onkológia; Solen; 2020; s. 169 – 194
- [9] Harsh Mohan; Patológia; Slov. vydanie Danihel Ľ., Plank L.; Balneotherma; 2011; s. 513 – 520
- [10] Kasan P., Klinický význam stanovenia kontrolného bodu PD-L1 imunitnej odpovede <https://www.solen.sk/storage/file/article/4e3a08a7a9707e46b02692df6d4577fe.pdf>
- [11] Tomek F., Grajcarova L., Palencar M., Kozak D., Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc po predchádzajúcej chemoterapii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26C; 2023; Bratislava: NIHO.
- [12] Schoeller M., Kráľovič N., Šeliga L., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo osimertinib (Tagrisso) na liečbu dospelých pacientov v prvej línii s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc s aktivujúcimi mutáciami EGFR. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 35B; 2023; Bratislava: NIHO.
- [13] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
- [14] Huang, J., Deng, Y., Tin, M.S., Lok, V., Ngai, C.H., Zhang, L., Lucero-Priso, D.E., Xu, W., Zheng, Z.-J., Elcarte, E., Withers, M., Wong, M.C.S., Distribution, Risk Factors, and Temporal Trends for Lung Cancer Incidence and Mortality: A Global Analysis. Chest. 2022, 161(4), 1101-1111. doi: 10.1016/j.chest.2021.12.655
- [15] ESMO; ESMO príručka pre pacientov - Čo je nemalobunkový karcinóm pľúc?, dostupné 30.10.2023 na: <https://www.lpr.sk/wp-content/uploads/2022/01/Nemalobunkovy-karcinom-pluc.pdf>
- [16] Kasan, P., Andrašina, I., Beržinec, P., Benej, R., Bolješiková, E., Černá, M., Hamžík, J., Haruštiak, S., Kavecová, E., Kulišková, I., Malec, V., Mazál, J., Molnárová, A., Plank, L., Rozborilová, E., Wagnerová, M., Národné smernice pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu. 2016, ISBN: 978-80-906589-2-9. Dostupné 30.10.2023 na: https://www.unb.sk/data/files/404_ns-2016.pdf

- [17] Morgan P, Woolcott N, Biswas M et al. Crizotinib for Untreated Anaplastic Lymphoma Kinase- Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *PharmacoEconomics* 2017; 35:909–919.
- [18] Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The eighth edition Lung Cancer Stage Classification. *CHest*.2017 Jan; 151(1):193-203.
- [19] NCZI. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2012. Dostupné 30.10.2023 na: https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Onkologia/incidencia_zhubnych_nadorov_2012.pdf
- [20] Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer*. 2001 Feb-Mar;31(2-3):123-37.
- [21] Jee SH, Samet JM, Ohrr H, Kim JH, Kim IS. Smoking and cancer risk in Korean men and women. *Cancer Causes Control*. 2004 May;15(4):341-8.
- [22] Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28094848. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094848/>
- [23] Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist*. 2018 Jul;23(7):844-848. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0659. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29650687; PMCID: PMC6058324.
- [24] Tomek F., Grajcarova L., Palencar M., Kozak D., Liečivo atezolizumab (Tecentriq) na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc po predchádzajúcej chemoterapii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26C; 2023; Bratislava: NIHO.
- [25] Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Apr;34(4):339-357. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36872130.
- [26] Kauczor H-U, Bonomo L, Gaga M, et al (2015) ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Radiol* 25:2519– 2531. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3697-0>
- [27] Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, et al (2017) European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol* 18:e754– e766. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30861-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30861-6)
- [28] D. Juskanič, V. Lehotská, J.P. Mištinová, P. Beržnec, M. Janík, Š. Laššán, I. Majer, S. I., Š. A., I.Solovič, A. Šimková. Memorandum skriningu karcinómu pľúc na Slovensku. *Slov. Radiol*. 28, 65–70. 2021.
- [29] Ondrušová, M., Kyseliová, A: Epidemiologické ukazovatele zhubného nádoru pľúc na Slovensku a analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu pembrolizumabom v kombinácii s chemoterapiou u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) < 50 %, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách podľa štúdie KN189. Bratislava, Pharm-In 2023. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2023 : s.n.
- [30] Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Apr;34(4):358-376. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.013. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36669645.
- [31] National Comprehensive Cancer Network. Guidelines for Treatment of Cancer by Type. Non-Small Cell Lung Carcinoma. Dostupné 31.10.2023 z: <https://nccn.org/view/journals/nccn/20/5/article-p497.xml>
- [32] Kasan P. , Andrašina I., Beržnec P. , Benej R. , Bolješiková E., Černá M., Hamžík J., Haruštiak S., Kavecová E., Kulišková I., Malec V., Mazál J., Molnárová A., Plank L., Rozborilová E., Wagnerová M, 2016.: Národné smernice pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu. Dostupné 31.10.2023 z: https://www.unb.sk/data/files/404_ns-2016.pdf
- [33] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Keytruda; Dostupné 6.11.2023 na: https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/keytruda-25-mg-ml-konzentrat-na-infuzny-roztok-582790.html#kap_4_2
- [34] KEYTRUDA® (pembrolizumab): PD-1 Receptor Blockade [online] Dostupné 6.11.2023 na: <https://www.keytrudahcp.com/resources/mechanism-of-action/>
- [35] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Pemetrexed Accord ; Dostupné 6.11.2023 na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pemetrexed-accord-epar-product-information_sk.pdf

[36] Královič, N.; Kozák, D.; Palenčár, M.; Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu a 5-fluóruuracil v prvej línii metastatického alebo neresekovateľného rekurentného skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku u dospelých. Hodnotenie číslo 28/2022; 2023, Bratislava: NIHO.

[37] ADC, SPC lieku Cisplatin Ebewe 0,5 mg/ml, Dostupné 6.11.2023 na: https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/cisplatin-ebewe-0-5-mg-ml-l0162-794461.html#kap_2_0

[38] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.10.2022 – 31.10.2023; Časť zoznam_IO_po_produktoch_k_01_10_2023 Dostupné 6.11.2023 na: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>

[39] ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Carboplatin Accord 10 mg/ml. Dostupné 6.11.2023 na: https://www.sukl.sk/hlavnastranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/savedokument?page_id=637&dok_id=583212&dok_sec=f68394920ac03bc2e5b2d68b4365cc64

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

[41] 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.

[42] NICE, Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer, Technology appraisal guidance, Dostupné 6.11.2023 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta683/history>

[43] SUKL, Rozhodnutie Keytruda, SUKLS302038/2021, 2022, Dostupné 6.11.2023 na: https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&idspis=564537272

[44] Ondrušová, M., Bónová M., Vándor Svidová, S.: Vybraný manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov so zhubným nádorom pľúc na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2023. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2023

[45] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.10.2022 – 31.10.2023; cast_A_zoznam_liekov_N_k_01_10_2023 Dostupné 6.11.2023 na: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>

[46] SUKL. 2. Hodnotící zpráva o změně výše a podmínek úhrady léčivého přípravku KEYTRUDA, SUKLS302038/2021, 2022, Dostupné 6.11.2023 na: https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&idspis=564537272

[47] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Alymsys 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok; Dostupné 7.11.2023 na https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alymysys-epar-product-information_sk.pdf

[48] Národné centrum zdravotníckych informácií, Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR, Dostupné 22.1.2024 na: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx

[49] ClinicalTrials, Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189). Dostupné 21.11.2023 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02578680?intr=Pembrolizumab&cond=NSCLC%20&aggFilters=phase:3,results:with&rank=9>

[50] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018 May 31;378(22):2078-92

[51] Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer, Shirish Gadgeel, Delvys Rodríguez-Abreu, Giovanna Speranza et al., Journal of Clinical Oncology 2020 38:14, 1505-1517

[52] Rodriguez-Abreu D, Powell SF, Hockmair MJ, et al. Protocol-specified final analysis of KEYNOTE-189: pemetrexed-platinum chemotherapy with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC. Presented at the ASCO . Virtual Annual Meeting; May 29-May 31, 2020

[53] Garassino M.C. et al., Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study., DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01989>

[54] Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Domine M, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer . (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Mar;21(3):387-97

- [55] CADTH. Pembrolizumab (Keytruda) for Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer, pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. Dostupné 28.11.2023 z: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10153PembroNSQ-NSCLC_fnCGR_REDACT_Post_31May2019_final.pdf
- [56] EMA; Assessment report Keytruda: Procedure No. EMA/451876/2023. 31 October 2023. Dostupné 27.11.2023 z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0121-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [57] Surveillance Epidemiology and End Results Program. National Cancer Institute. Dostupné 23.1.2024 <https://seer.cancer.gov/faststats/selections.php?#Output>.
- [58] NICE, Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer, Committee Papers, Dostupné 6.11.2023 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta683/history>
- [59] NICE, Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer, Original technology appraisal TA557. Dokumenty nie sú dostupné na pôvodnom odkaze, pre ich získanie bolo potrebné prísť do archívnej verzie danej stránky: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta557>
- [60] Kráľovič, N., Vince Kázmérová, Z., Palenčár, M., Grajcarová, L., Kozák, D.; Liečivo sotorasib (Lumykras) v monoterapii dospelým pacientom na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) s mutáciou KRAS G12C. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 36/2022; 2023; Bratislava: NIHO.
- [61] Ara and Brazier, Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice, 2010, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301510600903>
- [62] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.9.2023 – 30.9.2023; Časť zoznam_liekov_k_01_09_2023, Dostupné 16.1.2024 z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202309>
- [63] Union; Úhrada neregistrovaných liekov povolených MZ SR, Dostupné 16.1.2024 z: <https://www.union.sk/uhrada-neregistrovanych-liekov-povolenych-mz-sr/>
- [64] MZ SR; Databáza jednotkových nákladov; Dostupné 16.1.2024 z <https://health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>
- [65] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.2.2024 – 29.2.2024-Informatívny materiál; Časť zoznam_liekov_k_01_02_2024, Dostupné 16.11.2024 z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202402>
- [66] Protocol for: Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;378:2078-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005
- [67] Centrum pre klasifikačný systém SR, Dostupné 26.1.2024 na: <https://www.cksdrg.sk/sk/documents>.
- [68] Ondrušová, M., Bónová M., Vándor Svidová, S.: Vybraný manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov so zhubným nádorom pľúc na Slovensku. 2. aktualizácia, Bratislava, Pharm-In Január 2024. Vydané ako elektronická publikácia, . www.pharmin.sk, 2024
- [69] Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky, Úvod do používania Databázy jednotkových zdravotných nákladov pre účely kategorizácie na Slovensku. Dostupné 17.3.2023. <https://www.health.gov.sk/Zdroje?Sources/kategorizacia/dokumenty/Uvod-DB-jednotkovych-zdravotnych-nakladov.pdf>
- [70] Ondrušová, M., Bónová M., Vándor Svidová, S.: Vybraný manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov so zhubným nádorom pľúc na Slovensku. 2. aktualizácia, Bratislava, Pharm-In Január 2024. Vydané ako elektronická publikácia, . www.pharmin.sk, 2024
- [71] Pivovarčí I. et. al., Liečivo abemaciclib (liek Verzenio) v kombinácii s fulvestrantom v 1. a 2. línii liečby u pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka so skorým nástupom relapsu alebo progresie ochorenia s predchádzajúcou endokrinnou terapiou, 2022, https://niho.sk/wp-content/uploads/2022/10/NIHO_2023_abemaciclib-Verzenio_ETRpokrocily-karcinom-prsnika_hodnotenie-18C.pdf
- [72] Bačík A., Tomek F., Lucia G., Palenčár M., Kozák, D.; Liečivo Tecentriq (Atezolizumab) na liečbu prvej línie dospelým pacientom s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 $\geq 50\%$ TC alebo $\geq 10\%$ nádor infiltrujúcich imunitných buniek (tumor-infiltrating immune cells, IC) a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitívnou ALK. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26/B; 2023; Bratislava: NIHO.
- [73] Ondrušová, M., Kyselicová, A: Epidemiologické ukazovatele zhubného nádoru pľúc na Slovensku a analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu pembrolizumabom v kombinácii s chemoterapiou u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch,

s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) < 50 %, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách podľa štúdie KN189. Bratislava, Pharm-In 2023. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2023.

[74] Vyzula, R., ed.: Modrá kniha ČOS. Masarykův onkologický ústav; Brno, 2018, ISBN 978-80-86793-44-3.

[75] Ondrušová, M., Bucek Pšenková, M., Suchanský, M. (eds): Vybrané deskriptívne charakteristiky epidemiologických indikátorov, morfológických, imunohistochemických a genetických vyšetrení pri primárnych zhubných nádoroch pľúc v SR. Retrospektívna deskriptívna štúdia [online]. Bratislava. 2023. v2.00.00. [cit. 2023-07-24]. Pharm-In. analytická aplikácia Epi-VIEW. www.pharmin.sk.

[76] Národné centrum zdravotníckych informácií, Národný onkologický register Slovenskej republiky – Prezentácia výstupov [Online]. v4.4.0, rev.: 009c1b7 z 15.11.2022 11:29:02. Dostupné z: <https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/>.

[77] Národné centrum zdravotníckych informácií - ROZŠÍRENÉ, DOTERAZ NEPUBLIKOVANÉ ONKOLOGICKÉ DÁTA Z ROKOV 1978 – 2014 V INTERAKTÍVNEJ PODOBE. [Online] v3.7.2023 11:04:29. Dostupné z: <https://www.nczisk.sk/Aktuality/Pages/NCZI-Rozsirene-doteraznepublikovane-onkologicke-data-z-rokov-1978-2014-v-interaktivnej-podobe.aspx>.

[78] Bačík A., Tomek F., Lucia G., Palenčár M., Koz-k, D.; Liečivo Tecentriq (Atezolizumab) na liečbu prvej línie dospelým pacientom s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 \geq 50 % TC alebo \geq 10 % nádor infiltrujúcich imunitných buniek (tumor-infiltrating immune cells, IC) a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26/B; 2023; Bratislava: NIHO.

[79] NOR, NCZI; Vývoj a odhad incidencie (Absolútny počet); 01/2024; Nastavenia kritérií: Ukazovateľ (absolútny počet), Pohlavie (muži; ženy), Rok od (2023), Rok do (2028), Diagnóza (ZN priedušiek a pľúc C34); [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovateľ%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22M%22,%22Z%22\],%22rok-od%22:2023,%22rok-do%22:2028,%22diagnóza%22:\[%22C34%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovateľ%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22M%22,%22Z%22],%22rok-od%22:2023,%22rok-do%22:2028,%22diagnóza%22:[%22C34%22]})

[80] NICE, Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer, Resource impact report, Dostupné 25.01.2024 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta683/resources/resource-impact-report-pdf-9021502621>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

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

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka

Liečivo pembrolizumab v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu indikované ako **liečba prvej línie metastatického neskvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých pacientov** s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) < 50 %, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách.

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikładajte ho do dokumentu. Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	MUDr. Milada Veselá
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica Bratislava Ružinov
Pracovná pozícia	zástupca prednostu Kliniky pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky SZU a Univerzitetnej nemocnice Bratislava, primár Oddelenia klinickej onkológie
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	1. Relevantné klinické ukazovatele pri liečbe sú výsledky registračnej klinickej štúdie KEYNOTE-189. Cieľ štúdie OS (

<ol style="list-style-type: none"> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku? 	<p>celkové prežívanie) publikovaný u pacientov s pembrolizumabom s chemoterapiou v prvej línii splnil očakávania, HR (pomer rizík) bol 0,49 , čo znamená 51% zníženie rizika smrti. Prínos kombinácie pembrolizumabu s chemoterapiou bol pozorovaný vo všetkých podskupinách rozdelených podľa TPS (tumor proportion score). V analýze sledovania 64,6 mesiacov bol naďalej pozorovaný prínos v ukazovateli OS, čo považujem za veľký úspech liečby.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Klinicky významná odpoveď v prvej línii je dokázaná. Kombinovaná liečba pembrolizumab a chemoterapia vedie k predĺženiu celkového prežívania pacientov. 3. Hodnotené liečivo pembrolizumab má významný klinický prínos v prvej línii liečby metastatického neskvamózneho karcinómu pľúc bez ohľadu na expresiu PD-L1, pretože nie je dostupná žiadna alternatíva kombinovanej liečby na Slovensku. Medián celkového prežívania iba 11,3 mesiaca bol v ramene s chemoterapiou.
<p>A0023</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Môj hrubý predpoklad (nemám dostupné aktuálne dáta k dispozícii): 300 2. Nepoznám také podskupiny v rámci indikácie, pre ktoré bo bolo skúmané liečivo menej efektívne. Naopak imunoterapia je veľmi dobre tolerovaná. Liečebná stratégia musí zohľadňovať výkonnostný stav pacienta, komorbidity, preferencie pacienta. Rozhodnutia o liečbe je vhodné konzultovať na multidisciplinárnych seminároch.
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Nepoužívame liečivo v off label indikáciách.</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. A. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi a v akom zastúpení? B. Používa sa aj bevacizumab? C. Ak sa používa, používa sa viac cisplatina alebo karboplatina? D. Používa sa pri všetkých pacientoch udržiavacia liečba pemetrexedom? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)? 	<p>1.Ochorenie je diagnostikované biopsiou (odber nádorového tkaniva) : bronchoskopicky pneumológom alebo transtorakálnou punkciou na CT rádiodiagnostikom alebo chirurgicky pri operácii. Patológ reflexne vyšetruje PD-L1, EGFR , ALK.</p> <p>2.A. V súčasnej klinickej praxi sa používa v danej indikácii v prvej línii chemoterapia, kombinovaný platinový režim. B. Používanie bevacizumabu: v kombinácii karboplatina a paclitaxel a bevacizumab v prvej línii. Na podanie bevacizumabu sú prísne kritériá, ktoré musia byť dodržané. C. Cisplatina a karboplatina sú rovnocenné lieky, dokazujú to aj klinické štúdie. O výbere rozhoduje klinický onkológ, pretože každý z týchto preparátov má odlišný profil toxicity. D.V schémach liečby platinový režim a pemetrexed sa následne vždy indikuje udržiavacia liečba pemetrexedom, ktorá je dobre tolerovaná s nízkou toxicitou.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Nie, ale nakoľko je SR členom EU, riadime sa podľa ESMO guidelines. Sú aktualizované pravidelne, problematika liečby pľúcneho karcinómu je veľmi zložitá a tieto odporúčenia zostavuje veľký tím ľudí. Na Slovensku je medzi kolegami spokojnosť s ESMO odporúčeniami. 4. Po zlyhaní kombinovanej liečby chemo- imunoterapie nasleduje monoterapia chemoterapie.

B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Hodnotené liečivo je skladované v nemocničnej lekárni a následne v nemocničnej miestnosti určenej na riedenie farmaceutmi nachystané na podanie pre pacienta. Podáva sa ambulantne na ambulancii klinickej onkológie.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	V súčasnosti je v danej indikácii dostupná liečba, ktorá ale neobsahuje imunoterapiu a tá je dostupná pre všetkých.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	Implementácia hodnoteného liečiva pembrolizumab prinesie na Slovensko možnosť zaradiť sa v liečebných algoritmoch k vyspelej Európe a umožní klinickým onkológom na Slovensku liečiť pacientov podľa európskych štandardov. Prínos kombinovanej liečby imunoterapie a chemoterapie v prvej línii metastatického neskvamózneho NSCLC reflektuje urgentnú potrebu klinických onkológov na zaplnenie tohto segmentu modernou efektívnou liečbou. Pacienti sú liečení ambulantne, efektívnou liečbou, ktorá predlžuje celkové prežívanie a odľahčí potreby hospitalizácií, ktoré vyžadujú pacienti na menej efektívnej liečbe chemoterapiou. Liečba udržiava dobrú kvalitu života pacientov.
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Kategorizovanú liečbu by mohol predpisovať každý klinický onkológ.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> Najväčší problém je, že doteraz neposkytujeme na Slovensku kombináciu pembrolizumabu s chemoterapiou s preukázaným klinickým benefitom v zmysle celkového prežívania, samozrejme aj prežívania bez progresie, s nízkou toxicitou a dobrou toleranciou. Pracoviská na Slovensku, ktoré sa venujú klinickým skúšaniam, vďaka ktorým naši pacienti môžu dostať inovatívne liečby, nemôžu participovať na klinických skúšaniam, kde je skúšané liečivo po prvej línii chemo-imunoterapie. Je to veľká škoda, pretože je prestíž pracoviska (a tým aj Slovenska) participovať na klinických skúšaniam. Zdravotnícky personál venuje veľa námahy a času na takúto prácu a Slovensko bude vyradené z mnohých skúšaní, pretože nepodáva štandardnú prvú líniu liečby.
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: <ul style="list-style-type: none"> Účinnosť a bezpečnosť hodnoteného liečiva je overená vo viacerých klinických skúšaniam. Od prevratného objavu liečby imunoterapiou v onkológii sa táto modalita včlenila do liečebných algoritmov vo viacerých indikáciách u karcinómu pľúc. Nemalobunkový karcinóm pľúc patrí medzi veľmi ťažko liečiteľné malignity a práve kombinované režimy sú jedným z hlavných úspechov v tejto početnej skupine pacientov. Pool pacientov zostáva rovnaký, ale schválením imunoterapie v kombinácii pembrolizumab a chemoterapia môžu klinickí onkológovia presne podľa ESMO doporučení do liečby indikovať imunoterapiu. Niektorí pacienti s metastatickým karcinómom pľúc podľa indikácie budú liečení v monoterapii, iní v kombinovanej liečbe a ďalší v druhej línii. Nevidím žiadnu prekážku pre schválenie tejto 	

modality liečby, nakoľko nezvýšime počet pacientov liečených imunoterapiou , iba rozdelíme pacientov podľa indikácií v odporúčaníach .

- Konvenčná chemoterapia bez kombinácie s imunoterapiou dosiahla maximálne možnosti svojej účinnosti. Výrazné predĺženie prežívania bez progresie ochorenia a celkového prežívania je možné za pomoci imunoterapie.
- Budem šťastná za všetkých klinických onkológov, keď sa prenesú liečivá zahrnuté v ESMO guidelines do klinickej praxe.

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov. Vstup sme preto prebrali z hodnotenia Tecentriq č. 26B/2022 [72], kde bola taktiež hodnotená indikácia nemalobunkového karcinómu pľúc.

Vstup patientskej organizácie

Liečivo atezolizumab (liek Tecentriq) na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.</p> <p>Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	██████████
Názov organizácie	Liga proti rakovine
Pracovná pozícia	██████████
Krátky opis organizácie	Liga proti rakovine je občianske združenie, ktorého primárnym cieľom je POMÁHAŤ ONKOLOGICKÝM PACIENTOM, ICH RODINÁM I BLÍZKYM prostredníctvom konkrétnych psychosociálnych projektov.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Osobný rozhovor
Život s ochorením	
A0005, A0004, H0002 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?	Zmena psychického stavu – bez vyhľadania psychologickéj pomoci

<p>H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>Zmena vzájomných vzťahov – zväčšená obava o zdravie/ život Zvýšená pomoc zo strany partnerky</p>
<p>Diagnostika a cesta pacienta</p>	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Zlé dýchanie – návšteva pneumologa – následná návšteva onkologa (cca do 1 mesiaca)</p>
<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Odber krvi, CT s kontrastom, výter z nosohltana, následne zahájená chemoterapia (5x 3dni v nemocnici, viackrát uskutočnená zmena chemoterapii), následné rádioterapia (20x) 2. Aktuálne nepoberám žiadne lieky týkajúce sa priamo onkologického ochorenia 3. Počas liečby vypadávanie vlasov , arytmia srdca, únava , neustály zápal žíl počas/po chemoterapii
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Zvýšená informovanosť od lekára a dostupnosť liečiva</p>
<p>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</p>	
<p>H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	

<p>D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku?</p> <p><i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>Nemám vedomosť</p>
<p>C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	
<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	<p>Otvorený/ priamy spôsob komunikácie , jednotná informácia o liekoch</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Nebránim sa modernému spôsobu liečby</p>
<p>Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva</p>	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	
<p>D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	
<p>F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?</p>	
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p> <p>Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.</p>	
<p>Hlavná správa</p>	

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

- Správna informovanosť o možnosti využitia liečiva
- Dostupnosť k danému lieku
- Otvorená komunikácia s pacientom
- Lekárka mi dala najavo, že som pre ňu rovnako dôležitý, ako ktorýkoľvek iný pacient (nie som len číslo v poradovníku)

Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva pembrolizumab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 3 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty žiadostí o súčinnosť a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania žiadosti: 24.11.2023	Dátum odpovede: 01.12.2023	
1. Doplnenie zdroja k údajom o kvalite života pomocou nástroja EQ-5D-3L zo štúdie KEYNOTE-189.	DR predložil časť dôverného reportu obsahujúcu výsledné údaje o kvalite života zo štúdie KN189.	Odpoveď akceptujeme .
2. Dodanie publikácie z referencie č. 25 „Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Domine M, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer. (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 Mar;21(3):387-97“	DR predložil požadovanú publikáciu.	Odpoveď akceptujeme .

Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania žiadosti: 11.01.2024	Dátum odpovede: 18.01.2024	
1. Doplnenie zdroja k hodnote Body surface area predloženej vo FEM.	Údaje pochádzajú z dôverného klinického reportu ku štúdiu KEYNOTE189. DR v odpovedi predložil tabuľku týkajúcu sa BSA hodnôt.	Odpoveď akceptujeme .
2. Doplnenie podielu mužov a žien v podskupine PDL1 < 50% na ktorej údajoch je postavený základný scenár FEM.	Tieto údaje nie sú k dispozícii (neboli zisťované) podľa podskupín PD-L1, pretože sa predpokladalo, že tieto faktory by sa podľa statusu PD-L1 nemuseli líšiť. V modeli sa preto vo všetkých PD-L1 podskupinách aplikujú charakteristiky celkovej populácie pacientov. DR dodal tieto charakteristiky, ktoré sú dostupné aj vo verejných publikáciách.	Odpoveď akceptujeme .
3. Doplnenie počiatočného veku (mediánového a priemerného) v podskupine PDL1 < 50%.	V modeli sú pre každú PD-L1 podskupinu pacientov aplikované charakteristiky pacientov celkovej populácie zo štúdie KN189. DR dodal medián počiatočného veku, ktorý je dostupný aj vo verejnej publikácii.	Odpoveď akceptujeme .
4. Doplnenie vysvetlenia a výsledkov testov ku piecewise prístupu k modelovaniu PFS (a v alternatívnom scenári aj OS).	DR predložil grafy, ktoré podľa DR zobrazujú výsledky Chowovho testu a zdôvodňujú voľbu hraničného bodu pre PFS aj OS.	Odpoveď nepovažujeme za dostatočnú, avšak nastavenie, ktoré je ňou zdôvodnené akceptujeme . Bližšie informácie uvádzame v časti 5.2.4.
5. Podrobnejšie vysvetlenie výpočtu nákladov- doplnenie konkrétneho	DR predložil aktualizovanú verziu prieskumu, kde je predložené	Odpoveď považujeme za nejasnú, avšak nastavenie, ktoré je ňou

postupu a odvodenia nákladov na jednotlivé položky, vyjadrenie či nedochádza k viacnásobnému započítavaniu (náklady na manažment pacientov, na nežiadúce udalosti a na terminálne štádium).	dodatočné vysvetlenie metodiky a podrobnejšie členenie jednotlivých nákladových položiek.	zdôvodnené akceptujeme . Bližšie informácie uvádzame v časti 5.2.6.
6. Dodat presné trvanie liečby, alebo priemerné trvanie liečby pre výnimkových pacientov, alebo samoplatcov.	DR predložil aktualizovaný model dopadu na rozpočet, kde zapracoval postupný nástup pacientov v rozmedzí 3 mesiacov pred kategorizáciou. Zároveň DR predpokladal, že ďalších ■■■ pacientov začne liečbu až 1. mesiac od rozšírenia indikácie v ZKL, napriek tomu, že by boli vhodní na liečbu už skôr.	Odpoveď neakceptujeme . Bližšie informácie uvádzame v časti 6.3.1.
7. Vysvetliť diskrepanciu medzi hodnotami podielu PD-L1 pretestovaných pacientov pre novodiagnostikovaných a už diagnostikovaných pacientov a sprístupniť referenciu z ktorej sa čerpá údaj o podiele histologického testovanie na SR.	DR uvádza, že v prvom roku z dôvodu nemožnosti odobratia vzorky u incidentných pacientov nedosiahne pretestovanosť 100 %, nakoľko ■■■ % bude mať iba cytologické vyšetrenie. DR predpokladá, že vzorky prevalentných pacientov sú už v podstate všetky dohistologizované. DR uvádza, že na údaj dohistologizovaných pacientov nie je citácia.	Odpoveď neakceptujeme . Bližšie informácie uvádzame v časti 6.3.1.

Žiadosť o súčinnosť číslo 3 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 25.01.2024	Dátum odpovede: 31.01.2024	
1. Vysvetliť zdroj pre odhadovanú penetráciu PEM+ChT vo výške ■■■ %.	DR uviedol, že odhad je konzervatívny a že DR na základe doterajších skúseností predpokladá zanedbateľný počet pacientov, ktorí nebudú vhodní na liečbu. DR tiež uviedol, že pacienti, u ktorých dôjde k intolerancii počas liečby sú zohľadnení v krivke ToT.	Odpoveď neakceptujeme . Preferujeme predpoklad maximálnej penetrácie podľa hodnotenia NICE. Bližšie informácie uvádzame v časti 6.3.1.
2. Vysvetliť nepoužitie reálnych údajov pre výnimkových pacientov a samoplatcov.	DR uviedol, že nie je schopný rozoznať pacientov liečených PEM pre indikácie karcinómu pľúc.	Odpoveď neakceptujeme . Kvôli neistote spojenej s odhadom preferujeme konzervatívne odhad vstupujúcich pacientov pred kategorizáciou vynechať.
3. Vysvetliť, prečo DR predpokladá vstup výnimkových pacientov a samoplatcov práve 3 mesiace pred vstupom do ZKL.	DR uviedol, že očakáva zvýšenú ochotu vstupu výnimkových pacientov a samoplatcov po právoplatnom rozhodnutí, čo predstavuje približne 2,5 mesiaca pred zavedením do ZKL.	Odpoveď neakceptujeme . Nakoľko nemáme možnosti overiť tento odhad, konzervatívne ho vynechávame.
4. Vysvetliť zdroj práve ■■■ výnimkových pacientov na mesiac počas 3 mesiacov pred vstupom kategorizácie.	DR sa odkázal na predchádzajúce 2 body. DR bližšie nevysvetlil zdroj hodnoty	Odpoveď neakceptujeme . DR nevysvetlil presný zdroj tohto odhadu.

<p>5. Vysvetliť zdroj práve ■■■ pacientov v 1. mesiac od zmeny v ZKL a vysvetliť rozdiel medzi týmito pacientami a pacientami odhadovanými zo IV. Štádia prevalentných pacientov z ramena už diagnostikovaných pacientov.</p>	<p>DR uvádza, že odhad ■■■ pacientov vychádza z odhadu ramena už diagnostikovaných pacientov a odhadovanej ■■■ % penetrácie.</p>	<p>Odpoveď neakceptujeme. Ak DR pripočítava pacientov na základe predpokladu o počte pacientov z už diagnostikovaného ramena, ide o dvojité započítanie, nakoľko títo pacienti sú už 1. rok započítaní.</p>
<p>6. Dodat časové rozhranie pre odhad podielu histologických vyšetrení ■■■ % a potvrdiť, či zvýšní pacienti z novodiagnostikovaného ramena nebudú neskôr liečení PEM+ChT.</p>	<p>DR uviedol, že hodnota ■■■ % bola zistená prierezovo z dotazníka, v ktorom bolo oslovených 76 odborníkov. DR tiež uvádza, že ide o údaj z roku 2016.</p>	<p>Odpoveď neakceptujeme. Preferujeme použitie pretestovanosti v súlade s postupom v hodnotení NIHO 26B/2022. Bližšie informácie uvádzame v časti 6.3.1.</p>
<p>7. Vysvetliť diskrepanciu medzi podielom pacientov, ktorí v ročnom horizonte sprogredujú do IV. Klinického štádia z nižších štádií v tomto hodnotení (■■■ %) a v NIHO hodnotení pre liek Tecentriq 26B/2022 (33,77 %).</p>	<p>DR uvádza, že tieto hodnoty boli validované odborníkmi a že sa týka iba pacientov s expresiou PD-L1 0 – 49 % z akéhokoľvek nižšieho štádia, zatiaľ čo v prípade hodnotenia 26B/2022 išlo o pacientov zo štádia I.b – III.a pre pacientov s expresiou viac ako 50 %.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>
<p>8. Uviest dôvod medzi rozdielnymi odhadmi bodovej prevalence za rok 2022 v podaní a v aplikácii Epi-View od spoločnosti Pharm-In a uviesť, ktorý z týchto odhadov je novší.</p>	<p>DR uvádza, že použitá hodnota prevalence bola získaná z obdobia 08/2023 a zahŕňala vo výpočtoch novšie zdroje ako hodnota v Epi-View.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>