

## Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s karboplatinou paklitaxelom (nab-paklitaxelom) na liečbu dospelých pacientov v prvej línii metastatického skvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc projektový protokol

**Typ projektu:** Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 34154; ATC skupina: L01FF02; ŠÚKL kód: 0975C).

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

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 07.09.2024\*

**Autori:** Mgr. Henrieta Oravcová, PhD., MUDr. Matej Palenčár, Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

\* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo pembrolizumab (Keytruda) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 30.04.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 01.05.2024), t.j. termín 07.09.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

### Upozornenie pre pacienta!

Liek Keytruda aktuálne **nie je v danej indikácii** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Keytruda je v danej indikácii práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Keytruda v danej indikácii zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 7.9.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu ([www.niho.sk](http://www.niho.sk)). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34154>.

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

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

## Problematika

Rakovina pľúc (karcinóm pľúc) je druhým najčastejšie sa vyskytujúcim zhubným ochorením vo svete, ktorému sa pripisuje prvenstvo v počte úmrtí na onkologické ochorenia. Najväčším rizikovým faktorom rozvinutia tohto ochorenia je fajčenie. Nádor zvyčajne vzniká z buniek pľúcneho tkaniva lemujúceho priedušky, priedušničky a alveoly, ktoré začnú nekontrolovane rásť. Rozlišujeme dva hlavné typy rakoviny pľúc a to malobunkový karcinóm pľúc (SCLC z angl. Small Cell Lung Cancer) a nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC z angl. Non-Small Cell Lung Cancer). Výskyt NSCLC je častejší, tvorí približne 80% až 90% všetkých prípadov nádorov pľúc. NSCLC sa ďalej delí na 3 hlavné podtypy, pričom skvamózny typ je jedným z nich.

Ochorenie sa môže vyvíjať dlhý čas bez príznakov. Príznaky 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. Pri rozšírení ochorenia do iných orgánov (vzdialené metastázy), sa môže NSCLC prejavovať bolesťou kostí alebo žltým sfarbením kože (ikterus, žltacka). Prognóza pacientov úzko súvisí so štádiom ochorenia. Vo včasnom a lokálne pokročilom štádiu môže byť nádor kompletne vyoperovateľný avšak až približne 50 % pacientom je diagnostikovaných v IV, metastatickom štádiu, čo znamená, že nádor je už rozšírený do iných častí tela. V tomto štádiu patrí karcinóm pľúc k nevyliciteľným ochoreniam. Podľa ACS (z angl. American Cancer Society) je prognóza 5-ročného prežívania NSCLC v metastatickom štádiu 9 %. Cieľom liečby je najmä predĺženie prežívania bez zhoršenia ochorenia ako aj predĺženie celkového prežívania pacientov.

Držiteľ registrácie (DR) požiadala 30.04.2024 o úhradu lieku Keytruda (liečivo pembrolizumab) pre balenie 25 mg/ml (koncentrát na infúzny roztok, con inf, intravenózne použitie, 1x4 ml/100 mg) na liečbu dospelých pacientov so skvamóznym metastatickým NSCLC s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA<sup>1</sup> odporučila použitie lieku Keytruda v predmetnej indikácii v 01/2019.

## Cieľ

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

## Výskumné otázky

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

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zhubný nádor priedušiek a pľúc</li> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: C34.-</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• V kombinácii s karboplatinou a buď paklitaxelom alebo nab-paklitaxelom (paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na albumín) indikovaná ako liečba prvej línie metastatického skvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• V kombinácii s karboplatinou a buď paklitaxelom alebo nab-paklitaxelom (paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na albumín) indikovaná ako liečba prvej línie metastatického skvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých s expresiou PDL1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) 1-49 %, po dobu maximálne 24 mesiacov.</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).</li> </ul> <p>MeSH<sup>2</sup>: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p><b>Pembrolizumab + karboplatina + paklitaxel (nab-paklitaxel)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pembrolizumab</b> je humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (PD 1), ktorá má zosilňovať reakcie T-buniek, vrátane protinádorových reakcií, prostredníctvom blokády väzby PD-1 na PD-L1 a PD-L2, ktoré sú exprimované v bunkách prezentujúcich antigén a môžu byť exprimované nádormi alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru. Odporúčaná dávka je buď 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút. DR predpokladá podávanie v kombinovanej terapii v dávke 200 mg v trojtýždňových cykloch bez ohľadu na hmotnosť.</li> <li>• <b>Paklitaxel</b> je antineoplastická látka, ktorá má zabraňovať deleniu nádorových buniek, tým že má stabilizovať mikrotubuly. Táto stabilita spôsobuje inhibíciu normálnej dynamickej reorganizácie mikrotubulárnej siete, ktorá je základom pre vitálnu interfázu a mitotické bunkové funkcie. DR predpokladá pre PATX dávku 200 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne.</li> <li>• <b>Nab paklitaxel</b> je paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na albumín čím má zlepšovať transport paklitaxelu cez endotelové bunky. Prítomnosť albumínu má taktiež ovplyvňovať toxicitu paklitaxelu. Mechanizmus účinku nab paklitaxelu je totožný s paklitaxelom.</li> <li>• <b>Karboplatina</b> je podporná chemoterapia na báze platiny patriaca medzi cytostatiká. Karboplatina má inhibovať syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb. To má viesť k inhibícii replikácie a bunkovej smrti. DR predpokladá pre karboplatinu dávku AUC<sup>3</sup> = 6 mg/ml/min v 1. deň každého 21-dňového cyklu.</li> </ul> <p>MeSH: Pembrolizumab, Paclitaxel, Albumin-Bound Paclitaxel, Carboplatin</p>

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

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

<sup>3</sup> AUC z angl. Area Under the Curve = plocha pod krivkou

Komparátor (z angl. <b>Control</b> )	<p><b>Cisplatina + Vinorelbín</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cisplatina</b> je komplexná zlúčenina ťažkého kovu určená na liečbu nádorov. Cisplatina má inhibovať syntézu RNA a proteínov, má pôsobiť na bunkový cyklus, čím má znižovať delenie nádorových buniek. Zvyčajná dávka cisplatiny je 20 mg/m<sup>2</sup> a viac, jedenkrát za 3 týždne. Dávkovanie sa pri kombinovanej terapii musí prispôbiť príslušnému terapeutickému režimu.</li> <li>• <b>Vinorelbín</b> antineoplastický liek patriaci medzi alkaloidy z rodu Vinca. Vinorelbín má zasahovať do delenia buniek tým, že má spôsobovať ich usmrtenie v interfáze alebo v nasledujúcom mitotickom delení. Odporúčaná dávka vinorelbínu je pri prvých 3 podaniach 60 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela, podávané jedenkrát týždenne. Pri kombinovaných režimoch sa dávka a schéma podávania majú upraviť podľa liečebného protokolu.</li> </ul> <p><b>Karboplatina + Paklitaxel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mechanizmus účinku je pre jednotlivé liečivá popísaný v časti intervencia. Odporúčaná dávka paklitaxelu je 175 mg/m<sup>2</sup>, s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami. Odporúčaná dávka karboplatiny je 400 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela ako jednorázová intravenózna dávka. Alternatívne sa na výpočet dávky karboplatiny podľa AUC používa Calvertov vzorec.</li> </ul> <p><b>Cisplatina/Karboplatina + Gemcitabín</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gemcitabín</b> je antimetabolitom pyrimidínu, ktorý má vykazovať cytotoxický účinok, tým že má inhibovať syntézu DNA v bunke. Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 250 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu tela podávaná vo forme intravenózneho infúzie.</li> </ul> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, Vinorelbine, Gemcitabine</p>
Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b> )	
Klinická účinnosť	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b> (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie)</li> <li>• <b>CR</b> (z angl. complete response; dosiahnutie kompletnej remisie)</li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>4</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie</li> </ul> <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich

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

	ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
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 <sup>5</sup>

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

## Metodický postup

### Úvod

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

### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>6</sup>, SÚKL<sup>7</sup>).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC<sup>8</sup>, IQWiG<sup>9</sup>, CADTH<sup>10</sup>, HAS<sup>11</sup>, ZIN<sup>12</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

### Ekonomické hodnotenie

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

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

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

---

<sup>6</sup> [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

<sup>7</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>8</sup> [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

<sup>9</sup> [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

<sup>10</sup> [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

<sup>11</sup> [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

<sup>12</sup> [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

**Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:****Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

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

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

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

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

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