

# Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s paklitaxelom/nabpaklitaxelom a karboplatinou na liečbu dospelých pacientov v prvej línii metastatického skvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

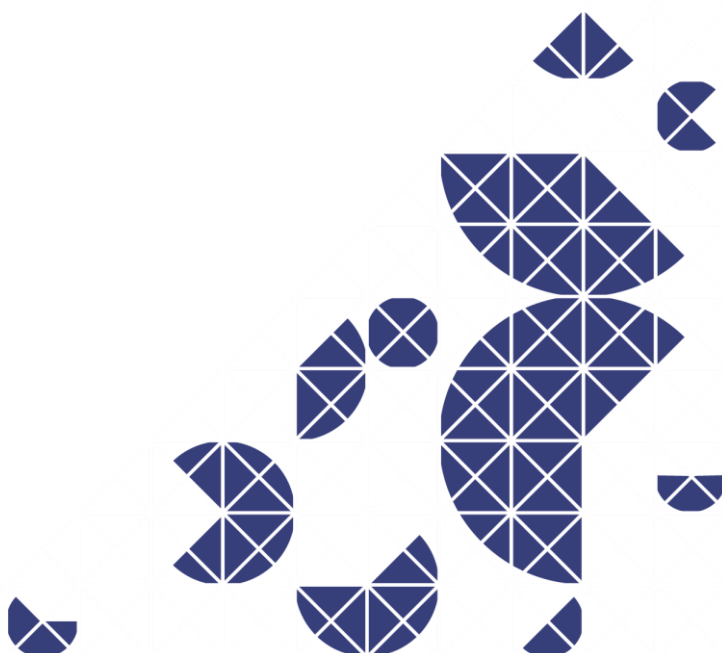
**Číslo žiadosti:**  
34154

**ATC skupina:**  
L01FF02

**ŠÚKL kód:**  
0975C

**Publikované dňa:**  
27.08.2024

**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  
<https://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: 75

## Obsah

Obsah .....	3
Použité skratky .....	5
Záver odborného hodnotenia .....	7
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) .....	25
3.5. Registrácia technológie (A0020) .....	26
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....	27
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021) .....	28
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [25] .....	29
3.9. Relevantné komparátory (B0001) .....	29
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....	30
3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002) .....	30
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....	31
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti .....	31
4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti .....	32
4.3. Výsledky účinnosti .....	37
4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti .....	40
4.5. Výsledky bezpečnosti .....	41
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu .....	42
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....	47
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti .....	47
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) .....	47
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....	66
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....	68
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....	69
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet .....	69
6.2. Základný scenár predložený DR .....	69
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO .....	72
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....	76
7.1. Etická analýza .....	76
7.2. Organizačné aspekty .....	77
7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....	77
7.4. Právne aspekty .....	78
8. Zdroje .....	80
9. Apendix .....	84
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov .....	84
9.2. Vstupy odborných organizácií s konfliktom záujmov .....	84
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov .....	87
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov .....	90
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie .....	90
9.6. Validita klinických štúdií a nepriamych porovnaní .....	91

## Tabuľky

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia .....	11
Tabuľka 2: Histologické podtypy NSCLC .....	19
Tabuľka 3: Kritériá zaradenia do štádií NSCLC na základe TNM klasifikácie .....	19
Tabuľka 4: Prehľad relevantnej klinickej štúdie .....	32
Tabuľka 5: Opis populácie štúdie KEYNOTE-407 ktorú bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT).....	36
Tabuľka 6: Porovnanie vybraných charakteristík pacientov zo štúdie KEYNOTE-407 a NAVotrail 03 .....	36
Tabuľka 7: Časy dátových analýz .....	36
Tabuľka 8: Základné charakteristiky pacientov použité v modeli prevzaté zo štúdie KEYNOTE-407.....	48
Tabuľka 9: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre intervenciu PEM + PAXT/NPAXT + KPT a komparátor PAXT + KPT .....	50
Tabuľka 10: Podiel pacientov nažive podľa modelu a odborníkov NICE ERG v ramene PEM + PAXT/NPAXT + KPT a PAXT + KPT .....	54
Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS pre intervenciu PEM + PAXT/NPAXT + KPT a komparátor PAXT + KPT .....	56
Tabuľka 12 : Hodnoty utilít podľa času do smrti zo štúdie KEYNOTE-407 .....	59
Tabuľka 13: Náklady na manažment pacientov v stave pred progresiou a po progresii ochorenia .....	65
Tabuľka 14: Priemerné náklady na terminálne štádium ochorenia .....	65
Tabuľka 15: Výsledky základného scenára predloženého DR .....	66
Tabuľka 16: Výsledky farmakoekonomického modelovania po zapracovaní NIHO zmien.....	67
Tabuľka 17: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	68
Tabuľka 18: Percentuálne zastúpenie nahrádzanej liečbe v BIA .....	69
Tabuľka 19: Odvodenie počtu pacientov vhodných na liečbu Keytrudou podľa DR.....	71
Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky a súčasne aj na obdobia.....	72
Tabuľka 21: Odvodenie populácie podľa DR s použitým názvoslovím na základe Metodickéj príručky MZ k FER ...	73
Tabuľka 22: Výpočet počtu pacientov vhodných na liečbu Keytrudou počas piatich rokov podľa NIHO .....	74
Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky a súčasne aj na obdobia.....	74
Tabuľka 24: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu NMA Reyes et al. ....	91

## Obrázky

Obrázok 1: Algoritmus liečby pacientov s metastatickým sqNSCLC bez kontraindikácie na imunoterapiu podľa ESMO 2023 .....	22
Obrázok 2: Algoritmus liečby pacientov s metastatickým sqNSCLC s kontraindikáciou na imunoterapiu podľa ESMO 2023.....	23
Obrázok 3: Odporúčenie Národných smerníc pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu 2016 .....	24
Obrázok 4: Mechanizmus účinku lieku Keytruda.....	25
Obrázok 5: Dizajn štúdie KEYNOTE-407 .....	33
Obrázok 6: NMA sieť a prehľad štúdií v nej zahrnutých - populácia pacientov sqNSCLC, PD- L1 TPS 1 – 49 %.....	34
Obrázok 7: KM krivky OS zo štúdie KEYNOTE-407, podskupina pacientov s PD-L1 TPS skóre 1 – 49 % (5 ročné sledovanie) .....	37
Obrázok 8: Výsledky NMA pre OS, model fixných vplyvov, časovo premenlivé HR, model frakčného polynómu, subpopulácia pacientov PD-L1 TPS 1 – 49.....	38
Obrázok 9: KM krivky PFS zo štúdie KEYNOTE-407, podskupina pacientov s PD-L1 TPS skóre 1 – 49 % (5 ročné sledovanie) .....	38
Obrázok 10: Výsledky NMA pre PFS, model fixných vplyvov, časovo premenlivé HR, model frakčného polynómu, subpopulácia pacientov PD-L1 TPS 1 – 49 %.....	39
Obrázok 11: Zmeny v skóre QLQ-C30, dáta získané zo štúdie KEYNOTE-407 k aprílu 2018 .....	40
Obrázok 12: Výsledky bezpečnosti v štúdií KEYNOTE-407 z data cut-off po 56,9 mesiaca .....	41
Obrázok 13: Porovnanie účinnosti komparátorov CPT + GEM, KPT+GEM a KPT + PAXT/NPAXT v parametri OS na základe NMA dodanej DR pre NICE .....	43

Obrázok 14: Krivka výsledkov Chowovho testu pre intervenciu a komparátor pre ukazovateľ OS.....	50
Obrázok 15: Prehľad parametrizácií v ramene PEM + PAXT/NPAXT + KPT v ukazovateli OS v podskupine pacientov PD-L1 TPS 1 – 49 % .....	50
Obrázok 16: Prehľad parametrizácií v ramene PAXT + KPT v ukazovateli OS v podskupine pacientov PD-L1 TPS 1 – 49 % .....	51
Obrázok 17: OS krivky komparátorov VIN + CPT a GEM + PT v podskupine pacientov s PD-L1 TPS skóre 1 – 49 %..	51
Obrázok 18: Parametrizácie v NIHO nastavení pre OS krivky PEM + PAXT/NPAXT + KPT a PAXT + KPT populácie pacientov s PD-L1 TPS skóre 1 – 49 % so zapracovanou všeobecnou slovenskou mortalitou .....	53
Obrázok 19: KM dáta a parametrizácie Weibull a exponenciál v ramenách PEM + PAXT/NPAXT + KPT a PAXT + KPT v OS bez zapracovanej všeobecnej slovenskej mortality .....	54
Obrázok 20: Parametrizácia v NIHO nastavení pre OS komparátorov VIN + CPT a GEM + PT upravené podľa NIHO, populácia pacientov so sqNSCLC PD-L1 TPS skóre 1 – 49 %, zapracovaná všeobecná slovenská mortalita.....	55
Obrázok 21: Krivka výsledkov Chowovho testu pre intervenciu a komparátor PAXT + KPT pre ukazovateľ PFS .....	56
Obrázok 22: Prehľad parametrizácií v ramene PEM + PAXT/NPAXT + KPT v ukazovateli PFS v podskupine pacientov s PD-L1 TPS skóre 1 – 49 % .....	56
Obrázok 23: Prehľad parametrizácií v ramene PAXT + KPT v ukazovateli PFS v podskupine pacientov s PD-L1 TPS skóre 1 – 49 % .....	57
Obrázok 24: PFS krivky komparátorov VIN + CPT a GEM + PT (podskupina pacientov PD-L1 TPS skóre 1 – 49 % ....	57
Obrázok 25: Krivky ToT intervencie a komparátorov modelované podľa DR, populácie pacientov PD-L1 TSP 1 – 49 % .....	60
Obrázok 26: Krivky ToT intervencie a komparátorov v nastavení NIHO, populácia pacientov PD-L1 TSP 1 – 49 % .	61
Obrázok 27: Výpočet nákladov na lieky podľa DR .....	61
Obrázok 28: Vážené percentuálne zastúpenie pacientov v druhej a tretej línii podľa štúdie KEYNOTE-407 zohľadňujúce liečivá dostupné v SR .....	63
Obrázok 29: Priemerná doba liečby v nasledujúcich líniiach po progresii, KEYNOTE-407 .....	63
Obrázok 30: Náklady na AE .....	65

## Použité skratky

AE	Nežiadúce udalosti (z angl. adverse events)
ACS	Americká spoločnosť pre rakovinu (z angl. American Cancer Society)
AIC	Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
AUC	Oblasť pod krivkou (z angl. area under curve)
BIC	Bayesian information criterion - Bayesianske informačné kritérium
BIA	Model dopadu na rozpočet (z angl. budget impact model)
ChT	Chemoterapia
CNS	Centrálny nervový systém
CPT	Cisplatina
DR	Držiteľ registrácie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EORTC	Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov
QLQ-C30	- základ 30 (z angl. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30)
EORTC	Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov
QLQ-LC13	- 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 Úrovne (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level)
EQ-5D-3L	Európsky dotazník kvality života 5 Dimenzií 3 Úrovne (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level)
EQ-5D-5L	The EuroQol five-dimensions – Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovni odpovede
ESMO	Európska onkologická spoločnosť (z angl. European Society For Medical Oncology)

FER	Farmako-ekonomický rozbor
GEM	Gemcitabín
HR	Pomer rizík (z angl. hazard ratio)
HRQoL	Kvalita života spojená so zdravotným stavom (z angl. health-related quality of life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckej technológie (z angl. Health Technology Assessment)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental cost-utility ratio)
IO	Indikačné obmedzenie
KM	Kaplan-Meier
KPT	Karboplatina
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NMA	Sieťová meta-analýza (z angl. network meta-analysis)
NOR	Národný onkologický register
NPAXT	Nabpaklitaxel
NSCLC	Nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. non small cell lung carcinoma)
ONK	Onkológ
OS	Celkové prežívanie (z angl. overall survival)
PAXT	Paklitaxel
PD 1	Receptor programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. programmed cell death protein 1 ligand)
PD-L1	Ligand receptoru programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. programmed cell death protein 1 ligand)
PEM	Pembrolizumab
PFS	Prežívanie bez progresie (z angl. progression-free survival)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, výsledky (z angl. Population Intervention Control Outcomes)
PT	Platina
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. quality-adjusted life year)
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
RCTs	Randomizované kontrolné štúdie (z angl. randomized controlled trials)
SEER	Americká databáza - Dohľad, epidemiológia a konečné výsledky (z angl. Surveillance, Epidemiology and End Results)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku
sqNSCLC	Skvamózny nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. squamous non small cell lung carcinoma)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TNM	T – tumor, N – nodule, M – metastáza (z angl. primary Tumour, Nodal, distant Metastasis)
ToT	Čas zotrvania na liečbe (z angl. time on treatment)

## Záver odborného hodnotenia

### Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Keytruda v kombinácii s paklitaxelom/nabpaklitaxelom a karboplatinou na liečbu dospelých pacientov v prvej línii metastatického skvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc (sqNSCLC) s PD-L1 TPS 1 – 49 %, **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 868 €, resp. zľave ■■■ % voči požadovanej dôvernej úhrade vo výške ■■■ €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z. z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj 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 DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu. Najväčším zdrojom neistoty je modelovanie celkového prežívania pacientov (z angl. overall survival, OS) piecewise prístupom a spôsob modelovania následnej liečby.

### Odporúčame zvážiť

- zníženie dopadu na rozpočet pomocou mechanizmov v zmluve s DR o podmienkach úhrady a
- 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 druhom mieste. Zhubné nádory pľúc boli v roku 2022 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 metastatického skvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc nezodpovedá najnovším medzinárodným postupom, čo spôsobuje frustráciu u klinických odborníkov.
- Hodnotený liečebný režim:
  - **PEM + PAXT + KPT** = pembrolizumab + paklitaxel + karboplatina
  - **PEM + NPAXT + KPT** = pembrolizumab + nabpaklitaxel + karboplatina
- Komparátormi sú chemoterapeutické režimy:
  - **PAXT + KPT** = paklitaxel + karboplatina
  - **VIN + CPT** = vinorelbín + cisplatina
  - **GEM + PT** = gemcitabín + cisplatina/karboplatina

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Liečba PEM + PAXT/NPAXT + KPT preukázala prínos v celkovom prežívaní (z angl. overall survival, OS) a v prežívaní bez progresie (v angl. progression-free survival, PFS) pacientov oproti všetkým komparátorom.**
  - DR dokazuje prínos PEM + PAXT/NPAXT + KPT oproti komparátoru PAXT + KPT prostredníctvom klinickej štúdie KEYNOTE-407, pričom sa zameriava na podskupinu pacientov s PD-L1 TPS skóre 1 – 49 % v súlade s požadovaným indikačným obmedzením. Prínos PEM + PAXT/NPAXT + KPT oproti VIN + CPT a GEM + PT dokazuje predloženou sieťovou meta-analýzou (v angl. network meta-analysis, NMA). Predložená NMA považuje komparátory GEM + PT a PAXT + KPT za rovnako účinné a pracuje s nimi ako s jednou liečbou (GEM/PAXT + PT).

- **V štúdiu KEYNOTE-407 bol medián OS v ramene s PEM 18,0 mesiacov a v kontrolnom ramene 13,1 mesiaca, OS HR = 0,60 (95 % CI: 0,45 – 0,83).** Miera celkového 3-ročného prežívania predstavovala 31,1 % v ramene s PEM oproti 17,5 % v kontrolnom ramene. Na základe výsledkov z predloženej NMA prínos PEM v OS oproti komparátoru GEM/PAXT + PT [REDACTED]. Oproti komparátoru VIN + CPT bol výsledok v parametri OS [REDACTED].
- PEM predlžoval čas do progresie ochorenia v porovnaní so všetkými komparátormi. V štúdiu KEYNOTE-407 bol **medián PFS v ramene s PEM 8,2 mesiaca a v kontrolnom ramene 6,0 mesiaca. HR PFS predstavuje 0,60 (95 % CI: 0,45 – 0,81).**
- Na základe výsledkov z predloženej NMA PEM + PAXT/NPAXT + KPT [REDACTED] **PFS pacientov oproti komparátorom GEM/PAXT + PT [REDACTED] a VIN + CPT [REDACTED].**
- Z hľadiska bezpečnosti pridaním **PEM k PAXT/NPAXT + KPT nedochádza k významnému zvýšeniu toxicity oproti samotnému PAXT/NPAXT + KPT.** Predložená NMA neporovnáva bezpečnosť a ani neuvádza hodnoty kvality života z jednotlivých štúdií.
- **Rozdiely v kvalite života nie sú po pridaní PEM k PAXT/NPAXT + KPT klinicky významné.** Štatisticky významné rozdiely v kvalite života boli pozorované v 9. a aj v 18. týždni po začiatku liečby v prospech ramena s PEM.
- Výsledky štúdie KEYNOTE-407 považujeme 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 podskupinách podľa PD-L1 v jednotlivých ramenách malý. Dôkaz existuje iba pre pacientov vo výkonnostnom štádiu podľa ECOG 0 – 1.
- Použitie danej NMA predstavuje neistotu, nakoľko NMA považuje komparátory GEM + PT a PAXT + KPT za jednu liečbu a obsahuje aj menej kvalitné open label štúdie fázy 2.

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

- **PEM pri požadovanej výške úhrady [REDACTED] € za balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
  - V pôvodnom nastavení modelu od DR pri prahovej hodnote 60,6-tisíc €/QALY dosiahol PEM + PAXT/NPAXT + KPT ICUR:
    - [REDACTED] €/QALY voči komparátoru VIN + CPT ([REDACTED] QALY),
    - [REDACTED] €/QALY voči komparátoru GEM + PT ([REDACTED] QALY),
    - [REDACTED] €/QALY voči komparátoru PAXT + KPT ([REDACTED] QALY).
- V predloženej základnej scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia pri prahovej hodnote 60,6-tisíc €/QALY dosahuje PEM + PAXT/NPAXT + KPT ICUR:
    - [REDACTED] €/QALY voči komparátoru VIN + CPT ([REDACTED] QALY),
    - [REDACTED] €/QALY voči komparátoru GEM + PT ([REDACTED] QALY),
    - [REDACTED] €/QALY voči komparátoru PAXT + KPT ([REDACTED] QALY).

**Aby Keytruda bola nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie lieku môže byť maximálne vo výške [REDACTED] €, čo zodpovedá [REDACTED] % zľave voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 868 €, respektíve zľave [REDACTED] % voči požadovanej dôvernej úhrade vo výške [REDACTED] €.**

- Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj 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 DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec [REDACTED] %), ktorá zníži túto neistotu.** Neistota je spojená najmä s modelovaním prínosov piecwise prístupom a so spôsobom modelovania následnej liečby.
- Limity nákladovej efektívnosti v zákone diskutujú maximálnu možnú úhradu za intervenciu. V zmysle zákona je aj pri splnení týchto podmienok potrebné prihliadať na účelnosť a efektívnosť vynakladania verejných prostriedkov. Liek Keytruda je v čase zverejnenia hodnotenia na Slovensku kategorizovaný v



6 indikáciách, vo všetkých má DR uzavretú s MZ SR zmluvu o podmienkach úhrady lieku (MEA). Podrobnosti o už existujúcich dôverných podmienkach úhrady uvádzame v časti 3.6.

#### **Dopad na rozpočet**

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Keytruda v kombinácii s chemoterapiou v tretí rok od kategorizácie vo výške ■■■ € (z toho Keytruda tvorí ■■■ €) a čistý dopad vo výške ■■■ €.** Odhad je spojený s miernou neistotou.
- **Odporúčame zvážiť zníženie dopadu na rozpočet pomocou mechanizmov v zmluve s DR o podmienkach úhrady.** Máme za to, že dopad na rozpočet kategorizácie lieku Keytruda v predmetnej indikácii má potenciál ohroziť finančnú stabilitu systému verejného zdravotného poistenia (VZP) podľa § 7 ods. 5, písm. e zákona 363/2011 Z. z.

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

- Navrhujeme zvážiť 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

<b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>	30.04.2024
<b>Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b>	01.05.2024
<b>Zverejnenie projektového protokolu</b>	28.05.2024
<b>Vydanie odporúčania</b>	27.08.2024
<b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>	119 dní

# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

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

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO - 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 PD-L1 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</li> </ul>

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

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

	<p>mitotické bunkové funkcie. DR predpokladá pre PATX dávku 200 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne.</p> <ul style="list-style-type: none"> <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>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<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. <b>Pri kombinovaných režimoch</b> 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>MeSH: Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, Vinorelbine, Gemcitabine</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<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>

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

	<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>
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	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu <sup>5</sup>

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

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

## 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 ďalšie zdroje.

#### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>6</sup>, SÚKL<sup>7</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, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- 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.

## Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

*Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?*

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

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

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

### 2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 27.05.2024 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 27.05.2024 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov na základe MeSH termínov uvedených v tabuľke PICO (Tabuľka 1). Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia bolo použité NIHO hodnotenie č. 56/2023 a štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácii v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované autorom (HO) a kontrolované vedúcimi (MP, LG, DK).

### 2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 28.05.2024.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (29.05.2024) oslovení zástupcovia Slovenskej onkologickej spoločnosti. Dňa 12.06.2024 sme na základe predošlých skúseností kontaktovali odborníčku na liečbu pacientov s predmetným ochorením. Táto odborníčka nám poskytla vstup do hodnotenia.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 14.05.2024. 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 k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 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 hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

*Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?*

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

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc 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 vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.



### 3. 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	Aká 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 [1]

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 druhom mieste. Pripisuje sa jej prvé miesto v počte úmrtí na onkologické ochorenia [2]. Viac ako 50 % pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc má diagnostikované vzdialené (metastatické) ochorenie.

Karcinóm pľúc sa delí na dva základné histopatologické typy

- **nemalobunkový karcinóm pľúc** (predstavuje 80 % – 90 % všetkých karcinómov pľúc)
- **malobunkový karcinóm pľúc** (zvyšok - 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 lung 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 [3, 4, 5, 6].

Skvamózny typ NSCLC (z angl. squamous non small cell lung carcinoma, sqNSCLC) je druhým najčastejším typom pričom tvorí 25 – 30 % zo všetkých diagnostikovaných prípadov NSCLC. Na molekulárnej úrovni sa vyznačuje prítomnosťou imunohistochemického markeru skvamóznej diferenciácie p40 a taktiež ho je možné bližšie charakterizovať úrovňou expresie ligandu receptora programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. programmed cell death protein 1 ligand, PD-L1). Jedná sa o proteín, ktorý blokuje spustenie imunitnej kaskády namierenej proti nádorovej bunke, čím sa nádorová bunka stáva odolnejšou. Úroveň expresie PD-L1 je dôležitým aspektom v rozhodovaní sa o následnej liečbe nádoru [7].

## Rizikové faktory ochorenia [1]

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 zataženie, 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 [ 8, 9, 10, 11, 12].

Národné smernice pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu definujú tri skupiny pacientov podľa rizika [9, 13]:

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 zatažená definovaným percentom vzniku ochorenia pri absencii uvedených rizík.

## Závažnosť a symptómy [1]

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 [12]. 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 významný 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 [14].

Prognóza pacientov úzko súvisí so štádiom ochorenia podľa tzv. TNM (z angl. primary Tumour, Nodal, distant Metastasis, T – tumor, N – nodule, M – metastáza) klasifikácie nádorov pľúc [15]. 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 [16]. V minulosti, keď ešte neboli dostupné ciele možnosti farmakologickej liečby, väčšina pacientov umierala do dvoch rokov a takmer všetci do 5 rokov [17, 18]. Karcinóm pľúc patrí v pokročilých štádiách k nevyliciteľným ochoreniam, podľa ACS (z angl. American Cancer Society) je prognóza 5-ročného prežitia NSCLC pri lokálne pokročilom ochorení 37 % a metastatickom ochorení 9 % [6].

## 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

### Klasifikácia NSCLC [1]

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 skvamózných 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 [17]. V súčasnosti je aktuálna 8. verzia TNM klasifikácie publikovaná Americkým spoločným výborom pre rakovinu (z angl. American Joint Committee on Cancer, AJCC) [19] 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 (Tabuľka 3). Metastatické štádium NSCLC predstavujú štádiá IVA a IVB [12].

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

Štádium	Skratka TNM	Popis
<b>IA</b>	T1N0M0	Nádor menší ako 3 cm, lokalizovaný v pľúcach, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz.
<b>IB</b>	T2aN0M0	Nádor vo veľkosti 3-4 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz
<b>IIA</b>	T2bN0M0	Nádor vo veľkosti 4-5 cm, lokalizovaný v pľúcach s postihnutím hlavného bronchu alebo s prítomnosťou obštrukcie, lymfatické uzliny bez postihnutia, bez metastáz
<b>IIB</b>	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.
<b>IIIA</b>	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
<b>IIIB</b>	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
<b>IIIC</b>	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
<b>IVA</b>	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
<b>IVB</b>	TnNnM1c	Nádor akejkoľvek veľkosti; s alebo bez postihnutia lymfatických uzlín; viacero vzdialených metastáz mimo hrudník.

Zdroj: [17, 20], prevzaté z [1]

### 3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania [1,7]

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 RTG<sup>8</sup> hrudníka. CT<sup>9</sup> 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 (PET<sup>10</sup>)/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 (odobratie vzorky nádorového tkaniva). Biopsia sa odporúča všetkým pacientom s nádorovým ochorením pľúc za účelom potvrdenia NSCLC, identifikácie histologických podtypov a špecifických mutácií v oblasti génov (tzv. driver mutácií), ktoré boli identifikované ako kľúčové pri formovaní NSCLC. 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, sqNSCLC, malobunkový alebo veľkobunkový karcinóm), stupňa diferencovanosti (hodnotí sa číslom 1 až 4 a vyjadruje stupeň agresivity nádorových buniek), ako aj biologickej povahy nádoru (prítomnosť driver mutácií; zvýšená expresia PD-L1). Na základe výstupov z týchto vyšetrení sa určuje výber vhodnej liečby pre pacienta.

**Molekulárna diagnostika** – Vykonáva sa po biopsii. Poskytuje informácie o biologickej povahe nádoru tým, že stanovuje prítomnosť driver mutácií, čo umožňuje výber najúčinnnejšej liečby. Medzi hlavné mutácie, ktoré sa stanovujú pri diagnostike typu NSCLC patria: EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, NTRK, HER2, MET ex14 a KRAS G12C. Vo všeobecnosti platí, že prítomnosť jednej mutácie vylučuje prítomnosť inej/ďalších mutácií. Podľa ESMO sa odporúča testovanie týchto mutácií pre všetkých pacientov v štádiu IV s primárnym NSCLC okrem pacientov so skvamóznym typom. Pri sqNSCLC je testovanie driver mutácií odporúčané len u mladých pacientov (< 50 rokov), ktorí nikdy nefajčili alebo fajčili len príležitostne (< 15 krabičiek za rok) alebo prestali fajčiť pred viac ako 15 rokmi. Molekulárnou diagnostikou sa tiež stanovuje expresia PD-L1 v nádorových bunkách. Vyjadruje sa 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 [21].

<sup>8</sup> röntgenové vyšetrenie

<sup>9</sup> výpočtová/počítačová tomografia (z angl. computed tomography)

<sup>10</sup> pozitronová emisná tomografia (z angl. positron emission tomography)

Prítomnosť PD-L1 v nádore ovplyvňuje rozhodnutie o následnej liečbe nádoru, pričom pri jeho zvýšenej expresii sa uprednostňuje imunoterapia pomocou anti PD-L1.

**Imunohistochemia (IHC)** – Je súčasťou molekulárnej diagnostiky. Patrí medzi kľúčovú techniku v primárnej diagnostike, ako aj v hodnotení prediktívnych biomarkerov. Pozitívna thyroïdného transkripčného faktora 1 (TTF1) sa spája s pravdepodobnou diagnózou adenokarcinómu, pozitívita p40 s pravdepodobnou diagnózou sqNSCLC.

### 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.

## 3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

### 3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Nižšie popisujeme odporúčania ESMO pre liečbu pacientov so sqNSCLC v 1. línii liečby.

### **Európske odporúčania ESMO z r. 2023 pre metastatický NSCLC nezávislý od onkogénov [1,7]**

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).

### **Odporúčania pre liečbu 1. línie sqNSCLC:**

Bez kontraindikácie na imunoterapiu:

PS 0-1 bez ohľadu na úroveň PD-L1

- Preferovaná je kombinácia chemoterapie (ChT) na báze platiny a anti-PD-L1 inhibítorov imunitných kontrolných bodov (z angl. Immune checkpoint inhibitors, ICI).
- ESMO popisuje nasledovné možnosti:
  - pembrolizumab-karboplatina-(nab)-paklitaxel [I, A, ESCMO-MCBS v1.1 skóre 4]
  - nivolumab-ipilimumab s dvoma cyklami ChT na báze platiny (platinový doublet ChT) [I, A, ESCMO-MCBS v1.1 skóre 4]
  - cemiplimab-platinový doublet ChT [I, A, ESCMO-MCBS v1.1 skóre 4]

- durvalumab-tremelimumab-platinový doublet ChT [I, A, ESCMO-MCBS v1.1 skóre 4]
- pre PD-L1  $\geq 1\%$  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.

PS 0-2 ; PD-L1  $\geq 50\%$

- Štandardne sa používa ICI v monoterapii.
- ESMO popisuje nasledovné možnosti:
  - pembrolizumab [I, A, ESCMO-MCBS v1.1 skóre 5]
  - atezolizumab [I, A, ESCMO-MCBS v1.1 skóre 5]
  - cemiplimab [I, A, ESCMO-MCBS v1.1 skóre 5]

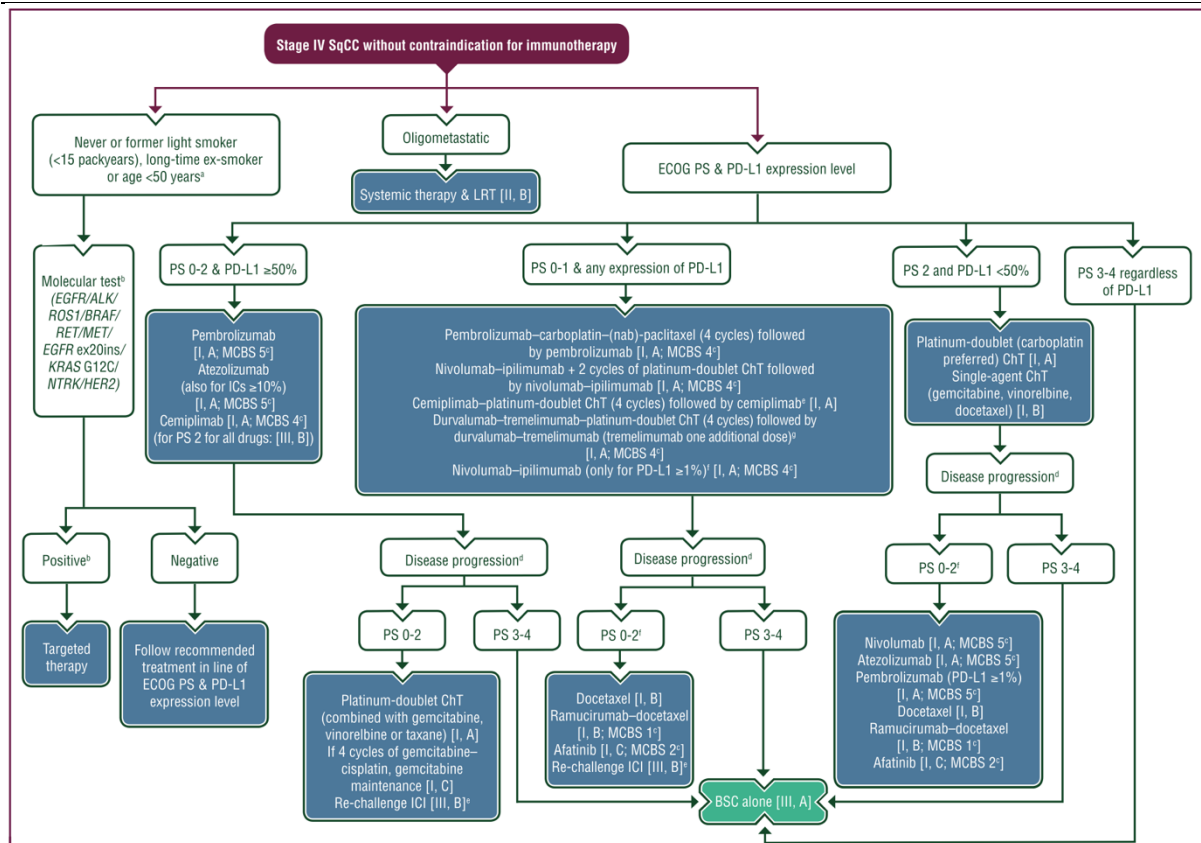
(pre PS 2 je sila dôkazu III, B,)

- Výnimku tvoria nefajčiari, u ktorých sa ukazuje monoterapia menej účinná a preferuje sa pri nich použitie ICI + ChT .

PS 2 ; PD-L1 < 50 %

- Preferované je použitie kombinovanej chemoterapie na báze platiny s preferenciou karboplatiny [I, A]
- Druhou možnosťou je použitie gemcitabínu, vinorelbínu alebo docetaxelu v monoterapii [I, B]

Obrázok 1: Algoritmus liečby pacientov s metastatickým sqNSCLC bez kontraindikácie na imunoterapiu podľa ESMO 2023



Zdroj: [7]

### S kontraindikáciou na imunoterapiu:

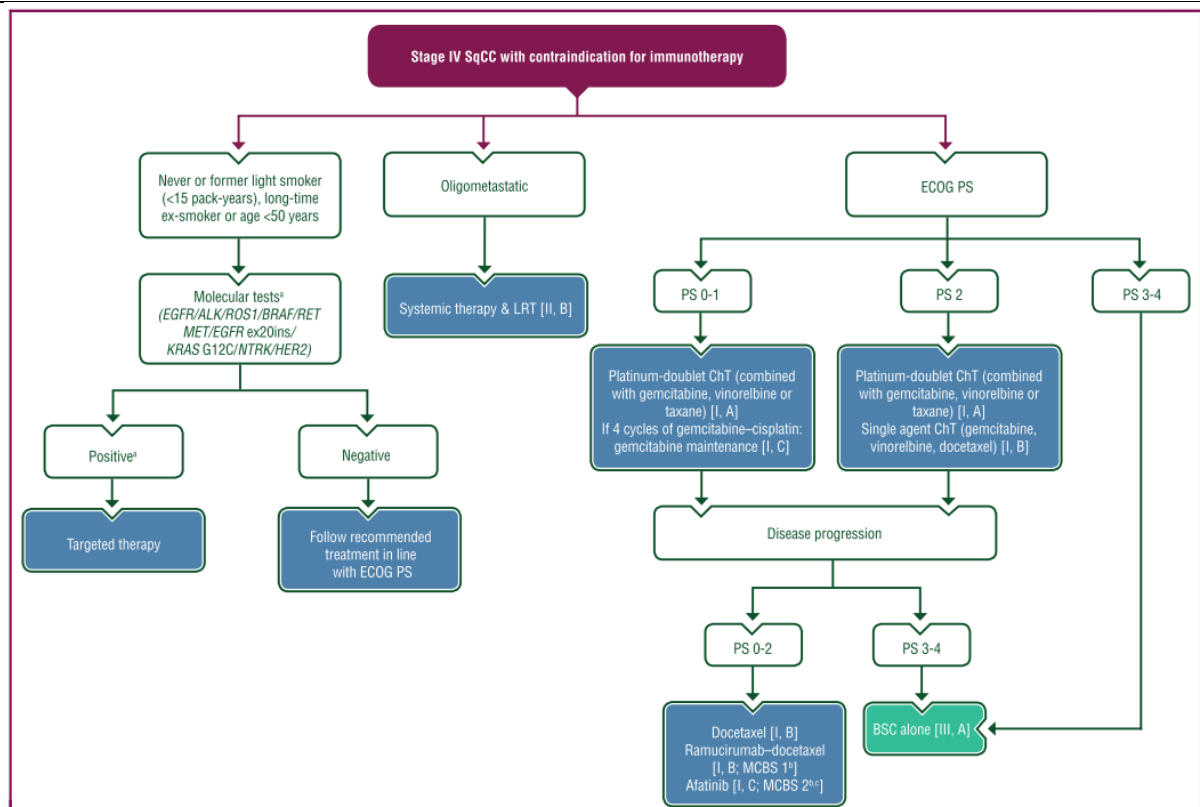
#### PS 0-1 bez ohľadu na úroveň PD-L1

- Preferovaná je kombinovaná chemoterapia na báze platiny
- ESMO popisuje nasledovné možnosti:
  - dublety na báze platiny (karboplatina/cisplatina) s treťou generáciou cytotoxických činidiel (gemcitabín, vinorelbín, taxány) [I, A]
  - Odporúčané sú 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]
- Dĺžka liečby by mala byť individuálna na základe toxicity a priebehu liečby, okrem prípadu progresie [II, B].

#### PS 2 bez ohľadu na úroveň PD-L1

- Preferované je použitie kombinovanej chemoterapie na báze platiny s preferenciou karboplatiny v kombinácii s gemcitabínom, vinorelbínom, taxánom [I, A]
- Druhou možnosťou je použitie gemcitabínu, vinorelbínu alebo docetaxelu v monoterapii [I, B]

Obrázok 2: Algoritmus liečby pacientov s metastatickým sqNSCLC s kontraindikáciou na imunoterapiu podľa ESMO 2023



Zdroj: [7]

### Všeobecné odporúčania:

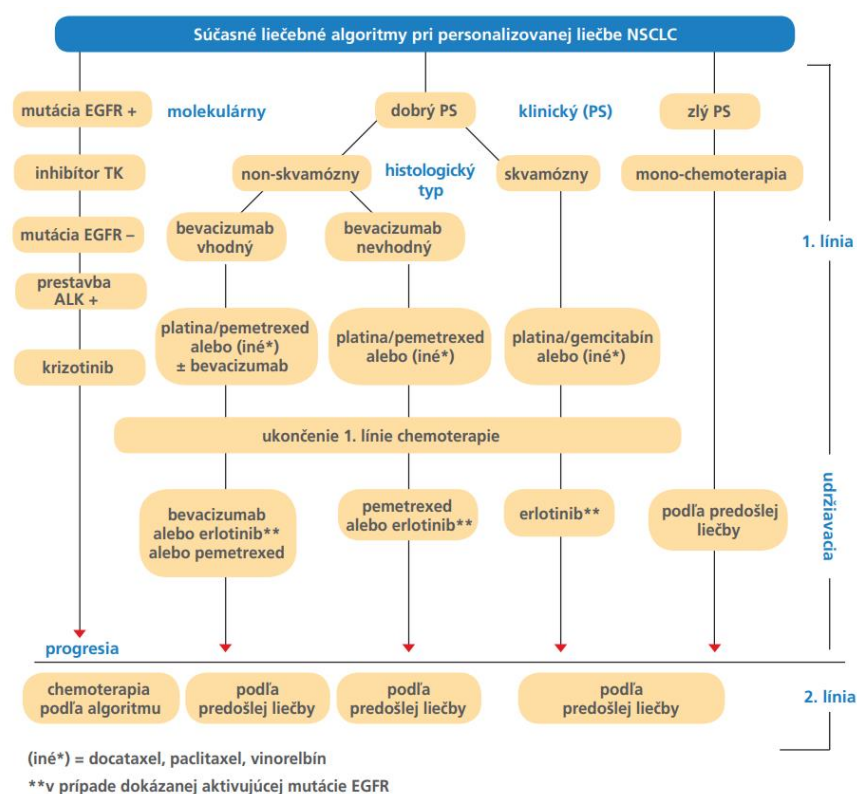
- Pre určenie najvhodnejšej liečby je potrebné zvážiť histológiu, molekulárnu patológiu, vek, výkonnostný stav, komorbidity a pacientove preferencie.
- Systémová liečba má byť ponúknutá všetkým pacientom s výkonnostným stavom 0-2 (z angl. performance status, PS).

- Pre výkonnostný stav PS 3-4 sa odporúča poskytnutie najlepšej podpornej starostlivosti (z angl. *best supportive care*, BSC) bez inej liečby [III, A].
- 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).
- U pacientov so sqNSCLC, ktorí nemajú anamnézu fajčenia sa odporúča molekulárne testovanie, na základe ktorého sa vyberie cieľená terapia.

## 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 skvamóznej histológii s dobrým výkonnostným stavom (PS) používa kombinácia platina+gemcitabín/docetaxel/paclitaxel/vinorelbín [22].

Obrázok 3: Odporúčenie Národných smerníc pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu 2016



Zdroj:[22]

### 3.3.2 Klinická prax na Slovensku

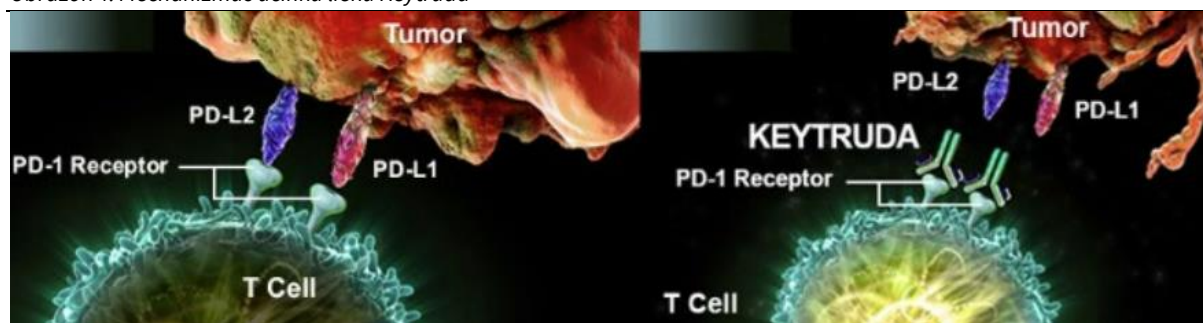
Podľa vyjadrenia odborníčky sa na Slovensku riadia ESMO odporúčaniami. V súčasnosti však v skupine pacientov so sqNSCLC chýba možnosť liečby kombinovanou chemo-imunoterapiou, ktorú ESMO odporúča v prvej línii liečby predmetného ochorenia. Podľa vyjadrenia odborníčky sú momentálne pacienti na Slovensku liečení chemoterapiou, kombinovaným platinovým režimom. Implementáciou hodnoteného liečiva PEM by sa na Slovensko priniesla možnosť zaradiť sa v liečebných algoritmoch k vyspelej Európe a umožnilo by to klinickým onkológom liečiť pacientov podľa európskych štandardov.



### 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 4) [23].

Obrázok 4: Mechanizmus účinku lieku Keytruda



Zdroj: [24], prevzaté z:[25]

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 [23]. DR predpokladá podávanie v kombinovanej terapii v dávke 200 mg v trojtýždňových cykloch bez ohľadu na hmotnosť, maximálne po dobu 24 mesiacov [25].

**Paklitaxel (PAXT)** je antineoplastická látka, ktorá stabilizuje mikrotubuly, čím zabraňuje ich depolymerizácii. Táto stabilita spôsobuje inhibíciu normálnej dynamickej reorganizácie mikrotubulárnej siete, ktorá je základom pre vitálnu interfázu a mitotické bunkové funkcie. PAXT tak má zabraňovať deleniu nádorových buniek. PAXT je v kombinácii s cisplatinou indikovaný na liečbu nemalobunkového NSCLC u pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na potencionálne liečebnú chirurgickú a/alebo radiačnú terapiu. Paklitaxel nemá IO v ZKL. Odporúčaná dávka PAXT je 175 mg/m<sup>2</sup>, s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami. DR predpokladá pre PAXT dávku 200 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne bez bližšieho odôvodnenia odklonu od odporúčaného dávkovania [26].

**Nabpaklitaxel (NPAXT)** je PAXT vo forme nanočastíc viazaných na albumín. Albumín je známy ako sprostredkovateľ endotelovej dutinovej transcytózy zložiek plazmy. Prítomnosť albumínu má zlepšovať transport paklitaxelu cez endotelové bunky a taktiež má vplyv na jeho toxicitu. Použitie NPAXT sa odporúča najmä pre pacientov s väčším rizikom neurotoxicity, hypersenzitivitou na PAXT alebo kontraindikáciami na štandardnú premedikáciu pred PAXT. Mechanizmus účinku NPAXT je totožný s PAXT. Odporúčaná dávka je 100 mg/m<sup>2</sup> v deň 1, 8 a 15 každého 21-dňového cyklu [27]. DR uvádza, že NPAXT nie je na Slovensku dostupný a preto s ním v predloženej analýze neuvažuje [25]. NPAXT nie je v predmetnej indikácii na Slovensku hrađený, avšak je dostupný [28].

**Karboplatina (KPT)** je podporná chemoterapia na báze platiny patriaca medzi cytostatiká. Inhibuje syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb. To má viesť k inhibícii replikácie a bunkovej smrti [29]. Karboplatina nie je 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 KPT podáva v zdravotníckych zariadeniach, je hrađená cez paušálne platby, problémy s úhradou aj s prihliadnutím k relatívne nízkej cene nepredpokladáme. Odporúčaná dávka KPT u doteraz neliečených pacientov s normálnou funkciou obličiek je 400 mg/m<sup>2</sup> ako jednorazová intravenózna dávka, ktorá sa podá v infúzii počas 15 až 60 minút. Alternatívne možno

použiť Calvertov vzorec na výpočet celkovej dávky KPT v mg: Dávka (mg) = cieľová AUC<sup>11</sup> (mg/ml x min) x [GFR<sup>12</sup> ml/min + 25] [30]. DR predpokladá pre KPT dávku AUC = 6 mg/ml/min v 1. deň každého 21-dňového cyklu.

### 3.5. Registrácia technológie (A0020)

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 01/2019 [31].

Liek Keytruda nemá v EMA v predmetnej indikácii orphan dezignáciu.

Plné znenie schválených indikácií je dostupné z [23], nižšie uvádzame skrátený sumár, ak nie je uvedené inak, liečba je indikovaná pre dospelých pacientov:

- Melanóm u dospelých a dospievajúcich vo veku  $\geq 12$  rokov
  - pokročilý, neresekovateľný alebo metastatický melanóm
  - v štádiách IIB, IIC alebo III po úplnej resekcii
- Nematobunkový karcinóm pľúc (NSCLC z angl. non-small cell lung carcinoma)
  - v 1. línii metastatického NSCLC s expresiou PD-L1 s TPS  $\geq 50$  %, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK
  - v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu v 1. línii metastatického neskvamózneho NSCLC, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK
  - v kombinácii s karboplatinou a buď paklitaxelom alebo nab-paklitaxelom v 1. línii metastatického skvamózneho NSCLC
  - lokálne pokročilý alebo metastatický NSCLC s expresiou PD-L1, s TPS  $\geq 1$  %, po minimálne jednom predchádzajúcom chemoterapeutickom režime
- Klasický Hodgkinov lymfóm (cHL z ang. classic Hodgkin lymphoma) u dospelých a deti vo veku  $\geq 3$  rokov
  - relabujúci alebo refraktérny cHL po zlyhaní autológnej transplantácie kmeňových buniek (ASCT) alebo po minimálne dvoch predchádzajúcich terapiách v prípade, že ASCT nie je liečebnou možnosťou
- Uretoliálny karcinóm
  - lokálne pokročilý alebo metastatický po liečbe chemoterapiou obsahujúcou platínu
  - lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm s expresiou PD-L1 s hodnotou CPS  $\geq 10$ , ak liečba chemoterapiou obsahujúca cisplatinu nie je vhodná
- Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku
  - v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu a 5-fluóruracil v 1. línii metastatického alebo neresekovateľného rekurentného HNSCC<sup>13</sup> s pozitivitou PD-L1 s hodnotou CPS  $\geq 1$
  - rekurentný alebo metastatický HNSCC s pozitivitou PD-L1 s hodnotou TPS  $\geq 50$  % po progresii počas alebo po liečbe chemoterapiou obsahujúcou platínu
- Karcinóm z renálnych buniek (RCC z angl. renal cell carcinoma)
  - v kombinácii s axitinibom v 1. línii pokročilého RCC
  - v kombinácii s lenvatinibom v 1. línii pokročilého RCC
  - v monoterapii RCC so zvýšeným rizikom rekurencie po nefrektómii alebo po nefrektómii a resekcii metastatických lézií
- Karcinómy s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H z angl. microsatellite instability-high) alebo deficitom opravy chybné spárovaných báz (dMMR z angl. mismatch repair deficient) – kolorektálny karcinóm (CRC z angl. colorectal cancer) a iné karcinómy
  - v monoterapii v prvej línii metastatického CRC
  - neresekovateľný alebo metastatický CRC po predchádzajúcej kombinovanej liečbe na báze fluórpymidínu

<sup>11</sup> oblasť pod krivkou (z angl. area under curve)

<sup>12</sup> rýchlosť glomerulárnej filtrácie (z angl. glomerular filtration rate)

<sup>13</sup> rakovina hlavy a krku zo skvamózných buniek (z angl. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma)

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

### 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

V požadovanej indikácii DR doteraz nežiadal o kategorizáciu. Na Slovensku je Keytruda kategorizovaná nasledovne [32]:

- 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)  $\geq 50$  %, 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  $\geq 1$ , po dobu maximálne 24 mesiacov,
- d) v kombinácii s chemoterapiou indikovaná ako neoadjuvantná liečba a následne s pokračovaním vo forme monoterapie ako adjuvantná liečba po chirurgickom zákroku dospelým s lokálne pokročilým trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka alebo trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka v skorom štádiu s vysokým rizikom rekurencie,
- e) 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,
- f) v monoterapii indikovaná v prvej línii metastatického kolorektálneho karcinómu u dospelých pacientov s MSI-H (microsatellite instability-high) alebo dMMR (mismatch repair deficient), maximálne po dobu 24 mesiacov.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Ďalšie požadované indikácie sú aktuálne v prebiehajúcich konaniach:

- Cervikálny karcinóm (zmenová žiadosť v konaní ID 31533 – prebiehajúce konanie)

DR má s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) uzatvorenú MEA zmluvu (Managed Entry Agreement, dohoda o riadenom vstupe). Úhrada lieku Keytruda je na základe MEA zmluvy v indikácii:

- melanómu vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekárni 2 868,36 €/balenie,
- karcinómu pľúc s PD-L1 TPS skóre  $\geq 50$  %, vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekárni 2 868,36 €/balenie,
- karcinómu prsníka vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekárni 2 868,36 €/balenie,
- karcinómu hlavy a krku vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekárni 2 868,36 €/balenie,
- neskvamózneho metastatického NSCLC vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekárni 2 868,36 €/balenie,
- kolorektálneho karcinómu vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekárni 2 868,36 €/balenie.

### 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 v 02/2022 pozitívne odporúčanie na hradenie lieku Keytruda v kombinácii s paklitaxelom a karboplatinou na liečbu prvej línie dospelých s metastatickým skvamóznym NSCLC. Liečba má byť hrazená u všetkých pacientov s expresiou PD-L1 s TPS 0 – 49 %. Terapia má byť hrazená do progresie ochorenia alebo maximálne 2 roky, ak DR liek poskytne v rámci dodatočnej zľavy [33].

Indikácia, ktorá je predmetom tohto hodnotenia je užšia oproti Anglicku nakoľko neobsahuje pacientov s TPS < 1 %. Zároveň však liečba, na ktorú DR žiada úhradu na Slovensku predstavuje kombináciu nie len s paklitaxelom ale aj s nabpaklitaxelom. V tomto aspekte je hodnotená indikácia širšia oproti Anglicku.

**Český** Štátny ústav pre kontrolu liečiv (SÚKL) vydal rozhodnutie na štandardné hradenie lieku Keytruda v kombinácii s chemoterapiou karboplatinou a paklitaxelom v prvej línii liečby dospelých pacientov s metastázujúcim skvamóznym NSCLC s expresiou PD-L1 < 50 %, zároveň však musia byť kumulatívne splnené aj nasledujúce podmienky [34]:

- Prípravok má byť hrazený 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 hrazená 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 prednizónu nad 10 mg denne (alebo zodpovedajúcim ekvivalentom) alebo inou imunosupresívnou 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 je užšia oproti Česku o podmienku rozsahu expresie PD-L1 s TPS 1 – 49 % namiesto 0 – 49 %. Zároveň je však širšia oproti Česku, keďže neobsahuje vyššie vymenované kritériá a teda na rozdiel od hradenej indikácie v Česku zahŕňa pacientov bez ohľadu na ECOG, mozgové metastázy, prítomnosť intersticiálnej choroby pľúc, autoimunitných ochorení, a imunosupresívnej liečby. Taktiež zahŕňa pacientov bez ohľadu na funkciu pečene, obličiek a krvný obraz a neobsahuje podmienku úhrady liečby len do progresie

ochorenia overovanej v pravidelných časových intervaloch. Navyše na rozdiel od Česka liečba, na ktorú DR žiada úhradu na Slovensku predstavuje kombináciu nie len s paklitaxelom ale aj s nabpaklitaxelom.

### 3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) [25]

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) ■■■ €, čo predstavuje ■■■ % zľavu z maximálnej ceny vo verejnej lekárnici 2 868,36 €/balenie [31] odvodené z úradne určenej ceny.

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba je 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 PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) 1 – 49 %, po dobu maximálne 24 mesiacov. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: ONK“

### 3.9. Relevantné komparátory (B0001)

DR ako komparátorov uvádza kombinovanú chemoterapiu v režimoch cisplatina a vinorelbín, karboplatina a paklitaxel, cisplatina/karboplatina a gemcitabín [25]. NIHO sa s daným výberom stotožňuje nakoľko na Slovensku nie je v predmetnej indikácii hradená imunoterapia.

#### Cisplatina + vinorelbín

**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 [35]. Je indikovaná na liečbu NSCLC avšak na Slovensku nie je zaradená v Zozname kategorizovaných liekov (ZKL) [31] a je hradená nad rámec kategorizácie spôsobom mimoriadneho dovozu [36,37]. Dávkovanie sa pri kombinovanej terapii musí prispôbiť príslušnému terapeutickému režimu. Zvyčajná dávka cisplatiny je 20 mg/m<sup>2</sup> a viac, jedenkrát za 3 týždne. Pri kombinovanej terapii sa musí prispôbiť príslušnému terapeutickému režimu. DR predpokladá dávku 75 mg/m<sup>2</sup> 1x za tri týždne.

**Vinorelbín (VIN)** je antineoplastický liek patriaci medzi alkaloidy z rodu Vinca. Na molekulárnej úrovni pôsobí na dynamickú rovnováhu tubulínu v mikrotubulárnom systéme bunky. Inhibuje polymerizáciu tubulínu, prednostne sa viaže na mitotické mikrotubuly, pričom na axonálne mikrotubuly pôsobí až pri dosiahnutí vysokej koncentrácie. Vinorelbín blokuje mitózu vo fáze G2-M a spôsobuje usmrtenie bunky v interfáze alebo v nasledujúcom mitotickom delení. Pri kombinovaných režimoch sa dávka a schéma podávania majú upraviť podľa liečebného protokolu [38]. DR predpokladá dávkovanie VIN 25 mg/m<sup>2</sup> 1x za týždeň.

#### Karboplatina + paklitaxel

Mechanizmus účinku a stav úhrady sú pre jednotlivé liečivá popísané v časti 3.4. Dávkovanie PAXT v kombinácii s KPT, ktoré uvádza DR je 175 mg/m<sup>2</sup> čo je v súlade s SPC. Dávkovanie KPT uvádza DR 550mg 1x za 3 týždne.

#### Cisplatina/karboplatina + gemcitabín

**Gemcitabín (GEM)** je antimetabolitom pyrimidínu. Cytotoxický účinok gemcitabínu spočíva v inhibícii syntézy DNA dvoma mechanizmami účinku. Pri prvom inhibuje ribonukleotid reduktázu a pri druhom súťaží o zaradenie do reťazca DNA. DNA polymeráza epsilon nie je schopná odstraňovať gemcitabín a opraviť vytvárané reťazce DNA. Po zaradení gemcitabínu do DNA sa do vytváraného reťazca pridá ďalší nukleotid, dôjde k inhibícii ďalšej syntézy DNA a indukcii apoptózy. V kombinácii s cisplatinou, je gemcitabín indikovaný ako liečba prvej voľby u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim NSCLC. Monoterapia GEM sa môže zvažovať u starších pacientov alebo u pacientov s PS 2. Gemcitabín nemá IO v ZKL [31]. Odporúčaná dávka gemcitabínu je 1 250 mg/m<sup>2</sup> plochy povrchu

tela podaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút v 1. a 8. deň liečebného cyklu (21 dní) v kombinácii s cisplatinou. Dávku je možné znižovať podľa rozsahu toxicity u pacienta. Cisplatina sa má podávať v dávkach 75 – 100 mg/m<sup>2</sup> raz za 3 týždne [39]. DR predpokladá dávkovanie gemcitabínu v súlade s SPC. Dávkovanie CPT DR uvádza 75 mg/m<sup>2</sup> a dávkovanie KPT 550mg 1x za 3 týždne.

DR uvádza, že podľa prieskumu realizovaného firmou Pharm-In, do ktorého boli zapojení traja odborníci z onkologických pracovísk špecializovaných na liečbu pacientov s karcinómom pľúc, sú pacienti v 1. línii liečby sqNSCLC na Slovensku liečení primárne režimom cisplatina a vinorelbín. Percentuálne zastúpenie tohto režimu má byť ■■■. Na druhom mieste DR uvádza režim CPT + PAXT so zastúpením ■■■ a na treťom mieste režim cisplatinu/karbolatinu s GEM so zastúpením ■■■. 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 hrazená iná imunoterapia [31], dané režimy predstavujú najviac relevantnú možnosť.

### 3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory NIHO nepovažuje imunoterapie v kombinácii s chemoterapiou ani imunoterapiu v monoterapii. V súčasnosti je podľa medzinárodných odporúčaní ako aj v klinickej praxi v zahraničí prvou voľbou v predmetnej indikácii pre pacientov bez kontraindikácie na imunoterapiu práve imunoterapia v kombinácii s chemoterapiou (popísané v časti 3.3.1). Nakoľko na Slovensku zatiaľ nie je v predmetnej indikácii kategorizovaná žiadna imunoterapia tieto režimy NIHO nepovažuje za relevantné komparátory.

NIHO taktiež nepovažuje za relevantné komparátory použitie GEM, VIN alebo docetaxelu v monoterapii, nakoľko podľa prieskumu DR a vyjadrenia klinickej odborníčky nemajú v klinickej praxi na Slovensku v danej indikácii dostatočné percentuálne zastúpenie [25].

### 3.11. Predpokladaný prínos technológie (B0002)

DR predpokladá prínos liečby PEM v kombinácii s PAXT (NAPXT) a KPT u pacientov so sqNSCLC na základe klinickej štúdie KEYNOTE-407. Na základe výsledkov tejto štúdie DR predpokladá prínos liečiva oproti súčasne používanej chemoterapii v zmysle zlepšenia odpovede na liečbu, predĺženia prežívania bez zhoršenia ochorenia ako aj predĺženia celkového prežívania pacientov. Liek Keytruda predstavuje podľa DR riešenie výraznej nenaplnenej medicínskej potreby dostupnosti inovatívnej liečby metastatického skvamózneho NSCLC u dospelých pacientov s PD-L1 s TPS 1 – 49 %, nakoľko v tejto indikácii nie je na Slovensku hrazená žiadna smernicami odporúčaná imunoterapia [25].

Podľa vyjadrenia odborníčky má PEM významný prínos v prvej línii liečby metastatického sqNSCLC vzhľadom na to, že za pomoci imunoterapie je možné výrazné predĺženie prežívania bez progresie ochorenia a celkového prežívania oproti konvenčnej chemoterapii. Odborníčka tiež poukazuje na fakt, že na Slovensku nie je dostupná žiadna alternatíva kombinovanej immuno-chemoterapie pre hodnotenú skupinu pacientov, pričom podľa ESMO odporúčaní je práve imunoterapia prvou voľbou liečby týchto pacientov. Podľa vyjadrenia odborníčky je liečba imunoterapiou veľmi dobre tolerovaná, účinnosť a bezpečnosť PEM je overená vo viacerých klinických skúšaniach a taktiež v reálnej klinickej praxi. 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 skúšaniam, kde je skúšané liečivo po prvej línii chemo-immunoterapie. 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 v mortalite?
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 s 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 frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

### 4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

**U pacientov v metastatickom štádiu sqNSCLC preukázala liečba PEM + PAXT/NPAXT + KPT prínos v celkovom prežívaní a v prežívaní bez progresie pacientov oproti všetkým komparátorom.**

V štúdií KEYNOTE-407 bol pri mediáne sledovania 56,9 mesiaca v podskupine pacientov, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, **medián OS v ramene s PEM 18,0 mesiacov a v kontrolnom ramene 13,1 mesiaca, OS HR = 0,6 (95 % CI: 0,45 – 0,83). Miera celkového 3-ročného prežívania predstavovala v danej podskupine 31,1 % v ramene s PEM oproti 17,5 % v kontrolnom ramene.**

Na základe výsledkov z predloženej NMA **prínos PEM v OS** oproti komparátoru **GEM/PAXT + PT** [redacted]. Oproti komparátoru **VIN + CPT** bol [redacted].

PEM predlžoval čas do progresie ochorenia v porovnaní so všetkými komparátormi. V štúdií KEYNOTE-407 pri mediáne sledovania 56,9 mesiaca bol v podskupine pacientov, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, **medián PFS v ramene s PEM 8,2 mesiaca a v kontrolnom ramene 6,0 mesiaca. HR PFS predstavuje 0,60 (95 % CI: 0,45 – 0,81).**

Na základe výsledkov z predloženej NMA PEM + PAXT/NPAXT + KPT [redacted] pacientov oproti komparátorom **GEM/PAXT + PT** [redacted] **VIN + CPT** [redacted].

Z hľadiska bezpečnosti pridaním **PEM k PAXT/NPAXT + KPT nedochádza k významnému zvýšeniu toxicity.**

**Rozdiely v kvalite života nie sú po pridaní PEM k PAXT/NPAXT + KPT klinicky významné.** Štatisticky významné rozdiely v kvalite života boli pozorované v 9. a aj v 18. týždni po začiatku liečby v prospech ramena s PEM.

Predložená NMA neporovnáva bezpečnosť a ani neposkytuje hodnoty kvality života z jednotlivých štúdií.

Výsledky štúdie KEYNOTE-407 považujeme 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. Dôkaz existuje iba pre pacientov vo výkonnostnom štádiu podľa ECOG 0 – 1.

Použitie danej NMA predstavuje neistotu nakoľko NMA považuje komparátory GEM + PT a PAXT + KPT za jednu liečbu a obsahuje aj menej kvalitné open label štúdie fázy 2.

## 4.2. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

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 so skvamóznym NSCLC, u ktorých bola podávaná kombinácia PEM+PAXT/NPATX+KPT. Identifikovaná bola iba jedna štúdia zodpovedajúca daným kritériám: KEYNOTE-407. Jej základné charakteristiky uvádza (Tabuľka 4). DR sa v predloženej farmako-ekonomickom rozbere odvoláva taktiež len na danú štúdiu [25].

Účinnosť hodnotenej liečby, oproti ďalším dvom komparátorom, ktoré neboli zahrnuté v klinickej štúdiu KEYNOTE-407 DR dokazuje prostredníctvom predloženej sieťovej meta-analýzy (z angl. network meta-analysis, ďalej len NMA). Daná NMA nie je verejne dostupná, bola nám predložená DR prostredníctvom neverejnej zóny portálu kategorizácie.

Tabuľka 4: Prehľad relevantnej klinickej štúdie

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT02775435	KEYNOTE-407	PEM+PAXT/NPAXT+KPT	PLA+PAXT/NPAXT+KPT	278 :281	ukončená

PEM – Pembrolizumab, PAXT – Paklitaxel, NPAXT – Nabpaklitaxel, KPT – Karboplatina, PLA - placebo

Zdroj:[40]

### 4.2.1 Základná charakteristika štúdií

#### KEYNOTE-407

KEYNOTE-407 je dvojito zaslepená, randomizovaná, kontrolovaná štúdia fázy 3, posudzujúca účinnosť a bezpečnosť PEM v kombinácii so štandardnou dubletovou chemoterapiou (PAXT/NPAXT + KPT) voči štandardnej dubletovej chemoterapii (PAXT/NPAXT + KPT). Dizajn štúdie KEYNOTE-407 zobrazuje obrázok (Obrázok 5). Pacienti boli stratifikovaní podľa PD-L1 expresie TPS ( $\geq 1\%$  a  $< 1\%$ ), podľa toho či užívali PAXT alebo NPAXT a podľa geografickej oblasti (východná Ázia a iná oblasť ako východná Ázia).

Pacienti boli náhodne rozdelení v pomere 1:1 do ramena s intervenciou a do kontrolného ramena a boli liečení:

- Rameno s intervenciou: PEM vo fixnej dávke 200 mg, KPT AUC 6 mg/ml/min a PAXT 200mg/m<sup>2</sup> v 1. deň každého 21-dňového cyklu počas 4 cyklov, nasledované monoterapiou PEM 200 mg, 1x za tri týždne. V prípade užívania NPAXT, sa podával 100 mg/m<sup>2</sup> v 1., 8. a 15. deň každého 21-dňového cyklu počas 4 cyklov.
- Rameno s komparátorom: Fyziologický roztok (placebo), KPT AUC 6 mg/ml/min a PAXT 200mg/m<sup>2</sup> v 1. deň každého 21-dňového cyklu počas 4 cyklov, nasledované placebom, 1x za tri týždne. V prípade užívania NPAXT, sa podával 100 mg/m<sup>2</sup> v 1., 8. a 15. deň každého 21-dňového cyklu počas 4 cyklov.

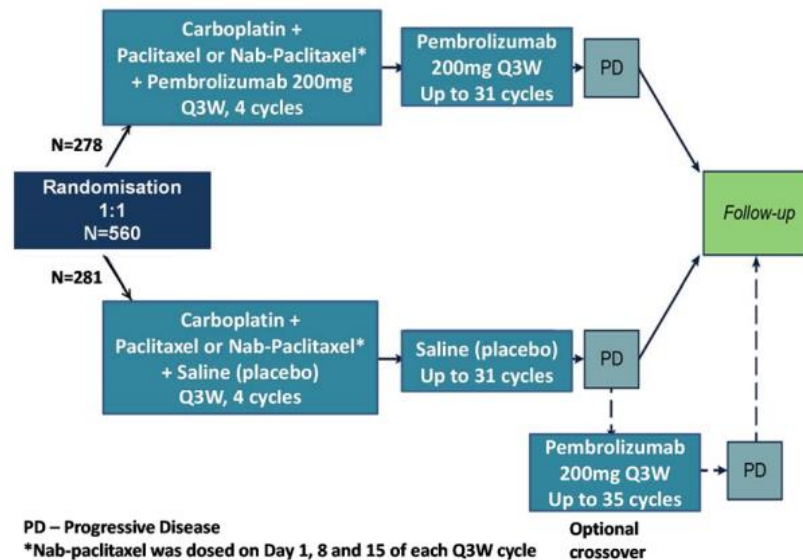
Liečba monoterapiou PEM alebo placebom trvala do progresie ochorenia, do neakceptovateľnej toxicity alebo maximálne 24 mesiacov (35 cyklov). Liečba mohla byť taktiež prerušená na základe rozhodnutia hodnotiteľa alebo stiahnutia súhlasu pacienta. Pacienti, ktorí sprogredovali, mohli užívať ďalšie línie liečby pozostávajúce zo štandardnej chemoterapie, imunoterapie a ich kombinácií. Taktiež bolo povolené podávanie PEM nad rámec progresie ochorenia, ak bol pacient klinicky stabilizovaný a na základe stanovenia skúšajúceho preňho liečba predstavovala klinický prínos [25]. Pacienti v ramene s placebom mohli po potvrdení progresie ochorenia prejsť na monoterapiu PEM (tzv. crossover, tiež po maximálnu dĺžku užívania PEM 35 cyklov).

V ramene s intervenciou bolo zaradených 278 pacientov, v kontrolnom ramene bolo zaradených 281 pacientov. Posledná analýza dát štúdie KEYNOTE-407 bola k februáru 2022 s mediánom dĺžky sledovania 56,9 mesiaca. 55 pacientov (19,8 %) v skupine s intervenciou dokončilo všetkých 35 cyklov liečby PEM. 109 pacientov (39,2 %) v skupine PEM + PAXT/NPAXT + KPT prešlo na následnú liečbu, pričom 33 z nich (11,9 %) dostávalo následnú liečbu



anti PD-L1. V skupine s placebom prešlo na následnú liečbu 172 pacientov (61,2 %). 143 z nich bolo liečených anti PD-L1, čo predstavuje mieru crossoveru 50,9 %. 117 z týchto pacientov dostávalo ako následnú liečbu PEM v monoterapii. Primárnymi ukazovateľmi štúdie bolo sledovanie celkového prežívania (OS) a prežívania bez progresie (PFS) pacientov. Štúdia bola sponzorovaná spoločnosťou Merck Sharp & Dohme LLC.

Obrázok 5: Dizajn štúdie KEYNOTE-407



Zdroj: [41]

## NMA

DR predložil NMA prostredníctvom neverejnej zóny. Daná NMA je komplexná, zameraná na všetky skupiny pacientov trpiacich NSCLC. Celkovo zahŕňa 238 publikácií zo 104 rôznych klinických štúdií. Z týchto štúdií je 24 zameraných na pacientov trpiacich neskvamóznym typom NSCLC, 11 štúdií zameraných na pacientov trpiacich sqNSCLC a 69 štúdií, pri ktorých nebola zohľadnená histológia NSCLC. NMA je ďalej rozčlenená vzhľadom na bližšie charakteristiky pacientov týkajúce sa PD-L1 TPS skóre. Z tohto dôvodu obsahuje predložená NMA množstvo sietí porovnávajúcich viaceré možnosti liečby.

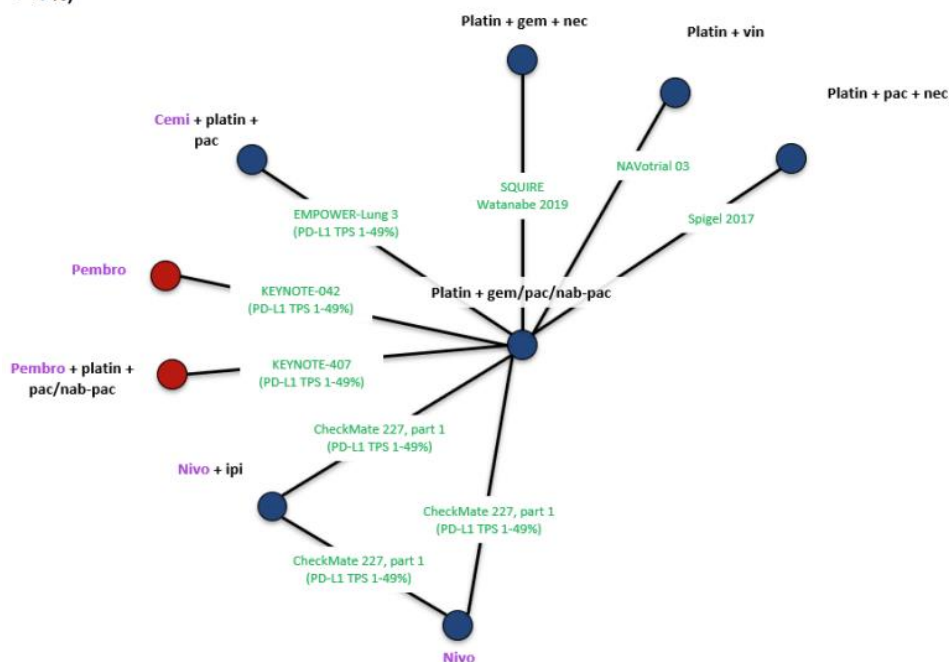
Sieť, ktorá sa týka populácie, ktorá je predmetom tohto hodnotenia (sqNSCLC, PD-L1 TPS skóre 1 – 49 %) obsahuje 9 rôznych klinických štúdií. Ďalej sa v hodnotení zameriavame na túto, pre nás relevantnú, sieť. Sieť a sumár štúdií, ktoré sú do nej zahrnuté, znázorňuje obrázok (Obrázok 6).

Komparátory GEM + PT a PAXT + KPT považuje predložená NMA za rovnako účinných a zohľadňuje ich ako jednu liečbu. Práve cez túto liečbu je vytvorená sieť. Dve štúdie zahŕňajú liečby, ktoré sú relevantné pre naše hodnotenie. Prvá je štúdia KEYNOTE-407 cez ktorú je napájaná intervencia, ktorá je predmetom tohto hodnotenia (PEM + PAXT/NPAXT + KPT). Druhou je štúdia NAVotrial 03, cez ktorú je napájaná liečba VIN + CPT, ktorých považujeme za komparátory.

Všetky analýzy týkajúce sa populácie pacientov so sqNSCLC boli vykonané bayesiánskym prístupom používajúc model fixných vplyvov (fixed-effects). V závislosti od hodnoteného parametra a subpopulácie pacientov poskytuje NMA porovnanie HR OS a HR PFS prostredníctvom konštantných HR ako aj HR zaznamenaných v jednotlivých časových bodoch (časovo premenlivé HR). Na vyjadrenie okamžitých HR bol použitý frakčný polynomiálny model druhého stupňa.

**OS, Squamous, PD-L1 TPS 1-49%**

**Figure 63: Network of evidence for overall survival based on constant HRs (squamous, PD-L1 TPS 1-49%)**



Trial	Reference	Intervention
CheckMate 227, part 1	Platin + gem or pac	Nivo
CheckMate 227, part 1	Platin + gem or pac	Nivo + ipi
EMPOWER-Lung 3	Platin + gem or pac	Cemi + platin + pac
KEYNOTE-042	Platin + gem or pac	Pembro
KEYNOTE-407	Platin + gem or pac	Pembro + platin + pac
NAVotrial 03	Platin + gem or pac	Platin + vin
Spigel 2017	Platin + gem or pac	Nec + platin + pac
SQUIRE	Platin + gem or pac	Nec + platin + gem
Watanabe 2019	Platin + gem or pac	Nec + platin + gem

Zdroj: [42]

#### 4.2.2 Hodnotené ukazovatele

##### Mortalita

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

##### Morbidita

**PFS** (z angl. progression-free survival; prežívanie bez progresie) je čas od zaradenia pacienta do štúdie po progresiu ochorenia. **Progresia ochorenia (angl. progressed disease, PD)** je definovaná pomocou rádiologických kritérií RECIST 1.1 (z angl. 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.

## 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, ktoré sú špecificky zamerané na symptómy pacientov s karcinómom pľúc.

### 4.2.3 Populácia

#### Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií

Do štúdie KEYNOTE-407 boli zaradení pacienti vo veku 18 rokov a starší so skvamóznym NSCLC v metastatickom štádiu ochorenia (štádium IV), ktorí nedostávali žiadnu predchádzajúcu systematickú terapiu. Pacienti boli zaradení do štúdie bez ohľadu na stav PD-L1 v nádore. Ďalšími inklúznymi kritériami bol výkonnostný stav podľa ECOG 0-1 a prítomnosť aspoň jednej metastázy podľa kritérií hodnotenia nádorovej odpovede RECIST verzia 1.1. Do štúdie neboli zaradení pacienti, ktorí mali aktívne metastázy v centrálnom nervovom systéme, mali aktívne autoimunitné ochorenia alebo dostávali imunosupresívnu liečbu.

Do NMA boli zahrnuté štúdie, ktoré sledovali pacientov trpiacich NSCLC, bez ohľadu na histológiu a PD-L1 TPS skóre. Štúdie, u ktorých sa sledovala monogénna populácia ako napríklad výlučne starší pacienti, len bývalí/súčasní fajčiari boli zo siete vylúčené [42, str. 37].

#### Opis populácie zo štúdií

Základné charakteristiky pacientov, ktorí participovali v štúdiu KEYNOTE-407 sú zhrnuté v tabuľke (Tabuľka 5). Do štúdie KEYNOTE-407 boli zaradení pacienti bez ohľadu na úroveň expresie PD-L1 v nádore. Indikácia, ktorá je predmetom tohto hodnotenia sa týka pacientov s PD-L1 TPS skóre 1 – 49 %, ktorí predstavovali 37 % zo všetkých pacientov. Medzi ramenami bolo zastúpenie pacientov s jednotlivými charakteristikami vyvážené.

Tabuľka 5: Opis populácie štúdie KEYNOTE-407 ktorú bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT).

Charakteristika	PEM+ChT	ChT	Dokončených 35 cyklov PEM*
Počet pacientov	278	281	55
Medián veku (rozsah) [roky]	65 (29 – 87)	65 (36 – 88)	64 (40 – 78)
Zastúpenie mužov	220 (79,1 %)	235 (83,6 %)	43 (78,2 %)
ECOG			
0	73 (26,3 %)	90 (32,0 %)	18 (32,7 %)
1	205 (73,7 %)	191 (68,0 %)	37 (67,3 %)
PD-L1 TPS			
< 1 %	95 (34,2 %)	99 (35,2 %)	13 (23,6 %)
1 - 49 %	103 (37,1 %)	104 (37,0 %)	25 (45,5 %)
≥ 50 %	73 (26,3 %)	73 (26,0 %)	16 (29,1 %)
neurčené	2 (2,5 %)	7 (1,8 %)	1 (1,8 %)
Chemoterapia			
Paklitaxel	169 (60,8 %)	167 (59,4 %)	30 (54,5 %)
Nab-paklitaxel	109 (39,2 %)	114 (40,6 %)	25 (45,5 %)

\* pacienti, ktorí dokončili kompletných 35 cyklov liečby pembrolizumabom

Zdroj:[43]

Porovnanie vybraných charakteristík pacientov štúdií KEYNOTE-407 a NAVotrail 03, ktoré sú zahrnuté v sieti v NMA predloženej DR a sú relevantné pre naše hodnotenie zhrňa tabuľka (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Porovnanie vybraných charakteristík pacientov zo štúdie KEYNOTE-407 a NAVotrail 03

Štúdia	Liečba	Medián veku	Podiel mužov	Štádium ochorenia IV	Počet pacientov
KEYNOTE-407	PEM+ PAXT/NPAXT+KPT : PAXT/NPAXT+KPT	65	79,1 % : 83,6 %	100 %	278 : 281
NAVotrail 03	VIN + CPT : GEM + CPT	61 – 64,5	70,2 % : 80,4 %	94,7 %	57 : 56

Zdroj: [44]

#### 4.2.4 Čas analýzy dát

Dáta boli v štúdií KEYNOTE-407 analyzované priebežne. Prehľad analýzy dát je zhrnutý v tabuľke (Tabuľka 7). Najnovšie výsledky poskytuje analýza dát k februáru 2022 s mediánom dĺžky sledovania 56,9 mesiaca.

Tabuľka 7: Časy dátových analýz

Medián dĺžky sledovania	Dátum ukončenia zberu dát	Dátum publikácie	Zdroj
7,8 mesiaca	Apríl 2018	25. september 2018	[45]
14,3 mesiaca	Máj 2019	16. jún 2020	[46]
56,9 mesiacov	Február 2022	3. február 2023	[43]

Zdroj:[43,45,46]

V predloženej NMA boli analyzované najnovšie dáta zo štúdie KEYNOTE-407 získané po 5-ročnom sledovaní s mediánom dĺžky sledovania 56,9 mesiaca.

### 4.3. Výsledky účinnosti

Nižšie reportujeme najnovšie výsledky zo štúdie KEYNOTE-407 analyzované vo februári 2022 [43]. Bližšie sa zameriavame na podskupinu pacientov s PD-L1 TPS 1 – 49 %, ktorá je predmetom tohto hodnotenia.

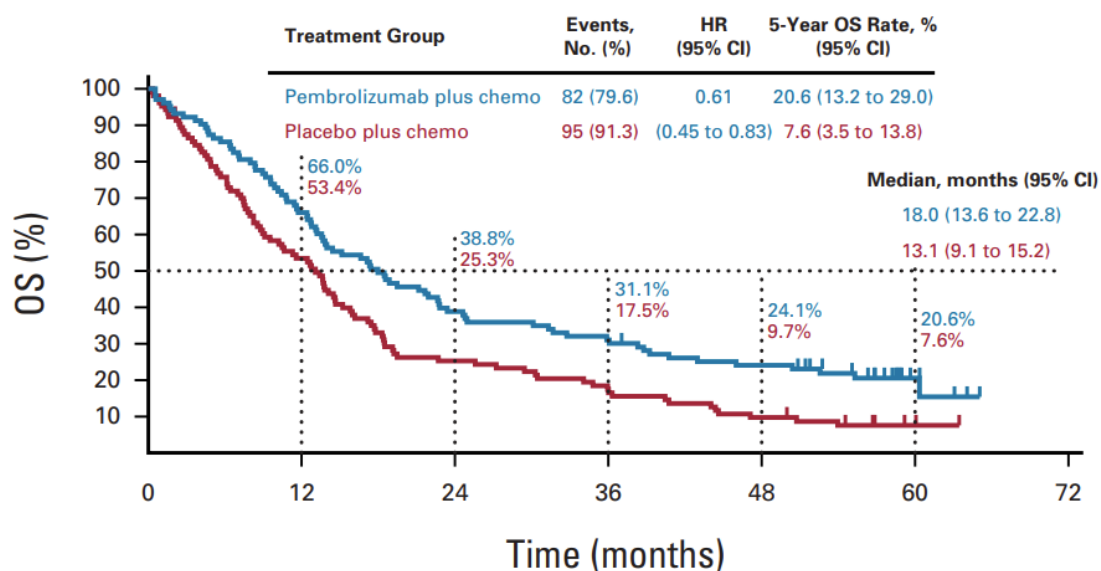
#### 4.3.1 Mortalita (D0001)

#### Celkové prežívanie (OS) [43]

##### KEYNOTE-407

V celom súbore pacientov preukázala liečba PEM v kombinácii s ChT v štúdiu KEYNOTE-407 prínos v celkovom prežívaní v porovnaní s kontrolným ramenom (HR= 0,71; 95 % CI: 0,59 – 0,85). V podskupine pacientov s PD-L1 TPS 1 – 49 % bol prínos v OS v ramene s PEM oproti kontrolnému ramenu HR = 0,61 (95 % CI: 0,45 – 0,83). V tejto podskupine bol medián OS 18 mesiacov v ramene s intervenciou oproti 13,1 mesiacov v kontrolnom ramene. Miera celkového 3-ročného prežívania predstavovala v danej podskupine 31,1% v ramene PEM oproti 17,5 % v kontrolnom ramene.

Obrázok 7: KM krivky OS zo štúdie KEYNOTE-407, podskupina pacientov s PD-L1 TPS skóre 1 – 49 % (5 ročné sledovanie)



No. at risk:

	0	12	24	36	48	60	72
Pembrolizumab plus chemo	103	68	40	32	24	5	0
Placebo plus chemo	104	55	26	18	10	1	0

Zdroj [43]

#### NMA

Intervencia PEM + PAXT/NPAXT + KPT [redacted] v subpopulácii pacientov so sqNSCLC PD-L1 TPS 1 – 49 % oproti GEM/PAXT + PT [redacted]. Oproti komparátoru VIN + CPT [redacted]. Časovo premenlivé HR pre PEM + PAXT/NPAXT + KPT a VIN + CPT oproti GEM/PAXT + PT obsahuje obrázok (Obrázok 8).

Obrázok 8: Výsledky NMA pre OS, model fixných vplyvov, časovo premenlivé HR, model frakčného polynómu, subpopulácia pacientov PD-L1 TPS 1 – 49



Zdroj: [42] str.530

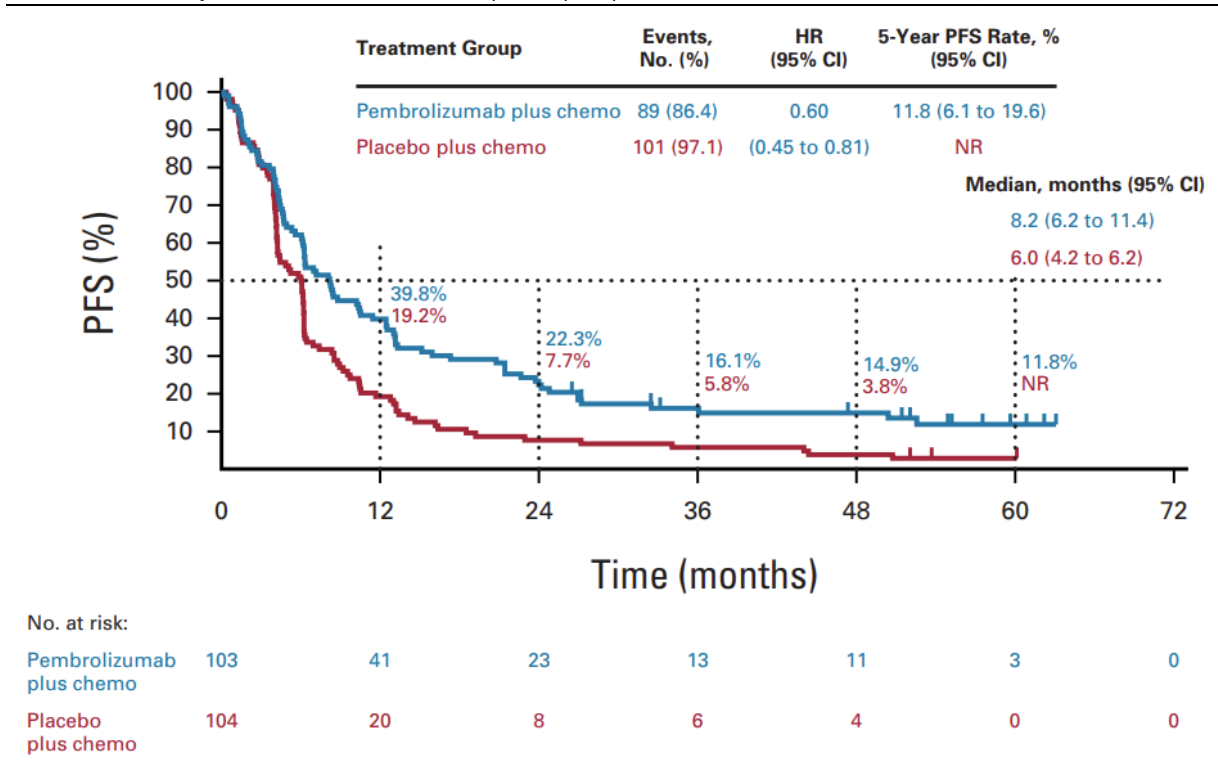
### 4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

#### Prežívanie bez progresie (PFS) [43]

##### KEYNOTE-407

Pri mediáne sledovania 56,9 mesiaca viedla liečba PEM v kombinácii s PAXT/NPAXT + KPT v štúdiu KEYNOTE-407 k predĺženiu prežívania bez progresie v porovnaní s kontrolným ramenom v celom súbore pacientov (HR= 0,62; 95 % CI: 0,52 – 0,74). V podskupine pacientov s PD-L1 TPS 1 – 49 % bol prínos v ukazovateli PFS v ramene s PEM oproti kontrolnému ramenu nasledovný: HR=0,60 (95 % CI: 0,45 – 0,81). Pri mediáne dĺžky sledovania 56,9 mesiacov bol v tejto podskupine medián PFS 8,2 mesiaca v ramene s intervenciou oproti 6,0 mesiaca v kontrolnom ramene. Miera PFS predstavovala v druhom roku v danej podskupine pacientov 22,3 % v ramene s PEM a 7,7 % v kontrolnom ramene. KM krivky PFS zo štúdie KEYNOTE-407 zobrazuje obrázok (Obrázok 9).

Obrázok 9: KM krivky PFS zo štúdie KEYNOTE-407, podskupina pacientov s PD-L1 TPS skóre 1 – 49 % (5 ročné sledovanie)

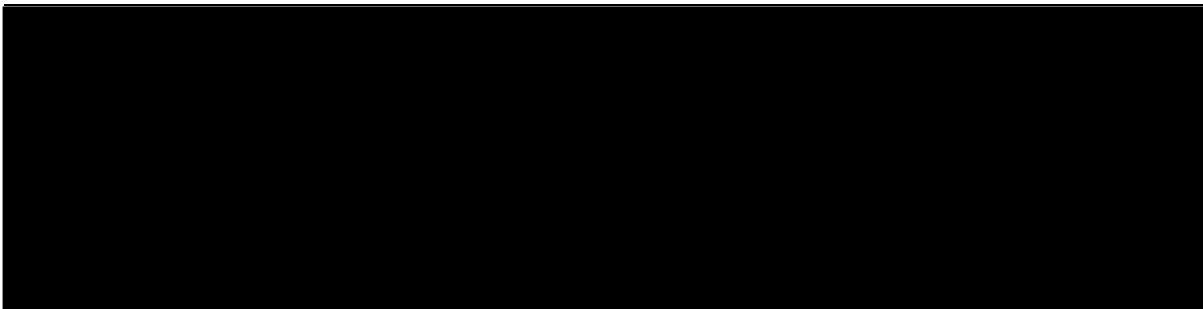


Zdroj [43]

## NMA

Na základe predloženej NMA liečba PEM + PAXT/NPAXT + KPT [redacted] v subpopulácii pacientov so sqNSCLC PD-L1 TPS 1 – 49 % oproti GEM/PAXT + PT [redacted]. Výsledky časovo premenlivých HR z NMA pre ukazovateľ PFS sú zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 10).

*Obrázok 10: Výsledky NMA pre PFS, model fixných vplyvov, časovo premenlivé HR, model frakčného polynómu, subpopulácia pacientov PD-L1 TPS 1 – 49 %*



Zdroj: [42, str. 645]

### 4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života bola meraná prostredníctvom dotazníkov QLQ-C30 a QLQ-LC13 a EQ-5D-3L. Dáta, reportujúce kvalitu života, boli vyhodnotené k prvej analýze dát k aprílu 2018 [47]. Dáta získané prostredníctvom dotazníka EQ-5D-3L neboli publikované a držiteľom registrácie nám neboli predložené.

Dotazníky boli pacientami elektronicky vyplňané počas cyklov 1-7, potom každé 3 cykly až do 48 týždňa pokiaľ boli pacienti na liečbe. Dotazníky boli taktiež vyplnené pri prerušení liečby a pri 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. Východiskové hodnoty boli získané od viac ako 90 % pacientov v oboch skupinách.

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 9. a 18. týždni v jednotlivých ramenách a medzi ramenami.

#### Výsledky pre QLQ-C30:

Východiskové hodnoty získané QLQ-C30 boli podobné v oboch liečených skupinách.

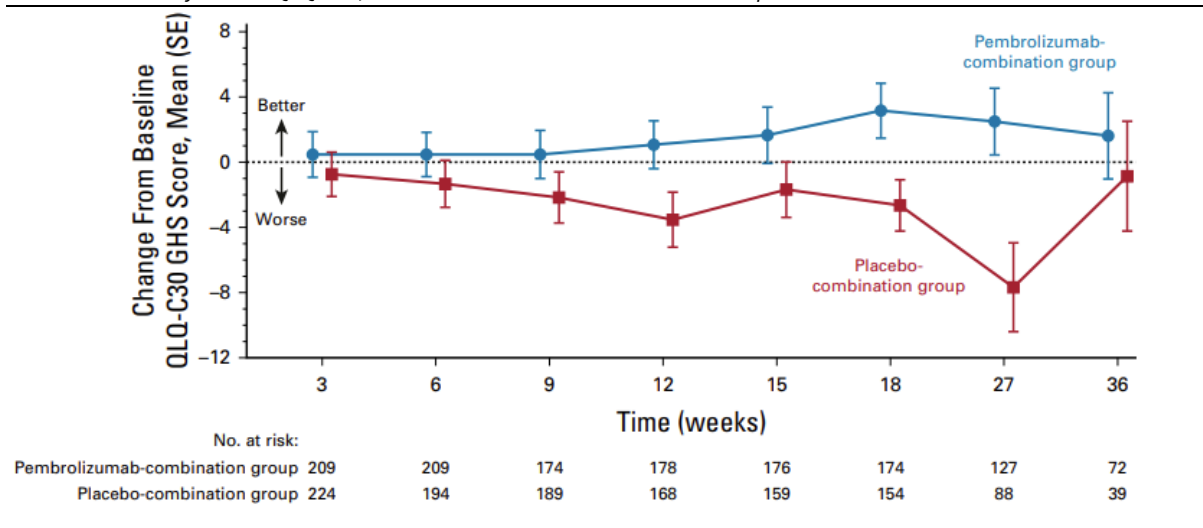
##### 9. týždeň:

Dáta boli získané od 67,8 % pacientov v ramene s PEM a od 71,6 % pacientov v kontrolnom ramene. V týždni 9 došlo k nárastu skóre v ramene s PEM o 1,8 bodovej hodnoty (95 % CI: -0,9 – 4,4). V kontrolnom ramene došlo k poklesu skóre o 1,8 bodovej hodnoty (95 % CI: -4,4 – 0,7). Rozdiel medzi ramenami predstavoval 3,6 bodovej hodnoty v prospech ramena s PEM (95 % CI: 0,3 – 6,9; p=0,0337).

##### 18. týždeň:

Dáta boli získané od 69,2 % pacientov v ramene s PEM a od 58,3 % pacientov v kontrolnom ramene. V týždni 18 došlo k nárastu skóre v ramene s PEM o 4,3 bodovej hodnoty (95 % CI: 1,7 – 6,9) oproti východiskovej hodnote. V kontrolnom ramene došlo k poklesu skóre o 0,6 bodovej hodnoty (95 % CI: -3,3 – 2,2). Rozdiel medzi ramenami predstavoval 4,9 bodovej hodnoty v prospech ramena s PEM (95 % CI: 1,4 – 8,3; p=0,006).

Obrázok 11: Zmeny v skóre QLQ-C30, dáta získané zo štúdie KEYNOTE-407 k aprílu 2018



Zdroj: [47]

### Výsledky pre QLQ-LC13:

QLQ-LC13 hodnotil čas do zhoršenia kašľa, bolesti na hrudi a dyspnoe. Pri mediáne sledovania 7,8 mesiaca, medián času do zhoršenia kašľa, bolesti na hrudi a dyspnoe nebol dosiahnutý ani v ramene s intervenciou ani pri kontrolnom ramene (HR = 0,79; 95 % CI: 0,58 - 1,06; p=0,125). Zhoršenie definovaného zloženého koncového ukazovateľa (zahŕňajúceho mieru kašľa, bolesti na hrudníku a dýchavičnosť) nastalo u 29,3 % pacientov v ramene s PEM a u 33,8 % pacientov v kontrolnom ramene.

Predložená NMA neobsahovala porovnanie výsledkov kvality života voči komparátorom.

## 4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

### Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť PEM v kombinácii s PAXT/NPAXT a KPT bola hodnotená na základe klinickej štúdie KEYNOTE-407, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby.

### Hodnotené ukazovatele

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

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

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.



## 4.5. Výsledky bezpečnosti

### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

V štúdiu KEYNOTE-407 sa AE akéhokoľvek typu vyskytli u 98,6 % pacientov v ramene s PEM + PAXT/NPAXT + KPT a u 98,2 % pacientov v ramene PAXT/NPAXT + KPT. V ramene s PEM boli tieto udalosti stupňa závažnosti 3 – 5 u 74,8 % pacientov a v ramene PAXT/NPAXT + KPT u 70,0 % pacientov. Nežiaduce udalosti imunitného typu sa vyskytli u 35,6 % pacientov v ramene s PEM z toho 13,3 % tvorili AE stupňa závažnosti 3 – 5. V kontrolnom ramene tvorili imunitne podmienené AE 9,3 % z toho 3,2 % tvorili AE stupňa závažnosti 3 – 5. Najčastejšie sa vyskytujúce AE sú zhrnuté na obrázku (Obrázok 12).

Obrázok 12: Výsledky bezpečnosti v štúdiu KEYNOTE-407 z data cut-off po 56,9 mesiaca

AE	Pembrolizumab Plus Chemotherapy (n = 278)	Placebo Plus Chemotherapy (n = 280)
Any	274 (98.6)	275 (98.2)
Grade 3-5	208 (74.8)	196 (70.0)
Led to treatment discontinuation		
Any treatment	80 (28.8)	37 (13.2)
All treatments <sup>a</sup>	48 (17.3)	21 (7.5)
Led to death	32 (11.5)	20 (7.1)
Any treatment-related AE	266 (95.7)	252 (90.0)
Grade 3-5	159 (57.2)	156 (55.7)
Led to treatment discontinuation	58 (20.9)	21 (7.5)
Led to death	12 (4.3) <sup>b</sup>	5 (1.8) <sup>c</sup>

AEs Occurring in ≥ 15% of Patients	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5
Anemia	152 (54.7)	44 (15.8)	145 (51.8)	58 (20.7)
Alopecia	128 (46.0)	1 (0.4)	105 (37.5)	3 (1.1)
Neutropenia	105 (37.8)	64 (23.0)	91 (32.5)	69 (24.6)
Nausea	101 (36.3)	4 (1.4)	91 (32.5)	3 (1.1)
Diarrhea	93 (33.5)	12 (4.3)	71 (25.4)	7 (2.5)
Thrombocytopenia	86 (30.9)	23 (8.3)	65 (23.2)	19 (6.8)
Decreased appetite	77 (27.7)	7 (2.5)	82 (29.3)	4 (1.4)
Arthralgia	71 (25.5)	5 (1.8)	48 (17.1)	2 (0.7)
Constipation	70 (25.2)	2 (0.7)	62 (22.1)	3 (1.1)
Fatigue	68 (24.5)	13 (4.7)	74 (26.4)	12 (4.3)
Asthenia	63 (22.7)	6 (2.2)	63 (22.5)	12 (4.3)
Peripheral neuropathy	61 (21.9)	3 (1.1)	48 (17.1)	2 (0.7)
Rash	52 (18.7)	2 (0.7)	32 (11.4)	0
Pruritus	51 (18.3)	1 (0.4)	25 (8.9)	1 (0.4)
Vomiting	51 (18.3)	1 (0.4)	33 (11.8)	6 (2.1)
Cough	49 (17.6)	2 (0.7)	56 (20.0)	3 (1.1)
Pyrexia	42 (15.1)	2 (0.7)	38 (13.6)	5 (1.8)
Dyspnea	41 (14.7)	4 (1.4)	47 (16.8)	4 (1.4)

Immune-Mediated AEs and Infusion Reactions	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5
Any	99 (35.6)	37 (13.3)	26 (9.3)	9 (3.2)
Hypothyroidism	34 (12.2)	1 (0.4)	6 (2.1)	0
Pneumonitis	23 (8.3)	9 (3.3)	6 (2.1)	3 (1.1)
Hyperthyroidism	21 (7.6)	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Infusion reactions	15 (5.4)	5 (1.8)	7 (2.5)	1 (0.4)
Colitis	9 (3.2)	7 (2.5)	4 (1.4)	3 (1.1)
Hepatitis	6 (2.2)	6 (2.2)	0	0
Severe skin reactions	6 (2.2)	4 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypophysitis	4 (1.4)	2 (0.8)	0	0
Thyroiditis	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
Nephritis	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
Vasculitis	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
Adrenal insufficiency	1 (0.4)	0	0	0

Zdroj[43]

Predložená NMA neobsahuje porovnanie výsledkov bezpečnosti voči komparátorom.

### 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 upozornením pre pacienta a byť poučení o rizikách liečby. Lekári majú pred začatím liečby zvážiť pomer prínosu/rizika dostupných možností liečby, a to najmä pri starších pacientoch [23].

## 4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

### 4.6.1 Validita klinických dát

#### Interná validita

#### KEYNOTE-407

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu fázy 3 KEYNOTE-407 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie PEM v kombinácii s PAXT/NPAXT a KPT voči liečbe PAXT/NPAXT a KPT .

Základné charakteristiky pacientov sú dobre vyvážené naprieč ramenami. Anglický NICE považuje túto štúdiu ako vysoko kvalitnú a relevantnú pre hodnotenie účinnosti PEM v danej indikácii [41 str. 387].

Výsledky štúdie pri 56,9 mesačnom mediáne sledovania považujeme za dostatočne zrelé nakoľko sprogredovalo takmer 90 % pacientov v ramene s PEM a k udalosti OS došlo u približne 80 % pacientov v tomto ramene.

Limitácie štúdie:

- Zahnutie všetkých pacientov bez ohľadu na PD-L1 TPS skóre (napríklad pacienti s PD-L1 TPS > 50 %, ktorí sú indikovaní na PEM v monoterapii), čo má za následok pomerne nízky počet pacientov v žiadanej podskupine (PD-L1 TPS 1 – 49 %) najmä pri dlhodobejšom sledovaní.
- Veľká miera crossoveru (50,9 %), ktorá ovplyvňuje výsledky OS. Keďže pacienti po progresii môžu prejsť na liečbu PEM, dochádza k zmenšovaniu rozdielu v OS medzi ramenami – k zvýšeniu HR v prospech kontrolného ramena. Napriek tomu dosiahlo rameno s PEM stále štatisticky významné výsledky lepšieho celkového prežívania. Crossover do značnej miery zodpovedá očakávanej slovenskej praxi, keďže pacienti po chemoterapii môžu byť liečení imunoterapiou v následnej línii. Limitáciou zostáva, že

v následnej línii je v rámci imunoterapie v súčasnosti kategorizované len liečivo atezolizumab a nie PEM, pričom nemožno vylúčiť odlišnú účinnosť týchto liečiv (viac v časti 5.2.6).

- Nižší počet pacientov, ktorí vyplňali dotazník na zber dát o kvalite života QLQ-C30 v 18. týždni najmä v kontrolnom ramene – 58,3 % oproti 69,2 % v ramene s intervenciou. Nižšia miera odpovede u pacientov v kontrolnom ramene je pripisovaná zvýšenej progresii ochorenia v tomto ramene.
- NICE poukazuje na limitáciu použitia dát o kvalite života zozbieraného dotazníkom EQ-5D v štúdiu KEYNOTE-407. Dotazníky kvality života boli pacientami vyplňané počas cyklov 1-7, potom každé 3 cykly až do 48 týždňa pokiaľ boli pacienti na liečbe. Dotazníky boli taktiež vyplnené pri prerušení liečby a pri kontrole 30 dní po ukončení liečby. Znamená to však, že pacienti ktorí sprogredovali a nepokračovali ďalej v liečbe s PEM vyplňali dotazník kvality života krátko potom, čo sprogredovali (najneskôr 30 dní). NICE sa domnieva, že dostupné údaje o kvalite živote sprogredovaných pacientov tým podliehajú informatívnemu skresleniu a navyše odrážajú len úvodnú fázu progresie ochorenia [41 str. 495.]

## NMA [42]

Predložená NMA je komplexná, zameraná na všetky skupiny pacientov trpiacich NSCLC, ktoré sa ďalej stratifikujú na základe histologického podtypu NSCLC. Autori predloženej NMA sa snažili zahrnúť všetky relevantné klinické štúdie, ktoré skúmali liečbu NSCLC. Daná NMA obsahuje viacero jasne graficky znázornených sietí, ktoré zahŕňajú viaceré možnosti liečby pre každú subpopuláciu pacientov s NSCLC zvlášť. Každá sieť obsahuje informáciu aké jednotlivé štúdie zahŕňa.

Za problém internej validity považujeme, že v NMA zameranej na pacientov so sqNSCLC sa pokladajú komparátory GEM + PT a PAXT + KPT za tú istú intervenciu. Práve cez túto intervenciu je vytvorená sieť. Predložená NMA popisuje, že z dôvodu uskutočniteľnosti analýzy bolo nutné kombinovať liečbu PAXT a GEM s predpokladom, že majú rovnakú účinnosť. Toto tvrdenie nie je v danej NMA nijako podložené. Tento predpoklad sme skúmali za použitia NMA, ktorú DR predložil anglickému NICE. NMA predložená NICE tento predpoklad nezahŕňala, naopak, liečebné režimy boli porovnávané samostatne aj na základe toho, akú platinovú zložku chemoterapie obsahujú (CPT alebo KPT). Z NMA predloženej NICE vyplýva, že platinové dupletové chemoterapie sa medzi sebou v účinnosti štatisticky nelíšia s výnimkou CPT + PAXT vs. CPT + GEM [41 str. 88]. Komparátory v tomto hodnotení predstavujú PAXT + KPT a GEM + KPT/CPT. Na základe NMA predloženej NICE sú tieto režimy pre ukazovatele OS a PFS podobne účinné. Porovnanie týchto režimov na základe hodnoty HR pre ukazovateľ OS je zobrazené na obrázku (Obrázok 13). Navyše NICE taktiež diskutoval otázku podobnej účinnosti platinových dupletových chemoterapií, pričom ich klinickí experti predpoklad podobnej účinnosti potvrdili [41 str. 486]. Na základe týchto skutočností spôsob zostavenia siete a skutočnosť, že je predpokladaná rovnaká účinnosť GEM + PT a PAXT + KPT, akceptujeme s vyjadrením určitej miery neistoty.

Obrázok 13: Porovnanie účinnosti komparátorov CPT + GEM, KPT+GEM a KPT + PAXT/NPAXT v parametri OS na základe NMA dodanej DR pre NICE

<b>Carb + gem</b>	0.97 (0.47, 2.00)	1.03 (0.55, 1.90)
1.03 (0.50, 2.11)	<b>Carb + pac or nab-pac</b>	1.05 (0.72, 1.54)
0.97 (0.53, 1.81)	0.95 (0.65, 1.39)	<b>Cis + gem</b>

Zdroj: [41 str. 88]

Ďalšou limitáciou predloženej NMA je zahrnutie menej kvalitných štúdií do siete. Štúdia NAVotrial 03, ktorá zahŕňa liečbu VIN + CPT, ktorý je podľa prieskumu DR najviac používaným liečebným režimom u hodnotenej podskupiny pacientov s NSCLC, je štúdia druhej fázy, open label, čo znižuje jej validitu. Počet pacientov zahrnutých v tejto štúdií je relatívne nízky (57:56), čo by po stratifikácii pacientov podľa PD-L1 TPS skóre (<1 %, 1 – 49 % , ≥ 50 %) predstavovalo malé zastúpenie pacientov v skupine relevantnej pre toto hodnotenie.

V NMA nie sú použité naivné porovnávaná, zachováva randomizáciu v jednotlivých štúdiách. Z dôvodu nedostatočného množstva štúdií týkajúcich sa populácie pacientov so sqNSCLC bol použitý model fixného efektu. Výrazné rozdiely v populácii medzi štúdiami sme neidentifikovali.

NMA poskytuje výsledky prínosu v OS aj PFS v danej podskupine pacientov pre konštantné HR, ako aj pre časovo premenlivé HR s použitím frakčného polynomickeho modelu. Pri hodnotení parametra OS bola zachovaná proporcionalita rizík, použitie konštantných HR sa považuje v tomto prípade za najvhodnejší model. Pri hodnotení parametra PFS výsledky ukázali, že HR sa v priebehu času významne nezmenili pre väčšinu intervencií s výnimkou PEM v monoterapii oproti PAXT/GEM + PT. V tomto prípade je porušená proporcionalita rizík preto časovo premenlivé HR predstavuje najvhodnejší model. Všetky liečivá zahrnuté v sieti majú reportované výsledky vo vzťahu k sebe navzájom.

Záver predloženej NMA sú jasne popísané.

Dotazník hodnotiaci validitu NMA je obsiahnutý v časti 9.6.

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

## Externá validita

### KEYNOTE-407

Externú validitu štúdie považujeme za celkovo dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. DR žiada úhradu pre pacientov s PD-L1 TPS skóre 1 – 49 %, ktorí na základe štúdie KEYNOTE-407 z liečby profitovali.

Nedostatkom štúdie KEYNOTE-407 je zahrnutie pacientov iba s ECOG PS 0 a 1, pričom požadovaná je indikácia bez ohľadu na PS. Zároveň, z dôvodu exkluzných kritérií do štúdie neboli zahrnutí pacienti, ktorí mali aktívne metastázy v centrálnom nervovom systéme, mali aktívne autoimunitné ochorenia alebo dostávali imunosupresívnu liečbu. Časť z týchto pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi, bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby ako boli pozorované v štúdií. Nevýhodou štúdie KEYNOTE-407 vzhľadom k slovenskému kontextu je tiež fakt, že zahŕňala iba jedného z komparátorov.

### NMA

Všeobecná charakteristika populácie pacientov v predloženej NMA je relevantná pre slovenský kontext. Neidentifikovali sme výrazné rozdiely v populácii medzi štúdiami.

Limitáciou však je, že štúdia NAVotrail 03, na základe ktorej bola porovnávaná účinnosť komparátora VIN + CPT, zahŕňa pacientov so sqNSCLC, pričom pacienti neboli stratifikovaní podľa PD-L1 TPS skóre, čím nie je špecifická pre našu podskupinu. Ďalšou limitáciou je orálne podávanie komparátora VIN + CPT v štúdií NAVotrail 03, pričom na Slovensku sa počíta s intravenóznym podávaním.

Predložená NMA neporovnáva bezpečnosť a ani neposkytuje hodnoty kvality života z jednotlivých štúdií.

#### 4.6.2 Prebiehajúce štúdie

Neboli identifikované žiadne prebiehajúce štúdie, ktoré by boli relevantné pre toto hodnotenie.

#### 4.6.3 Limitácie hodnotenia

Limitáciou je vykonanie nesystematickeho prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

#### 4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

U pacientov v metastatickom štádiu sqNSCLC preukázala liečba pembrolizumabom v kombinácii s paklitaxelom/nabpaklitaxelom a karboplatinou prínos v celkovom prežívaní a v prežívaní bez progresie oproti všetkým komparátorom.

Pacienti užívajúci PEM + PAXT/NPAXT + KPT dosiahli v dobre dizajnovanej randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdií fázy 3 KEYNOTE-407 signifikantne lepšie výsledky celkového prežívania, ako pacienti užívajúci PAXT/NPAXT + KPT v celom súbore pacientov. V podskupine pacientov s PD-L1 TPS 1 – 49 %, ktorá je predmetom tohto hodnotenia bol prínos v celkovom prežívaní pri mediáne sledovania 56,9 mesiaca v ramene s PEM oproti kontrolnému ramenu nasledovný: HR = 0,61 (95 % CI: 0,45 – 0,83). V tejto podskupine bol medián OS 18 mesiacov v ramene s intervenciou oproti 13,1 mesiacov v kontrolnom ramene. Miera celkového 3-ročného prežívania na základe poslednej analýzy dát predstavovala v danej podskupine 31,1 % v ramene PEM oproti 17,5 % v kontrolnom ramene.

Výsledky OS môžu byť skreslené vysokou mierou crossoveru v ramene PAXT/NPAXT + KPT (50,9 %), čím mohlo dôjsť k podhodnoteniu rozdielu v OS medzi ramenami. Skutočný prínos PEM + PAXT/NPAXT + KPT oproti PAXT/NPAXT + KPT môže byť ešte výraznejší. Crossover však do značnej miery zodpovedá očakávanej slovenskej praxi, keďže pacienti po chemoterapii môžu byť liečení imunoterapiou v následnej línii. Limitáciou zostáva, že v následnej línii je v rámci imunoterapie v súčasnosti kategorizované len liečivo atezolizumab a nie PEM, v následnej línii pričom nemožno vylúčiť odlišnú účinnosť týchto liečiv (viac v časti 5.2.6).

Na základe výsledkov z predloženej NMA intervencia PEM + PAXT/NPAXT + KPT [REDACTED]. V subpopulácii pacientov, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, prínos PEM v OS oproti komparátoru GEM/PAXT + PT [REDACTED]. Oproti komparátoru VIN + CPT [REDACTED].

Výsledky prežívania bez progresie pacientov sú taktiež v prospech ramena s PEM oproti všetkým komparátorom. V štúdií KEYNOTE-407 pri mediáne dĺžky sledovania 56,9 mesiaca viedla liečba PEM v kombinácii s ChT k predĺženiu PFS v porovnaní s PAXT/NPAXT + KPT (HR= 0,62; 95 % CI: 0,52 – 0,74) v celom súbore pacientov. V podskupine pacientov s PD-L1 TPS 1 – 49 % bol prínos v ukazovateli PFS v ramene s PEM oproti kontrolnému ramenu nasledovný: HR=0,60 (95 % CI: 0,45 – 0,81). V tejto podskupine bol medián PFS 8,2 mesiaca v ramene s intervenciou oproti 6,0 mesiaca v kontrolnom ramene. Miera PFS predstavovala v druhom roku v danej podskupine pacientov 22,3 % v ramene s PEM a 7,7 % v kontrolnom ramene.

Na základe predloženej NMA PEM v kombinácii s PAXT/NPAXT + KPT [REDACTED].

V štúdií KEYNOTE-407 boli pozorované štatisticky významné rozdiely v kvalite života v 9. a aj v 18. týždni po začiatku liečby v prospech ramena s PEM. Tieto rozdiely však nie sú klinicky významné. Na základe dotazníka QLQ-C30 dosahuje kvalita života pri pridání PEM k ChT v 9. týždni od začiatku liečby štatisticky signifikantné rozdiely medzi ramenami v prospech ramena s PEM – 3,6 bodovej hodnoty (95 % CI: 0,3 – 6,9, p = 0,03). V 18. týždni je tento rozdiel 4,9 bodovej hodnoty v prospech ramena s PEM (95 % CI: 1,4 – 8,3; p=0,006). Neistota vyplýva z nižšieho počtu pacientov, ktorí vyplňali dotazník QLQ-C30 v 18. týždni najmä v kontrolnom ramene – 58,3 % oproti 69,2 % v ramene s intervenciou.

Predložená NMA neposkytuje porovnanie kvality života hodnotenej intervencie a komparátorov.

Z pohľadu bezpečnosti bol v ramene s PEM pozorovaný podobný výskyt AE akéhokoľvek typu ako v ramene PAXT/NPAXT + KPT. V ramene s PEM sa vyskytli u 98,6 % pacientov a v ramene PAXT/NPAXT + KPT u 98,2 % pacientov. V ramene s PEM boli tieto udalosti stupňa závažnosti 3 – 5 u 74,8 % pacientov a v ramene PAXT/NPAXT + KPT u 70,0 % pacientov. Nežiaduce udalosti imunitného typu sa vyskytli u 35,6 % pacientov v ramene s PEM z toho

13,3 % tvorili AE stupňa závažnosti 3 – 5. V kontrolnom ramene tvorili imunitne podmienené AE 9,3 % z toho 3,2 % tvorili AE stupňa závažnosti 3 – 5.

Predložená NMA neposkytuje porovnanie bezpečnosti hodnotenej intervencie s komparátormi.

Štúdiu KEYNOTE-407 považujeme za kvalitnú a relevantnú pre hodnotenie účinnosti PEM v danej indikácii. Neistota vyplýva z problémov v internej a externej validity štúdie KEYNOTE-407. Vysoká miera cross-overu ovplyvnila najmä krivku OS v zmysle nemožnosti priameho rozlíšenia prínosu intervencie od komparátora, čo je zdrojom pozitívnej neistoty.

Rozdielom medzi danou štúdiou, klinickou praxou na Slovensku je výkonnostný stav pacientov, keďže v štúdiu boli zahrnutí iba pacienti s výkonnostným stavom ECOG 0-1, pričom požadované je IO bez ohľadu na ECOG. Odporúčame zvážiť doplnenie IO na pacientov s ECOG 0-1, keďže predložené klinické dôkazy sa vzťahujú len na túto populáciu pacientov.

Účinnosť hodnotenej liečby oproti ďalším dvom komparátorom, ktoré neboli zahrnuté v klinickej štúdiu KEYNOTE-407, dokazuje DR prostredníctvom NMA. Akceptovanie danej NMA predstavuje neistotu, nakoľko daná NMA považuje komparátory GEM + PT a PAXT + KPT za jednu liečbu a obsahuje aj menej kvalitné open label štúdie fázy dva. Predpoklad rovnakej účinnosti GEM + PT a PAXT + KPT akceptujeme s vyjadrením istej miery neistoty. Táto limitácia NMA je popísaná v odseku 4.6.1.

## 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 komparátory?

### 5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

**PEM pri požadovanej výške úhrady [REDACTED] € za balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**

V pôvodnom nastavení modelu od DR pri prahovej hodnote 60,6-tisíc €/QALY dosiahol PEM + PAXT/NPAX + KPT ICUR:

- [REDACTED] €/QALY voči komparátoru VIN + CPT ([REDACTED] QALY),
- [REDACTED] €/QALY voči komparátoru GEM + PT ([REDACTED] QALY),
- [REDACTED] €/QALY voči komparátoru PAXT + KPT ([REDACTED] QALY).

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. **Podľa NIHO nastavenia pri prahovej hodnote 60,6-tisíc €/QALY dosahuje PEM + PAXT/NPAX + KPT ICUR:**

- [REDACTED] €/QALY voči komparátoru VIN + CPT ([REDACTED] QALY),
- [REDACTED] €/QALY voči komparátoru GEM + PT ([REDACTED] QALY),
- [REDACTED] €/QALY voči komparátoru PAXT + KPT ([REDACTED] QALY).

**Aby Keytruda bola nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie lieku môže byť maximálne vo výške [REDACTED] €, čo zodpovedá [REDACTED] % zľave voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 868 €, respektíve zľave [REDACTED] % voči požadovanej dôvernej úhrade vo výške [REDACTED] €.**

**Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S** prihladením na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec [REDACTED] %), ktorá zníži túto neistotu. Hlavným zdrojom neistoty je modelovanie prínosov piecewise prístupom, ktoré neumožňuje výber z viacerých hraničných bodov. Neistotu tiež spôsobuje voľba konštantných HR pri komparátore VIN + CPT a modelovanie následnej liečby, ktorá pravdepodobne nebude v slovenskej praxi dostupná.

### 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. Model umožňuje výber cieľovej populácie na základe PD-L1 TPS skóre pacientov, pričom základný scenár (ZS) je modelovaný na populáciu pacientov, ktorí sú predmetom tejto žiadosti (PD-L1 TPS skóre 1 – 49 %). Dĺžka jedného cyklu je 1 týždeň. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie KEYNOTE-407 pri 56,9-mesačnom mediáne sledovania.

Intervenciou v modeli je kombinácia PEM + PAXT + KPT, ktorá je porovnávaná voči komparátoru PAXT + KPT na základe štúdie KEYNOTE-407. Model taktiež porovnáva intervenciu s komparátormi VIN + CPT a GEM + PT aplikovaním časovo závislých HR na krivky OS a PFS intervencie, HR sú získané z NMA dodanej DR.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**.
- Komparátory zahrnuté v modeli **akceptujeme**. Model zahŕňa všetky komparátory relevantné pre toto hodnotenie.
- **Neakceptujeme** nezpracovanie NPAXT v rámci intervencie do modelu. NPAXT sme do modelu zapracovali. DR žiada o úhradu lieku PEM v kombinácii s PAXT alebo NPAXT, pričom NPAXT má vyšší jednotkový náklad. Podrobnú diskusiu uvádzame v kapitole 5.2.6.
- **Neakceptujeme** modelovanie VIN + CPT a GEM + PT prostredníctvom časovo závislých HR na krivky OS a PFS intervencie. Podrobnú diskusiu k modelovaniu komparátorov GEM + PT a VIN + CPT uvádzame v kapitole 5.2.4.

### 5.2.2 Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Základné charakteristiky pacientov zohľadnené v modeli boli prebrané zo štúdie KEYNOTE-407 a sú uvedené v tabuľke (Tabuľka 8). Za priemerný počiatkový vek model predpokladá 65 rokov, priemerná hmotnosť pacientov je 71,58 kg a priemerný obsah povrchu tela (z angl. body surface area, BSA) je 1,82 m<sup>2</sup>. Časový horizont je zvolený na 35 rokov a diskontná sadzba predstavuje 5 % pre prínosy aj náklady.

Tabuľka 8: Základné charakteristiky pacientov použité v modeli prevzaté zo štúdie KEYNOTE-407

<b>Priemerný počiatkový vek</b>	65 rokov
<b>Podiel mužov</b>	81,35 %
<b>Priemerná hmotnosť</b>	71,58 kg
<b>BSA</b>	1,82 m <sup>2</sup>

Zdroj: [43]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Vstupné charakteristiky populácie pacientov **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Priemerný počiatkový vek pacienta v modeli **akceptujeme**. Nepredpokladáme významný rozdiel vo veku pacienta získaného zo štúdie KEYNOTE-407 voči slovenskej populácii pacientov.
- Časový horizont **akceptujeme**. Zvolený je celoživotný časový horizont, na konci ktorého má žijúci pacient 100 rokov, čo je v súlade s metodickou príručkou o podrobnostiach FER [48].
- Diskontnú sadzbu aplikovanú na prínosy a náklady **akceptujeme**. Použitá sadzba je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.

### 5.2.3 Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR modeluje účinnosť intervencie a komparátora PAXT + KPT na základe dát zo štúdie KEYNOTE-407 pri 56,9-mesačnom mediáne dĺžky sledovania. V rámci klinickej štúdie KEYNOTE-407 bol umožnený crossover z ramena PAXT + KPT do ramena intervencie, ktorý predstavoval 50,9 %. DR v modeli neaplikuje adjustáciu prežívania vzhľadom na crossover. Účinnosť hodnotenej liečby oproti ďalším dvom komparátorom, ktoré neboli zahrnuté v klinickej štúdii KEYNOTE-407, DR dokazuje prostredníctvom predloženej NMA.

DR modeluje bezpečnosť intervencie a komparátora PAXT + KPT taktiež na základe dát zo štúdie KEYNOTE-407. AE vstupujúce do ekonomického modelu sú pre intervenciu a komparátor PAXT + KPT odvodené priamo z tejto štúdie. Predložená NMA neobsahuje údaje o bezpečnosti. DR uvádza, že pre komparátory VIN + CPT a GEM + PT sú AE odvodené z výsledkov klinických štúdií týkajúcich sa týchto režimov. Do ekonomického modelu vstupujú nežiaduce udalosti stupňa 3 a viac, ktoré sa vyskytli u minimálne 5 % pacientov.



### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia DR **akceptujeme s neistotou**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie účinnosti pre intervenciu a komparátor PAXT + KPT na základe štúdie KEYNOTE-407. Klinickú štúdiu KEYNOTE-407 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu intervencie voči liečbe PAXT + KPT. Do klinickej štúdie KEYNOTE boli však zahrnutí všetci pacienti bez ohľadu na PD-L1 TPS skóre, pričom stratifikácia bola vykonaná iba pre kategórie  $<1\%$  a  $>1\%$ . DR modeluje prínosy pre podskupinu pacientov s PD-L1 TPS skóre 1 – 49 %. Vzniká preto riziko, že použité údaje o relatívnej účinnosti neboli odvodené z dostatočne porovnateľných skupín. Zahrnutie všetkých pacientov v štúdii bez ohľadu na PD-L1 TPS skóre má tiež za následok pomerne nízky počet pacientov v žiadanej podskupine (PD-L1 TPS 1 – 49 %, cca 100 pacientov v každom ramene) najmä pri dlhodobjšom sledovaní.
- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie prínosov pre rameno PAXT + KPT bez adjustácie o crossover v ZS DR, viac v časti 5.2.6.
- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie účinnosti komparátorov VIN + CPT a GEM + PT na základe predloženej NMA. Hlavná neistota vyplýva z toho, že predložená NMA zahŕňa aj menej kvalitné open label štúdie fázy 2. Taktiež niektoré štúdie zahrnuté v danej NMA sa vzťahujú na celú populáciu pacientov so sqNSCLC a nie špecificky na predmetnú podskupinu (pacienti s PD-L1 TPS 1 - 49 %). Navyše daná NMA predpokladá, že komparátory GEM + PT a PAXT + KPT sú u pacientov so sqNSCLC rovnako účinné. Práve cez tento liečebný režim GEM/PAXT + PT je vytvorená sieť. Táto problematika je podrobnejšie diskutovaná v časti 4.6.1. tohto hodnotenia.
- **Akceptujeme s neistotou** odvodenie výskytu AE zo štúdie KEYNOTE-407 pre PEM + ChT a PAXT + KPT. Neistota vyplýva z toho, že AE použité v modeli sa vzťahujú na všetkých pacientov so sqNSCLC zahrnutých v štúdii KEYNOTE-407, čím nie sú špecifické pre hodnotenú podskupinu pacientov s PD-L1 TPS skóre 1 – 49 %. Dáta špecifické pre hodnotenú podskupinu pacientov nie sú k dispozícii.
- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie AE pre komparátory VIN + CPT a GEM + PT, nakoľko štúdie, z ktorých DR vychádza, nie sú verejne dostupné a neboli nám počas hodnotenia poskytnuté. Výskyt AE nemá výrazný vplyv na výsledky modelovania.

## 5.2.4 Projektovanie dlhodobého prínosu

### Celkové prežívanie

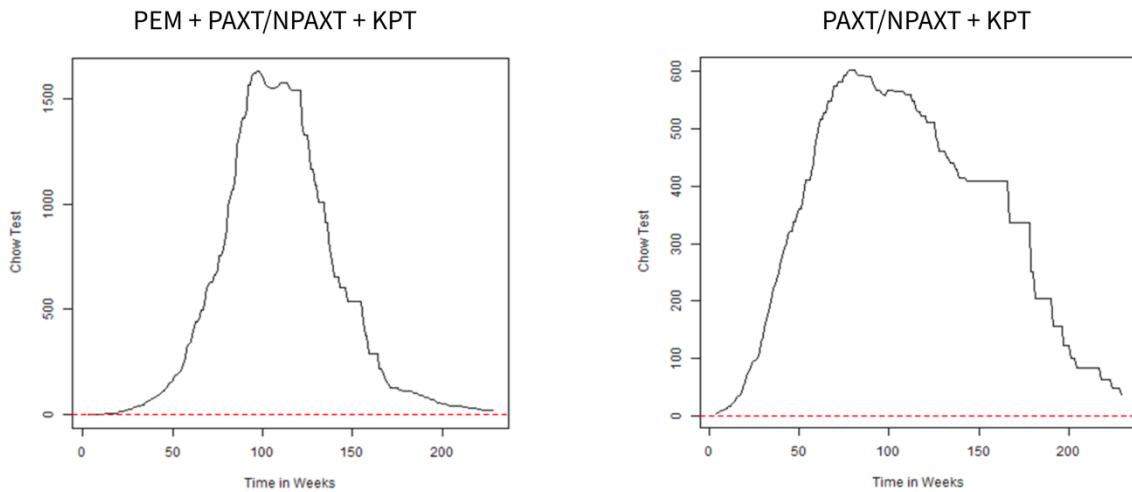
DR modeluje OS na základe dát relevantných pre hodnotenú podskupinu pacientov s PD-L1 TPS skóre 1 – 49 % získaných zo štúdie KEYNOTE-407. DR v ZS používa piecwise prístup s aplikáciou priamych Kaplan-Meier (KM) dát po 104. týždeň s následnou parametrizáciou. DR v ZS nepoužíva limitáciu všeobecnou mortalitou v SR. Výsledky OS sú ovplyvnené vysokou mierou crossoveru (50,9 %) z ramena PAXT + KPT do ramena PEM + ChT, ktorý bol umožnený v rámci klinickej štúdie KEYNOTE-407. DR v ZS nepoužíva adjustáciu OS krivky PAXT + KPT o crossover.

Hraničný bod 104 týždňov bol zvolený na základe údajov z Chowovho testu. DR popisuje, že pri skúmaní grafov Chowovho testu sa najvyššia hodnota zmeny rizika zistila v 98. týždni v prípade PEM + ChT a v 70. týždni v ramene PAXT + KPT. Výber hraničného bodu 104 týždňov DR odôvodňuje tým, že namiesto týždenného hraničného bodu bolo zámerom zvoliť ročný hraničný bod. Týždeň 98. sa približuje k 2 rokom, čo zodpovedá týždňu 104. Tento hraničný bod bol zvolený pre obe ramená. Krivky Chowovho testu pre rameno intervencie a pre rameno komparátora zobrazuje obrázok (Obrázok 14).

Po dosiahnutí hraničného bodu 104 týždňov sú krivky OS ďalej modelované s využitím parametrizácie. DR v základnom scenári zvolil ako najvhodnejšiu Weibullovu parametrizáciu pre obe ramená. Prehľad AIC a BIC kritérií uvádza tabuľka nižšie (Tabuľka 9). Parametrizácie kriviek OS pre rameno PEM + ChT a pre rameno PAXT + KPT zobrazujú obrázky (Obrázok 15 a Obrázok 16).

Komparátory, ktoré neboli súčasťou klinickej štúdie KEYNOTE-407 (GEM + PT a VIN + KPT), boli modelované aplikovaním časovo závislých HR na krivky OS a PFS intervencie, HR sú získané z NMA dodanej DR (Obrázok 17). Časovo závislé HR pochádzajúce z NMA použité v modeli sa v OS v priebehu 1. až 5. roka nemenia, predstavujú konštantné číslo (HR=■). Následne po 5. roku DR modeluje prostredníctvom časovo závislých HR vyprchanie prínosu – HR sa lineárne znižuje z hodnoty ■ až na úroveň intervencie (HR = 1). Prehľad časovo závislých HR pre komparátory GEM + PT a VIN + KPT zobrazuje obrázok (Obrázok 8) v časti 4.3.1.

Obrázok 14: Krivka výsledkov Chowovho testu pre intervenciu a komparátor pre ukazovateľ OS



Zdroj: [25]

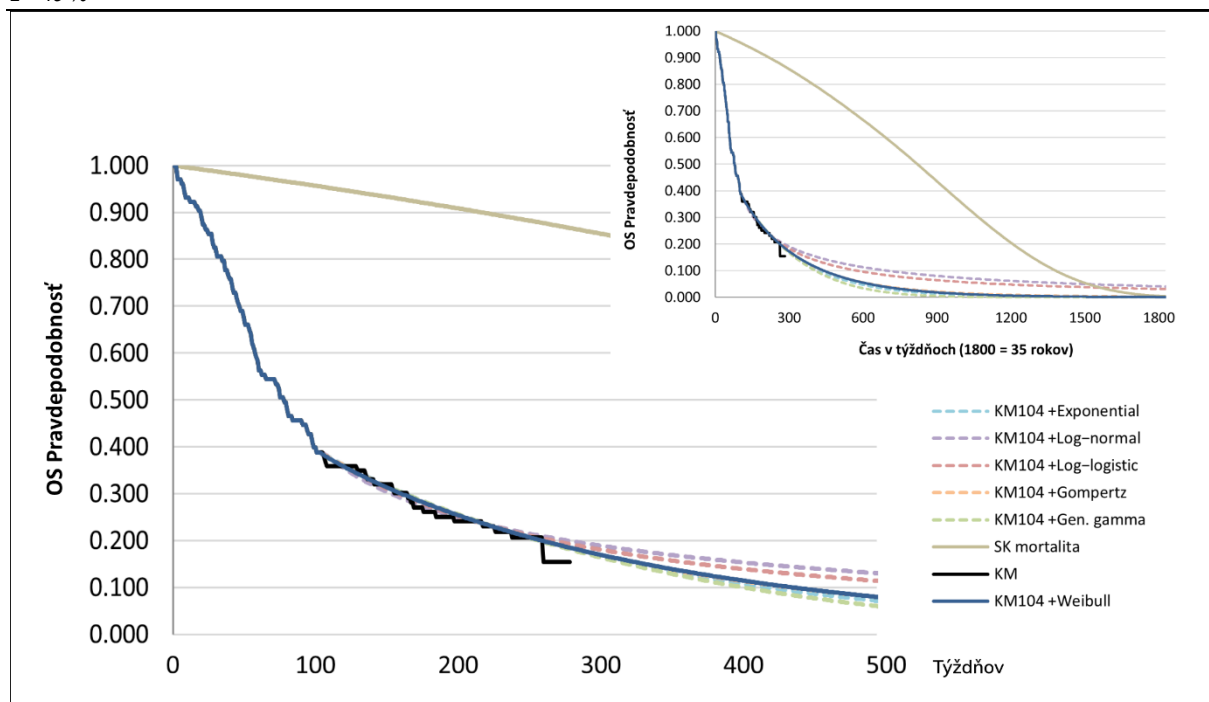
Tabuľka 9: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS pre intervenciu PEM + PAXT/NPAXT + KPT a komparátor PAXT + KPT

	PEM + ChT		PAXT + KPT	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	260,3 (1)	262,1 (1)	264,7 (1)	266,2 (1)
Weibull	<b>265,9 (2)</b>	<b>262,2 (2)</b>	<b>269,5 (2)</b>	<b>266,6 (2)</b>
Lognormal	267,0 (5)	263,3 (5)	276,2 (6)	273,2 (6)
Loglogistic	266,2 (4)	262,6 (4)	270,5 (4)	267,5 (4)
Gompertz	265,9 (3)	262,3 (3)	269,6 (3)	266,7 (3)
Generalised Gamma	269,6 (6)	264,2 (6)	272,9 (5)	268,5 (5)

<sup>1</sup>V zátvorke je uvedené poradie od najnižšej hodnoty po najvyššiu

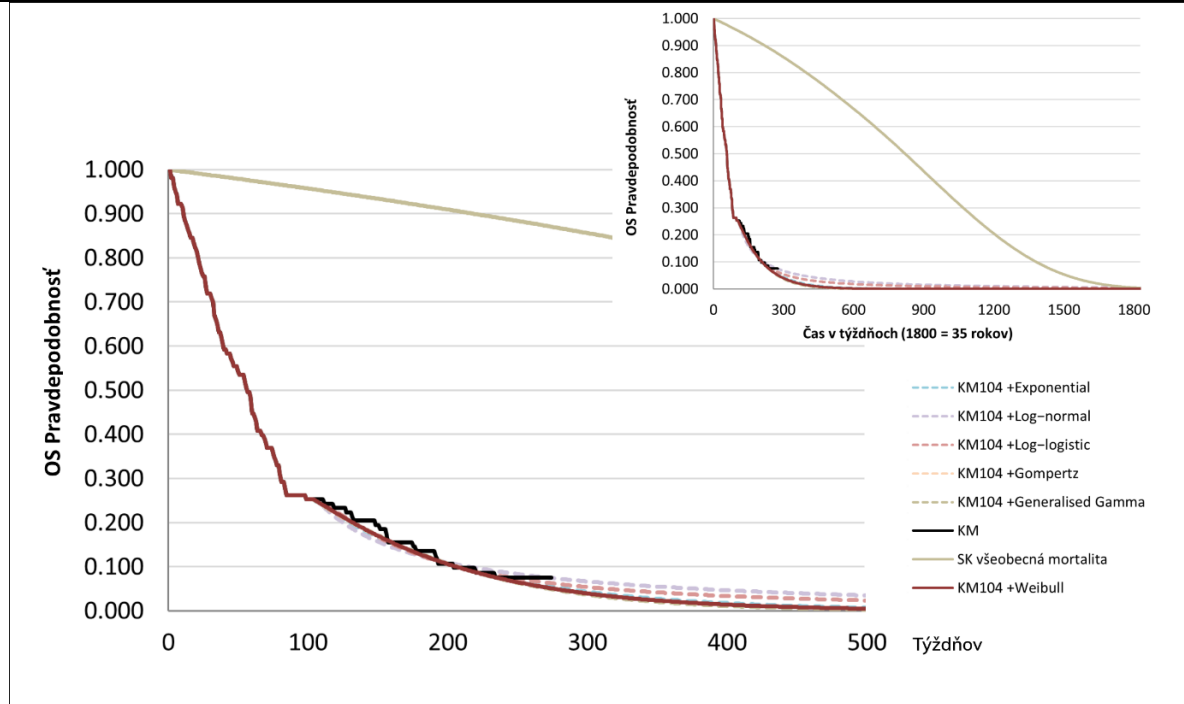
Zdroj: [25]

Obrázok 15: Prehľad parametrizácií v ramene PEM + PAXT/NPAXT + KPT v ukazovateli OS v podskupine pacientov PD-L1 TPS 1 – 49 %



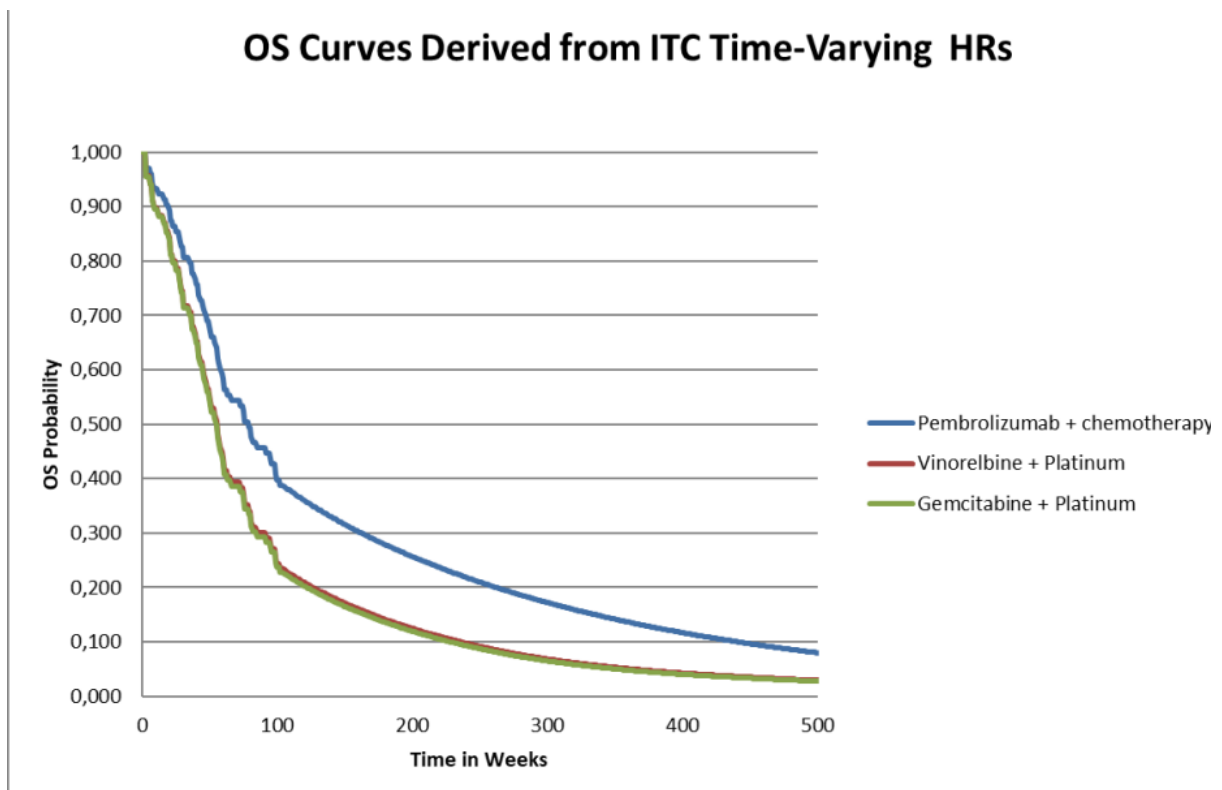
Zdroj: FEM [25]

Obrázok 16: Prehľad parametrizácií v ramene PAXT + KPT v ukazovateli OS v podskupine pacientov PD-L1 TPS 1 – 49 %



Zdroj: FEM [25]

Obrázok 17: OS krivky komparátorov VIN + CPT a GEM + PT v podskupine pacientov s PD-L1 TPS skóre 1 – 49 %



OS = celkové prežívanie; ITC = nepriame porovnanie liečby; HR = hazard ratio, pomer rizík

Zdroj: [25]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

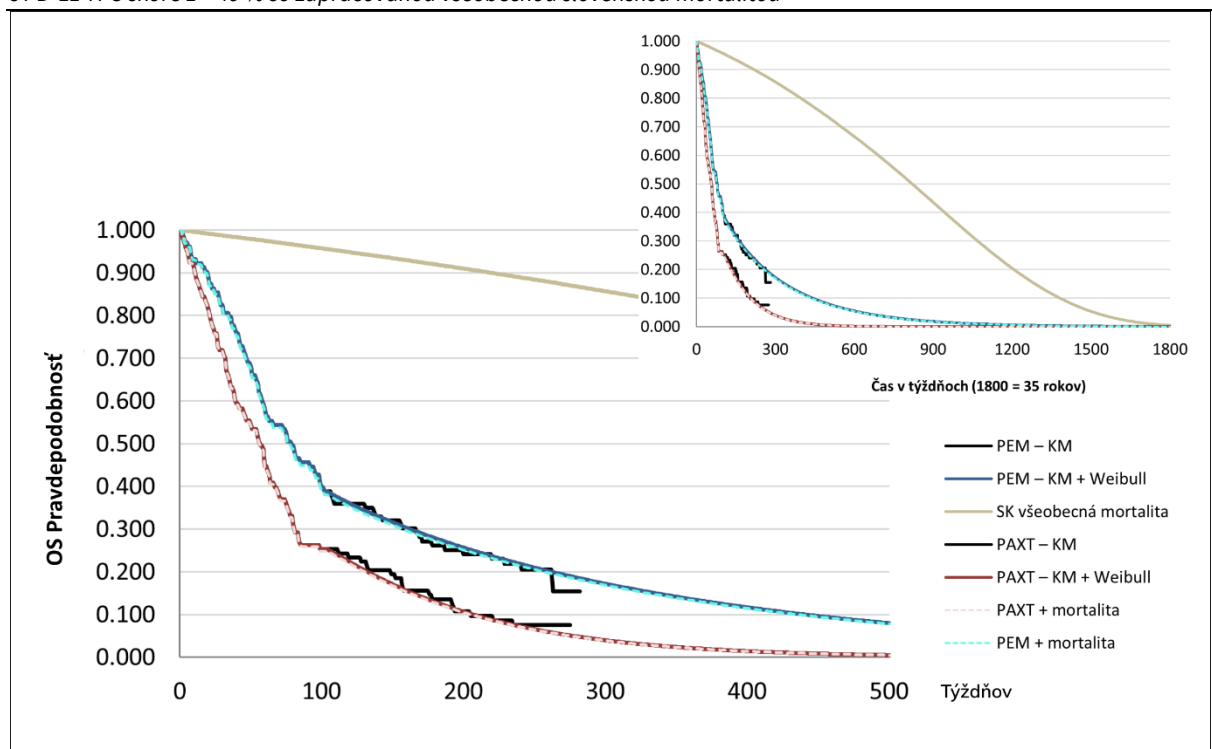
Nastavenie DR **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** piecewise prístup s predvoleným hraničným bodom 104. týždňov s Weibullovou parametrizáciou pre obe ramená.
  - Piecewise prístup predstavuje použitie KM dát z klinickej štúdie po určitý časový bod – tzv. cut off point (=hraničný bod) s následnou parametrizáciou. Na základe výsledkov Chowovho testu, ktoré nám boli dodané DR, považujeme výber hraničného bodu v týždni 104 za opodstatnený. Hraničný bod je možné nastaviť okrem týždňa 104 aj na hodnotu 0, čo znamená aplikovanie parametrizácie počas celého časového horizontu modelu. Iné nastavenie hraničného bodu však v rámci modelu nie je možné, čo nám neumožňuje otestovať citlivosť výsledku na iné hraničné body. Piecewise prístup sme zvolili aj v podobnom NIHO hodnotení u pacientov s neskvamóznym NSCLC [1]. V prípade použitia piecewise prístupu by sme preferovali možnosť nastavenia alternatívnych hraničných bodov.
  - Pri voľbe parametrizácie, podľa AIC/BIC kritérií predstavuje Weibullova parametrizácia druhú najlepšiu možnosť po exponenciálnej parametrizácii, obe parametrizácie majú aj dobrý vizuálny fit na KM dáta (Obrázok 19). Výber exponenciálnej parametrizácie by zvýšil ICUR voči VIN + CPT o 2-tisíc €/QALY. DR zamietol použitie exponenciálnej parametrizácie s odvolaním sa na štúdie nákladovej efektívnosti imunoterapie pri sqNSCLC [49,50,51]. Štúdie na základe výsledkov v KEYNOTE-407 a údajov v registri SEER (Americká databáza - Dohľad, epidemiológia a konečné výsledky z angl. Surveillance, Epidemiology and End Results) uvádzajú, že dlhodobé prežívanie sa pri metastatickom sqNSCLC neriadi exponenciálnym rozdelením, t.j. riziko úmrtia nie je konštantné, ale v čase klesá. Výsledky modelovania exponenciálnej a Weibullovej parametrizácie sme porovnali s odhadmi klinických odborníkov pre NICE ERG o prežívaní pacientov v oboch ramenách (Tabuľka 10). V ramene s PEM sa odhadom klinických odborníkov viac približuje Weibullova parametrizácia, v ramene komparátora zase exponenciálna parametrizácia, rozdiely v modelovaných krivkách sú však malé.
  - V prípade voľby parametrizácie v celom horizonte (t.j. hraničný bod = 0), čo je štandardný postup modelovania v súlade s Metodickou príručkou MZ SR [48], má najlepší vizuálny fit parametrizácia s log-logistickým rozdelením pre obe ramená. Toto nastavenie by znižovalo ICUR voči VIN + CPT o 6,3-tisíc €/QALY. Oproti tomu piecewise prístup s Weibullovou aj exponenciálnou parametrizáciou predstavujú konzervatívny prístup, z čoho Weibullova parametrizácia je o niečo menej konzervatívna. **Vzhľadom na uvedené akceptujeme nastavenie DR s neistotou.**
- **Akceptujeme s neistotou** modelovanie OS pre rameno PAXT + KPT bez adjustácie o crossover. Nastavenie bez adjustácie bližšie zodpovedá očakávanej slovenskej praxi, avšak neistý je predpoklad rovnakej účinnosti atezolizumabu (ATEZO), ktorý je kategorizovaný v následnej liečbe, a PEM. Podrobná diskusia je uvedená v kapitole 5.2.6.
- **Neakceptujeme** modelovanie OS v ramene GEM + PT. Preferujeme použitie kriviek OS, PFS a ToT komparátora PAXT + KPT odvodených z klinickej štúdie KEYNOTE-407. Komparátor GEM + PT je modelovaný aplikovaním časovo závislých HR získaných z NMA dodanej DR na krivky intervencie. Daná NMA však predpokladá, že komparátory GEM + PT a PAXT + KPT majú u pacientov so sqNSCLC rovnakú účinnosť. Práve cez tento liečebný režim (GEM/PAXT + PT) je vytvorená sieť. Táto problematika je podrobnejšie diskutovaná v časti 4.6.1. Z dôvodu konzistentnosti v rámci hodnotenia preferujeme pri ekonomickom modelovaní zachovanie tohto predpokladu. Uvedená zmena znižuje ICUR voči komparátoru GEM + PT o 6,4-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** modelovanie VIN + CPT aplikovaním časovo závislých HR na krivky OS intervencie. Preferujeme použitie konštantných HR z NMA. Predložená NMA poskytuje výsledky prínosu v OS aj PFS okrem časovo závislých HR aj pre konštantné HR. Napriek tomu, že sa časovo závislé HR medzi rokom 1 a 5 v NMA ani v modeli nemia, hodnoty časovo závislých HR ( $HR = \blacksquare$ ) v NMA nie sú totožné s konštantnými HR ( $HR = \blacksquare$ ) v rovnakom časovom období. Použitie konštantných HR predstavuje pre DR optimistickjšie nastavenie. Konštantné HR aplikujeme až do konca horizontu. Predložená NMA popisuje, že pri hodnotení OS bola zachovaná proporcionalita rizík. Z uvedených dôvodov nastavenie časovo závislých HR neakceptujeme a preferujeme použitie konštantných HR. Toto nastavenie je však spojené s neistotou. Model neumožňuje výber spôsobu aplikácie HR (konštantné vs. časovo závislé) pre každý ukazovateľ zvlášť (napr. konštantné HR sú aplikované na OS a súčasne aj na PFS). Uvedená zmena znižuje

ICUR voči komparátoru VIN + CPT o 4-tisíc €/QALY. Modelovanie komparátorov GEM + PT a VIN + CPT podľa NIHO zobrazuje obrázok (Obrázok 20).

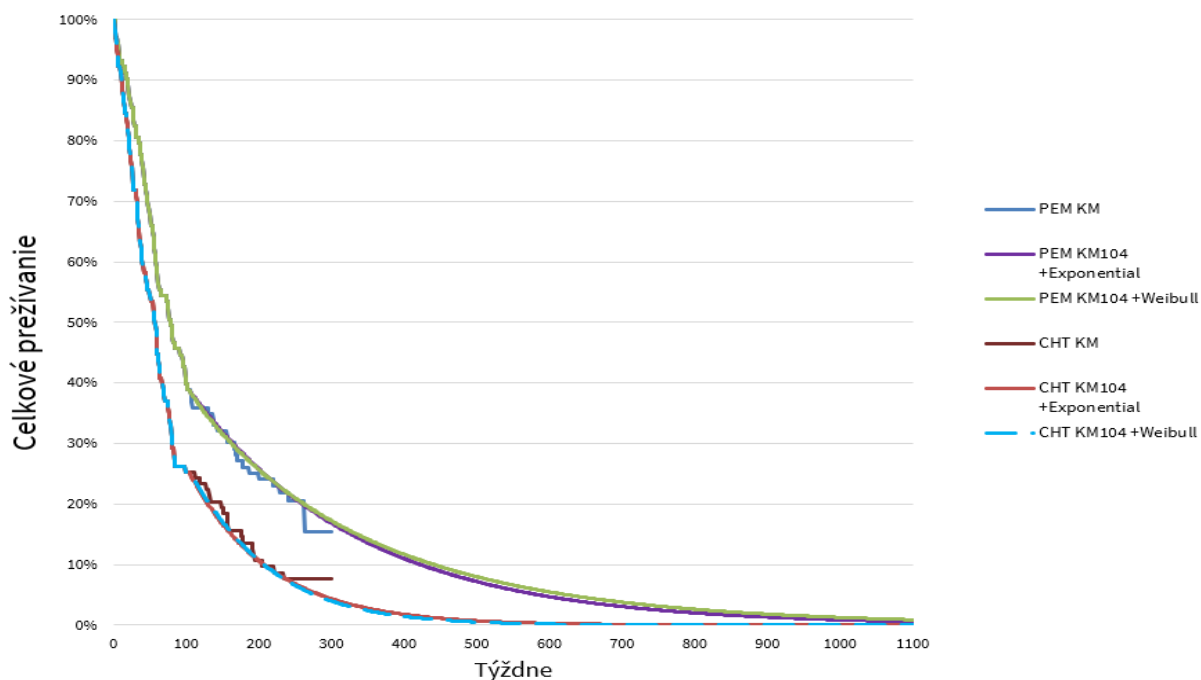
- Neakceptujeme** nezakomponovanie slovenskej všeobecnej mortality do modelovania OS. Zakomponovali sme limitáciu všeobecnou mortalitou podľa najnovších dát pre SR. DR odôvodňuje nezpracovanie uvedenej limitácie tým, že v danom časovom horizonte modelované krivky OS pacientov nepresahujú krivku slovenskej všeobecnej mortality. Zakomponovanie limitácie prežívania slovenskou všeobecnou mortalitou je štandardným postupom, ktorý zabraňuje nadhodnocovaniu prežívania. Model obsahuje výpočty rizík úmrtnosti na základe slovenských úmrtnostných tabuliek z roku 2022 aj krivku všeobecnej mortality na Slovensku, avšak ďalej s úmrtnosťou nepracuje. Tieto hodnoty sme aktualizovali na základe najnovších dostupných dát úmrtnosti z roku 2023 a limitáciu všeobecnou mortalitou sme do modelu zakomponovali. Upravené OS krivky so zakomponovanou všeobecnou slovenskou mortalitou zobrazujú obrázky (Obrázok 18) a (Obrázok 20). Uvedená zmena zvyšuje ICUR voči komparátoru VIN + CPT o 1,1-tisíc €/QALY.

Obrázok 18: Parametrizácie v NIHO nastavení pre OS krivky PEM + PAXT/NPAXT + KPT a PAXT + KPT populácie pacientov s PD-L1 TPS skóre 1 – 49 % so zapracovanou všeobecnou slovenskou mortalitou



Zdroj: FEM, upravené podľa NIHO [25]

Obrázok 19: KM dáta a parametrizácie Weibull a exponenciál v ramenách PEM + PAXT/NPAXT + KPT a PAXT + KPT v OS bez zapracovanej všeobecnej slovenskej mortality



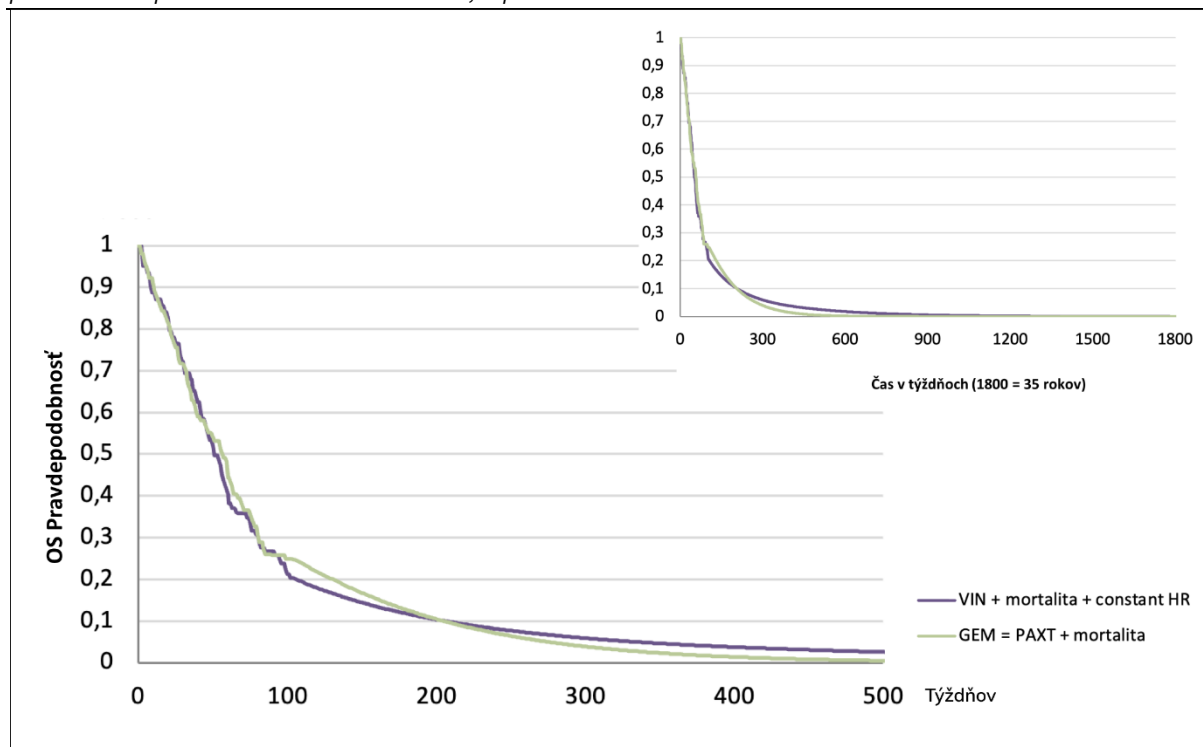
Zdroj: FEM, upravené podľa NIHO

Tabuľka 10: Podiel pacientov nažive podľa modelu a odborníkov NICE ERG v ramene PEM + PAXT/NPAXT + KPT a PAXT + KPT

roky	PEM + PAXT/NPAXT + KPT				PAXT + KPT			
	model - KM + exponenciál	model - KM + Weibull	EAG odborníci 1 a 2	EAG odborník 3	model - KM + exponenciál	model - KM + Weibull	EAG odborníci 1 a 2	EAG odborník 3
5	■	■	20 %	15 – 20 %	■	■	8 %	8 – 10 %
10	■	■	11 %	5 – 10 %	■	■	3 %	5 %
20	■	■	N/A	<2 %	■	■	N/A	N/A

Zdroj: NICE [41, str. 501], farmakoekonomický model DR

Obrázok 20: Parametrizácia v NIHO nastavení pre OS komparátorov VIN + CPT a GEM + PT upravené podľa NIHO, populácia pacientov so sqNSCLC PD-L1 TPS skóre 1 – 49 %, zapracovaná všeobecná slovenská mortalita



Zdroj: FEM, upravené podľa NIHO [25]

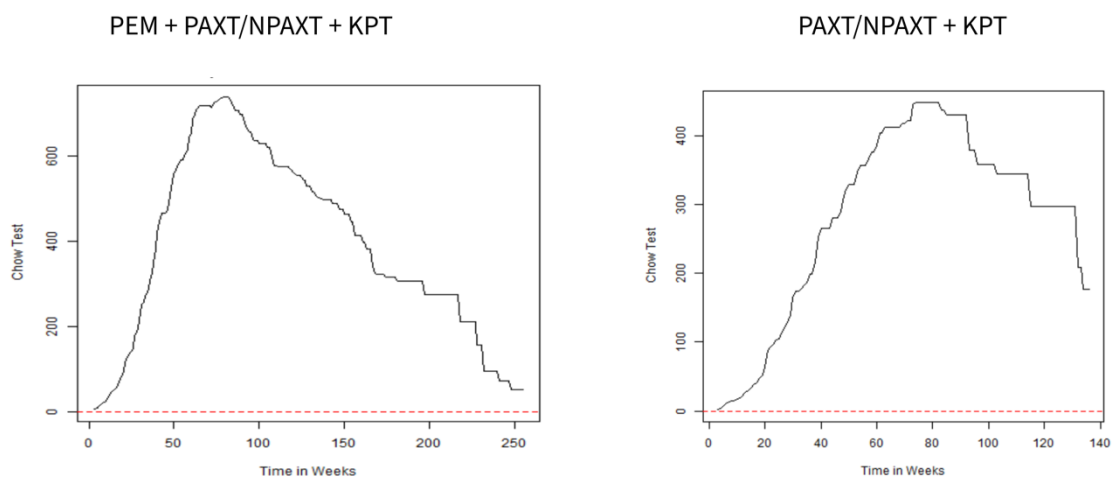
### Prežívanie bez progresie

Pri modelovaní prežívania bez progresie DR v ZS zvolil pre intervenciu a komparátor PAXT + KPT piecewise prístup, podobne ako pri ukazovateli OS. Priame KM dáta sú aplikované po týždeň 52 s následnou parametrizáciou. Týždeň 52 bol zvolený DR na základe výsledkov z Chowovho testu. Grafy Chowovho testu dodané DR zobrazuje obrázok (Obrázok 21). Krivka PFS je limitovaná krivkou OS.

Po dosiahnutí hraničného bodu 52 týždňov sú krivky PFS ďalej modelované s využitím parametrizácií. DR v ZS zvolil ako najvhodnejšiu log-normálnu parametrizáciu pre obe ramená. Prehľad AIC a BIC kritérií zobrazuje tabuľka (Tabuľka 11). Parametrizácie kriviek PFS pre rameno PEM + PAXT/NPAXT + KPT a pre rameno PAXT zobrazujú obrázky (Obrázok 22, Obrázok 23).

Komparátory, ktoré neboli súčasťou klinickej štúdie KEYNOTE-407 (GEM + PT a VIN + KPT), boli modelované aplikovaním časovo závislých HR na krivky PFS intervencie. HR sú získané z NMA dodanej DR. Na rozdiel od OS sa časovo závislé HR v ukazovateli PFS v modeli vyvíjajú s časom už od začiatku horizontu. Časovo závislé HR sa medzi 1. a 5. rokom pre komparátor GEM + PT voči PEM + PAXT/NPAXT + KPT pohybujú medzi [redacted] a pre komparátor VIN + CPT voči PEM + PAXT/NPAXT + KPT medzi [redacted]. Následne medzi 5. a 8. rokom je aplikované lineárne vyprchanie efektu podobne ako pri ukazovateli OS. Modelovanie PFS komparátorov GEM + PT a VIN + KPT zobrazuje obrázok (Obrázok 24).

Obrázok 21: Krivka výsledkov Chowovho testu pre intervenciu a komparátor PAXT + KPT pre ukazovateľ PFS



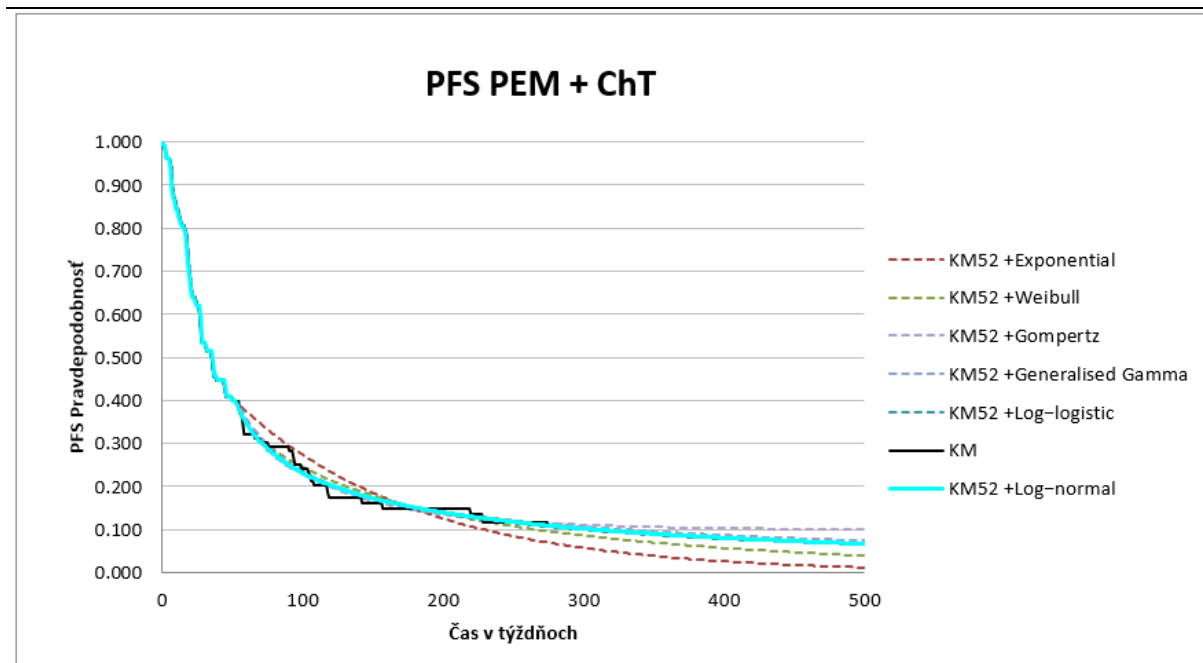
Zdroj: [25]

Tabuľka 11: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS pre intervenciu PEM + PAXT/NPAXT + KPT a komparátor PAXT + KPT

	PEM + PAXT/NPAXT + KPT		PAXT + KPT	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	329,8 (4)	331,6 (6)	185,1 (4)	186,1 (6)
Weibull	329,8 (4)	326,3 (5)	185,6 (6)	183,6 (5)
Lognormal	<b>327,8 (1)</b>	<b>324,3 (1)</b>	<b>182,7 (2)</b>	<b>180,8 (2)</b>
Loglogistic	328,6 (2)	325,1 (2)	184,0 (3)	182,0 (3)
Gompertz	328,7 (3)	325,2 (3)	185,4 (5)	183,4 (4)
Generalised Gamma	331,5 (5)	326,2 (4)	182,0 (1)	179,0 (1)

Zdroj: [25]

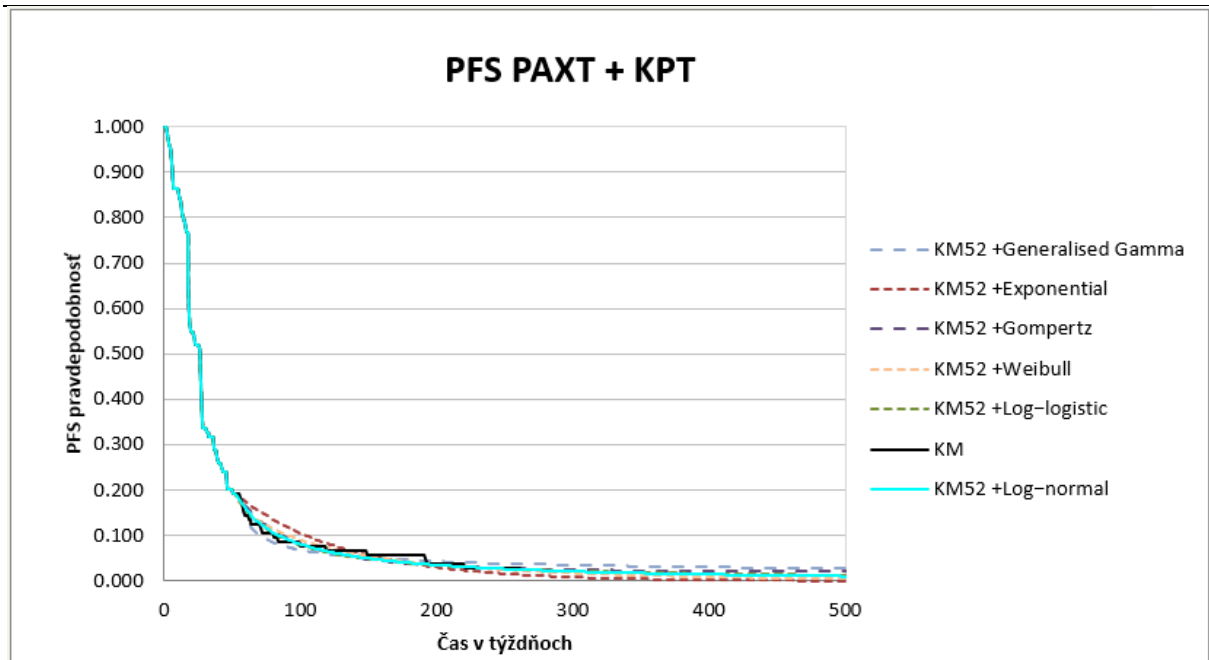
Obrázok 22: Prehľad parametrizácií v ramene PEM + PAXT/NPAXT + KPT v ukazovateli PFS v podskupine pacientov s PD-L1 TPS skóre 1 – 49 %



Zdroj: [25]

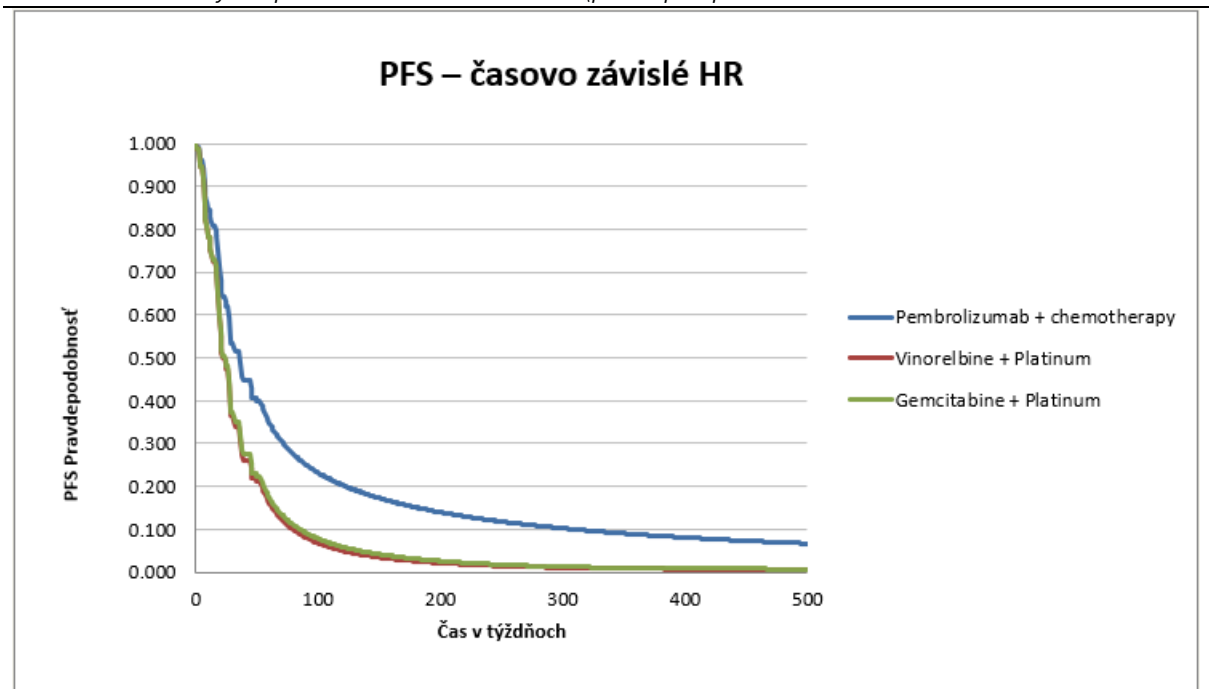


Obrázok 23: Prehľad parametrizácií v ramene PAXT + KPT v ukazovateli PFS v podskupine pacientov s PD-L1 TPS skóre 1 – 49 %



Zdroj: [25]

Obrázok 24: PFS krivky komparátorov VIN + CPT a GEM + PT (podskupina pacientov PD-L1 TPS skóre 1 – 49 %)



Zdroj: [25]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

- **Akceptujeme s neistotou** piecewise prístup s predvoleným hraničným bodom 52. týždňov. Princíp piecewise prístupu je popísaný vyššie. V ukazovateli PFS sú nastavenia modelu podobné ako pri ukazovateli OS – model umožňuje nastaviť hraničný bod okrem týždňa 52 iba na týždeň 0, čo predstavuje aplikovanie parametrizácie do celého časového horizontu modelu. Iné nastavenie hraničného bodu však v rámci modelu nie je možné, čo nám neumožňuje otestovať citlivosť výsledku na iné hraničné body. Rovnaký prístup v modelovaní PFS bol preferovaný aj komisiou NICE [33], na čo sa odvoláva DR v predloženej FER. Avšak NICE taktiež preferoval model umožňujúci nastavenia alternatívnych hraničných bodov pre adekvátne posúdenie.
  - **Akceptujeme** limitovanie PFS krivkou OS.
  - **Akceptujeme** voľbu log-normálnej parametrizácie pre obe ramená. Log-normálna parametrizácia má najlepší štatistický fit v ramene s intervenciou a druhý najlepší v ramene s PAXT + KPT. Po zohľadnení vizuálneho fitu a klinickej plauzability sa stotožňujeme s DR a log-normálnu parametrizáciu považujeme za najlepšiu možnosť. Log-normálna parametrizácia pre ukazovateľ PFS bola preferovaná aj komisiou NICE.
- Neakceptujeme** u komparátora GEM + PT aplikovanie časovo závislých HR na krivky PFS intervencie. Preferujeme použitie kriviek PFS komparátora PAXT + KPT odvodených z klinickej štúdie KEYNOTE-407. Podrobná diskusia k modelovaniu dlhodobého prínosu GEM + PT je popísaná vyššie pri ukazovateli OS.
- **Neakceptujeme** u komparátora VIN + CPT aplikovanie časovo závislých HR na krivky PFS intervencie. Pri modelovaní VIN + CPT preferujeme použitie konštantného HR z NMA v celom horizonte. Pri hodnotení parametra PFS výsledky NMA ukázali, že HR sa v priebehu času oproti PAXT/GEM + PT významne nezmenili pre väčšinu intervencií s výnimkou PEM v monoterapii. Konštantné HR predstavuje v tomto prípade hodnotu HR = ■■■. Model neumožňuje výber spôsobu aplikácie HR (konštantné alebo časovo závislé) pre PFS a OS zvlášť. Podrobná diskusia k modelovaniu dlhodobého prínosu VIN + CPT a jej vplyv na ICUR je popísaná pri ukazovateli OS.

### **Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)**

DR v ZS predpokladá, že od piateho do ôsmeho roku sa komparátory VIN + CPT a GEM + PT postupne dostávajú na úroveň účinnosti intervencie (pri OS aj PFS HR od 5. do 8. roku lineárne klesá). To so sebou nesie predpoklad vyprchania prínosu intervencie voči týmto komparátorom.

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Tento predpoklad **neakceptujeme**.

- V predloženej farmako-ekonomickom rozbere (FER) tento predpoklad nie je žiadnym spôsobom zmienený. V dodanom reporte k ekonomickému modelu je toto postupné zrovnanie účinnosti komparátora s intervenciou popisované v súvislosti s použitím externých dát z americkej databázy SEER, ktorá však v predloženej modeli nepredstavuje základný scenár.
- Dáta z pomerne dlhého 56,9-mesačného sledovania štúdie KEYNOTE-407 považujeme za dostatočne zrelé (Obrázok 7), nakoľko došlo k udalosti u 79,6 % pacientov v ramene s PEM a u 91,3 % pacientov v kontrolnom ramene. Predpokladáme, že už v sebe zahŕňajú vyprchanie prínosu.
- Vyprchanie prínosu je v modeli aplikované iba v prípade použitia časovo závislých HR na krivky OS a PFS intervencie. Uvedené nastavenie sme zmenili na konštantné HR, ktoré vyprchanie prínosu v sebe nezahŕňa. Uvedená zmena je popísaná vyššie v podkapitole Celkové prežívanie.

### **5.2.5 Údaje o kvalite života**

DR v základnom scenári používa údaje o kvalite života zo štúdie KEYNOTE-407. Údaje boli zozbierané pomocou dotazníka EQ-5D-3L a vyjadrujú pokles kvality života vzhľadom na čas do smrti u pacientov s daným ochorením, ktorý bol rozdelený do štyroch kategórií. DR aplikuje rovnaké hodnoty utilít pre obe ramená. Model zohľadňuje pokles kvality života s vekom podľa metódy v Ara a Brazier. AE sa nepremietajú do zníženia QALY. Hodnoty utilít podľa času do smrti uvádza tabuľka nižšie (Tabuľka 12).

Tabuľka 12: Hodnoty utilít podľa času do smrti zo štúdie KEYNOTE-407

Čas do smrti	Utilita (95 % CI)
≥ 360*	0,807 (0,798; 0,817)
[180, 360)	0,748 (0,729; 0,766)
[30,180)	0,651 (0,627; 0,675)
< 30	0,361 (0,246; 0,475)

\* 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: [25]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

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

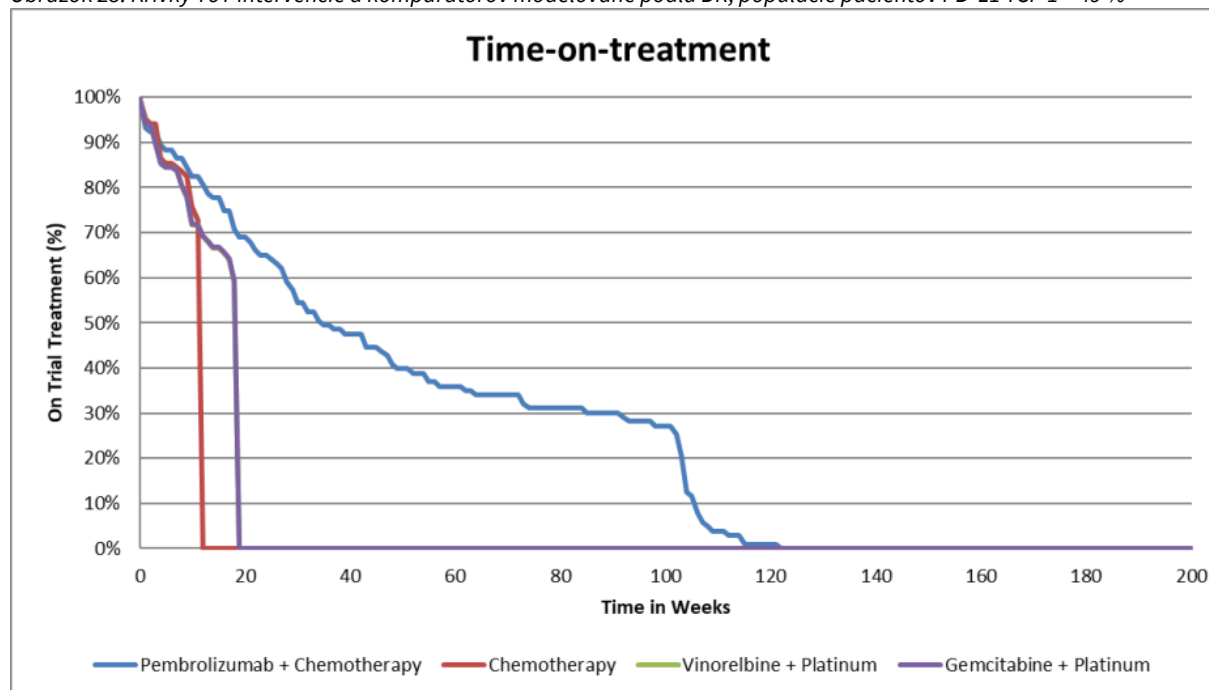
- Zdroj utilít **akceptujeme**. Dotazník EQ-5D-3L je štandardným nástrojom pre zber údajov o kvalite života. Jeho použitie preto **akceptujeme**. Zároveň pri použití EQ-5D-3L **akceptujeme** algoritmus priradenia hodnôt utilítám. Nakoľko neexistuje slovenský algoritmus na prepočet dotazníkového skóre do hodnôt utilít, NIHO praxou je použitie UK algoritmu, tiež v súlade s Metodickou príručkou MZ SR.
- Prístup k utilítám s nastavením podľa času do smrti **akceptujeme**. V iných NIHO hodnoteniach v indikácii pokročilého NSCLC bol buď akceptovaný prístup utilít podľa času do smrti [1, 52, 53] alebo bol síce akceptovaný iný prístup, ale hodnoty utilít pre daných pacientov boli podobné [54], ako pri tomto prístupe. Na základe uvedených informácií tento prístup **akceptujeme**.
- Zapracovanie poklesu kvality života s vekom **akceptujeme**.
- 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 PEM + PAXT/NPAXT + KPT a PAXT + KPT boli použité priame KM dáta zo štúdie KEYNOTE-407 s mediánom dĺžky sledovania 56,9 mesiacov bez extrapolácie. ToT je limitované krivkou OS. Model nelimituje čas na liečbe progresiou ochorenia. Model počíta s maximálnym užívaním PEM + PAXT/NPAXT + KPT v dĺžke trvania 35 cyklov (= 2 roky) a PAXT + KPT po dobu 4 cyklov (= 12 týždňov). Zotrvanie na liečbe komparátorov VIN + CPT a GEM + PT sa modeluje podľa PFS krivky týchto komparátorov (ToT = PFS). DR počíta s maximálnym užívaním VIN + CPT a GEM + PT po dobu 6 cyklov (= 18 týždňov). Krivky ToT modelované podľa DR zobrazuje obrázok (Obrázok 25).

Obrázok 25: Krivky ToT intervencie a komparátorov modelované podľa DR, populácie pacientov PD-L1 TSP 1 – 49 %



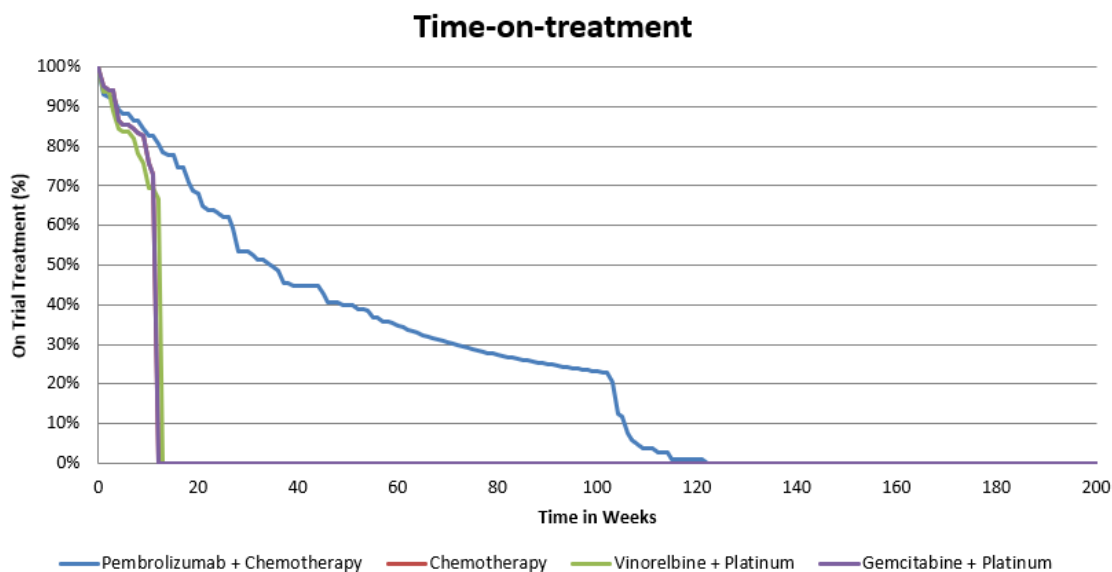
Zdroj: [25]

#### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Modelovanie ToT pre intervenciu PEM + PAXT/NPAXT + KPT a komparátor PAXT + KPT na základe priamych KM dát zo štúdie KEYNOTE-407 aj ich zvolenú maximálnu dobu užívania **akceptujeme**. Nezpracovanie limitácie ToT PFS **neakceptujeme**. Modelovanie krivky ToT komparátorov VIN + CPT a GEM + PT podľa krivky PFS **akceptujeme**. Maximálnu dĺžku užívania VIN + CPT a GEM + PT zvolenú DR na 6 cyklov **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- Použitie priamych KM dát pre intervenciu PEM + PAXT/NPAXT + KPT a komparátora PAXT + KPT **akceptujeme**, považujeme ju za najvhodnejšiu možnosť, keďže zo štúdie KEYNOTE-407 boli dostupné dáta z dostatočne dlhého sledovania a v čase zozbierania dát nebol už žiadny pacient na liečbe.
- **Neakceptujeme** nezpracovanie limitácie času na liečbe krivkou PFS. Túto limitáciu sme do modelu zapracovali. Keytruda sa má podľa SPC užívať maximálne do progresie ochorenia, čo bude prípad aj klinickej praxi na Slovensku. Uvedená zmena znižuje ICUR o 3,6-tisíc €/QALY.
- Maximálnu dĺžku liečby pre intervenciu PEM + PAXT/NPAXT + KPT a komparátora PAXT + KPT **akceptujeme**. Dĺžka liečby bola nastavená správne v súlade s SPC odporúčaniami ESMO [7].
- Maximálnu dĺžku užívania VIN + CPT a GEM + PT zvolenú DR na 6 cyklov **neakceptujeme**. Preferujeme maximálnu dĺžku užívania nastaviť na maximálne 4 cykly podobne ako pri komparátore PAXT + KPT. ESMO vo svojich odporúčaníach popisuje, že dĺžka liečby 4 cykle by mala byť prioritnejšou oproti 6 cyklom liečby pri všetkých platinových chemoterapeutických režimoch z dôvodu zvyšujúcej sa toxicity pri 6 cykloch liečby. Takéto nastavenie preferoval aj NICE vo svojom hodnotení. Uvedená zmena zvyšuje ICUR voči komparátoru VIN + CPT o 0,4-tisíc €/QALY. ToT krivky s upravenou maximálnou dĺžkou užívania VIN + CPT a GEM + PT zobrazuje obrázok (Obrázok 26)

Obrázok 26: Krivky ToT intervencie a komparátorov v nastavení NIHO, populácia pacientov PD-L1 TSP 1 – 49 %



Zdroj: Farmakoekonomický model [25]

### Náklady na lieky

DR použil náklady na balenia jednotlivých liekov podľa ZKL k 04/2024 a pri liečive cisplatina vychádzal zo Zoznamu liekov hrađených nad rámec kategorizácie [36]. Náklady na komparátory prepočítané na jeden liečebný cyklus podľa príslušného dávkovania zobrazuje obrázok (Obrázok 27). Pri PEM používa DR navrhovanú dôvernú úhradu a počíta s dávkovacou schémou 200 mg každé 3 týždne. Ďalej bol použitý náklad na podanie liečiv formou infúzie vo výške 7,18 € vychádzajúci z Databázy jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva [55].

DR modeluje zastúpenie CPT a KPT rovnakým pomerom (= 50 % CPT, 50 % KPT). DR pri farmakoekonomickom modelovaní nepočíta s nákladmi na liek NPAXT, napriek tomu, že žiada o úhradu pre PEM v kombinácii s PAXT alebo NPAXT.

DR pri nákladoch aplikuje relatívnu intenzitu dávky (z angl. RDI – relative dose intensity) zo štúdie KEYNOTE-407 pre rameno PEM + PAXT/NPAXT + KPT vo výške 95,4 % a pre rameno PAXT + KPT 98,8 %. DR na komparátory VIN + CPT a GEM + PT predpokladá 100 % RDI.

Obrázok 27: Výpočet nákladov na lieky podľa DR

Liečivá	Dávka	Frekvencia podania	Sila	ÚZP	cyklus 3 týždne
Gemcitabín <sup>a</sup>	1 250 mg/m <sup>2</sup>	2x za 3 týždne	200 mg	4,60 €	110,16 €
			1 000 mg	22,94 €	
Paklitaxel <sup>b</sup>	175 mg/m <sup>2</sup>	1x za 3 týždne	30 mg	4,47 €	49,10 €
			300 mg	44,63 €	
Vinorelbín <sup>c</sup>	25 mg/m <sup>2</sup>	1x za týždeň	50 mg	46,35 €	139,05 €
Cisplatina <sup>d</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	1x za 3 týždne	50 mg	15,00 €*	45,00 €
Karboplatina <sup>e</sup>	550 mg	1x za 3 týždne	150 mg	11,24 €	44,98 €
			450 mg	33,74 €	

<sup>a</sup> Gemcitabín: Pri ploche tela 1,82 m<sup>2</sup> je potrebné podať v jednej dávke 2 275 mg gemcitabínu, t.j. dve liekovky s obsahom 1000 mg a dve liekovky s obsahom 200 mg gemcitabínu. Počas 3 týždňov sa podávajú dve dávky.

<sup>b</sup> Paklitaxel: Pri ploche tela 1,82 m<sup>2</sup> je potrebné podať v jednej dávke 318,5 mg paklitaxelu, t.j. 1 liekovku s obsahom 30 mg a 1 liekovku s obsahom 300 mg. Počas 3 týždňov sa podáva jedna dávka.

<sup>c</sup> Vinorelbín: Pri ploche tela 1,82 m<sup>2</sup> je potrebné podať v jednej dávke 45,5 mg vinorelbínu, t.j. jedna liekovka s obsahom 50 mg. Počas 3 týždňov sa podávajú tri dávky.

<sup>d</sup> Cisplatina: Pri ploche tela 1,82 m<sup>2</sup> 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.

<sup>e</sup> Karboplatina: Pacientovi je potrebné podať v jednej dávke 550 mg karboplatiny, t.j. 1 liekovku s obsahom 150 mg karboplatiny a jednu liekovku s obsahom 450 mg karboplatiny. Počas troch týždňov sa podáva jedna dávka.

\* liek hrađený nad rámec kategorizácie (41)

Zdroj: [25]

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** jednotkové náklady na lieky aj spôsob výpočtu nákladov. DR počíta náklady na lieky na 1 liečebný cyklus na plochu tela 1,82 m<sup>2</sup>. Ako nedostatok modelu vnímame, že výpočty nie sú zahrnuté priamo v modeli, ale do modelu vstupujú už výsledné čísla, ktorých výpočet DR uvádza vo FER v tabulke pod čiarou (Obrázok 27). Ďalším nedostatkom je, že model nepracuje s log-normálnym rozdelením plochy tela podľa rozdelenia v populácii (resp. v štúdiu), ale s priemernou hodnotou (1,82 m<sup>2</sup>). Predpokladáme však, že zapracovanie tejto zmeny by malo v prípade vzhľadom na relatívne lacnú príslušnú liečbu len minimálny vplyv na výsledok modelovania.
- **Neakceptujeme** nezpracovanie NPAXT do modelu. Zpracovali sme náklady na NPAXT namiesto PAXT pre 100 % pacientov.
  - DR žiada o úhradu lieku PEM v kombinácii s PAXT a NPAXT, preto považujeme za potrebné NPAXT do modelu zapracovať. NPAXT momentálne nie je v hodnotenej indikácii zaradený v ZKL. DR nezpracovanie NPAXT argumentuje tým, že NPAXT momentálne na Slovensku nie je dostupný. Podľa informácií ŠÚKL NPAXT je na Slovensku dostupný [56].
  - Pri výpočte sme vychádzali z úhrady NPAXT (liek Pazenir) platnej podľa ZKL k 06/2024 (1 x 100 mg liek. Inj. 134, 96 €) a dávkovania podľa štúdie KEYNOTE-407 (100 mg/m<sup>2</sup> s frekvenciou podávania 1., 8. a 15. deň každého 21-dňového cyklu = 3x za cyklus).
  - Zároveň považujeme za potrebné modelovať NPAXT namiesto PAXT pre všetkých pacientov na intervencii. DR v základnom scenári modeluje prínosy pre mix dvoch intervencií, teda 1) PEM + PAXT + KPT a 2) PEM + NPAXT + KPT. V prípade komparátorov podľa Metodickéj príručky MZ SR k FER [48] je potrebné splniť podmienky nákladovej efektívnosti voči každému komparátoru samostatne a terapeutický mix je akceptovaný iba v špecifických prípadoch. Podobný princíp možno aplikovať aj na intervenciu, teda bolo by potrebné porovnať obe intervencie (s PAXT a s NPAXT) samostatne s každým komparátorom. Zároveň je však možné akceptovať terapeutický mix v prípade, že bol použitý v štúdiu a neexistuje dostatok robustných dát pre samostatné stanovenie účinnosti intervencie voči jednotlivým zložkám mixu. V prípade komparátorov môže hodnotiteľ trvať na použití najvyššej účinnosti a/alebo najlacnejších nákladov spomedzi jednotlivých zložiek mixu, ak by použitie mixu mohlo v podstatnej miere zvýhodňovať výsledok nákladovej efektívnosti. V prípade intervencie sme analogicky zvolili pri rovnakej účinnosti mixu intervencií modelovať najvyššie náklady na lieky a ich administráciu, teda náklady na NPAXT pre všetkých pacientov. Uvedená zmena zvyšuje ICUR voči VIN + CPT o 3,7-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** zapracovanie predpokladu 100 % RDI pre komparátory VIN + CPT a GEM + PT. Pri uvedených komparátoroch predpokladáme RDI rovnakú ako pri PAXT + KPT = 98,8 %. Podobne k tomuto prípadu pristupoval anglický NICE [41, str. 459]. Uvedená zmena má zanedbateľný vplyv na ICUR.
- **Akceptujeme** RDI na intervenciu a komparátor PAXT + KPT, vychádzajúcu zo štúdie KEYNOTE-407.

### **Náklady na následnú liečbu**

Následná línia má vplyv na náklady jednotlivých liečebných režimov. Do modelu vstupujú náklady na druhú a tretiu líniu liečby, ktoré sa modelujú priradením priemerného nákladu na celú následnú liečbu. Tento náklad v sebe zohľadňuje percentuálne zastúpenie pacientov na jednotlivých líniách a aplikuje sa v modeli v momente, kedy pacient opustí stav „bez progresie“ ochorenia – t.j. sprogreduje alebo zomrie.

Pri percentuálnom zastúpení jednotlivých liekov pre následnú liečbu DR vychádzal zo štúdie KEYNOTE-407. V štúdiu KEYNOTE-407 boli pacienti liečení v oboch ramenách v následných líniách okrem štandardnej chemoterapie aj anti-PD-L1 imunoterapiou, konkrétne PEM, ATEZO a nivolumabom. Z imunoterapie je na Slovensku v súčasnosti dostupný v predmetnej línii iba ATEZO. DR preto počíta s tým, že tí pacienti, ktorí dostávali v štúdiu imunoterapiu, budú na Slovensku liečení výlučne ATEZO. Vážené percentuálne zastúpenie pacientov v druhej a tretej línii modelované DR podľa štúdie KEYNOTE-407 zohľadňujúce liečivá dostupné v SR zobrazuje obrázok (Obrázok 28).

DR uvádza, že dĺžka liečby druhej a tretej línii je modelovaná podľa priemerného počtu dní strávených na následnej línii pozorovaných v rámci štúdie KEYNOTE-407 (Obrázok 29).

DR použil náklady na balenia jednotlivých liekov podľa ZKL k 04/2024. Ďalej bol použitý náklad na podanie liečiv formou infúzie vo výške 7,18 €. Tento údaj vychádza z Databázy jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva [55].

Obrázok 28: Vážené percentuálne zastúpenie pacientov v druhej a tretej línii podľa štúdie KEYNOTE-407 zohľadňujúce liečivá dostupné v SR

Režimy následnej línie	Pembrolizumab + chemoterapia	Chemoterapia
<b>% pacienti vhodní na 2L liečby</b>	<b>41,73 %</b>	<b>61,79 %</b>
<b>Distribúcia jednotlivých režimov 2L</b>		
<b>Anti-PD1/PD-L1 terapie</b>		
Atezolizumab	2,59 %	78,61 %
<b>Chemoterapeutické režimy</b>		
Karboplatina + gemcitabín	15,12 %	1,71 %
Karboplatina + nab-paklitaxel*	0,00 %	0,00 %
Karboplatina + paklitaxel	13,44 %	4,28 %
Cisplatina + gemcitabín	11,76 %	3,42 %
Cisplatina + paklitaxel	0,00 %	0,00 %
Docetaxel	25,19 %	3,42 %
Gemcitabín	31,91 %	8,55 %
Spolu	100,00 %	100,00 %
<b>% pacienti vhodní na 3L liečby</b>	<b>19,42 %</b>	<b>25,36 %</b>
<b>Distribúcia jednotlivých režimov 3L</b>		
<b>Anti-PD1/PD-L1 terapie</b>		
Atezolizumab	18,52 %	14,08 %
<b>Chemoterapeutické režimy</b>		
Karboplatina + gemcitabín	4,79 %	7,47 %
Karboplatina + paklitaxel	2,40 %	7,47 %
Cisplatina + gemcitabín	4,79 %	13,07 %
Docetaxel	38,34 %	31,75 %
Docetaxel + ramucirumab**	0,00 %	0,00 %
Gemcitabín	9,59 %	14,94 %
Paklitaxel	4,79 %	5,60 %
Vinorelbín	16,78 %	5,60 %
Spolu	100,00 %	100,00 %

Zdroj: [25]

Obrázok 29: Priemerná doba liečby v nasledujúcich líniiach po progresii, KEYNOTE-407

Následná línia	Pembrolizumab + chemoterapia (dni)	Chemoterapia (dni)
<b>2L</b>		
Anti-PD1/PD-L1	216	216
Chemoterapia	96	53
<b>3L</b>		
Anti-PD1/PD-L1	204	204
Chemoterapia	101	127

2L = druhá línia; 3L = tretia línia

Zdroj: [25]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Niektoré z popísaných nastavení **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** aplikáciu celkových nákladov na následnú líniu liečby v bode opustenia stavu „bez progresie“ pacienta. Toto nastavenie adekvátne zodpovedá použitým údajom o podiele pacientov, ktorí absolvovali následnú liečbu.
- **Akceptujeme s neistotou** percentuálne zastúpenie jednotlivých liečebných režimov v druhej a tretej línii modelované DR na základe štúdie KEYNOTE-407, ktoré zohľadňuje liečivá relevantné pre slovenský kontext. Toto nastavenie je však spojené s neistotou, nakoľko nemusí hodnoverne zodpovedať klinickej praxi na Slovensku.
  - V rámci komparátorov počíta DR s následnou liečbou imunoterapiou, keďže v štúdii KEYNOTE-407 bol u pacientov v ramene PAXT + KPT povolený crossover do ramena PEM. DR u pacientov,

ktorí přešli do ramena s PEM, modeluje náklady na ATEZO. Toto nastavenie je spojené s neistotou, nakoľko sa nejedná o ten istý liek (PEM vs. ATEZO). Anglický NICE poukazuje na fakt, že zatiaľ neexistujú dôkazy o rovnakej účinnosti daných liečiv, a teda predpoklad rovnakého prínosu oboch imunoterapií prináša neistotu [57, str. 11].

- V rámci intervencie DR v ramene s PEM počíta s opakovaným užívaním imunoterapie (PEM, ATEZO, nivolumab), avšak modeluje náklady len na ATEZO. Rovnako, ako pri ramene komparátora, predpoklad rovnakého prínosu týchto imunoterapií pri modelovaní nákladov výlučne podľa ATEZO prináša neistotu. Navyše ATEZO je na Slovensku kategorizovaný po predchádzajúcej chemoterapii, užívanie po imunoterapii nie je definované (hoci teoreticky nie je vylúčené). Zároveň však v NIHO hodnotení č. 56 PEM u pacientov s neskvamóznym NSCLC [1] klinická odborníčka poukázala 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 PEM, už nebudú môcť v žiadnej následnej línii užívať imunoterapiu. ATEZO je, napriek uvedenému, v základnom scenári DR zapracovaný v ramene s PEM kvôli zohľadneniu prínosu v OS krivke. Súhlasíme, že DR týmto nastavením aspoň čiastočne zohľadňuje prínosy následnej liečby aj v nákladoch, preto nastavenie akceptujeme. Nastavenie je tiež v súlade s nastavením NIHO v hodnotení č. 56.
- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na lieky v následnej liečbe. DR uvádza úhradu ATEZO podľa platného ZKL na 3 874,38 €. Liek Tecentriq (ATEZO) však má na SVK uzavretú Zmluvu o podmienkach úhrady lieku (z angl. Managed Entry Agreement, MEA), podľa ktorej je jeho úhrada ■■■■ € za balenie. Uvedená zmena zvyšuje ICUR pri komparátore VIN + CPT o ■■■■ €/QALY.
- **Akceptujeme** dávkovanie liečebných režimov v následných líniiach a náklady na ich podanie.
- **Neakceptujeme** dĺžku trvania liečby ATEZO modelovanú podľa DR na základe štúdie KEYNOTE-407. Dĺžka liečby ATEZO použitá v ZS DR zahrnutá v modeli predstavuje 283 dní v druhej línii a 256 dní v tretej línii, pričom vo FER je táto dĺžka popísaná ako 216 dní v druhej línii a 204 dní v tretej línii. V publikáciách k štúdiu KEYNOTE-407, ktoré nám boli dodané DR, sme tento údaj nenašli. Navyše modelovanie dĺžky liečby na základe údajov zo štúdie KEYNOTE-407 zahŕňa aj iné anti-PD-L1 režimy, ktoré na Slovensku nie sú dostupné. Preferujeme modelovanie dĺžky liečby ATEZO v druhej aj v tretej línii ■■■■ dní. Tento údaj vychádza z NIHO hodnotenia lieku Tecentriq č. 26C v predmetnej indikácii a pokladáme ho v tomto prípade za klinicky relevantnejší [54]. Uvedená zmena ■■■■ ICUR pri komparátore VIN + CPT o ■■■■ €/QALY.

## Korekcia na polovicu cyklu

DR v ZS neaplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch ani pri prínosoch.

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Vzhľadom na krátky cyklus (1 týždeň) je aplikovanie korekcie na polovicu cyklu neopodstatnené.

## 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 [58]. Náklady na manažment pacientov, ktoré sú použité v modeli zobrazuje obrázok (Tabuľka 13). Model neobsahuje náklady na PD-L1 testovanie.



Tabuľka 13: Náklady na manažment pacientov v stave pred progresiou a po progresii ochorenia

Pred progresiou	1. rok (€)	2. rok (€)	3. rok (€)	4.-5. rok (€)	6+ rok (€)
Hospitalizácia	401,16	163,76	118,48	94,44	70,95
Špeciálna ambulantná starostlivosť	148,22	68,09	56,64	36,57	33,51
Spoločné laboratórne a liečebné zložky	144,37	75,78	48,89	32,79	24,32
Symptomatická liečba	8,11	7,50	6,51	5,68	5,67
<b>Spolu/ pacient/ mesiac</b>	<b>701,86</b>	<b>315,13</b>	<b>230,52</b>	<b>169,48</b>	<b>134,45</b>
<b>Spolu/ pacient/ týždeň</b>	<b>161,41</b>	<b>72,47</b>	<b>53,01</b>	<b>38,98</b>	<b>30,92</b>
Po progresii	1. rok (€)	2. rok (€)	3. rok (€)	4.-5. rok (€)	6+ rok (€)
Hospitalizácia	436,05	450,86	531,63	562,58	692,39
Špeciálna ambulantná starostlivosť	114,89	115,62	117,00	117,37	117,15
Spoločné laboratórne a liečebné zložky	122,10	121,81	83,01	78,05	74,49
Symptomatická liečba	11,02	9,07	7,63	7,39	7,78
<b>Spolu/ pacient/ mesiac</b>	<b>684,06</b>	<b>697,36</b>	<b>739,27</b>	<b>765,39</b>	<b>891,81</b>
<b>Spolu/ pacient/ týždeň</b>	<b>157,32</b>	<b>160,38</b>	<b>170,02</b>	<b>176,02</b>	<b>205,10</b>

Zdroj: [25]

### Náklady na terminálne štádium ochorenia

Náklady na terminálne štádium ochorenia vo výške 1 016,93 € vychádzajú taktiež z prieskumu spoločnosti Pharm-In [58] a predstavujú priemerné náklady na manažment zdravotnej starostlivosti u pacienta so zhubným nádorom pľúc v posledný očakávaný mesiac pred smrťou (Tabuľka 14).

Tabuľka 14: Priemerné náklady na terminálne štádium ochorenia

Druh zdravotnej starostlivosti	Náklad/mesiac
Hospitalizácia vrátane hospicu	929,354 €
Ambulantné návštevy	87,58 €
<b>Spolu</b>	<b>1 016,93 €</b>

Zdroj: [25]

### Náklady na AE

Náklady na manažment AE bol prevzatý rovnako ako náklady na manažment pacientov a náklady na terminálne štádium ochorenia z prieskumu spoločnosti Pharm-In [58]. Do modelu vstupujú jednorazovo v prvom cykle. Náklady na AE zahrnuté v modeli zobrazuje obrázok (Obrázok 30).

Obrázok 30: Náklady na AE

Nežiaduca udalosť (závažnosť 3+)	Náklad/ udalosť
Anémia	667,09 €
Febrilná neutropénia	1 346,80 €
Hyponatrémia	666,56 €
Neutropénia	1 346,80 €
Znížený počet neutrofilov	183,82 €
Pneumónia	849,49 €
Pneumonitída	1 221,62 €
Trombocytopenia	1 021,35 €

Zdroj: [25]

### Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. V porovnaní s NIHO hodnotením č. 56/2023 [1], ktoré sa taktiež týkalo pacientov trpiacich na zhubný nádor pľúc, sme identifikovali výrazné rozdiely v nákladoch na manažment pacientov a v nákladoch na manažment AE. Tieto náklady však vstupujú do ramena intervencie aj do ramena komparátorov približne v rovnakom pomere a ich náklad je jednotný pre obe ramená. Aj v prípade, že by sme náklady nastavili v súlade s NIHO hodnotením č. 56/2023, táto zmena by nemala výrazný vplyv na výsledok. Z toho dôvodu dané nastavenia akceptujeme s neistotou, nakoľko nevieme overiť správnosť poskytnutých údajov.

## 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 rozdelením v populácii (preferujeme log-normálne rozdelenie), avšak vzhľadom na relatívne nízke náklady na predmetné liečivá by malo zapracovanie distribúcie zanedbateľný dopad na ICUR.

## 5.2.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

### Fungovanie modelu

Model hodnotíme ako 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. V prípade nejasností sme našli odpovede v priloženom technickom reporte k modelu, ktorý nám bol dodaný DR spolu s modelom.

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

### 5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

PEM + PAXT/NPAXT + KPT je v základnom scenári pri požadovanej úhrade lieku Keytruda vo výške ■■■ €/balenie nákladovo efektívny voči všetkým komparátorom. Výsledky základného scenára predloženého DR popisuje tabuľka nižšie (Tabuľka 15). Najvyšší ICUR dosahuje hodnotená intervencia voči komparátoru VIN + CPT s hodnotou ICUR ■■■ €/QALY, pričom prahová hodnota predstavuje 60,6-tisíc €/QALY<sup>14</sup>.

Tabuľka 15: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	PEM + PAXT + KPT	PAXT + KPT	VIN + CPT	GEM + PT
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■	■■■	■■■
QALY	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Náklady</b>				
Náklady na lieky	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na podanie	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na manažment ochorenia	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na následnú liečbu	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na terminálnu starostlivosť	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na nežiaduce udalosti	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Náklady spolu</b>	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>PEM vs.</b>		<b>PAXT + KPT</b>	<b>VIN + CPT</b>	<b>GEM + PT</b>
Inkrementálne QALY		■■■	■■■	■■■
Inkrementálne náklady		■■■	■■■	■■■
<b>ICUR</b>		■■■	■■■	■■■
Prahová hodnota – násobok		3	3	3
Prahová hodnota		60 622 €/QALY	60 622 €/QALY	60 622 €/QALY

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR [25]

<sup>14</sup> Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

### 5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR pri 56,9-mesačných dátach ukazuje, že liečivo PEM v kombinácii s PAXT/NPAXT a KPT je nákladovo efektívne voči všetkým komparátorom pri požadovanej úhrade. V modeli sme 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):

- zapracovanie limitácie úmrtnosti slovenskou všeobecnou mortalitou,
- modelovanie GEM + PT na základe kriviek PAXT + KPT v súlade s dodanou NMA,
- zmena modelovania VIN + CPT z časovo závislých HR na konštantné HR,
- zapracovanie limitácie krivky ToT krivkou PFS,
- zmena maximálnej dĺžky liečby VIN + CPT a GEM + PT na 4 cykly,
- zapracovanie nákladov na NPAXT do modelovania intervencie,
- aplikácia RDI na VIN + CPT a GEM + PT,
- zmena úhrady ATEZO na základe MEA zmluvy,
- zmena dĺžky liečby ATEZO.

### 5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu (Tabuľka 16). V uvedenom NIHO nastavení PEM + PAXT/NPAXT + KPT pri požadovanej výške úhrady ■■■ €/balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti v porovnaní s komparátormi. Najvyšší ICUR dosahuje v porovnaní s komparátorom VIN + CPT na úrovni ■■■ €/QALY (+ ■■■ QALY). Prahová hodnota pre porovnanie s VIN + CPT je 60,6-tisíc €/QALY.

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie PEM podávaného v kombinácii PAXT/NPAXT + KPT u pacientov v prvej línii so sqNSCLC PD-L1 TPS skóre 1 – 49 % maximálne vo výške ■■■ €, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 2 868 €, respektíve zľave ■■■ % voči požadovanej dôvernej úhrade vo výške ■■■ €.

Tabuľka 16: Výsledky farmakoekonomického modelovania po zapracovaní NIHO zmien

Výsledky	PEM + PAXT/NPAXT + KPT	PAXT + KPT	VIN + CPT	GEM + PT
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■	■■■	■■■
QALY	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Náklady</b>				
Náklady na lieky	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na podanie	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na manažment ochorenia	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na následnú liečbu	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na terminálnu starostlivosť	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na nežiaduce udalosti	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Náklady spolu</b>	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>PEM vs.</b>		<b>PAXT + KPT</b>	<b>VIN + CPT</b>	<b>GEM + PT</b>
Inkrementálne QALY		■■■	■■■	■■■
Inkrementálne náklady		■■■	■■■	■■■
<b>ICUR</b>		■■■ €/QALY	■■■ €/QALY	■■■ €/QALY
Prahová hodnota – násobok		3	3	3
Prahová hodnota		60 622 €/QALY	60 622 €/QALY	60 622 €/QALY

Zdroj: NIHO spracovanie na FEM, ktorý bol dodaný DR [25]

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

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá 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 17: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
<b>Stredná</b>	<b>Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu</b>
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.** To znamená, že vnímame stredné riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti 5.3.3). Zdroje neistoty uvádzame v bodoch nižšie:

- Použitie piecewise prístupu pri modelovaní OS s fixným hraničným bodom 104. týždňov. Model neumožňuje testovanie citlivosti výsledku na iné hraničné body.
- Percentuálne zastúpenie jednotlivých liečebných režimov v následnej liečbe modelované na základe štúdie KEYNOTE-407, nakoľko toto nastavenie nemusí hodnoverne zodpovedať klinickej praxi na Slovensku.
- Modelovanie prínosov na základe klinickej štúdie KEYNOTE-407 pre hodnotenú podskupinu pacientov s PD-L1 1 – 49 %, nakoľko táto podskupina nebola v štúdií vopred definovaná.
- Modelovanie prínosov VIN + CPT a GEM + PT na základe predloženej NMA, nakoľko štúdie zahrnuté v danej NMA týkajúce sa týchto režimov neboli špecifické pre danú podskupinu pacientov (PD-L1 – TPS 1 – 49 %).
- Na Slovensku nie je v následnej línii dostupný PEM, z imunoterapie je dostupný ATEZO. Predpoklad rovnakého prínosu PEM a ATEZO prináša neistotu.
- Použitie piecewise prístupu pri modelovaní PFS s fixným hraničným bodom 52. týždňov. Model neumožňuje testovanie citlivosti výsledku na iné hraničné body.
- Modelovanie OS a PFS komparátora VIN. Model neumožňuje výber spôsobu aplikácie HR pre každý ukazovateľ zvlášť, konštantné HR sú aplikované na ukazovateľ OS a súčasne aj PFS.
- Odvodenie výskytu AE zo štúdie KEYNOTE-407 pre PEM a PAXT. AE sa týkali celej skupiny pacientov, neboli špecifické pre hodnotenú podskupinu pacientov (PD-L1 – TPS 1 – 49 %).
- Modelovanie AE pre VIN a GEM na základe štúdií, ktoré nám neboli predložené DR.
- Náklady na manažment pacientov a náklady na AE, nakoľko tieto hodnoty nevieme overiť a neboli v súlade s podobným NIHO hodnotením č. 56 [1].

## 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 v prípade zaradenia predmetnej technológie?

### 6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet

**Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liečebný režim PEM + PAXT/NPAXT + KPT v tretí rok vo výške ■■■ € (z toho liek Keytruda ■■■ €) v prípade, ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z. Čistý dopad PEM + PAXT/NPAXT + KPT v tomto prípade odhadujeme vo výške ■■■ €. Odhad je spojený s miernou neistotou.**

**Odporúčame zvážiť zníženie dopadu na rozpočet pomocou mechanizmov v zmluve s DR o podmienkach úhrady.** Máme za to, že dopad na rozpočet kategorizácie lieku Keytruda v predmetnej indikácii má potenciál ohroziť finančnú stabilitu systému verejného zdravotného poistenia (VZP) podľa § 7 ods. 5, písm. e zákona 363/2011 Z. z.

### 6.2. Základný scenár predložený DR

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

DR predložil model dopadu na rozpočet (BIA, z angl. budget impact model) na roky 2025 až 2029, pričom predpokladá rozšírenie IO lieku Keytruda o predmetnú indikáciu k 01.02.2025. Za najskorší možný termín zaradenia do ZKL vzhľadom na zákonné lehoty považujeme 01.01.2025. Túto zmenu sme vykonali už v základnom scenári DR pre jednoduchšie porovnanie výsledkov modelovania.

DR modeluje náklady na liek Keytruda spolu s nákladmi na liečivá v rámci PAXT/NPAXT + KPT bez nákladov na ich administráciu. Model pracuje s úhradou požadovanou DR lieku Keytruda 100 mg/ml ■■■ € za balenie. Náklady na PAXT/NPAXT + KPT vychádzajú zo ZKL platného k 01. 04. 2024 a náklady na CPT zo Zoznamu liekov hradených nad rámec kategorizácie [36]. Dĺžka liečby je modelovaná ToT krivkami prevzatými z FEM. Krivky ToT nie sú v ZS DR limitované krivkami PFS. Dĺžka cyklu v modeli je nastavená na jeden mesiac. ToT krivky DR transformoval z dĺžky cyklu 1 týždeň (použitý vo FEM) na 1 mesiac (1 týždeň = 0,23 mesiaca).

V rámci porovnávacej liečby boli v BIA zvolené režimy v súlade s FEM. Percentuálne zastúpenie liečebných režimov DR odvodzuje z prieskumu realizovaného spoločnosťou Pharm-In [58]. Percentuálne zastúpenie komparátorov použitých v BIA zobrazuje tabuľka (Tabuľka 18).

Dávkovanie, maximálna dĺžka liečby a aplikácia RDI pre intervenciu a komparátory je modelovaná rovnakým spôsobom ako vo FEM (popísané v kapitole 5).

Tabuľka 18: Percentuálne zastúpenie nahrádzanej liečby v BIA

Liečebný režim	Zastúpenie
VIN + CPT	51 %
GEM + PT	30 %
PAXT + KPT	19 %
<b>Spolu</b>	<b>100 %</b>

[25]

## Výpočet počtu pacientov vhodných na liečbu PEM podľa DR

DR uvádza, že presný počet pacientov so sqNSCLC nie je na Slovensku publikovaný. Na odhad cieľovej populácie pacientov DR využíva analýzu vypracovanú spoločnosťou Pharm-In [59]. V rámci uvedenej analýzy sa pre výpočet počtu pacientov spĺňajúcich kritériá na liečbu PEM v zmysle IO využívajú údaje vychádzajúce z celoslovenskej retrospektívnej kvantitatívnej štúdie primárnych zhubných nádorov pľúc (ZN pľúc) za posledný ucelený rok 2023 [60], údaje z Národného onkologického registra (NOR) [61], údaje z výročných publikácií Českej onkologickej spoločnosti [62] a údaje spracované spoločnosťou Pharm-in v rámci štúdie „Vybrané deskriptívne epidemiologické charakteristiky zhubného nádoru priedušiek a pľúc v SR“ z roku 2024 [63]. Štúdie spoločnosti Pharm-In [60,63] nám neboli počas hodnotenia predložené zo strany DR. Uvedená analýza pracuje s tromi skupinami pacientov:

1. pacienti z tzv. prevalentného ramena,
2. pacienti z ramena novodiagnostikovaných prípadov v roku 2023,
3. pacienti z ramena novodiagnostikovaných prípadov v roku 2024.

Pacienti sú v jednotlivých skupinách odvodení nasledovne:

1. **Prevalentné rameno** tvoria prevalentní pacienti, ktorí sa v roku 2023 nachádzajú v klinickom štádiu I - III, no predpokladá sa, že v najbližšom roku (2024) sprogredujú do IV. klinického štádia.

Výpočet týchto pacientov vychádza z absolútnej prevalencie pacientov so ZN pľúc na Slovensku. Na výpočet absolútnej prevalencie pacientov DR používa model založený na Weibullovom rozdelení, podľa ktorého predstavuje celková prevalencia pre rok 2023 ■■■ chorých, pričom sú všetci pacienti dospelí. Z týchto pacientov má NSCLC ■■■% (n = ■■■) a z toho skvamózny typ ■■■% (n = ■■■) pacientov [60]. Pretestovanosť pacientov na PD-L1 status sa považuje za 90 %-tnú (n = ■■■). Tento údaj je prevzatý zo štúdie KEYNOTE-189, a je publikovaný v rámci NIHO hodnotenia č. 56/2024 [1]. PD-L1 TPS skóre 1 – 49 % dosahuje ■■■% (n = ■■■) pacientov [60]. Z dôvodu nedostupnosti percentuálnych podielov prevalentných pacientov v jednotlivých klinických štádiách v registroch SR čerpá DR percentuálne podiely z výročnej publikácie Českej onkologickej spoločnosti [62]. Podľa týchto údajov DR predpokladá nasledovné zastúpenie v klinických štádiách:

- Klinické štádium neznáme, I až III – podiel ■■■% – n = ■■■ pacientov
- Klinické štádium IV – podiel ■■■% – n = ■■■ pacientov

Na základe dát publikovaných Českou onkologickou spoločnosťou DR predpokladá, že v ročnom časovom horizonte sprogreduje ■■■% (n = 66) zo štádií I - III do IV. klinického štádia. Počet pacientov v prevalentnom ramene tak podľa DR predstavuje **66 pacientov**.

2. **Rameno novodiagnostikovaných prípadov v roku 2023** predstavujú pacienti, ktorým bolo v roku 2023 diagnostikované IV. klinické štádium ZN pľúc a ešte nezačali liečbu pre uvedené štádium ochorenia.

DR na základe dát zo štúdie [60] a z údajov z NOR [61] pre rok 2023 odhaduje ■■■ **novodiagnostikovaných pacientov**, pričom všetci pacienti sú v dospelom veku. Títo pacienti sú filtrovaní rovnakým spôsobom ako pacienti v prevalentnom ramene: NSCLC trpí zo všetkých ZN pľúc ■■■% (n = ■■■), z toho skvamózny typ ■■■% (n = ■■■) pacientov, pretestovanosť na úrovni 90 % (n = ■■■) z toho PD-L1 1 – 49 % dosahuje ■■■% (n = ■■■) [1,60]. Distribúciu novodiagnostikovaných pacientov v roku 2023 v rámci klinických štádií DR predikuje na základe publikácie Pharm-In [63] nasledovne:

- Klinické štádium I až III – podiel ■■■% – n = ■■■ pacientov
- Klinické štádium IV – podiel ■■■% – n = ■■■ pacientov

V rámci tejto skupiny DR počíta iba s pacientami, ktorým bolo diagnostikované IV. klinické štádium a zatiaľ nezačali inú liečbu. Ide o pacientov potenciálne diagnostikovaných v poslednom mesiaci daného roku. To zodpovedá 1/12, teda 8,33 % pacientov zo všetkých novodiagnostikovaných pacientov do IV. klinického štádia v roku 2023 (n = 27). Počet pacientov v ramene novodiagnostikovaných prípadov v roku 2023 tak podľa DR predstavuje **27 pacientov**.

3. **Rameno novodiagnostikovaných prípadov v roku 2024** tvoria pacienti, ktorí v čase stanovenia diagnózy spĺňajú podmienky definované v navrhovanom IO.

Pre rok 2024 DR na základe údajov z NOR odhaduje ■■■ novodiagnostikovaných pacientov [61]. Pacienti sú následne triedení rovnako ako v ostatných ramenách: NSCLC trpí zo všetkých ZN pľúc ■■■% (n = ■■■), z toho skvamózny typ ■■■% (n = 1 090) pacientov, pretestovanosť na úrovni 90 % (n = ■■■) z toho PD-L1 ■■■% (n = ■■■) [1, 60]. Na základe publikácie Pharm-In [63] predpokladá DR pre rok 2024 podiel novodiagnostikovaných pacientov so ZN pľúc nasledovne:

- Klinické štádium I až III – podiel ■■■% – n = ■■■ pacientov

- Klinické štádium IV – podiel ■ % – n = ■ pacientov

Počet pacientov v ramene novodiagnostikovaných prípadov v roku 2024 tak podľa DR predstavuje **325 pacientov**.

Cieľová populácia vhodná na liečbu liekom Keytruda spĺňajúca IO je odhadovaná na základe analýzy Pharm-In [59] pre rok 2024 na ■ pacientov. Odvodenie počtu pacientov sumarizuje tabuľka (Tabuľka 19).

Tabuľka 19: Odvodenie počtu pacientov vhodných na liečbu Keytrudou podľa DR

r.	Výpočet	Kritéria cieľovej populácie v zmysle navrhovaného IO podľa štúdie KEYNOTE-407	%	Absolútny počet	Zdroj
a	-	Počet všetkých <b>prevalentných pacientov</b> so ZN pľúc v r. 2023	-	■	[61]
b	a * %	Z toho dospelí pacienti	■	■	[60]
c	b * %	Z toho pacienti s NSCLC	■	■	[60]
d	c * %	Z toho pacienti so skvamocelulárnymi histologickými typmi	■	■	[60]
e	d * %	Z toho PD-L1 pretestovaní pacienti	■	■	[1]
f	e * %	Z toho pacienti s pozitívnym výsledkom PD-L1 vyšetrenia s TPS skóre 1 – 49 %	■	■	[60]
g	f * %	Klinické štádia neznáme, I - III.	■	■	[62]
h	g * %	Z toho novoprogredujúci pacienti do IV. klinického štádia	■	■	[62]
<b>i</b>	<b>i = h</b>	<b>Cieľová populácia z prevalentného ramena</b>	-	<b>66</b>	-
j	-	Počet všetkých <b>novodiagnostikovaných pacientov</b> so ZN pľúc v r. 2023	-	■	[61]
k	j * %	Z toho dospelí pacienti	■	■	[60]
l	k * %	Z toho pacienti s NSCLC	■	■	[60]
m	l * %	Z toho pacienti so skvamocelulárnymi histologickými typmi	■	■	[60]
n	m * %	Z toho PD-L1 pretestovaní pacienti	■	■	[1]
o	n * %	Z toho pacienti s pozitívnym výsledkom PD-L1 vyšetrenia s TPS skóre 1 – 49 %	■	■	[60]
p	o * %	IV. klinické štádium	■	■	[63]
q	p * %	Z toho doposiaľ nepredliečení pacienti	■	■	[59]
<b>r</b>	<b>r = q</b>	<b>Cieľová populácia z ramena novodiagnostikovaných v roku 2023</b>	-	<b>27</b>	-
s	-	Počet všetkých <b>novodiagnostikovaných pacientov</b> so ZN pľúc v r. 2024	-	■	[61]
t	s * %	Z toho dospelí pacienti	■	■	[60]
u	t * %	Z toho pacienti s NSCLC	■	■	[60]
v	u * %	Z toho pacienti so skvamocelulárnymi histologickými typmi	■	■	[60]
w	v * %	Z toho PD-L1 pretestovaní pacienti	■	■	[1]
x	w * %	Z toho pacienti s pozitívnym výsledkom PD-L1 vyšetrenia s TPS skóre 1 – 49 %	■	■	[60]
y	x * %	IV. klinické štádium	■	■	[63]
<b>z</b>	<b>z = y</b>	<b>Cieľová populácia z ramena novodiagnostikovaných v roku 2024</b>	-	<b>325</b>	-
<b>aa</b>	<b>i + r + z</b>	<b>Cieľová populácia</b>	-	<b>418</b>	-

Zdroj:[59]

#### Ďalšie predpoklady aplikované v BIA:

- DR v BIA počíta aj s pacientmi, ktorí si v súčasnosti platia liečbu liekom Keytruda sami alebo im je liečba hrazená zo zdrojov VZP vo výnimkovom režime (n = 8). Títo pacienti vstupujú do modelu v priebehu 2 mesiacov pred zaradením lieku Keytruda do ZKL.
- DR v predloženej FER nezmieňuje odhad penetrácie trhu, ani sa nijakým spôsobom k nemu nevyjadruje. Presnú penetráciu trhu, s ktorou DR, počíta nevieme odvodiť. Podľa výsledných údajov o počte pacientov vo FER predpokladáme, že DR počíta s penetráciou v rozmedzí 85 – 90 %.

## 6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 20).

Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky a súčasne aj na obdobia

Roky	2025	2026	2027	2028	2029
Obdobia (mesiace):	1 – 12 m	13 – 24 m	25 – 36 m		
Počet začínajúcich pacientov	358	340	343	346	349
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia (na liečbe liekom Keytruda)	8*	230	320	316	319
<b>Spolu</b>	<b>366</b>	<b>570</b>	<b>663</b>	<b>662</b>	<b>668</b>
Náklady na liek Keytruda (PEM)	■	■	■	■	■
Náklady na PAXT + KPT (v kombinácii s PEM)	■	■	■	■	■
<b>Spolu hrubý dopad PEM + PAXT + KPT</b>	<b>■</b>	<b>■</b>	<b>■</b>	<b>■</b>	<b>■</b>
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad</b>	<b>■</b>	<b>■</b>	<b>■</b>	<b>■</b>	<b>■</b>

\*Pacienti na liečbe Keytrudou v režime samoplatca/výnimka

Pozn.: Počet pacientov sa mierne odlišuje od údajov vo FER (Tabuľka 1) z dôvodu posunu vstupu do ZKL k 01/2025.

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

## 6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

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

**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 PAXT + KPT. Tieto aspekty sú v súlade s farmako-ekonomickým modelom.

**Neakceptujeme** nezpracovanie limitácie času na liečbe krivkou PFS. Túto limitáciu sme do modelu zapracovali v súlade s NIHO nastavením vo farmako-ekonomickom modeli.

**Neakceptujeme** nezpracovanie NPAXT do modelu. NPAXT sme do BIA zapracovali. Pri výpočte sme vychádzali z úhrady NPAXT (liek Pazenir) platnej podľa ZKL k 06/2024 (1 x 100 mg liek. Inj. 134, 96 €) a dávkovania podľa štúdie KEYNOTE 407 (100 mg/m<sup>2</sup> s frekvenciou podávania 1., 8. a 15. deň každého 21-dňového cyklu = 3x za cyklus). Následne sme vypočítali vážený priemer ceny PAXT : NPAXT na základe podielu pacientov liečených PAXT : NPAXT v štúdii KEYNOTE-407 (60,8 % : 39,2 %).

**Neakceptujeme** použitú krivku ToT pre GEM + PT, maximálnu dĺžku liečby pre GEM + PT a VIN + CPT a zvolenú RDI pre GEM + PT a VIN + CPT. Nastavenia sme upravili v súlade s NIHO nastavením vo farmako-ekonomickom modeli.

**Akceptujeme odvodnenie veľkosti cieľovej populácie podľa DR.** V súlade s Metodickou príručkou MZ SR k FER [48], preferujeme odvodnenie počtu pacientov podľa skupín pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL) a pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL). DR predložil odvodnenie pacientov, ktoré zodpovedá skupinám uvedeným v Metodической príručke. Odhad cieľovej populácie podľa DR, rozdelených do skupín na základe Metodической príručky zobrazuje tabuľka (Tabuľka 21), resp.:

- PSVL – pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (n = 27)
- PBVL – pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (n = 391)



Tabuľka 21: Odvodenie populácie podľa DR s použitým názvoslovím na základe Metodickéj príručky MZ k FER

Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL)	%	Počet
Počet všetkých <b>novodiagnostikovaných pacientov</b> so ZN pľúc v r. 2024	-	
Z toho dospelí pacienti		
Z toho pacienti s NSCLC		
Z toho pacienti so skvamocelulárnymi histologickými typmi		
Z toho PD-L1 pretestovaní pacienti		
Z toho pacienti s pozitívnym výsledkom PD-L1 vyšetrenia s TPS skóre 1 – 49 %		
IV. klinické štádium		
<b>Cieľová populácia z ramena novodiagnostikovaných v roku 2024</b>	-	<b>325</b>
Počet všetkých <b>prevalentných pacientov</b> so ZN pľúc v r. 2023	-	
Z toho dospelí pacienti		
Z toho pacienti s NSCLC		
Z toho pacienti so skvamocelulárnymi histologickými typmi		
Z toho PD-L1 pretestovaní pacienti		
Z toho pacienti s pozitívnym výsledkom PD-L1 vyšetrenia s TPS skóre 1 – 49 %		
Klinické štádia neznáme, I-III.		
Z toho novoprogredujúci pacienti do IV. klinického štádia		
<b>Cieľová populácia z prevalentného ramena</b>	-	<b>66</b>
<b>Cieľová populácia PBVL</b>		<b>391</b>
Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL)	%	Počet
Počet všetkých <b>novodiagnostikovaných pacientov</b> so ZN pľúc v r. 2023	-	
Z toho dospelí pacienti		
Z toho pacienti s NSCLC		
Z toho pacienti so skvamocelulárnymi histologickými typmi		
Z toho PD-L1 pretestovaní pacienti		
Z toho pacienti s pozitívnym výsledkom PD-L1 vyšetrenia s TPS skóre 1 – 49 %		
IV. klinické štádium		
Z toho doposiaľ nepredliečení pacienti	8,33 %	27
<b>Cieľová populácia PSVL</b>	-	<b>27</b>
<b>Počet všetkých pacientov</b>		<b>418</b>
<b>Z toho PSVL noví na liečbe jednorázovo prvý mesiac</b>		<b>27</b>
<b>Z toho PBVL noví na liečbe každý rok</b>		<b>391</b>

**Akceptujeme s neistotou** zahrnutie populácie pacientov v súčasnosti liečených liekom Keytruda, ktorí si liečbu platia sami, nakoľko ich počet nebolo možné overiť.

**Neakceptujeme predpoklady o penetrácii trhu a distribúciu pacientov v jednotlivých mesiacoch podľa DR.**

Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR v predloženej FER nezmieňuje odhad penetrácie trhu. Podľa dostupných údajov predpokladáme, že DR počíta s penetráciou v rozmedzí 85 – 90 %.  
Predpoklad DR o nábehu na trh **neakceptujeme**. V prípade PBVL sme nastavili penetráciu trhu v prvý rok na úrovni 68 %. Pri odhade penetrácie v prvom roku sme vychádzali z hodnotenia NICE. V Anglicku bol PEM v predmetnej indikácii hrazený ešte pred vstupom do kategorizácie cez tzv. fond pre hradenie onkologických liekov (z angl. Cancer Drugs Fund), pričom penetrácia pacientov s PD-L1 TPS skóre < 50 % bola na úrovni 68 % počas prvého cca 1,5 roka [64]. Cieľovú penetráciu 85 % sme nastavili na základe hodnotenia NIHO č. 56 [1], ktoré sa týka rovnakého lieku u pacientov s neskvamóznym typom NSCLC. V súlade s Metodickou príručkou MZ SR k FER [48] predpokladáme postupný trojročný nábeh na cieľovú penetráciu. V druhom roku odhadujeme penetráciu 77 %, čo predstavuje priemer medzi 1. a 3. rokom. U pacientov zo skupiny PSVL, ktorí vstupujú do modelu jednorázovo v prvom mesiaci, počítame s cieľovou penetráciou 85 % hneď v prvom roku.
- 4. **Neakceptujeme** nezapočítanie všetkých PSVL pacientov hneď v prvý mesiac od zaradenia lieku KEYTRUDA do ZKL. Pacienti v skupine PSVL predstavujú pacientov, ktorým bolo v období pred zaradením lieku KEYTRUDA diagnostikované IV. klinické štádium ZN pľúc a ešte nezačali liečbu. Predpokladáme, že títo pacienti na liečbu čakajú a začnú ju hneď prvý možný termín. Z toho dôvodu preferujeme všetkých PSVL pacientov započítať v prvý mesiac od zaradenia lieku Keytruda do ZKL.

5. DR nezmieňuje predpoklad medziročného poklesu alebo nárastu populácie pacientov. **Neakceptujeme** nezahrnutie nárastu vhodnej populácie v rokoch. Nárast počtu pacientov vhodných na liečbu sme zapracovali v súlade s hodnotením NIHO č. 56 [1], ktoré sa týka rovnakého lieku u pacientov s neskvamóznym typom NSCLC. U pacientov so sqNSCLC predpokladáme rovnaký medziročný nárast ako u pacientov s neskvamóznym typom.
  - Výpočet počtu pacientov vhodných na liečbu liekom KEYTRUDA počas piatich rokov je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 22).

Tabuľka 22: Výpočet počtu pacientov vhodných na liečbu Keytrudou počas piatich rokov podľa NIHO

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Medziročný nárast	1,02 %	0,83 %	0,82 %	0,87 %	0,87 %
Počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL)	■	-	-	-	-
Penetrácia trhu pre PSVL	85 %	-	-	-	-
<b>Počet pacientov na liečbe Keytrudou z PSVL (A)</b>	<b>23</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL)	■	■	■	■	■
Penetrácia trhu pre PBVL	68 %	77 %	85 %	85 %	85 %
<b>Počet pacientov na liečbe Keytrudou z PBVL (B)</b>	■	■	■	■	■
<b>Celkový počet pacientov (A+B)</b>	■	■	■	■	■
Počet PBVL za mesiac	■	■	■	■	■

\* pre rok 2025, t.j. počet v roku 2024 PSVL (n =27) navýšený o 1,02 %; PBVL (n = 391) navýšený o 1,02 %  
 Pozn.: Vstup do ZKL od 01/2025.

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

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 liečebný režim PEM + PAXT/NPAXT + KPT v treťom roku vo výške ■ € (z toho liek Keytruda ■ €). Čistý dopad PEM + PAXT/NPAXT + KPT v tomto prípade odhadujeme vo výške ■ €.

Mieru neistoty pri dopade na rozpočet považujeme za miernu a spočíva najmä vo vývoji penetrácie trhu. Podrobnosti sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 23). Keďže predpokladáme úhradu VZP za liek Keytruda v požadovanej indikácii od januára 2025, uvedené kalendárne roky predstavujú zároveň aj 12-mesačné obdobia.

Tabuľka 23: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky a súčasne aj na obdobia

Roky	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Obdobia (mesiace):</b>	<b>1 - 12 m</b>	<b>13 - 24 m</b>	<b>25 - 36 m</b>		
Počet začínajúcich pacientov	291	305	341	344	347
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia (na liečbe liekom Keytruda)	8	178	260	293	304
<b>Spolu</b>	<b>299</b>	<b>483</b>	<b>601</b>	<b>637</b>	<b>651</b>
Náklady na liek Keytruda (PEM) pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
<b>Náklady na PEM pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■	■	■
Náklady na PAXT/NPAXT + KPT (v kombinácii s PEM)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■	■	■

<b>Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade</b>	■	■	■	■	■
<b>Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade</b>	■	■	■	■	■
<b>Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade</b>	■	■	■	■	■

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
<b>Etická analýza</b>	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
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?
<b>Organizačné aspekty technológie</b>	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
<b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
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 potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
<b>Právne aspekty</b>	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

### 7.1. Etická analýza

#### 7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta preukazujú prínos kombinácie PEM + PAXT/NPAXT + KPT 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 + PAXT/NPAXT + KPT. U pacientov na liečbe PEM + PAXT/NPAXT + KPT sa očakáva dlhšie prežívanie a aj dlhší čas na liečbe. Okrem kritérií pre zaradenie a vylúčenie do klinickej štúdie KEYNOTE-407 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 skvamózneho NSCLC v prvej línii nie je v súlade s medzinárodnými odporúčaniami, nakoľko nie je dostupná žiadna alternatíva kombinovanej liečby chemo-imunoterapie. U lekárov pracujúcich so sqNSCLC pacientmi môže nekategorizovanie PEM v danej indikácii podporiť frustráciu zo zaostávania 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 PEM na vzťah lekára a pacienta.

### 7.1.3 Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie PEM ukrojí významnú 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. Taktiež uviedla, že nepozná podskupiny pacientov v rámci indikácie, pre ktoré by bol PEM menej efektívny. Liečebná stratégia však musí zohľadňovať výkonnostný stav pacienta určený v ESMO odporúčaní, komorbiditu a preferencie pacienta. Liečba PEM sa nesmie podávať u pacientov, ktorí majú kontraindikácie na liečbu imunoterapiou.

## 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 + PAXT/NPAXT + KPT podávaný intravenózne a liečba prebieha ambulantnou formou na ambulancii klinickej onkológie. Očakávame podávanie PEM v rovnaký deň ako podávanie paklitaxelu a platiny. PEM sa však podáva v porovnaní s ChT dlhšiu dobu (PEM 35 cyklov vs. ChT 4 cykly), čo predstavuje vyššiu organizačnú záťaž. Taktiež je liečba PEM + PAXT/NPAXT + KPT spojená so zlepšením prežívania pacientov, čím možno očakávať celkovo vyššiu organizačnú 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 skvamózny typ s TPS PD-L1 1 – 49 %. Klinická odborníčka potvrdila, že ochorenie je diagnostikované biopsiou, pričom patológ následne vyšetruje PD-L1.

## 7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Vstup pacientov sme prebrali z hodnotenia lieku Tecentriq č. 26B/2022 [54]. 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, H0012)

Pacienti so sqNSCLC s TPS PD-L1 1 – 49 % 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. Uvedená skutočnosť sa však týka aj samotnej ChT. Dodatočnú záťaž v prípade PEM predstavuje dlhší čas liečby v porovnaní s ChT (35 cyklov vs. 4 cykly).

### 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)

PEM 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. Taktiež ženy vo fertilnom veku majú počas liečby PEM a počas minimálne 4 mesiacov po poslednej dávke PEM používať účinnú antikoncepciu. 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

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

### **Autori**

Mgr. Henrieta Oravcová, PhD.  
Lucia Grajcarová, M.Sc.  
MUDr. Matej Palenčár  
Daniel Kozák, M.Sc.

### **Rola autorov:**

HO je prvou autorkou hodnotenia; MP viedol medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3 a 4); LG viedla ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6). DK poskytol supervíziu ekonomických aspektov hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

### **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](mailto:kancelaria@niho.sk)

### **Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Oravcová H., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s paklitaxelom/nabpaklitaxelom a karboplatinou na liečbu dospelých pacientov v prvej línii metastatického skvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 75; 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 s 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 Appendixe.

### **Vyhlásenie**

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO. Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA ([www.eunetha.eu](http://www.eunetha.eu)). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

## 8. Zdroje

- [1] 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.
- [2] WHO International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2022. Dostupné 14.8.2024 na: [900-world-fact-sheet.pdf \(who.int\)](https://www.who.int/world-fact-sheet.pdf)
- [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 28.05.2024 na: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html>. Dostupné 28.05.2024 na: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/key-statistics.html>. Dostupné 28.05.2024 na: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>.
- [7] 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](mailto: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
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Huang, J., Deng, Y., Tin, M.S., Lok, V., Ngai, C.H., Zhang, L., Lucero-Prisno, 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
- [12] ESMO; ESMO príručka pre pacientov - Čo je nemalobunkový karcinóm pľúc?, dostupné 28.05.2024 na: <https://www.lpr.sk/wp-content/uploads/2022/01/Nemalobunkovy-karcinom-pluc.pdf>
- [13] 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](https://www.unb.sk/data/files/404_ns-2016.pdf)
- [14] Morgan P, Woolacott 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.
- [15] Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The eighth edition Lung Cancer Stage Classification. CHest.2017 Jan; 151(1):193-203.
- [16] NCZI. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2012. Dostupné 28.05.2024 na: [https://data.nczisk.sk/statisticke\\_vystupy/Onkologia/incidencia\\_zhubnych\\_nadorov\\_2012.pdf](https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Onkologia/incidencia_zhubnych_nadorov_2012.pdf)
- [17] 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.
- [18] 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.



- [19] Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald 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/>
- [20] 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.
- [21] Kráľovič, 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.
- [22] Kasan P., Andrašina I., Beržinec P., Benej R., Bolješíková 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](https://www.unb.sk/data/files/404_ns-2016.pdf)
- [23] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Keytruda; Dostupné 28.05.2024 na: [https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/keytruda-25-mg-ml-konzentrat-na-infuzny-roztok-582790.html#kap\\_4\\_2](https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/keytruda-25-mg-ml-konzentrat-na-infuzny-roztok-582790.html#kap_4_2)
- [24] KEYTRUDA® (pembrolizumab): PD-1 Receptor Blockade [online] Dostupné 28.05.2024 na: <https://www.keytrudahcp.com/resources/mechanism-of-action/>
- [25] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Keytruda a jeho prílohy na účely kategorizácie. Portál kategorizácie; ID: 34154 Dostupné 28.05.2024 na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/34154> Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [26] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Paklitaxel; Dostupné 28.05.2024 na: [Detail lieku | ŠÚKL \(sukl.sk\)](#)
- [27] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Nab-paklitaxel; Dostupné 28.05.2024 na: [Abraxane | European Medicines Agency \(EMA\) \(europa.eu\)](#)
- [28] Národné centrum zdravotníckych informácií, Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR, Dostupné 29.5.2024 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](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)
- [29] Kráľovič, 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.
- [30] ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Carboplatin Kabi 10 mg/ml. Dostupné 14.08.2024 na: [Detail lieku | ŠÚKL \(sukl.sk\)](#)
- [31] EMA, Rozšírenie indikácie lieku Keytruda, Dostupné 28.05.2024 na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-keytruda-ii-60\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-keytruda-ii-60_en.pdf)
- [32] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2024 – 31.5.2024; Dostupné 28.05.2024 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202405>
- [33] NICE, Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for untreated metastatic squamous non-small-cell lung cancer, Dostupné 21.05.2024 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta770>
- [34] SUKL, Rozhodnutie Keytruda, SUKLS302038/2021, 2022, Dostupné 28.05.2024 na: [https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp\\_spis&\\_idspis=564537272](https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=564537272)
- [35] ADC; Súhrn charakteristických vlastností lieku Cisplatin EBEWE 0,5 mg/ml, Dostupné 28.05.2024 na: [CISPLATIN EBEWE 0,5 mg/ml \(L0162\) - ADC.sk](#)
- [36] Úhrada neregistrovaných liekov UNION, dostupné 28.5.2024 na: <https://www.union.sk/uhrada-neregistrovaných-liekov-povolených-mz-sr/>.
- [37] Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie, dostupné 27.05.2024 na: [Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie | VŠZP \(vszp.sk\)](#)
- [38] ADC; Súhrn charakteristických vlastností lieku Vinorelbín; Dostupné 28.05.2024 na: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/vinorelbine-glenmark-20-mg-438361.html>
- [39] ADC; Súhrn charakteristických vlastností lieku Gemcitabín; Dostupné 28.05.2024 na: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/gemcitabine-accord-100-mg-ml-infuzny-konzentrat-154807.html>

- [40] ClinicalTrials, A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407) ; Dostupné 31.05.2024 na: [Study Details | A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab \(MK-3475\) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer \(MK-3475-407/KEYNOTE-407\) | ClinicalTrials.gov](#)
- [41] NICE, Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel or nab-paclitaxel for untreated metastatic squamous non-small-cell lung cancer [ID1306], Committee papers, Dostupné 31.05.2024 na: [TA600 Committee papers \(nice.org.uk\)](#)
- [42] Network meta-analysis of interventions for the first-line treatment of metastatic NSCLC patients - Technical Report. June 30, 2023. Merck data on file.
- [43] Štúdia KEYNOTE-407: Novello S; Kowalski M,D; Luft A; Gumus M; Vicente D; Mazieres J; Rodriguez-Cid J; Tafreshi A; Cheng Y; Lee H,K; Golf A; Sugawara S; Robinson A,G; Halmos B; MD14; Jensen E; Schwarzenberger P; Pietanza M.C. (2023) Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study, *Journal of Clinical Oncology*, 41 (11), 1999.
- [44] Štúdia NAVotrail 03: Grossi, F., Jaškiewicz, P., Ferreira, M., Czyżewicz, G., Kowalski, D., Ciuffreda, L., ... & de Castro Jr, G. (2021). Oral vinorelbine and cisplatin as first-line therapy for advanced squamous NSCLC patients: a prospective randomized international phase II study (NAVotrial 03). *Therapeutic advances in medical oncology*, 13, 17588359211022905.
- [45] Štúdia KEYNOTE-407: Paz-Ares, L., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gümüş, M., Mazières, J., ... & Kowalski, D. M. (2018). Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(21), 2040-2051.
- [46] Štúdia KEYNOTE-407: Paz-Ares, L., Vicente, D., Tafreshi, A., Robinson, A., Parra, H. S., Mazières, J., ... & Halmos, B. (2020). A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology*, 15(10), 1657-1669.
- [47] Mazières, J., Kowalski, D., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gümüş, M., ... & Paz-Ares, L. (2020). Health-related quality of life with carboplatin-paclitaxel or nab-paclitaxel with or without pembrolizumab in patients with metastatic squamous non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 38(3), 271-280.
- [48] MZ SR; Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku; Dostupné dňa 3.5.2024 z [https://health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku\\_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomickeho-rozboru-lieku.docx](https://health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomickeho-rozboru-lieku.docx)
- [49] Insinga RP, Vanness DJ, Feliciano JL, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy and pembrolizumab monotherapy in the first-line treatment of squamous non-small-cell lung cancer in the US. *Curr Med Res Opin*. Jul 2019;35(7):1241-1256. doi:10.1080/03007995.2019.1571297.
- [50] Insinga RP, Feliciano JL, Qiao N, Vandormael K, Zhang Y. Cost-effectiveness of pembrolizumab+ chemotherapy versus chemotherapy and pembrolizumab monotherapy in first line treatment of NSCLC in the US—updated analyses with additional trial follow-up. *Journal of Medical Economics*. 2021;24(1):792-805.
- [51] Insinga RP, Vanness DJ, Feliciano JL, Vandormael K, Traore S, Burke T. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy in the 1st line treatment of non-squamous NSCLC in the US. *JMedEcon*. 2018;21(12):1191-1205.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] MZ SR; Databáza jednotkových nákladov; Dostupné 30.7.2024 z <https://health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>
- [56] ŠÚKL, Oznámenie o prvom uvedení, prerušení, obnovení alebo zrušení dodávok humánneho lieku, Dostupné 14.8.2024 na: [Hlásenie o prerušení \(sukl.sk\)](#)

[57] NICE, Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer, Technology appraisal guidance, Dostupné 21.08.2024 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta683/history>

[58] Ondrušová, M., Bónová M., Vándor Svidová, S.: Vybraný manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s metastatickým skvamóznym nemalobunkovým zhubným nádorom pľúc na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2024. Vydané ako elektronická publikácia, [www.pharmin.sk](http://www.pharmin.sk), 2024.

[59] 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) 1-49 % podľa štúdie KEYNOTE-407. Bratislava, Pharm-In 2024. Vydané ako elektronická publikácia, [www.pharmin.sk](http://www.pharmin.sk), 2024.

[60] 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. 2024. v3.00.00 [cit. 2024-04-04]. Pharm-In. analytická aplikácia Epi-VIEW. [www.pharmin.sk](http://www.pharmin.sk)

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

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

[63] Ondrušová, M., Kyseliová, A., Suchanský, M. Vybrané deskriptívne epidemiologické charakteristiky zhubného nádoru priedušiek a pľúc v SR. [online]. Bratislava. 2024. v3.00.00 [cit. 2024-04-04]. Pharm-In. analytická aplikácia Epi-VIEW. [www.pharmin.sk](http://www.pharmin.sk).

[64] NICE, Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel or nab-paclitaxel for untreated metastatic squamous non-small-cell lung cancer [ID1306], Resource impact report, Dostupné 14.08.2024 na: [TA770 Resource impact report \(nice.org.uk\)](https://www.nice.org.uk/guidance/TA770/resource-impact-report)

## 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 s konfliktom záujmov

#### Vstup klinického odborníka

Liečivo pembrolizumab v kombinácii s paklitaxelom/nab-paklitaxelom a karboplatinou indikované ako liečba prvej línie metastatického skvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých pacientov s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) 1 - 49 %.

<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>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu.</li> <li>Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta).</li> <li>Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.</li> <li>Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
<b>Vaše meno</b>	MUDr. Milada Veselá
<b>Názov organizácie</b>	Univerzitná nemocnica Bratislava Ružinov
<b>Pracovná pozícia</b>	zástupca prednostu Kliniky pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky SZU a Univerzitetnej nemocnice Bratislava, primár Oddelenia klinickej onkológie
<b>Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:</b>	<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):
<b>Konflikt záujmov</b>	platené konferenčné poplatky a cestovné náklady relevantnými držiteľmi registrácie
<b>Zdravotný problém a opis liečiva</b>	
<b>B0002</b> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu?	1. Relevantné klinické ukazovatele pri liečbe sú výsledky registračnej klinickej štúdie KEYNOTE-407. Cieľ štúdie OS (celkové prežítanie) publikovaný u pacientov so skvamóznym karcinómom pľúc s kombinovanou liečbou prvej línie v zložení pembrolizumab a karboplatina a buď paklitaxel alebo nabpaklitaxel splnil očakávania. V podskupine pacientov s expresiou PD-L1 s TPS 1 % - 49 %: HR = 0,61 (95 % CI: 0,45 -

<p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	<p>0,83), čo znamená 39 % zníženie rizika smrti. Taktiež cieľ štúdie PFS ( prežívanie bez progresie) bol splnený: Pembrolizumab v kombinácii s chemoterapiou predĺžil PFS v porovnaní s pacientami liečenými chemoterapiou. Prínos kombinácie pembrolizumabu s chemoterapiou bol pozorovaný vo všetkých podskupinách rozdelených podľa TPS (tumor proportion score).</p> <p>2. Klinicky významná odpoveď v prvej línii je dokázaná. Kombinovaná liečba pembrolizumab a chemoterapia vedie k predĺženiu celkového prežívania pacientov. ORR (miera objektívnej odpovede) bola publikovaná v prospech kombinovanej liečby pembrolizumabu a chemoterapie.</p> <p>3. Hodnotené liečivo pembrolizumab má významný klinický prínos v prvej línii liečby metastatického skvamózneho karcinómu pľúc, pretože nie je dostupná žiadna alternatíva kombinovanej liečby na Slovensku. Pri mediáne sledovania 56,9 mesiacov bol medián OS v ramene skúmaného liečiva pembrolizumab v kombinácii s chemoterapiou 17,2 mesiacov vs. 11,6 mesiacov v ramene placebo v kombinácii s chemoterapiou, čo je z klinického hľadiska významný rozdiel.</p>
<p><b>A0023</b></p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>1. Môj hrubý predpoklad ( nemám dostupné aktuálne dáta k dispozícii): 250</p> <p>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 (presne určený v ESMO odporúčaníach) , komorbidity, preferencie pacienta. Liečba pembrolizumabom sa nesmie podávať u pacientov, ktorí majú kontraindikácie na liečbu imunoterapiou.</p>
<p><b>A0001</b></p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>Nepoužívame liečivo v off label indikáciách.</p>
<p><b>A0025, A0024, B0001</b></p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<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.</p> <p>2. V súčasnej klinickej praxi sa používa v danej indikácii v prvej línii chemoterapia, kombinovaný platínový režim.</p> <p>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 odporúčaniami.</p> <p>4. Po zlyhaní kombinovanej liečby chemo- imunoterapie nasleduje monoterapia chemoterapie. Prípadne zaradenie pacienta do klinických skúšaní.</p>
<p><b>B0004</b></p> <p>Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>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.</p>

<b>Etické a organizačné aspekty</b>	
<b>H0201</b> 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. Táto liečba je podľa aktuálnych ESMO odporúčaní nedostatočná.
<b>F0007</b> 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 skvamózneho NSCLC reflektuje urgentnú potrebu klinických onkológov na zaplnenie tohto segmentu modernou efektívnou liečbou. Je veľkým pozitívom, že táto indikácia doplní segment pacientov, ktorí doteraz nemali možnosť liečby imunoterapiou v prvej línii. Pacienti sú liečení ambulantne, efektívnou liečbou, ktorá predlžuje celkové prežívanie. Liečba hodnoteným liečivom zlepšuje kvalitu života pacientov.
<b>G0009</b> Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Kategorizovanú liečbu by mohol predpisovať každý klinický onkológ, hoci myšlienka realizácie komplexných onkologických centier, ktoré sú v súčasnosti moderným trendom (pre Slovensko je vzorom Masarykov onkologický ústav v Brne), kde by sa sústreďovali onkologickí pacienti s náročnými a nákladnými liečbami by mohla byť veľmi užitočná v racionálnej indikácii onkologickej liečby.
<b>Ďalšie problémy</b>	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Najväčší problém je, že nám chýba na Slovensku kombinovaná liečba chemoterapie s pembrolizumabom v skupine pacientov s metastatickým skvamóznym karcinómom pľúc s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (TPS) 1-49 %.</li> <li>• 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.</li> </ul>
<b>Hlavná správa</b>	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Účinnosť a bezpečnosť hodnoteného liečiva je overená v klinických skúšaniam a v reálnej praxi, kde sú dostupné dáta už 5 ročnej aktualizácie. Od prevratného objavu liečby imunoterapiou v onkológii sa táto modalita včlenila do liečebných algoritmov vo viacerých indikáciách u karcinómu pľúc. Nematobunkový karcinóm pľúc patrí medzi veľmi ťažko liečiteľné malignity a práve kombinované režimy sú jedným z hlavných úspechov v tejto početnej skupine pacientov. Máme kategorizovanú liečbu v monoterapii pembrolizumabom PD-L1 nad 50% u nemalobunkového karcinómu pľúc. Pre segment pacientov so skvamóznym karcinómom pľúc s PD-L1 1-49 % považujem sa nevyhnutnosť zaradiť do algoritmu liečby aj kombinovaný režim chemoterapie s pembrolizumabom.</li> <li>• 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.</li> <li>• Budem šťastná za všetkých klinických onkológov, keď sa prenesú liečivá zahrnuté v ESMO guidelines do klinickej praxe.</li> </ul>	
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 [54], 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, použijte, 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 <a href="http://www.niho.sk">www.niho.sk</a>.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do tohto dokumentu, prosím, nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text.</li> <li>• Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán.</li> </ul>	
<b>O Vás</b>	
Vaše meno	██████████
Názov organizácie	Liga proti rakovine
Pracovná pozícia	██████████
Krátky opis organizácie	Liga proti rakovine je občianske združenie, ktorého primárnym cieľom je <b>POMÁHAŤ ONKOLOGICKÝM PACIENTOM, ICH RODINÁM I BLÍZKYM</b> prostredníctvom konkrétnych psychosociálnych projektov.
Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?	Osobný rozhovor
<b>Život s ochorením</b>	
<b>A0005, A0004, H0002</b> 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><b>H0002</b>          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><b>Diagnostika a cesta pacienta</b></p>	
<p><b>A0024</b>          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><b>A0025</b>          Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často?</li> <li>2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú?</li> <li>3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Odber krvi, CT s kontrastom, výter z nosohltana, následne zahájená chemoterapia ( 5x 3dni v nemocnici, viackrát uskutočnená zmena chemoterapii ), následné rádioterapia ( 20x)</li> <li>2. Aktuálne nepoberám žiadne lieky týkajúce sa priamo onkologického ochorenia</li> <li>3. Počas liečby vypadávanie vlasov , arytmia srdca, únava , neustály zápal žíl počas/po chemoterapii</li> </ol>
<p><b>H0201</b>          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><b>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</b></p>	
<p><b>H0100</b>          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><b>D0017</b> 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><b>C0005 , F0005</b> 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><b>H0203</b> 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><b>H0012</b> 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><b>Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva</b></p>	
<p><b>D0014</b> Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	
<p><b>D0016</b> Ako používanie hodnoteného liečiva vplýva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	
<p><b>F0011</b> Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?</p>	
<p><b>Ďalšie problémy</b></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><b>Hlavná správa</b></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 PEM v predmetnej indikácii nekomunikovali prostredníctvom výziev na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. a ani prostredníctvom žiadostí o súčinnosť (elektronickou poštou).

## 9.6. Validita klinických štúdií a nepriamych porovnaní

Tabuľka 24: Dotazník ISPOR posudzujúci validitu NMA Reyes et al.

Study reference	NMA Reyes et al. [42]
<b>RELEVANCE</b>	
Is the population relevant?	partially
Are any relevant interventions missing?	yes
Are any relevant outcomes missing?	yes
Is the context (settings and circumstances) applicable?	yes
<b>CREDIBILITY</b>	
Evidence Base Used for the Indirect Comparison or Network Meta-Analysis	
1. Did the researchers attempt to identify and include all relevant RCTs?	yes
2. Do the trials for the interventions of interest form one connected network of RCTs?	partially
3. Is it apparent that poor quality studies were included, thereby leading to bias?	partially
4. Is it likely that bias was induced by selective reporting of outcomes in the studies?	no
5. Are there systematic differences in treatment effect modifiers (i.e., baseline patient or study characteristics that have an impact on the treatment effects) across the different treatment comparisons in the network?	no
6. If yes (i.e., there are such systematic differences in treatment effect modifiers), were these imbalances in effect modifiers across the different treatment comparisons identified before comparing individual study results?	not applicable
Analysis methods	
7. Were statistical methods used that preserve within-study randomization? (No naive comparisons)	yes
8. If both direct and indirect comparisons are available for pairwise contrasts (i.e., closed loops), was agreement in treatment effects (i.e., consistency) evaluated or discussed?	not applicable
9. In the presence of consistency between direct and indirect comparisons, were both direct and indirect evidence included in the network meta-analysis?	not applicable
10. With inconsistency or an imbalance in the distribution of treatment effect modifiers across the different types of comparisons in the network of trials, did the researchers attempt to minimize this bias with the analysis?	no
11. Was a valid rationale provided for the use of random-effects or fixed-effect models?	partially
12. If a random-effects model was used, were assumptions about heterogeneity explored or discussed?	not applicable
13. If there are indications of heterogeneity, were subgroup analyses or meta-regression analysis with prespecified covariates performed?	not applicable
Reporting Quality and Transparency	
14. Is a graphical or tabular representation of the evidence network provided with information on the number of RCTs per direct comparison?	Yes
15. Are the individual study results reported?	No
16. Are results of direct comparisons reported separately from results of the indirect comparisons or network meta-analysis?	not applicable
17. Are all pairwise contrasts between interventions as obtained with the network meta-analysis reported along with measures of uncertainty?	Yes
18. Is a ranking of interventions provided given the reported treatment effects and its uncertainty by outcome?	No
19. Is the effect of important patient characteristics on treatment effects reported?	not applicable
Interpretation of findings	
20. Are the conclusions fair and balanced?	Yes
Conflict of interests	
21. Were there any potential conflicts of interest?	Yes
22. If yes, were steps taken to address these?	unclear