

Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou na liečbu 1. línie pokročilého karcinómu ezofágu u dospelých

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

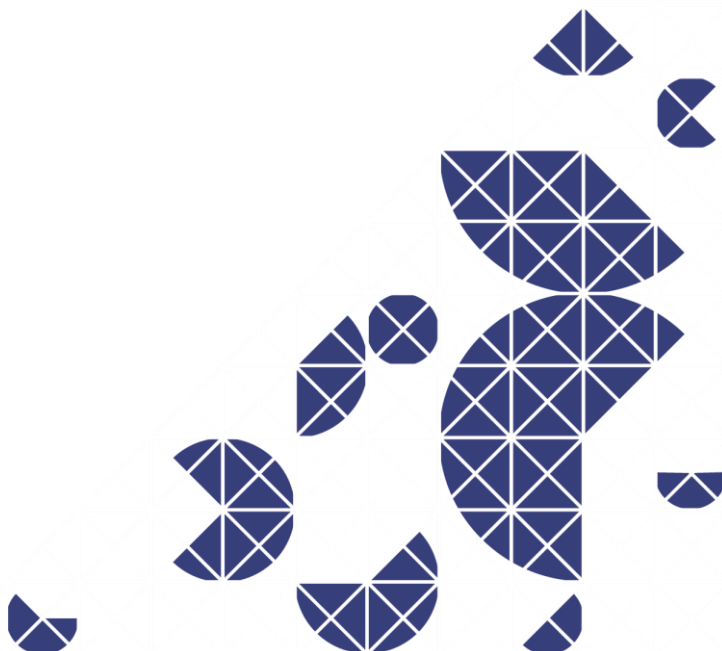
Číslo žiadosti:
35033

ATC skupina:
L01FF02

ŠÚKL kód:
0975C

Publikované dňa:
23.1.2025

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: L137

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)	19
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	22
3.4. Opis intervencie (B0001)	24
3.5. Registrácia technológie (A0020)	25
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	26
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)	28
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	28
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	29
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	30
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	31
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	31
4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	32
4.3. Výsledky účinnosti	35
4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	38
4.5. Výsledky bezpečnosti	39
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	41
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	44
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti	44
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	44
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	56
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	58
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	60
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet	60
6.2. Základný scenár predložený DR	60
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	64
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	68
7.1. Etická analýza	68
7.2. Organizačné aspekty	69
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	69
7.4. Právne aspekty	70
8. Zdroje	72
9. Apendix	74
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	74
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	74
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	74
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	74
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	74

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO - inklúzne kritériá.....	11
Tabuľka 2. Rizikové faktory spojené s rakovinou pažeráka	18
Tabuľka 3: TNM klasifikácia pre klinické štádia SCC pažeráka	20
Tabuľka 4: TNM klasifikácia pre klinické štádia AC pažeráka.....	20
Tabuľka 5: Zastúpenie liečebných režimov v 1L liečby lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického karcinómu ezofágu na Slovensku	30
Tabuľka 6: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	32
Tabuľka 7: Základné charakteristiky pacientov v štúdiu KEYNOTE-590 (pre subpopuláciu PD-L1 CPS ≥ 10)	35
Tabuľka 8: AE reportované v štúdiu KEYNOTE-590 (údaje z prvej priebežnej analýzy ku cut-off 2.7.2020).....	40
Tabuľka 9: AIC/BIC hodnoty pre OS pre podskupinu pacientov s PD-L1 CPS ≥ 10	46
Tabuľka 10: AIC/BIC hodnoty pre PFS pre podskupinu pacientov s PD-L1 CPS ≥ 10	48
Tabuľka 11: Prehľad kvality života podľa času do smrti v ekonomickom modeli (údaje zo štúdie Keynote-590, analýza k 07/2020)	51
Tabuľka 12: Jednorazové disutility súvisiace s AE (údaje zo štúdie KN590, analýza k júlu 2020)	51
Tabuľka 13: Prehľad kvality života podľa stavu ochorenia v ekonomickom modeli (údaje zo štúdie Keynote-590, analýza k 07/2020)	51
Tabuľka 14: Dávkovacia schéma liečiv a výpočet nákladov v prvej línii pri liečbe karcinómu ezofágu	54
Tabuľka 15: Zastúpenie následnej línie liečby karcinómu ezofágu	55
Tabuľka 16: Priemerná dĺžka liečby následnej línie v týždňoch zo štúdie Keynote-590, pacienti s PD-L1 CPS ≥ 10 .	55
Tabuľka 17: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR s 10 % DPH na lieky	57
Tabuľka 18: Výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení s 5 % DPH na lieky	58
Tabuľka 19: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	58
Tabuľka 20: Výpočet cieľovej populácie pre skvamocelulárny typ OEC podľa DR	61
Tabuľka 21: Výpočet cieľovej populácie adenokarcinóm OEC podľa DR.....	62
Tabuľka 22: Súhrnné počty pacientov v súčasnosti a v budúcnosti vhodných na liečbu OEC podľa DR.....	62
Tabuľka 23: Odhad počtu pacientov vhodných na liečbu PEM + ChT podľa DR.....	63
Tabuľka 24: Odhadovaný dopad na rozpočet rozpočítaný na roky podľa DR s 10 % DPH na lieky	64
Tabuľka 25: Odhadovaný dopad na rozpočet rozpočítaný na obdobia podľa DR s 10 % DPH na lieky	64
Tabuľka 26: Odhad počtu pacientov vhodných na liečbu PEM + ChT upravené podľa NIHO	65
Tabuľka 27: Odhad dopadu na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky, s 5 % DPH	66
Tabuľka 28: Odhad dopadu na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia, s 5 % DPH.....	67

Obrázky

Obrázok 1: Liečba 1. línie pokročilého alebo metastatického SCC podľa ESMO odporúčaní z 10/2022	22
Obrázok 2: Celkové prežívanie v populácii pacientov s PD-L1 CPS ≥ 10	36
Obrázok 3: Prežívanie bez progresie v populácii pacientov s PD-L1 CPS ≥ 10	37
Obrázok 4: Prehľad extrapolácií KM dát v ramene PEM + 5-Fu + CPT v ukazovateli OS, extrapolácia od 40. týždňa	46
Obrázok 5: Prehľad extrapolácií KM dát v ramene 5-FU + CPT v ukazovateli OS, extrapolácia od 40. týždňa	47
Obrázok 6: NIHO nastavenie extrapolácie od 0. týždňa pre obe ramená v ukazovateli OS	47
Obrázok 7: Prehľad extrapolácií KM dát v ramene PEM + 5-FU + CPT v ukazovateli PFS, extrapolácia od 37. týždňa	49
Obrázok 8: Prehľad extrapolácií KM dát v ramene 5-FU + CPT v ukazovateli PFS, extrapolácia od 37. týždňa.....	49
Obrázok 9: NIHO nastavenie extrapolácie od 10. týždňa pre obe ramená v ukazovateli PFS	50
Obrázok 10: Prehľad extrapolácií KM dát v ramene 5-FU + CPT v ukazovateli OS, extrapolácia od 40. týždňa	52
Obrázok 11: Prehľad extrapolácií KM dát v ramene 5-FU + CPT v ukazovateli OS, extrapolácia od 40. týždňa	52

Použité skratky

5-FU	5-fluóruracil
AC	z angl. adenocarcinoma, adenokarcinóm
AE	z angl. adverse event, nežiaduca udalosť
AIC	z angl. Akaike information criterion - Akaikeho informačné kritérium
BIC	z angl. Bayesian information criterion - Bayesianске informačné kritérium
BSA	z angl. Body Surface Area – plocha povrchu tela
CAP	kapecitabín
CI	z angl. Confidence Interval – konfidenčný interval/interval spoľahlivosti
CPS	z angl. combined positive score, kombinované pozitívne skóre
CPT	cisplatina
CRT	chemorádioterapia
CT	z angl. Computed tomography, výpočtová tomografia
DNA	z angl. Deoxyribonucleic Acid - deoxyribonukleová kyselina
DR	držiteľ registrácie
ECOG	z angl. Eastern Cooperative Oncology Group, Východná kooperatívna onkologická skupina
EMA	z angl. Európska lieková agentúra, European Medicines Agency
EORTC-QLQ-C30	Dotazník European Organization for Research and Treatment of Cancer, Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny
EQ-5D-5L	z angl. The EuroQol five-dimensions – Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovni odpovede
ESMO	z angl. European Society for Medical Oncology, Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu
EUS	endoskopická ultrasonografia
FDA	z angl. Food and Drug Administration, Úrad pre potraviny a liečivá
FDG-PET-CT	pozitronová emisná tomografia s rádiofarmakom fluorodeoxyglukóza
FER	Farmako-ekonomický rozbor
HR	z angl. Hazard Ratio - pomer rizík
HTA	z angl. Health Technology Assessment, hodnotenie zdravotníckych technológií
ChT	chemoterapia
i.v.	intravenózna forma
ICI	z angl. Immune checkpoint inhibitor, inhibítory imunitných kontrolných bodov
ICUR	z angl. Incremental Cost-Utility Ratio, pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IHC	z angl. imunohistochemistry, imunohistochemia
IO	indikačné obmedzenie
ITT	z angl. Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
KŠ	klinické štádium
LSM	z angl. least squares mean = priemer zistený metódou najmenších štvorcov
MEA	v angl. Managed Entry Agreement, MEA, dohoda o riadenom vstupe
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	z angl. The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva v Anglicku
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OEC	z angl. oesophageal cancer, karcinóm pažeráka
OGJ	z angl. oesophagogastric junction, gastroezofageálna junkcia
ONK	onkológ
OS	z angl. Overall survival, celkové prežívanie
OX	oxaliplatina
PBVL	počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu
PD-L1	z angl. programmed death-ligand 1, ligand programovanej smrti 1
PEM	pembrolizumab
PFS	z angl. Progression-free survival, prežívanie bez progresie ochorenia
PS	z angl. Performance Status – výkonnostný stav pacienta
PSVL	počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu
QALY	z angl. Quality-Adjusted Life Year, rok života v štandardizovanej kvalite

RCT	z angl. randomised controlled trials, randomizované klinické štúdie
RDI	z angl. relative dose intensity, relatívna intenzita dávky
RNA	z angl. Ribonucleic acid – ribonukleová kyselina
SAE	z angl. serious adverse events, závažná nežiaduca udalosť
SCC	z angl. squamous-cell carcinoma, skvamocelulárny karcinóm
SPC	z angl. Summary of Product Characteristic – súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TNM	z angl. Primary Tumour, Nodal, distant Metastasis – klasifikačný systém zhubných nádorov podľa veľkosti a charakteru primárneho nádoru (T), postihnutia regionálnych lymfatických uzlín (N) a prítomnosti metastáz (M)
ToT	z angl. time on treatment, čas zotrvania na liečbe
TPS	z angl. tumour propotion score, skóre podielu nádoru
UICC	z angl. The Union for International Cancer Control, Únia pre medzinárodnú kontrolu rakoviny
VAS	z angl. Visual Analogue Scale, skóre na vizuálno-analógovej stupnici
VZP	verejné zdravotné poistenie
WHO	z angl. World Health Organization, Svetová zdravotnícka organizácia
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZM	zmenová žiadosť

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Keytruda v kombinácii s chemoterapiou na liečbu 1. línie lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu ezofágu u dospelých, **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárnii vo výške 2 724 € a zľave ■■■ % oproti požadovanej 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 pri uvedenej úhrade spojený so **strednou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu.

Odporúčame zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

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

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Rakovina pažeráka je 7. najčastejšou príčinou úmrtí spomedzi rakovinových ochorení (okrem nemelanóvej rakoviny kože) u oboch pohlaví. Vysoká úmrtnosť je spôsobená najmä pomalou progresiou klinických príznakov a tým oneskorenou diagnostikou ochorenia. 5-ročná miera prežitia pre karcinóm pažeráka je 28 % pre pokročilé štádium s metastázami v regionálnych lymfatických uzlinách a 6 % pre metastatické ochorenie s metastázami vo vzdialených orgánoch. Na základe histologického typu existujú dve hlavné podskupiny rakoviny pažeráka, skvamocelulárny karcinóm (z angl. squamous-cell carcinoma, SCC) z výstelkového epitelu a adenokarcinóm (z angl. adenocarcinoma, AC) zo žľazového epitelu. Rakovina pažeráka sa spája s nadmernou expresiou PD-L1 (z angl. Programmed death-ligand 1, Ligand programovanej smrti 1; proteín, ktorý funguje ako „brzda“ na udržanie imunitných reakcií tela pod kontrolou).

Medzi fyzické príznaky patria ťažkosti s prehĺtaním, bolesť, reflux, sucho v ústach, ťažkosti s vnímaním chuti, kašeľ a rečové ťažkosti. Tieto príznaky môžu byť spojené s ťažkosťami s prijímaním potravy, čo môže viesť k vyhýbaniu sa sociálnym situáciám.

- Hodnotený liečebný režim:
 - **PEM** (pembrolizumab) + **5-FU** (5-fluóruracil) + **CPT** (cisplatina)
 - **PEM + 5-FU + OX** (oxaliplatina)
 - **PEM + CAP** (kapecitabín) + **OX**
- Komparátormi sú režimy:
 - **5-FU + CPT**
 - **5-FU + OX**
 - **CAP + OX**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Pridanie pembrolizumabu (PEM) k chemoterapii (ChT) obsahujúcej kombináciu 5-fluórouracilu a cisplatinu preukázalo v klinickej štúdií KEYNOTE-590 štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy v mortalite a morbidite oproti ChT samotnej v liečbe prvej línie lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického karcinómu ezofágu u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS ≥ 10.**
- **Prínos pridania PEM k režimom 5-FU + OX a CAP + OX považujeme za podobný ako v prípade pridania PEM k 5-FU + CPT.**
- **Celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival):** v populácii pacientov s PD-L1 CPS ≥ 10 bol medián OS v ramene PEM + ChT podľa najnovších nepublikovaných dát ■■■ mesiaca a v ramene ChT ■■■ mesiaca.

5-ročné prežívanie dosiahlo **12,8 %** pacientov liečených **intervenciou (PEM + ChT)** oproti **3,8 %** pacientov liečených **komparátorom** (placebo + ChT). **Pomer rizík (HR, z angl. hazard ratio)** je **0,64 (95% CI 0,52-0,80)**.

- **Prežívanie bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival):** v populácii pacientov s PD-L1 CPS \geq 10 bol medián PFS v ramene PEM + ChT podľa najnovších nepublikovaných dát ■■■ mesiaci a v ramene ChT ■■■ mesiaci. **Hodnota HR pre prežívanie bez progresie predstavuje 0,51 (95 % CI 0,40-0,64)**.
- **Kvalita života:** rozdiely v kvalite života nie sú po pridaní PEM k ChT klinicky významné, štatisticky významné zlepšenie bolo pozorované iba v prejavoch bolesti a dysfágie.
- **Bezpečnosť:** kombinácia PEM + ChT je spojená **s vyšším výskytom nežiaducich udalostí stupňa \geq 3 (86 %)** oproti liečbe samotnou chemoterapiou (83 %). Najčastejšie nežiaduce udalosti stupňa 3 a viac boli: znížený počet neutrofilov a anémia. Úmrtia v dôsledku udalostí súvisiacich s liečbou sa vyskytli viac v ramene intervencie (2 %) oproti pacientom v ramene komparátora (1 %).
- Výsledky štúdie považujeme na základe vysokého výskytu udalostí za dostatočne zrelé. Dôkaz prínosu v OS a PFS zo štúdie KEYNOTE-590 existuje iba pre pacientov vo výkonnostnom stave podľa ECOG 0 – 1. Z tohto dôvodu navrhujeme zvážiť doplnenie IO o podmienku výkonnostného stavu ECOG 0 – 1.
- **Neboli klinicky preukázané prínosy ChT obsahujúcej kombináciu 5-fluóruracilu a oxaliplatinu alebo ChT obsahujúcej kapecitabín a oxaliplatinu spolu s PEM.** Predpoklad rovnakého účinku a bezpečnosti, ako je kombinácia PEM + 5-FU + CPT, akceptujeme s výraznou neistotou. Predpoklad rovnakého účinku je založený na podobnom mechanizme účinku OX s CPT a 5-FU s CAP a chýbajúcemu dôkazu o rozdielnej účinnosti. Rovnakú účinnosť duálnych režimov ChT s 5-FU + CPT predpokladala aj komisia agentúry NICE.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Pembrolizumab pri požadovanej výške úhrady ■■■ € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol režim PEM + ChT voči ChT ICUR vo výške 59,9-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 67,9-tisíc €/QALY. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje PEM + ChT ICUR voči ChT vo výške 84,9-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 67,9-tisíc €/QALY. PEM + ChT dosahuje klinický prínos voči ChT ■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■-tisíc €.

Aby liek Keytruda bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 724 € a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ €.

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so strednou neistotou,** že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. To znamená, že odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu, ktorá zníži túto neistotu v súlade s §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. Za hlavné zdroje neistoty považujeme:
 - neporovnanie sa s inými režimami ChT a iné zastúpenie podtypov karcinómu pažeráka v štúdií Keynote-590 s prevahou SCC ako v slovenskej populácii.
- Nižšie uvádzame najpodstatnejšie úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2:
 - Zmena extrapolácie krivky OS v oboch ramenách od 0. týždňa (-15,0-tisíc €/QALY).
 - Zmena extrapolácie krivky PFS v oboch ramenách od 10. týždňa (-2,8-tisíc €/QALY).
 - Nastavenie utilít podľa stavu ochorenia (-3,0-tisíc €/QALY).
 - Nastavenie vyprchania prínosu od 364. týždňa do 468. týždňa (-1,1-tisíc €/QALY).
 - Zmena extrapolácie krivky OS pre komparátora na log-logistické rozdelenie (3,3-tisíc €/QALY).

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liek Keytruda pri nákladovo-efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■ mil. € a čistý dopad liečby PEM + ChT odhadujeme vo výške ■ mil. €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu vhodných pacientov na liečbu a vývoja penetrácie trhu liekom Keytruda v kombinácii.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO navrhuje zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku výkonnostného stavu pacientov, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Keytruda sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0 – 1, nakoľko v štúdii Keynote-590 neboli zaradení pacienti s ECOG skóre ≥ 2.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	28.08.2024
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	25.09.2024
Zverejnenie projektového protokolu	09.10.2024
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	15.11.2024 – 27.11.2024 (15.11.2024 bola zverejnená výzva č. 2, DR odpovedal na výzvu 27.11.2024)
Vydanie NIHO hodnotenia	23.1.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	108 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva pembrolizumab v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s pokročilým karcinómom pažeráka 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 pembrolizumab?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO - inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zhubný nádor pažeráka • MKCH-10¹: C15.- <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • V kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a fluórpyrimidínu indikovaná ako liečba prvej línie lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického karcinómu ezofágu u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS² ≥ 10. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • V kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a fluórpyrimidínu indikovaná ako liečba prvej línie lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického karcinómu ezofágu u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS ≥ 10, po dobu maximálne 24 mesiacov. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ). <p>MeSH³: Esophageal Neoplasms</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Pembrolizumab v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a fluórpyrimidínu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab + 5-fluóruracil + cisplatina • Pembrolizumab + 5-fluóruracil + oxaliplatina • Pembrolizumab + kapecitabín + oxaliplatina <p>Pembrolizumab (PEM) 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.</p> <p>Odporúčaná dávka je buď 200 mg každé 3 týždne, alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút. PEM sa má podávať do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity (maximálna dĺžka trvania liečby 24 mesiacov).</p>

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

² CPS z angl. combined positive score, kombinované pozitívne skóre - sa vypočítava z celkového počtu buniek s PD-L1

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

	<p>5-fluóuracil (5-FU) je analóg uracilu, komponentu RNA, ktorý pravdepodobne pôsobí ako antimetabolit a zasahuje do syntézy DNA. Odporúčaná dávka sa pohybuje medzi 200 – 1000 mg/m² povrchu tela formou kontinuálnej intravenózneho infúzie po dobu niekoľkých dní a opakuje sa cyklicky na základe liečebného režimu.</p> <p>Kapecitabín (CAP) necytotoxický karbamát fluórpyrimidínu, ktorý účinkuje ako perorálne podávaný prekurzor cytotoxickéj funkčnej skupiny 5-fluóuracilu (5-FU). Dochádza tak k poruche syntézy kyseliny deoxyribonukleovej (DNA). Inkorporácia 5-FU taktiež vedie k inhibícii syntézy kyseliny ribonukleovej (RNA) a syntézy proteínov. Tým sa má obmedziť rast a delenie buniek. Odporúčané dávkovanie v režime s oxaliplatinou je 2 000 mg/m² počas 14 dní a potom 7 dní pauza.</p> <p>Cisplatina (CPT) je podporná chemoterapia na báze platiny. Inhibuje syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb. To má viesť k inhibícii replikácie a bunkovej smrti. Odporúčaná dávka je cisplatiny je 50 – 120 mg/m² i.v. každé 3 – 4 týždne.</p> <p>Oxaliplatina (OX) - je antineoplastická látka, ktorá patrí do skupiny zlúčenín na báze platiny, V kombinácii s 5-fluóuracilom sa pozorovalo synergické cytotoxické pôsobenie in vitro aj in vivo. Deriváty s obsahom vody vznikajúce biotransformáciou oxaliplatiny interagujú s DNA, a tým má dochádzať k ukončeniu syntézy DNA. Má tak cytotoxický a protinádorový účinok. Odporúčané dávkovanie v režime s 5-FU je 85 mg/m² každé 2 týždne, v režime s KAPE 130 mg/m² raz za 3 týždne.</p> <p>MeSH: pembrolizumab, 5-fluorouracil, cisplatin, capecitabine, oxaliplatin</p>
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • 5-fluorouracil + cisplatina • 5-fluorouracil + oxaliplatina • Kapecitabín + oxaliplatina <p>MeSH: 5-fluorouracil, oxaliplatin, cisplatin, capecitabine</p>
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p>

⁴EQ-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.

	<p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

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

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁵ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

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 17.9.2024 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE číslo TA737.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 23.9.2024 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 boli použité tri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach. Dáta boli spracované autorom (AJ) a kontrolované vedúcimi (FT, LŠ, MP).

2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie

Projektový protokol k hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 9.10.2024.

V rámci zapojenia odborníkov boli 9.10.2024 oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkologickej. Do hodnotenia sme nedostali vstup od odborníkov.

Pacientske organizácie boli vyhledané ručne a prvotne kontaktované 18.9.2024. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 1 organizáciu (Liga proti rakovine). Do hodnotenia sa organizácia nezapojila.

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 príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch, a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným 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 € je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc €/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 odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	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 [1,2]

Karcinóm pažeráka (z angl. oesophageal cancer, OEC, diagnóza C15.- podľa MKCH-10) je zhubný nádor, ktorý začína v sliznici pažeráka a rastie smerom von k svalovej vrstve. Pažerák je trubicový orgán, ktorý spája hrdlo so žalúdkom. Spojenie spodnej časti pažeráka s vrchnou časťou žalúdka je **gastroezofageálna junkcia** (z angl. oesophagogastric junction, **OGJ**).

Na základe histologického typu existujú dve hlavné podskupiny karcinómov pažeráka:

- **skvamocelulárny karcinóm** (z angl. squamous-cell carcinoma, **SCC**) z výstelkového epitelu,
- a **adenokarcinóm** (z angl. adenocarcinoma, **AC**) zo žľazového epitelu.

SCC sa tvorí v skvamózných bunkách, čo sú tenké ploché bunky vystielajúce pažerák. Nachádza sa najčastejšie v hornej a strednej časti pažeráka. SCC predstavuje 90 % prípadov rakoviny pažeráka na celom svete.

AC začína v žľazových (sekrečných) bunkách (sú to bunky umiestnené vo výstelke pažeráka, ktoré produkujú a uvoľňujú tekutiny, ako je hlien) a zvyčajne sa tvorí v dolnej časti pažeráka, blízko žalúdka. Incidencia AC stúpa. predpokladá sa, že vo vysokopríjmových krajinách bude incidencia AC vyššia ako incidencia SCC.

V roku 2022 bola rakovina pažeráka siedmou najčastejšou príčinou úmrtí spomedzi rakovinových ochorení (okrem nemelanómovej rakoviny kože). V incidencii bola rakovina pažeráka na 11. mieste na svete. V Európe bola OEC v incidencii na 19. mieste a v úmrtnosti na 13. mieste [3].

Rizikové faktory ochorenia [1]

Rizikové faktory ochorenia OEC možno rozdeliť na všeobecné a špecifické pre konkrétne podtypy. Rizikové faktory sú uvedené v nasledujúcej tabuľke (Tabuľka 2):

Tabuľka 2. Rizikové faktory spojené s rakovinou pažeráka

Rizikový faktor	Vplyv na riziko
Všeobecné	
Vek	Pravdepodobnosť vzniku karcinómu pažeráka sa zvyšuje s vekom. Menej ako 15% prípadov je diagnostikovaných u ľudí mladších ako 55 rokov
Pohlavie	Muži majú väčšiu pravdepodobnosť vzniku karcinómu pažeráka ako ženy, s incidenciou 7,2 nových prípadov na 100 000 u mužov a 1,7 nových prípadov na 100 000 u žien
Rasa	Výskyt karcinómu pažeráka je vo všeobecnosti vyšší u čiernych mužov v porovnaní s bielymi mužmi
Užívanie tabaku	Používanie tabakových výrobkov je hlavným rizikovým faktorom karcinómu pažeráka
Achalázia	Ľudia s achaláziou (narušená motilita pažeráka) majú oveľa vyššie riziko karcinómu pažeráka ako ľudia bez tohto stavu
Expozícia chemickým výparom	Vystavenie chemickým výparom na určitých pracoviskách môže viesť k zvýšenému riziku karcinómu pažeráka
Rádioterapia v oblasti hrudníka	Rádioterapia v oblasti hrudníka v anamnéze môže viesť k zvýšenému riziku karcinómu pažeráka
Diéta	Niektoré látky v strave môžu zvýšiť riziko karcinómu pažeráka; Napríklad existujú indície, že strava s vysokým obsahom spracovaného mäsa môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku karcinómu pažeráka
Adenokarcinóm-špecifický	
Zemepisné	Západná Európa, Severná Amerika (Spojené štáty), Austrália
Genetika	Riziko adenokarcinómu pažeráka je ovplyvnené mnohými genetickými zmenami v génoch, ktoré majú malý vplyv ale ich spoločný polygénny účinok prispieva k zvýšenému riziku
GERD	Ľudia s gastroezofágovou refluxovou chorobou majú mierne vyššie riziko vzniku adenokarcinómu pažeráka
Barrettov pažerák	Ľudia s Barrettovým pažerákom (prekanceróza, zmena tkaniva pažeráka na iné tkanivo) sú vystavení oveľa vyššiemu riziku vzniku adenokarcinómu pažeráka ako ľudia bez tohto stavu
Obezita	Ľudia s nadváhou alebo obezitou majú vyššiu pravdepodobnosť na vznik adenokarcinómu
Lieky, ktoré uvoľňujú dolný zvierač pažeráka	Lieky, ktoré uvoľňujú dolný zvierač pažeráka, môžu zvýšiť riziko adenokarcinómu
Rodinná anamnéza (zriedkavé)	Rodinná anamnéza je spojená s rozvojom adenokarcinómu
špecifické pre SCC	
Zemepisné	Juhovýchodná Afrika, Ázia, Irán, Južná Amerika
Konzumácia horúcich tekutín	Časté pitie veľmi horúcich tekutín (teploty 149 ° F alebo 65 ° C) môže zvýšiť riziko SCC
Konzumácia alkoholu	Alkohol zvyšuje riziko rakoviny pažeráka (alkohol ovplyvňuje riziko SCC viac ako riziko adenokarcinómu)
Genetika	U ľudí s tylózou, geneticky podmieneným ochorením, vznikajú malé výrastky (papilómy) v pažeráku a majú veľmi vysoké riziko vzniku SCC pažeráka
Plummer-Vinsonov syndróm (Poruchy prehĺtania, anémia z nedostatku železa a atrofie pažeráka)	Asi u 1 z 10 ľudí s týmto syndrómom sa nakoniec vyvinie SCC
Obmedzenia pažeráka v dôsledku poranenia	Ľudia so striktúrami (zúženie) majú zvýšené riziko SCC
História niektorých ďalších	Ľudia, ktorí mali iné špecifické druhy rakoviny, ako je rakovina pľúc, rakovina úst a

druhov rakoviny	rakovina hrdla, majú vysoké riziko vzniku SCC
Nízke sociálno-ekonomické postavenie	Ľudia s nízkym sociálno-ekonomickým postavením majú zvýšené riziko vzniku SCC pažeráka
Zlá ústna hygiena	Ľudia so zlým zdravím ústnej dutiny majú zvýšené riziko vzniku SCC pažeráka
Výživové nedostatky	Ľudia s výživovými nedostatkami majú zvýšené riziko vzniku SCC pažeráka
Neepidermolytická palmoplantárna keratoderma	Ľudia s neepidermolytickou palmoplantárnou keratodermou majú zvýšené riziko vzniku SCC pažeráka

Zdroj: [1]

Závažnosť a symptómy

Väčšina symptómov rakoviny pažeráka je nešpecifická, až kým ochorenie nedosiahne pokročilé štádium, v ktorom má ochorenie horšiu prognózu. Patria medzi ne [1]:

- ťažkosti s prehĺtaním (dysfágia; prítomná u 74 % pacientov pri diagnóze),
- bolesť na hrudi,
- strata hmotnosti (prítomná u 57 % pacientov pri diagnóze a je nezávislým indikátorom zlej prognózy, ak dôjde k strate > 10 % telesnej hmotnosti),
- bolestivé prehĺtanie (odynofágia; prítomná u 17 % pacientov pri diagnóze),
- chrapt,
- chronický kašeľ,
- vracanie,
- singultus (štikútk),
- bolesť kostí (ak sa rakovina rozšírila do kostí),
- krvácanie do pažeráka, ktoré môže spôsobiť sčernenie stolice (meléna) a viesť k anémii, ktorej dôsledkom je celková únava.

5-ročná miera prežitia pre oba podtypy OEC je 49 % pre lokalizovaný tumor (bez metastáz), 28 % pre pokročilé štádium s metastázami v regionálnych lymfatických uzlinách a 6 % pre metastatické ochorenie s metastázami vo vzdialených orgánoch [4].

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Poznanie štádia rakoviny je základom pre rozhodnutie o výbere správnej liečby. Čím nižšie je štádium rakoviny, tým lepšia je prognóza [5]. Na stanovenie rozsahu (štádia) ochorenia sa používa TNM klasifikácia. TNM klasifikácia je systém popísania anatomického rozsahu ochorenia, ktorý je zložený z 3 zložiek: T – rozsah primárneho nádoru, N – prítomnosť či neprítomnosť a rozsah metastáz v regionálnych lymfatických uzlinách, M – prítomnosť či neprítomnosť vzdialených metastáz.

TNM klasifikácia podľa UICC (z angl. The Union for International Cancer Control, Únia pre medzinárodnú kontrolu rakoviny) pre klinické štádia SCC je v nasledujúcej tabuľke (Tabuľka 3) a TNM klasifikácia pre klinické štádia AC je v tabuľke nižšie (Tabuľka 4). Klinický staging (cTNM) na základe zobrazovacích metód určuje operabilitu, resp. inoperabilitu tumoru [6].

Tabuľka 3: TNM klasifikácia pre klinické štádia SCC pažeráka

Štádium	TNM	Definícia
Štádium 0	TisN0M0	karcinóm in situ / high grade dysplázia, regionálne lymfatické uzliny (rLU) bez metastáz
Štádium I	T1N0M0 T1N1M0	nádor postihuje lamina propria mucosae, muscularis mucosae alebo submukózu (T1), rLU bez metastáz (N0) alebo metastáza v 1-2 rLU
Štádium II	T2N0M0 T2N1M0 T3N0M0	nádor postihuje muscularis propria (T2), pričom rLU sú bez metastáz (N0) alebo metastáza v 1-2rLU (N1), alebo nádor postihuje adventíciu (T3) s rLU bez metastáz (N0)
Štádium III	T1N2M0 T2N2M0 T3N1M0 T3N2M0	nádor postihuje lamina propria mucosae, muscularis mucosae alebo submukózu (T1) alebo nádor postihuje muscularis propria (T2) a metastázy sú v 3 - 6 rLU (N2); alebo nádor postihuje adventíciu (T3) s metastázami v 1 - 2 (N1) alebo 3 - 6 (N2) rLU
Štádium IVa	T4aNnM0	nádor postihuje pleuru, perikard alebo bránicu (T4a) bez metastáz v rLU (N0)
Štádium IVa	TnN3M0	metastázy sú v 7 a viacerých rLU
Štádium IVb	TnNnM1	nádor sa šíri do vzdialených orgánov

Zdroj: [7]

Tabuľka 4: TNM klasifikácia pre klinické štádia AC pažeráka

Štádium	TNM	Definícia
Štádium 0	TisN0M0	karcinóm in situ / high grade dysplázia, regionálne lymfatické uzliny (rLU) bez metastáz
Štádium I	T1N0M0	nádor postihuje lamina propria mucosae, muscularis mucosae alebo submukózu (T1), rLU bez metastáz (N0)
Štádium IIa	T1N1M0	nádor postihuje lamina propria mucosae, muscularis mucosae alebo submukózu (T1) s 1-2 metastázami v rLU
Štádium IIb	T2N0M0	nádor postihuje muscularis propria (T2) pričom rLU sú bez metastáz (N0)
Štádium III	T1N2M0 T2N1M0 T2N2M0 T3N0M0 T3N1M0 T4aN0M0 T4aN1M0	nádor postihuje lamina propria mucosae, muscularis mucosae alebo submukózu (T1) s metastázami v 3 - 6 rLU (N2), alebo nádor postihuje muscularis propria (T2) a metastázy sú v 1 - 2 (N1) alebo 3 - 6 rLU (N2); alebo nádor postihuje adventíciu (T3) bez metastáz v rLU alebo s metastázami v 1 - 2 rLU (N1); alebo nádor postihuje pleuru, perikard alebo bránicu bez metastáz v rLU(N0) alebo s metastázami v 1 - 2 rLU
Štádium IVa	T4bN0M0 T4bN1M0 TnN2M0 TnN3M0	nádor postihuje iné okolité štruktúry ako aortu, telo stavca alebo tracheu (T4b) bez metastáz v rLU (N0) alebo s metastázami v 1 - 2 rLU; alebo bez ohľadu na veľkosť nádoru a metastázy sú v 3 - 6 (N2) alebo v 7 a viac rLU (N3)
Štádium IVb	TnNnM1	nádor sa šíri do vzdialených orgánov

Zdroj: [7]

Podskupina pacientov s PD-L1 CPS ≥ 10 [1]

V rámci diagnostiky OEC sa stanovuje aj expresia PD-L1 (z angl. programmed death-ligand 1, ligand programovanej smrti 1). PD-L1 je proteín, ktorý funguje ako „brzda“ na udržanie imunitných reakcií tela pod kontrolou. PD-L1 sa môže nachádzať na niektorých normálnych bunkách a vo vyšších než normálnych množstvách na niektorých typoch nádorových buniek. Keď sa PD-L1 viaže na iný proteín nazývaný PD-1 (z angl. programmed cell death 1, proteín 1 programovanej smrti, proteín nachádzajúci sa na T-bunkách), zabraňuje T bunkám zabíjať bunky obsahujúce PD-L1 vrátane nádorových buniek.

Kombinované pozitívne skóre (z angl. combined positive score, CPS) sa vypočítava z celkového počtu buniek s PD-L1 pozitívnym farbením plazmatickej membrány (vrátane nádorových buniek, lymfocytov a makrofágov) delené počtom vitálnych nádorových buniek, vynásobené 100.

Výkonnostný stav ECOG [8]

Je stupnica Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (z angl. **Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG**), ktorá hodnotí celkový stav pacienta, stav jeho telesnej výkonnosti. Určuje schopnosť pacienta tolerovať liečbu pri závažných ochoreniach. Je to pomocné kritérium pri rozhodovaní o najvhodnejšej liečbe. Výkonnostný stav ECOG udáva bodové hodnotenie na škále 0 až 5:

ECOG 0 – asymptomatický, plne aktívny, schopný vykonávať všetky predchorobné aktivity bez obmedzenia.

ECOG 1 – symptomatický, ale plne chodiaci; obmedzený vo fyzicky namáhavej činnosti, ale chodiaci a schopný vykonávať ľahkú prácu (práca v domácnosti, kancelárska práca).

ECOG 2 – symptomatický, <50% v posteli počas dňa; schopný všetkej starostlivosti o seba, ale žiadne pracovné aktivity, mimo postele > 50 % dňa.

ECOG 3 - symptomatický, >50 % na lôžku, ale nie je pripútaný na lôžko; schopný obmedzenej sebaobsluhy, pripútaný na lôžko alebo stoličku > 50 % dňa.

ECOG 4 - pripútaný na lôžko; úplne invalidný, bez sebaobsluhy, pripútaný na posteľ alebo stoličku.

ECOG 5 – mŕtvy.

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Európska spoločnosť pre medicínsku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) vydala 29.7.2022 odporúčania pre diagnostiku a stanovenie rozsahu ochorenia (staging) ezofageálneho karcinómu [2].

Odporúčania ESMO týkajúce sa diagnostiky, patológie a molekulárnej biológie:

- Pacienti s novovzniknutou dysfágiou, gastrointestinálnym krvácaním, rekurentnou aspiráciou alebo vracaním a úbytkom hmotnosti a/alebo stratou chuti do jedla by mali podstúpiť endoskopiю hornej časti zažívacieho traktu [III, A]. Diagnóza by sa mala stanoviť histopatologickým hodnotením viacerých (≥6) endoskopických biopsií, aby sa zaručila adekvátna reprezentatívnosť nádoru a dostatok tkaniva na molekulárnu analýzu [I, B].
Pre ezofageálny SCC je PD-L1 expresia stanovená pomocou IHC, podľa skóre podielu nádoru (z angl. tumour proportion score, TPS) alebo podľa kombinovaného pozitívneho skóre (CPS). Stav PD-L1 expresie je validovaným prediktívnym biomarkerom pre ICI terapiu [I-II, A].

Odporúčania ESMO týkajúce sa stagingu a posúdenia rizika:

- Počiatkový staging a posúdenie rizika by malo zahŕňať fyzikálne vyšetrenie, endoskopiю a kontrastné CT (z ang. Computed tomography, výpočtová tomografia) alebo FDG-PET-CT (pozitronová emisná tomografia s rádiofarmakom fluorodeoxyglukóza) vyšetrenie hrudníka, brucha ± panvy. Endoskopickú ultrasonografiю (EUS) možno použiť na T a N staging [III, A].
- FDG-PET sa má vykonať u kandidátov na ezofagektómiю [III, B].
- Mal by byť posúdený nutričný stav a anamnéza úbytku hmotnosti [III, A] s poskytnutím nutričnej podpory [II, A] podľa smerníc Európskej spoločnosti pre klinickú výživu a metabolizmus.

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Momentálne na Slovensku neexistuje štandardný terapeutický postup schválený MZ SR na liečbu OEC.

Súčasťou diagnostiky OEC je komunikácia s pacientom a podrobná anamnéza (terajšie ochorenie, rodinná anamnéza).

Zo zobrazovacích vyšetrení sa využívajú:

- **Ezofagogastroskopia:** Zlatý štandard diagnostiky. Umožňuje priamy pohľad do pažeráka, odber vzorky tkaniva (biopsia) a určenie veľkosti nádoru.
- **CT vyšetrenie:** Poskytuje detailný obraz hrudníka a brušnej dutiny a je nevyhnutný na určenie stagingu (rozsahu) nádorového ochorenia.
- **PET/CT:** Používa sa na vyhľadanie regionálnych a vzdialených metastáz.
- **Endoskopická ultrasonografia:** Služi na presné určenie hĺbky invázie nádoru do steny pažeráka a zhodnotenie šírenia so okolitých lymfatických uzlín.

Staging

Pre určenie správnej prognózy a postupu liečby sa určuje rozsah nádorového ochorenia (staging). Vykonáva sa na základe výsledkov vyššie uvedených vyšetrení.

Histológia

Histologické vyšetrenie určuje typ nádoru a jeho stupeň zhubnosti (gradingu).

Onkomarkery

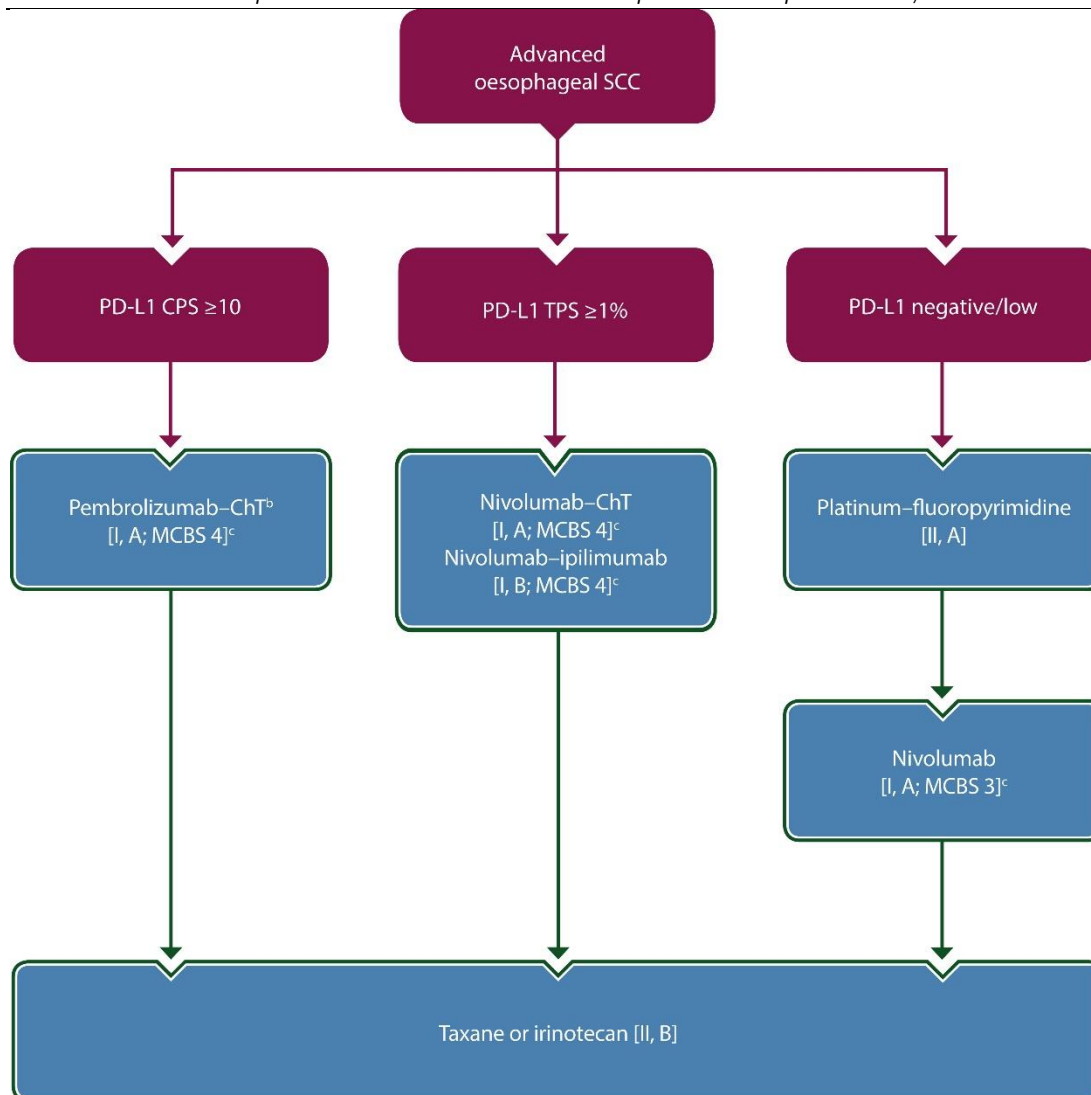
Pre skvamocelulárny karcinóm je charakteristická elevácia onkomarkerov CEA (karcinoembryonálny antigén), SCC-Ag (antigén skvamocelulárneho karcinómu), CYFRA21-1 (fragment cytokeratínu 19, ukazovateľ bunkovej nekrózy), pre adenokarcinóm elevácia CEA, CA72-4 (tumor asociovaný glykoproteín), CA19-9 (onkofetálny antigén) [6].

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Európske odporúčania ESMO z 07/2022 pre pokročilý alebo metastatický skvamocelulárny karcinóm pažeráka (znázornené na obrázku nižšie, Obrázok 1) [2]:

Obrázok 1: Liečba 1. línie pokročilého alebo metastatického SCC podľa ESMO odporúčaní z 10/2022



Zdroj: [2]

Liečba prvej línie SCC

- Prvolíniová chemoterapia (ChT) s **platinou** a **fluórpyrimidínom** sa odporúča ako štandardná liečba pokročilého neliečeného SCC pažeráka [II, A]. Alternatívou pre pacientov, u ktorých nie je možná liečba plnou dávkou chemoterapie je režim **oxaliplatina s kapecitabínom** v redukovanej dávke. [I, A].
- **Pembrolizumab** v kombinácii s chemoterapiou je odporúčaný pre pokročilé a neliečené SCC. Najväčší prínos sa pozoruje u pacientov s PD-L1 CPS \geq 10 [I, A]. Schválenie Európskej liekovej agentúry (z angl. European Medicines Agency, EMA) je pre nádory s PD-L1 CPS \geq 10, schválenie Úradom pre potraviny a liečivá (z angl. Food and Drug Administration, FDA) je bez ohľadu na expresiu PD-L1.
- **Nivolumab-ChT** sa odporúča u pacientov s nádormi exprimujúcimi PD-L1 s TPS \geq 1 % [I, A]. **Nivolumab-
ipilimumab** možno podať, ale je potrebné zvážiť nižšiu rádiologickú odpoveď a zvýšené riziko skorej progresie a smrti u pacientov liečených bez ChT [I, B].

Druhá a ďalšia línia liečby SCC

- **Nivolumab** sa odporúča pre ezofageálny SCC predtým liečený ChT platinou v kombinácii s fluórpyrimidínom [I, A].
- Kde je táto liečba schválená, môže byť **pembrolizumab** možnosťou pre pacientov s predtým liečeným SCC, ktorí nedostali prvolíniovú liečbu imunoterapiou (ICI) a majú PD-L1 CPS \geq 10 [I, A] (schválené FDA, neschválené EMA).
- **ChT s taxánom** alebo **irinotekanom** sa môže zvážiť u pacientov s kondíciou, ktorí boli predtým liečení chemoterapiou **platinou s fluórpyrimidínom** a/alebo **nivolumabom** alebo **pembrolizumabom** [II, B].

Podporná starostlivosť a výživa

Starostlivosť o pacientov s pokročilým karcinómom pažeráka by mala zahŕňať odporúčanie včasnej paliatívnej starostlivosti a nutričnú podporu [I, A].

Sledovanie, dlhodobé dôsledky a prežitie

- Väčšina (~90 %) relapsov sa vyskytuje počas prvých 2 rokov po ukončení lokálnej liečby. Následné návštevy by sa mali sústrediť na symptómy, výživu a psychosociálnu podporu [V, A].
- V prípade kompletnej odpovede na definitívnu CRT (chemorádioterapia) možno odporučiť 3-mesačné sledovanie na základe endoskopie, biopsií a CT vyšetrenia na zistenie skorej recidívy [IV, B].

Manažment liečby pokročilého alebo metastatického AC pažeráka a OGJ sa riadi podľa ESMO odporúčaní pre rakovinu žalúdka z 10/2022 [9]:

Liečba prvej línie – výber z odporúčaní pre AC pažeráka a OGJ

- **Nivolumab-ChT** sa odporúča pri pokročilom, neliečenom karcinóme žalúdka, OGJ a pažeráka s PD-L1 CPS \geq 5 [I, A].
- **Pembrolizumab** je schválený pre pacientov s AC pažeráka a OGJ s expresiou PD-L1 CPS \geq 10 [I, A] na základe výsledkov štúdie fázy III KEYNOTE-590; avšak KEYNOTE-590 zahŕňal relatívne málo pacientov s AC.

3.3.2 Klinická prax na Slovensku

Momentálne na Slovensku neexistuje štandardný terapeutický postup schválený MZ SR na liečbu karcinómu pažeráka. Súčasná terapeutická prax na Slovensku v liečbe neresekovateľného alebo metastatického karcinómu pažeráka (T4 alebo M1) pozostáva z rádioterapie (ožarovanie) a chemoterapie. Liečba závisí aj od typu nádoru:

- **SCC pažeráka** sa využívajú najčastejšie 5-FU a CPT, ďalej adriamycín, metotrexát, mitomycín, epirubicín, etopozid.
- **AC pažeráka** sa využívajú 5-FU, CPT, epirubicín, kombinujú sa s docetaxelom alebo kapecitabínom.

Ďalšie možnosti liečby:

Brachyterapia – priama lokálna aplikácia vysokej dávky žiarenia bez celkovej toxicity.

Paliatívna liečba – chirurgické zákroky na zabezpečenie výživy pacienta, alebo lieky na zmiernenie bolesti a príznakov [6].

3.4. Opis intervencie (B0001)

Pembrolizumab v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a fluórpyrimidínu

Ide o kombinovaný terapeutický režim:

- pembrolizumab + 5-fluóruracil + cisplatina,
- pembrolizumab + 5-fluóruracil + oxaliplatina,
- pembrolizumab + kapecitabín + oxaliplatina.

Pembrolizumab (PEM) [10] je humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na receptor programovanej bunkovej smrti 1 (PD-1) a blokuje jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2. Receptor PD-1 je negatívnym regulátorom aktivity T-buniek a podieľa sa na kontrole T-bunkových imunitných odpovedí. PEM má zosilňovať T-bunkové odpovede, vrátane protinádorových odpovedí, blokádou väzby PD-1 s PD-L1 a PD-L2, ktoré sú exprimované antigén prezentujúcimi bunkami a môžu byť exprimované nádorovými bunkami alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru. Výber pacientov na liečbu PEM na základe expresie PD-L1 v nádore sa má potvrdiť validovaným testom.

Odporúčaná dávka PEM u dospelých je buď 200 mg každé 3 týždne, alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút. Užívanie PEM je do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity (a až do maximálnej dĺžky trvania liečby).

Môže dôjsť prechodnému zväčšeniu veľkosti nádoru. Odporúča sa pokračovať v liečbe až dovtedy, kým sa progresia nepotvrdí. Neodporúčajú sa žiadne zníženia dávky PEM. Na zvládnutie nežiaducich reakcií sa má podanie PEM oddialiť alebo sa má liečba PEM ukončiť.

Držiteľ registrácie (DR) predpokladá na základe aktuálnej klinickej praxe podávanie v kombinovanej terapii v dávke 200 mg v trojtýždňových cykloch bez ohľadu na hmotnosť, v súlade s SPC, maximálne po dobu 24 mesiacov [1].

5-fluorouracil (5-FU) [11] je analógom uracilu, komponentu ribonukleovej kyseliny. Liek pravdepodobne pôsobí ako antimetabolit. Po vnútrobunkovej premene na aktívny deoxynukleotid má zasahovať do syntézy DNA tým, že blokuje premenu kyseliny deoxyuridylovej na kyselinu tymidylovú sprostredkovanú bunkovým enzýmom tymidylátsyntázou. Fluóruracil môže byť tiež inkorporovaný do RNA, čím interferuje so syntézou RNA.

5-fluóruracil sa bežne kombinuje s cisplatinou; alebo cisplatinou a epirubicínom; alebo epirubicínom a oxaliplatinou. Dávkovanie pre indikáciu OEC sa pohybuje medzi 200 – 1000 mg/m² povrchu tela formou kontinuálnej intravenózneho infúzie po dobu niekoľkých dní a opakuje sa cyklicky na základe liečebného režimu.

Pri cytotoxickej terapii sa 5-FU kombinuje s levofolínátom disodným (kys. Levofolínová, leukovorín) [12] na zvýšenie cytotoxického účinku [1].

DR predpokladá pre 5-FU v kombinácii s cisplatinou dávku 800 mg/m², podávanú kontinuálnou intravenóznou infúziou prvý až piaty deň trojtýždňového cyklu (4 000 mg/m² za trojtýždňový cyklus) [1].

Leukovorín, kyselina levofolínová, levofolínát disodný [12]

Kyselina folínová je formylový derivát kyseliny tetrahydrofolovej, t. j. aktívna forma kyseliny listovej. Kyselina levofolínová je biologicky aktívny l-izomér racemickej kyseliny folínovej. Podieľa sa na rôznych metabolických procesoch vrátane syntézy purínu, syntézy nukleotidu pyrimidínu a metabolizmu aminokyseliny. V kombinácii s 5-FU sa používa na zvýšenie jeho protirakovinového účinku. Používajú sa rôzne režimy a rôzne dávky.

DR počíta s dávkovaním 200 mg/m² každé 2 týždne [1].

Cisplatina (CPT) [1] je komplexná zlúčenina platiny obsahujúca dva chloridoligandy a dva amminoligandy. Vzhľadom na podobný mechanizmus účinku bifunkčných alkylačných látok sa zaraďuje medzi alkylačné cytostatiká. Mechanizmus účinku je založený na naviazaní centrálného atómu na dusíkaté bázy DNA, za vzniku tzv. crosslinkov (krížových prepojení). Po naviazaní derivátu sa má výrazne porušiť dvojzávitnicová štruktúra DNA a má dôjsť k inhibícii transkripcie a replikácie. To má viesť k zániku buniek, najmä rakovinových, u ktorých sa pozoruje výrazná replikácia.

Odporúčaná dávka CPT je najčastejšie jednotlivá dávka 50 – 120 mg/m² každé 3 – 4 týždne alebo 15 – 20 mg/m² päť po sebe idúcich dní, každé 3 – 4 týždne, ktoré sa podávajú formou intravenózneho infúzie s trvaním 6 – 8 hodín. Dávkovanie pri kombinovanej terapii sa musí prispôbiť príslušnému terapeutickému režimu.

DR predpokladá dávkovanie CPT v kombinácii s 5-FU 80 mg/m², podávaná intravenóznou infúziou v prvý deň trojtýždňového cyklu.

CPT nie je na Slovensku registrovaná. Použitie a úhrada z verejného zdravotného poistenia (VZP) je možná na základe povolenia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) [13] a súhlasov zdravotných poisťovní s úhradou nad rámec platnej kategorizácie na základe povolenia MZ SR [14].

Kapecitabín (CAP) [15] je necytotoxický karbamát fluórpyrimidínu, ktorý účinkuje ako perorálne podávaný prekursor cytotoxickej funkčnej skupiny 5-fluóruracilu (5-FU). Dochádza tak k poruche syntézy kyseliny deoxyribonukleovej (DNA). Inkorporácia 5-FU taktiež vedie k inhibícii syntézy kyseliny ribonukleovej (RNA) a syntézy proteínov. Tým sa má obmedziť rast a delenie buniek.

Indikácia CAP podľa SPC nie je určená na liečbu OEC.

DR počíta s dávkovaním v režime s oxaliplatinou 2 000 mg/m² počas 14 dní a potom 7 dní pauza [1].

Oxaliplatina (OX) [16] je antineoplastická látka, ktorá patrí do skupiny zlúčenín na báze platiny, u ktorých je atóm platiny viazaný v komplexe s 1,2-diaminocyklohexánom („DACH“) a oxalátovou skupinou. V kombinácii s 5-fluóruracilom sa pozorovalo synergické cytotoxické pôsobenie in vitro aj in vivo. Deriváty s obsahom vody vznikajúce biotransformáciou oxaliplatiny interagujú s DNA, a tým má dochádzať k ukončeniu syntézy DNA. OPT má tak cytotoxický a protinádorový účinok.

V zmysle SPC nie je OX indikovaná na liečbu OEC.

DR počíta s dávkovaním v režime s 5-FU 85 mg/m² každé 2 týždne. V režime s kapecitabínom počíta DR s dávkovaním 130 mg/m² raz za 3 týždne vo forme intravenózne kontinúálnej infúzie [1].

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Keytruda bol registrovaný na európskej úrovni 17.07.2015. Jeho použitie v kombinácii s chemoterapiou v 1. línii pokročilého karcinómu pažeráka odporučil Výbor EMA (European Medicines Agency) pre lieky na humánne použitie (CHMP z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use) v 21.05.2021 [17].

Liek Keytruda nemá EMA v predmetnej indikácii udelený status lieku určeného na ojedinelé ochorenia [18].

Plné znenie schválených indikácií je dostupné zo súhrnu charakteristických vlastností liek (SPC) [10], nižšie uvádzame skrátený sumár, ak nie je uvedené inak, liečba je indikovaná pre dospelých pacientov:

- Melanóm u dospelých a dospievajúcich vo veku ≥ 12 rokov
 - pokročilý, neresekovateľný alebo metastatický melanóm
 - v štádiách IIB, IIC alebo III po úplnej resekcii
- Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC z angl. non-small cell lung carcinoma)
 - v 1. línii metastatického NSCLC s expresiou PD-L1 s TPS ≥ 50 %, bez pozitivity mutácii 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 ≥ 1 %, po minimálne jednom predchádzajúcom chemoterapeutickom režime
- Klasický Hodgkinov lymfóm (cHL z ang. classic Hodgkin lymphoma) u dospelých a detí vo veku ≥ 3 rokov
 - relabujúci alebo refraktérny cHL po zlyhaní autológnej transplantácie kmeňových buniek (angl. autologous stem cell transplantation, ASCT) alebo po minimálne dvoch predchádzajúcich terapiách v prípade, že ASCT nie je liečebnou možnosťou
- Uretoliálny karcinóm
 - lokálne pokročilý alebo metastatický po liečbe chemoterapiou obsahujúcou platínu
 - lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm s expresiou PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 10 , ak liečba chemoterapiou obsahujúca cisplatinu nie je vhodná
- Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku

- v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu a 5-fluóruracil v 1. línii metastatického alebo neresekovateľného rekurentného HNSCC⁶ s pozitivitou PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 1
- rekurentný alebo metastatický HNSCC s pozitivitou PD-L1 s hodnotou TPS ≥ 50 % po progresii počas alebo po liečbe chemoterapiou obsahujúcou platínu
- Karcinóm z renálnych buniek (RCC z angl. renal cell carcinoma)
 - v kombinácii s axitinibom v 1. línii pokročilého RCC
 - v kombinácii s lenvatinibom v 1. línii pokročilého RCC
 - v monoterapii RCC so zvýšeným rizikom rekurencie po nefrektómii alebo po nefrektómii a resekcii metastatických lézií
- Karcinómy s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H z angl. microsatellite instability-high) alebo deficitom opravy chybné spárovaných báz (dMMR z angl. mismatch repair deficient) – kolorektálny karcinóm (CRC z angl. colorectal cancer) a iné karcinómy
 - v monoterapii v prvej línii metastatického CRC
 - neresekovateľný alebo metastatický CRC po predchádzajúcej kombinovanej liečbe na báze fluórpyrimidínu
 - pokročilý alebo rekurentný endometriálny karcinóm po progresii v priebehu alebo po predchádzajúcej liečbe terapiou obsahujúcou platínu u pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na kuratívny chirurgický zákrok alebo ožarovanie
 - neresekovateľný alebo metastatický karcinóm žalúdka, tenkého čreva alebo biliárneho traktu po progresii v priebehu alebo po minimálne jednej predchádzajúcej liečbe
- Karcinóm ezofágu
 - v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a fluórpyrimidínu v 1. línii lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického karcinómu ezofágu alebo adenokarcinómu gastroezofágového prechodu negatívneho na HER-2⁷, s expresiou PD-L1 s CPS ≥ 10
- Trojnásobne negatívny karcinóm prsníka (TNBC z angl. triple-negative breast cancer)
 - v kombinácii s chemoterapiou a následne s pokračovaním v monoterapii po chirurgickom zákroku lokálne pokročilého TNBC alebo TNBC v skorom štádiu s vysokým rizikom rekurencie
 - v kombinácii s chemoterapiou na lokálne rekurentný neresekovateľný alebo metastatický TNBC s expresiou PD-L1 s CPS ≥ 10 , ak neboli pacienti v minulosti liečení chemoterapiou pre metastatické ochorenie
- Endometriálny karcinóm
 - v kombinácii s lenvatinibom na pokročilý alebo rekurentný karcinóm po progresii v priebehu alebo po predchádzajúcej liečbe obsahujúcej platínu u pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na kuratívny chirurgický zákrok alebo ožarovanie
- Cervikálny karcinóm
 - v kombinácii s chemoterapiou a bevacizumabom alebo bez neho na perzistentný, rekurentný alebo metastatický karcinóm s expresiou PD-L1 s CPS ≥ 1 .

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

V Slovenskej republike bol liek Keytruda zaradený do Zoznamu kategorizovaných liekov s platnosťou od 1.1.2023. DR v požadovanej indikácii doteraz nežiadal o kategorizáciu. Aktuálne znenie indikačného obmedzenia pre liek Keytruda je nasledovné [19]:

- a) v monoterapii indikovaná na liečbu pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu u dospelých,

⁶ rakovina hlavy a krku zo skvamózných buniek (z angl. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma)

⁷ HER2 (z angl. human epidermal growth factor receptor 2, ľudský receptor epidermálneho rastového faktora 2) je proteín zapojený do normálneho rastu buniek. Niektoré typy rakovinových buniek tvoria väčšie než normálne množstvá HER2, vrátane určitých druhov rakoviny prsníka, žalúdka a pažeráka.

- b) v monoterapii indikovaná ako liečba prvej línie metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) ≥ 50 %, bez pozitivity mutácií EGFR⁸ alebo ALK⁹ v nádorových bunkách, po dobu maximálne 24 mesiacov,
- c) v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu a 5- fluóruracil (5- FU) indikovaná ako liečba prvej línie metastatického alebo neresekovateľného rekurentného skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 1 , po dobu maximálne 24 mesiacov,
- 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.

Preskripčné obmedzenie: ONK – onkológ.

Indikácie, pri ktorých v súčasnosti prebieha hodnotenie žiadosti (okrem žiadosti, ktorá je predmetom tohto hodnotenia):

- v kombinácii s chemoterapiou a bevacizumabom alebo bez neho indikovaná na liečbu perzistentného, rekurentného alebo metastatického cervikálneho karcinómu v prvej línii u dospelých, ktorí neboli liečení chemoterapiou (s výnimkou jej súbežného použitia ako rádiosenzibilizačnej látky) a ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS ≥ 1 , po dobu maximálne 24 mesiacov (prebieha hodnotenie zmenovej žiadosti (ZM) v konaní ID 31533),
- 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 (prebieha hodnotenie žiadosti ZM v konaní ID 34154),
- v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou fluórpyrimidín a platínu na liečbu dospelých v prvej línii lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického HER-2 negatívneho adenokarcinómu žalúdka alebo gastroezofágového prechodu s expresiou PD-L1 s CPS ≥ 1 (prebieha hodnotenie žiadosti ZM v konaní ID 35514).

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Navrhané preskripčné obmedzenie: ONK.

DR má s MZ SR uzatvorenú zmluvu o podmienkach úhrady lieku (v angl. managed Entry Agreement, MEA, dohoda o riadenom vstupe). Úhrada lieku Keytruda je na základe MEA zmluvy¹⁰ v indikácii:

- melanómu vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekární 2 724,14 €/balenie,
- karcinómu pľúc s PD-L1 TPS skóre ≥ 50 %, vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekární 2 724,14 €/balenie,

⁸ EGFR (z angl. epidermal growth factor receptor, receptor epidermálneho rastového faktora) – receptor na povrchu buniek, ktorý keď sa aktivuje, spúšťa signálnu dráhu vo vnútri bunky, čo vedie k rastie a deleniu buniek. Keď je nadmerne exprimovaný, vedie to k nekontrolovanému rastu a deleniu buniek.

⁹ ALK (z angl. anaplastic lymphoma kinase, kináza anaplastického lymfómu) je receptorová tyrozínkináza zodpovedná za reguláciu bunkovej proliferácie a diferenciácie.

¹⁰ Úhrady sú prevzaté z MEA zmlúv z času, keď ešte bola v platnosti 10 % DPH.

- karcinómu prsníka vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekárni 2 724,14 €/balenie,
- karcinómu hlavy a krku vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekárni 2 724,14 €/balenie,
- neskvamózneho metastatického NSCLC vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekárni 2 724,14 €/balenie,
- kolorektálneho karcinómu vo výške ■■■ €/balenie, čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekárni 2 724,14 €/balenie.

Osobitné prípady úhrady

Intervencia nie je v požadovanej indikácii hradená na základe § 88 zákona 363/2011 (osobitný prípad úhrady) [1]. Potvrzuje to aj spotreba PEM za rok 2023 podľa dát NCZI [20], ktorá je v predmetnej indikácii (Dg. C15) nulová.

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

Anglicko

Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. National Institute for Health and Care Excellence, NICE) vydal v 10/2021 hodnotenie (Technology appraisal guidance) TA737 pre PEM v indikácii [21]:

- PEM s chemoterapiou na báze platiny a fluórpyrimidínu sa v rámci povolenia na uvedenie na trh odporúča ako možnosť pre neliečený lokálne pokročilý neresekovateľný alebo metastatický karcinóm pažeráka u dospelých, ktorých nádory exprimujú PD-L1 s CPS ≥ 10 . Podmienkou úhrady je poskytnutie zľavy na balenia lieku DR.

V 08/2024 NICE vydal hodnotenie TA997 pre PEM v indikácii [22]:

Pembrolizumab s chemoterapiou na báze platiny a fluórpyrimidínu sa v rámci povolenia na uvedenie na trh odporúča ako možnosť pre neliečený lokálne pokročilý neresekovateľný alebo metastatický HER2-negatívny adenokarcinóm žalúdka alebo gastroezofageálneho spojenia u dospelých, ktorých nádory exprimujú PD-L1 s kombinovaným pozitívnym skóre (CPS) 1 alebo viac. Podmienkou úhrady je poskytnutie zľavy na balenia lieku DR.

Česká republika

Liek Keytruda v kombinácii s chemoterapiou nie je hradený na liečbu OEC v Českej republike zo zdravotného poistenia [23]. Nie je verejne dostupná informácia, či je momentálne uvedená indikácia predmetom hodnotenia SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv) [24].

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Maximálna úhrada zdravotnej poisťovne (ÚZP) podľa Zoznamu kategorizovaných liekov platného od 1.1.2025 pre balenie lieku KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok con inf 1x4 ml/100 mg (liek.inj.skl.) je 2 724,14 €.

DR vo farmakoekonomickom rozbere (FER) predloženom prostredníctvom neverejnej zóny portálu kategorizácie navrhuje v predmetnej indikácii úhradu za balenie lieku KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok con inf 1x4 ml/100 mg (liek.inj.skl.) vo výške ■■■ čo predstavuje zľavu vo výške ■■■ z ÚZP [1].

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia [1]:

„Hradená liečba je:

v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a fluórpyrimidínu indikovaná ako liečba prvej línie lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického karcinómu ezofágu u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS ≥ 10 , maximálne po dobu 24 mesiacov.“

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Navrhnuté preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ).

Návrh spôsobu úhrady: A – plná úhrada z VZP

Navrhované znenie IO je v súlade s indikáciou uvedenou v SPC a doplnené o maximálnu dobu hradenia liečby 24 mesiacov.

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, považujeme za relevantné komparátory liečebné režimy, ktoré sa aktuálne používajú na Slovensku v terapii pokročilého neresekovateľného alebo metastatického OEC v 1.línii. Sú to režimy:

- **5-FU + cisplatina (FC),**
- **5-FU + oxaliplatina (FOLFOX),**
- **kapecitabín + oxaliplatina (CAPOX).**

Uvedené komparátory nie sú v plnom súlade s komparátormi predloženými DR. DR považoval za relevantné komparátory režim 5-FU + cisplatina a mix chemoterapeutických režimov, kde zahrnul: režim FOLFOX (5-FU + oxaliplatina + leukovorín), režim CAPOX (kapecitabín + oxaliplatina) a režim kapecitabín + oxaliplatina + epirubicín.

Režim FC

5-fluóruracil (5-FU) - je na Slovensku kategorizovaný. Viac informácií vyššie v časti 3.4.

DR počíta s dávkovaním v režime s cisplatinou 800 mg/m² prvých 5 dní v 3-týždňovom cykle vo forme intravenózneho infúzie [1].

Cisplatina (CPT) – nie je na Slovensku kategorizovaná. Viac informácií vyššie v časti 3.4.

DR počíta s dávkovaním v režime s 5-FU 80 mg/m² raz za 3 týždne [1].

Režim FOLFOX

5-fluóruracil (5-FU) - viac informácií vyššie v časti 3.4.

DR počíta s dávkovaním v režime FOLFOX 2 600 mg/m² raz za 2 týždne [1].

Oxaliplatina (OX)

Viac informácií v časti 3.4.

DR počíta s dávkovaním v režime s FOLFOX 85 mg/m² každé 2 týždne [1].

Leukovorín, kyselina levofolínová, levofolinát disodný - viac informácií v časti 3.4.

DR počíta s dávkovaním 200 mg/m² každé 2 týždne [1].

Režim CAPOX

Kapecitabín (CAP) - viac informácií v časti 3.4.

DR počíta s dávkovaním v režime s oxaliplatinou 2 000 mg/m² počas 14 dní a potom 7 dní pauza [1].

Oxaliplatina (OX) – viac informácií v časti 3.4.

DR počíta s dávkovaním v režime s kapecitabínom 130 mg/m² raz za 3 týždne vo forme intravenózneho kontinuálneho infúzie [1].

Stanovisko k adekvátnosti výberu relevantných komparátorov

- **Neakceptujeme** použitie chemoterapeutického mixu ako komparátora. Mix chemoterapie zahŕňa režim CAP + OX + epirubicín, ktorý neakceptujeme ako relevantný komparátor (viď nižšie). PEM sa pridáva k chemoterapii - k jednotlivým režimom a nie k mixu chemoterapií. Porovnanie v štúdiu Keynote-590 je PEM + ChT voči samotnej tej istej chemoterapii a nie mixu rôznych chemoterapií.
- **Akceptujeme** ako relevantné komparátory vyššie opísané režimy (FC, FOLFOX, CAPOX). Všetky patria medzi režimy odporúčané ESMO a všetky majú zastúpenie nad 20 % v klinickej praxi na Slovensku podľa prieskumu DR z 2024 (Tabuľka 5).
- **Neakceptujeme** ako relevantný komparátor režim CAP + OX + epirubicín. Tento režim má podľa prieskumu DR (Tabuľka 5) nízke zastúpenie, čo dokazuje aj spotreba epirubicínu podľa dát NCZI za rok 2023 podľa Dg. C15. Tento režim nie je odporúčaný ESMO.
- Neistotou v zložení komparátorov je možnosť použitia karboplatiny, ktorá má podľa dát NCZI o spotrebe liečiv v skupine L01 za rok 2023 s Dg. C15 relatívne vysoké zastúpenie (okolo 10 %). Uvedené dáta však neuvádzajú zastúpenie v jednotlivých líniiach liečby, resp. podľa štádia karcinómu. Podľa prieskumu DR z 2024 sa nepoužíva

v 1. línii liečby lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického OEC. Predpokladáme použitie najmä vo vyšších líniiach liečby, prípadne ako alternatívu k cisplatine, pričom nepredpokladáme rozdielnu účinnosť.

Tabuľka 5: Zastúpenie liečebných režimov v 1L liečby lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického karcinómu ezofágu na Slovensku

Liečebný režim	Zastúpenie
5-FU + cisplatina	30,10 %
5-FU + oxaliplatina + leukovorín	38,16 %
Kapecitabín + oxaliplatina	23,50 %
Kapecitabín + oxaliplatina + epirubicín	6,80 %
5-FU	1,46 %
Spolu	100,00 %

Zdroj: [1]

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, nepovažujeme za relevantné komparátory režim kapecitabín + oxaliplatina + epirubicín a nivolumab.

Režim kapecitabín + oxaliplatina + epirubicín

Tento režim má podľa prieskumu DR (Tabuľka 5) nízke zastúpenie pod 10 %, čo dokazuje aj spotreba epirubicínu podľa dát NCZI za rok 2023 podľa Dg. C15. Tento režim nie je odporúčaný ESMO. V súlade s metodickou príručkou nepovažujeme tento režim za relevantný komparátor.

Nivolumab [25] je podľa SPC lieku OPDIVO v kombinácii s kombinovanou chemoterapiou založenou na fluoropyrimidíne a platine indikovaný na liečbu prvej línie pokročilého alebo metastatického adenokarcinómu žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka negatívneho na HER-2 u dospelých pacientov, ktorých nádory exprimujú PD-L1 s kombinovaným pozitívnym skóre (combined positive score, CPS) ≥ 5 . V ESMO odporúčaní je uvedený na liečbu 1. línie OC. Na Slovensku nie je táto indikácia kategorizovaná [19] a uhrádzaná z VZP. Liečivo sa na Slovensku nepoužíva v indikácii OEC aj podľa dát z NCZI [20], a preto ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

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

Pridanie pembrolizumabu (PEM) k chemoterapii (ChT) obsahujúcej kombináciu 5-fluórouracilu a cisplatinu preukázalo v klinickej štúdii KEYNOTE-590 štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy v mortalite a morbidite oproti ChT samotnej v liečbe prvej línie lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického karcinómu ezofágu u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS \geq 10.

Prínos prídania PEM k režimom FOLFOX a CAPOX považujeme za podobný ako v prípade prídania PEM k 5-FU + CPT.

Pri mediáne dĺžky sledovania 58,8 mesiaca bol v populácii pacientov s PD-L1 CPS \geq 10 medián OS v ramene PEM + ChT ■ mesiaca a v ramene ChT ■ mesiaca. **5-ročné prežívanie** dosiahlo **12,8 %** pacientov liečených intervenciou (PEM + ChT) oproti **3,8 %** pacientov liečených komparátorom (placebo + ChT). **HR = 0,64 (95% CI 0,52-0,80).**

Pri mediáne dĺžky sledovania 58,8 mesiacov bol v populácii pacientov s PD-L1 CPS \geq 10 medián PFS v ramene PEM + ChT ■ mesiaca a v ramene ChT ■ mesiaca. **HR PFS = 0,51 (95 % CI 0,40-0,64).**

Z hľadiska bezpečnosti je kombinácia PEM + ChT spojená s **vyšším výskytom nežiaducich udalostí stupňa \geq 3** (86 %) oproti liečbe samotnou chemoterapiou (83 %). Úmrtia v dôsledku udalostí súvisiacich s liečbou sa vyskytli viac v ramene intervencie (2 %) oproti pacientom v ramene komparátora (1 %).

Rozdiely v kvalite života nie sú po pridaní PEM ku ChT klinicky významné, štatisticky významné zlepšenie bolo pozorované iba v prejavoch bolesti a dysfágie.

Výsledky štúdie považujeme na základe vysokého výskytu udalostí za dostatočne zrelé. Dôkaz prínosu v OS a PFS zo štúdie KEYNOTE-590 existuje iba pre pacientov vo výkonnostnom stave podľa ECOG 0 – 1. Z tohto dôvodu navrhujeme doplnenie IO o podmienku výkonnostného stavu ECOG 0 – 1.

Neboli klinicky preukázané prínosy ChT obsahujúcej kombináciu 5-fluórouracilu a oxaliplatinu alebo ChT obsahujúcej kapecitabín a oxaliplatinu spolu s PEM. Predpoklad rovnakého účinku a bezpečnosti, ako je kombinácia PEM + 5-FU + CPT, akceptujeme s výraznou neistotou. Predpoklad rovnakého účinku je založený na podobnom mechanizme účinku OX s CPT a 5-FU s CAP a chýbajúcemu dôkazu o rozdielnej účinnosti. Rovnakú účinnosť duálnych režimov ChT s 5-FU + CPT predpokladala aj komisia agentúry NICE.

4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs (RCTs, z angl. randomised controlled trials), ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým OEC v 1. línii, u ktorých bol podávaný PEM v kombinácii s chemoterapiou a niektorý z komparátorov. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov.

DR v rámci farmako-ekonomického rozboru (FER) predložil 1 štúdiu, ktorá spĺňa kritériá uvedené v PICO tabuľke (pozri Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03189719	KEYNOTE-590	PEM + 5-FU + CPT	PLA + 5-FU + CPT	749 (373:376)	ukončená 10.7.2023

PEM – pembrolizumab; 5-FU – 5-fluorouracil, CPT – cisplatina, PLA – placebo

Zdroj: [1, 26]

DR nepredložil porovnanie s relevantnými komparátormi FOLFOX a CAPOX. Problematika chýbajúceho priameho alebo nepriameho porovnania kombinácie PEM + ChT s komparátorom FOLFOX alebo CAPOX je detailne diskutovaná v časti 4.6.4.

4.2.1 Základná charakteristika štúdií

Štúdia Keynote-590 [1, 27]

Štúdia KEYNOTE-590 bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy III, skúmajúca účinnosť a bezpečnosť PEM v kombinácii s CPT a 5-FU v prvej línii liečby u dospelých pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým OEC alebo karcinómom OGJ (typ I podľa Siewerta). Komparátorom v štúdiu bolo placebo v kombinácii s cisplatinou a 5-fluorouracilom. 749 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1, do ramena pembrolizumabu (intervencie) a do ramena komparátora:

- Rameno intervencie (počet pacientov v ramene n = 373):
 - pembrolizumab s fixnou dávkou 200 mg podávaný i.v. každé 3 týždne,
 - cisplatina 80 mg/m² podávaná i.v. prvý deň 3-týždňového cyklu
 - 5-fluorouracil 800 mg/m²/deň podávaný kontinuálnou i.v. infúziou v prvý až piaty deň 3-týždňového cyklu (celkovo 4 000 mg/m² za cyklus).
- Rameno komparátora (počet pacientov v ramene n = 376):
 - fyziológický roztok (placebo) podávaný i.v. každé 3 týždne,
 - cisplatina 80 mg/m² podávaná i.v. prvý deň 3-týždňového cyklu
 - 5-fluorouracil 800 mg/m²/deň podávaný kontinuálnou i.v. infúziou v prvý až piaty deň 3-týždňového cyklu (celkovo 4 000 mg/m² za cyklus).

Liečba pokračovala buď do zdokumentovanej a potvrdenej progresie ochorenia, alebo do neakceptovateľnej nežiaducej udalosti, interkurentného ochorenia, rozhodnutia skúšajúceho alebo pacienta o ukončení liečby, nedodržania požiadaviek a pravidiel štúdie, **dosiahnutia maximálnej dĺžky liečby 24 mesiacov** (35 cyklov) skúšaným liekom, dosiahnutia kompletnej odpovede, alebo mohla byť ukončená z administratívnych dôvodov. **Cross-over medzi ramenami nebol povolený.**

Sponzorom štúdie bol Merck Sharp & Dohme. Sponzor štúdie sa podieľal na návrhu štúdie, interpretácii údajov a udržiaval databázy štúdie.

4.2.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita [1]

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. OS bolo sledované v štúdií KEYNOTE-590 ako primárny ukazovateľ a bolo hodnotené každých 12 týždňov.

Morbidity [1,28]

PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie bez progresie) je čas od zaradenia pacienta do štúdie po progresiu ochorenia alebo smrť z akýchkoľvek príčin podľa toho, čo nastane skôr. **Progresia ochorenia (angl. progressed disease, PD)** je definovaná pomocou rádiologických kritérií RECIST v 1.1 (response evaluation criteria in solid tumors, kritériá hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch). Za progresiu ochorenia je považované zvýšenie súčtu priemerov cieľových lézií najmenej o 20 %, najmenej o 5 mm oproti najmenej hodnote v priebehu liečby hodnotenou intervenciou. Pre možnosť prechodného zväčšenia nádoru bola progresia ochorenia hodnotená lokálnym skúšajúcim, kde sa do úvahy brala aj klinická progresia ochorenia. Hodnotenie progresie bolo vykonané v 9. týždni a následne každých 9 týždňov od začiatku liečby. Progresia ochorenia bola overená centrálnym hodnotením rádiologických snímok. PFS bolo sledované v štúdií KEYNOTE-590 ako primárny ukazovateľ.

Kvalita života [1]

EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 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 päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS, z angl. z angl. Visual Analogue Scale) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0 (teoreticky je možné aj nižšie skóre reprezentujúce stav horší ako smrť); vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav.

EORTC QLQ-C30 (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire) je dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou. Dotazník má 30 otázok, ktoré sa venujú hodnoteniu zdravia pacienta za uplynulý týždeň. 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 (z angl. global health status / QoL scale - **QLQ-C30 GHS/QoL**) a celkovú kvalitu života za posledný týždeň.

EORTC QLQ-OES18 je doplnkový modul dotazníka QLQ-C30 určený pre pacientov s rakovinou pažeráka. Meria symptómy súvisiace s rakovinou pažeráka. Obsahuje 18 položiek hodnotených na 4-bodovej škále so 4 škálami (dysfágia, bolesť, reflux a jedenie) a 6 samostatnými položkami (ťažkosti s prehĺtaním slín, dusenie, sucho v ústach, chuť, kašeľ a reč). Vyššie skóre naznačuje viac problémov.

4.2.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií [1,28]

Do štúdií **boli zaradení** pacienti vo veku 18 a viac rokov s histologicky alebo cytologicky potvrdenou diagnózou lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického adenokarcinómu alebo SCC pažeráka alebo pokročilého alebo metastatického Siewertovho adenokarcinómu OGJ 1. typu. Výkonnostný stav ECOG musel byť 0 alebo 1. Expresia PD-L1 bola centrálné hodnotená počas skríningu. PD-L1 CPS je definovaný ako podiel počtu PD-L1-pozitívnych buniek (nádorové bunky, makrofágy a lymfocyty) a celkového počtu životaschopných nádorových buniek. **Pozitivita PD-L1** bola v tejto štúdií stanovená s hodnotou CPS 10 alebo viac.

Do štúdie **neboli zaradení** pacienti, ktorých lokálne pokročilý karcinóm bol resekovateľný alebo potenciálne liečiteľný radiačnou terapiou. Pacienti s typom karcinómu uvedeným v inklúzyčných kritériách nemohli byť predtým liečení a nemohli mať ďalšiu malignitu, ktorá progredovala alebo by si vyžadovala aktívnu liečbu. Pacienti nemohli mať aktívne metastázy v CNS. Do štúdie neboli zaradení pacienti, ak mali niektoré iné závažné ochorenia ako autoimunitné ochorenia, ktoré vyžadovali liečbu v posledných 2 rokoch, imunodeficiencia a jej liečba po transplantácii orgánu vrátane transplantácie alogénnych kmeňových buniek, pneumonitída alebo aktívna infekcia vyžadujúca systémovú liečbu.

Opis populácie zo štúdií [1]

Randomizácia bola stratifikovaná podľa geografickej oblasti (Ázia vs. nie-Ázia), histológie (skvamocelulárny karcinóm vs. adenokarcinóm), výkonnostného stavu ECOG (0 vs. 1), stavu ochorenia (lokálne pokročilý vs. Metastatický OC), vekovej kategórie (binárne rozdelenie od 65 rokov) a pohlavia (muži vs. ženy). Randomizovaný rozvrh pridelovania bol generovaný sponzorom štúdie a implementovaný v IVRS (systém interaktívnej hlasovej odozvy). Pacienti, skúšajúci, lekári a zamestnanci v klinických centrách neboli informovaní o zaradení do liečebného ramena a stave PD-L1 biomarkerov.

Zo 749 pacientov zaradených do populácie štúdie KEYNOTE-590 (populácia ITT, z angl. intention to treat, so zámerom liečiť) väčšinu tvorili muži (82 %), vo veku < 65 rokov (53,9 %) a z Ázie (53,9 %). Celkovo malo skóre ECOG 0 39,9 % pacientov a 59,8 % malo ECOG 1. Vzhľadom na navrhnuté indikačné obmedzenie sú v nasledujúcej tabuľke uvedené údaje týkajúce sa subpopulácie pacientov s PD L1 CPS \geq 10. Údaje sú ku cut-off z 2.7.2020.

Spomedzi 749 pacientov v štúdiu KEYNOTE-590 383 (51 %) malo nádory, ktoré vykazovali expresiu PD-L1 s CPS \geq 10. Východiskové charakteristiky u týchto 383 pacientov boli: medián veku ■■■ rokov (rozsah: ■■■ až ■■■); 41 % vo veku 65 rokov alebo starší; 82 % mužov; ■■■ % bielej a ■■■ % ázijskej rasy; 43 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 a 57 % s výkonnostným stavom podľa ECOG 1. 93 % pacientov malo ochorenie v štádiu M1. 75 % pacientov malo histologicky potvrdený skvamocelulárny karcinóm a 25 % adenokarcinóm.

Tabuľka 7: Základné charakteristiky pacientov v štúdiu KEYNOTE-590 (pre subpopuláciu PD-L1 CPS ≥10)

Charakteristika	Pembrolizumab + 5-FU + CPT (n=186)	5-FU + CPT (n=197)	Spolu (N=383)
Medián veku (rozsah), roky	■	■	■
Muži, n (%)	■	■	313 (81,7)
Ženy, n (%)	■	■	70 (18,3)
Región, n (%)			
Ázia	■	■	210 (54,8)
Nie-Ázia	■	■	173 (45,2)
Histologické podtypy, n (%)			
SCC	143 (76,9)	143 (72,6)	286 (74,7)
Adenokarcinóm*	43 (23,1)	54 (27,4)	97 (25,3)
ECOG PS, n (%)			
0	■	■	164 (42,8)
1	■	■	218 (56,9)
2	■	■	■
Metastatické štádium, n (%)			
M1	■	■	355 (92,7)
Metastázy v mozgu, n (%)			
Nie	■	■	■
*Adenokarcinóm pažeráka a OGJ Siewertovho typu I CPS: Kombinované pozitívne skóre; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: Stav výkonnosti; OGJ: Gastroezofageálne spojenie; PD L1: ligand programovanej smrti 1; SCC: skvamocelulárny karcinóm; 5-FU – 5-fluóruracil, CPT - cisplatina			

Zdroj: [1]

4.2.4 Čas analýzy dát

Prvá analýza dát zo štúdie KEYNOTE-590 je s dátumom ukončenia zberu údajov k 2.7.2020. Medián sledovania bol 22,6 mesiacov.

V hodnotení sú reportované najnovšie výsledky z 5-ročnej analýzy s dátumom ukončenia zberu údajov k 10.7.2023, pri mediáne sledovania 58,8 mesiacov okrem výsledkov pre kvalitu života a bezpečnosť, kde sú výsledky zo zberu údajov k 2.7.2020.

Vzhľadom na predmetnú indikáciu sa výsledky účinnosti a bezpečnosti týkajú subpopulácie s pozitivitou PD-L1 CPS ≥ 10.

4.3. Výsledky účinnosti

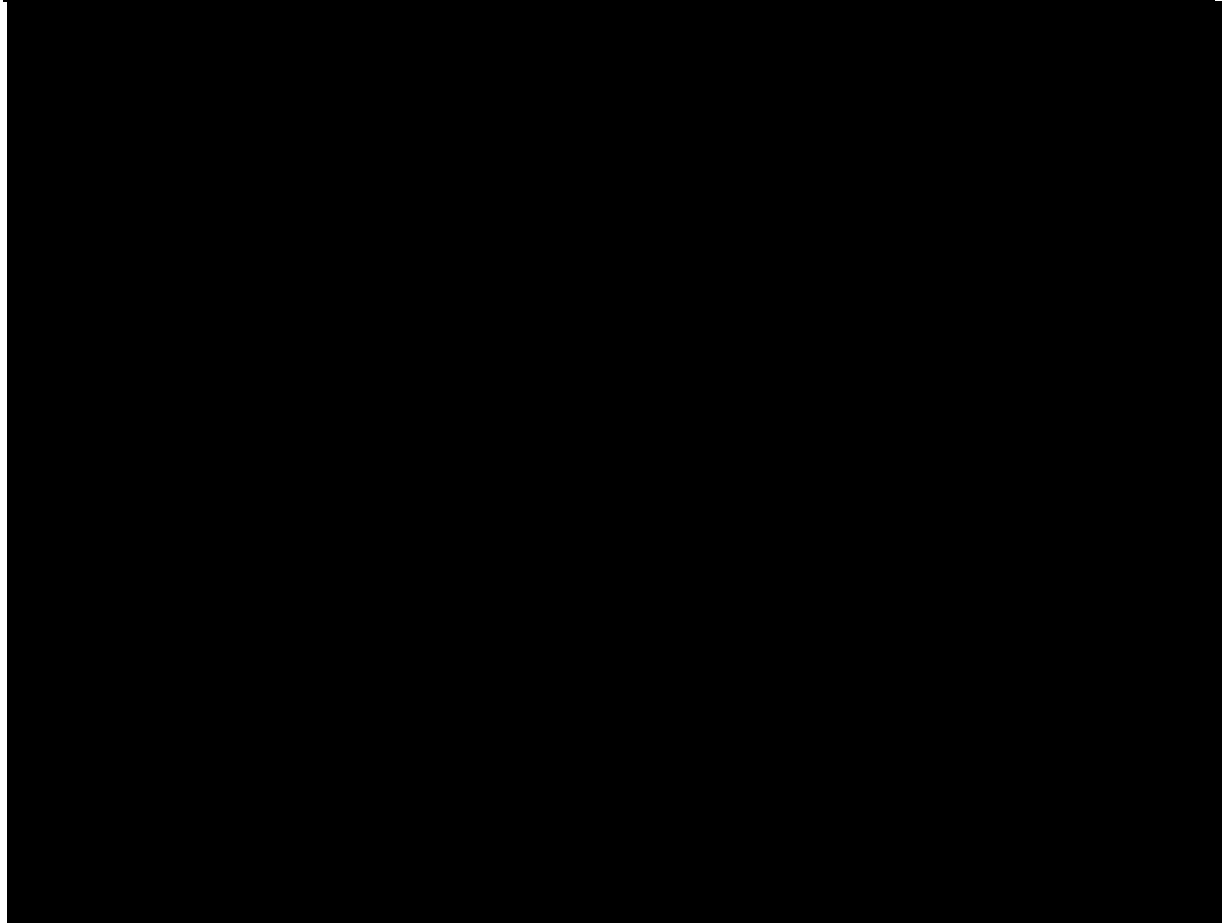
4.3.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [1]

Na základe najnovšie spracovaných dát pre OS z 5-ročnej analýzy s data cut-off k júlu 2023 pri mediáne sledovania 58,8 mesiacov pre populáciu pacientov s PD-L1 CPS ≥ 10 dosiahlo 5-ročnú mieru prežívania u pacientov liečených

PEM + ChT 12,8 % a 3,8 % u pacientov liečených ChT. Medián OS v ramene intervencie (PEM + ChT) bol ■■■ mesiacov (95 % CI: ■■■ – ■■■) a v ramene komparátora (ChT) bol ■■■ mesiacov (95 % CI: ■■■ – ■■■). Prínos intervencie u tejto populácie pacientov dosiahol hladinu štatistickej významnosti so zisteným pomerom rizík (z angl. Hazard ratio, HR) 0,64 (95 % CI 0,52 – 0,80). Počet udalostí pre populáciu pacientov s PD-L1 CPS \geq 10 v ramene intervencie (PEM + ChT) bol ■■■ (■■■ %) a v ramene komparátora (ChT) bol ■■■ (■■■ %). Zobrazenie kriviek OS v oboch ramenách je na nasledujúcom obrázku (Obrázok 2):

Obrázok 2: Celkové prežívanie v populácii pacientov s PD-L1 CPS \geq 10



SOC – z angl. standard of care = chemoterapia 5-FU + CPT

Zdroj: [29]

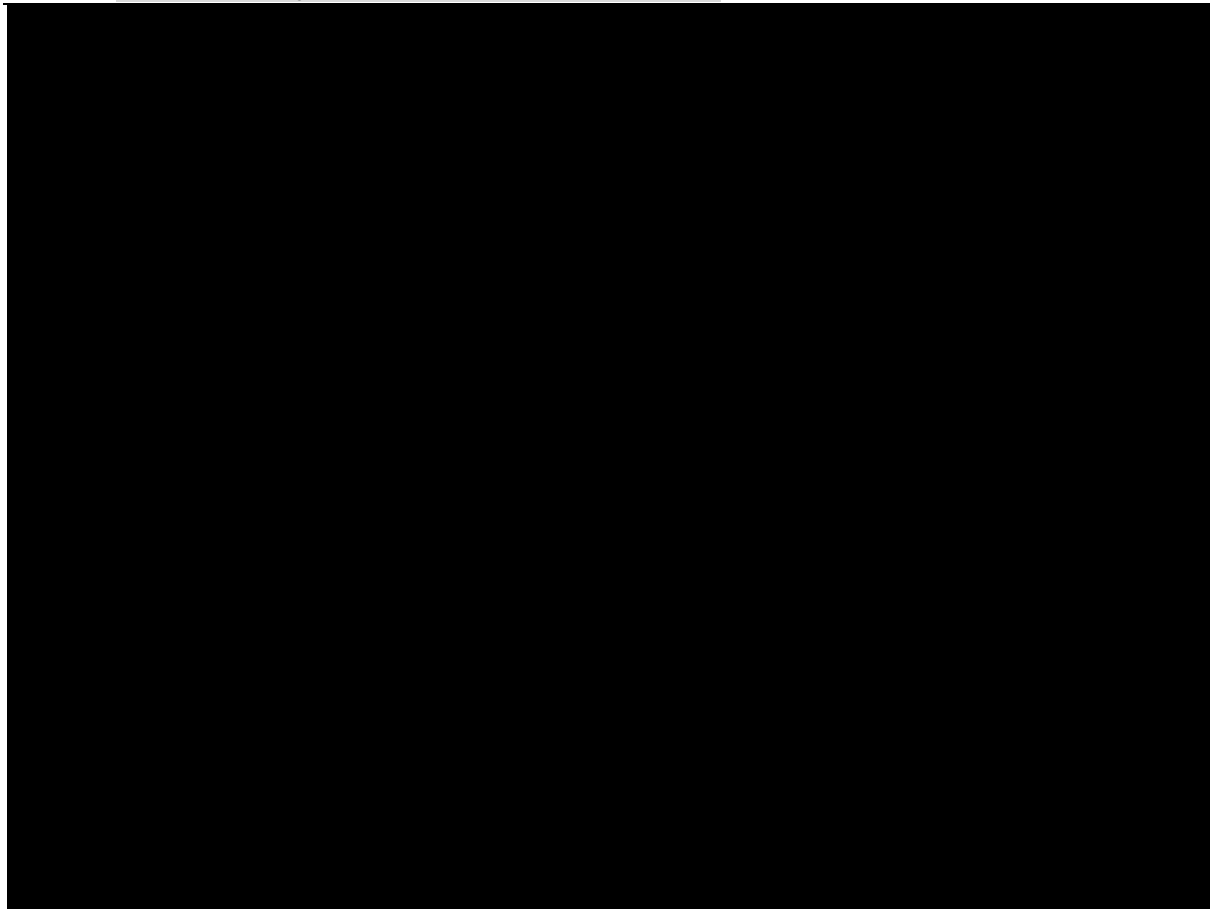
Pre populáciu ITT podľa 5-ročnej analýzy s data cut-off k júlu 2023 pri mediáne sledovania 58,8 mesiacov dosiahlo 5-ročnú mieru prežívania 10,6 % pacientov liečených PEM + ChT a 3,0 % u pacientov liečených ChT. HR pre ITT populáciu bolo 0,72 (95% CI: 0,62 – 0,84) [30].

4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Prežívanie bez progresie (PFS) [1]

Na základe najnovšie spracovaných dát pre PFS z 5-ročnej analýzy s data cut-off k júlu 2023 pri mediáne sledovania 58,8 mesiacov pre populáciu pacientov s PD-L1 CPS \geq 10 bol medián PFS v ramene intervencie (PEM + ChT) ■■■ mesiacov (95 % CI: ■■■ – ■■■) a v ramene komparátora ■■■ mesiacov (95 % CI: ■■■ – ■■■). Hodnota HR pre PFS predstavovala 0,51 (95 % CI 0,40 – 0,64). Počet udalostí pre populáciu pacientov s PD-L1 CPS \geq 10 v ramene intervencie (PEM + ChT) bol ■■■ (■■■ %) a v ramene komparátora (ChT) bol ■■■ (■■■ %). Zobrazenie kriviek PFS v oboch ramenách je na nasledujúcom obrázku (Obrázok 3):

Obrázok 3: Prežívanie bez progresie v populácii pacientov s PD-L1 CPS \geq 10



SOC - z angl. standard of care = chemoterapia 5-FU + CPT

Zdroj: [29]

Hodnota HR pre PFS pre populáciu ITT z 5-ročnej analýzy s data cut-off k júlu 2023 pri mediáne sledovania 58,8 mesiacov bola 0,64 (95 % CI: 0,54 – 0,75) [30].

4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Na meranie kvality života boli v štúdii použité 3 validované dotazníky: EuroQol 5-dimenzionálny, 5-úrovňový dotazník (**EQ-5D-5L**), dotazník kvality života EORTC Core 30 (**QLQ-C30**) a modul EORTC QLQ – rakovina pažeráka (**OES18**). Dotazníky merajúce kvalitu života boli vyplňané pacientom pred podaním liečby (z angl. baseline) a v cykloch 1-9. Po cykle 9 boli dotazníky podávané každé 3 cykly až do 1 roka alebo do konca liečby, v čase prerušenia a následnej návštevy 30 dní po ukončení liečby.

Údaje sú z prvej priebežnej analýzy s data cut-off k 2. júlu 2020. Populácia HRQoL pozostávala zo 730 pacientov, ktorí podstúpili liečbu a dokončili \geq 1 hodnotenie HRQoL. Miera compliance a dokončenia dotazníkov pacientami bola \geq 97 % v oboch liečebných ramenách pre QLQ-C30, pre OES18 a EQ-5D-5L.

Podľa dotazníka **QLQ-C30** pre ukazovateľ celkového zdravotného stavu (GHS) priemerná zmena skóre medzi východiskovým skóre a skóre v 18. týždni bola -1,74 bodov (95 % CI: -4,24 – 0,75) v ramene intervencie (PEM + ChT) a -1,64 bodov (95 % CI: -4,21 – 0,92) v ramene komparátora (placebo + ChT), čo predstavuje rozdiel LSM¹¹ - 0,10 bodu (95 % CI: -3,40 – 3,20; p = 0,95).

Priemerné skóre **EQ VAS** na začiatku a v 18. týždni boli podobné medzi ramenami. Od začiatku do 18. týždňa sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely medzi ramenami (rozdiel LSM 1,20; 95 % CI: -1,61 - 4,01).

¹¹ LSM z angl. least squares mean = priemer zistený metódou najmenších štvorcov

Podľa dotazníka **QLQ-C30** pre ukazovateľ **GHS** došlo **k zhoršeniu celkového zdravotného stavu** u 106 z 356 pacientov (29,8 %) v ramene intervencie (PEM + ChT) a u 116 z 355 pacientov (32,7 %) v ramene komparátora (placebo + ChT). **Medián času do zhoršenia** (z angl. time to deterioration, TTD, zhoršenie o 10 bodov a viac) sa nedosiahol v žiadnej z liečebných skupín pre fyzické fungovanie podľa dotazníka QLQ-C30 alebo pre dysfágiu, reflux a bolesť podľa dotazníka QLQ-OES18.

Podľa dotazníka **QLQ-OES18** pre subškálu **bolesti** bola zmena LSM od základnej hodnoty do 18. týždňa **lepšia pre rameno intervencie** (PEM + ChT) v porovnaní s ramenom komparátora (PLA + ChT) (rozdiel LSM -2,94; 95 % CI: - 5,86 až -0,02; p = 0,0487). Pre subškálu **dysfágie** bola taktiež zmena LSM od základnej hodnoty do 18. týždňa **lepšia pre rameno intervencie** (PEM + ChT) v porovnaní s ramenom komparátora (PLA + ChT) (rozdiel LSM - 5,54; 95 % CI: - 10,93 až -0,16; p = 0,0436). Pre subškálu **refluxu** (rozdiel LSM -0,93; 95 % CI : -4,36 až 2,49; p= 0,5932) **nebol žiadny významný rozdiel** medzi ramenami v zmene LSM od východiskovej hodnoty do 18. týždňa.

Miera compliance a dokončenia v podskupinách pacientov **s PD-L1 CPS \geq 10** (n = 376) bola porovnateľná s celkovou populáciou s HRQoL. LSM zmena od východiskovej hodnoty v QLQ-C30 v ukazovateli celkového zdravotného stavu bola v populácii pacientov s PD- L1 CPS \geq 10 do 18. týždňa -1,77 (95 % CI, -6,71 až 3,17) [1].

4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť PEM + ChT (CPT + 5FU) bola hodnotená na základe výsledkov klinickej štúdie KEYNOTE-590, ktorá je bližšie popísaná v podkapitole 4.2. Nežiaduce udalosti sa hodnotili počas štúdie a 30 dní (90 dní pre závažné nežiaduce udalosti a udalosti osobitného záujmu) po prerušení liečby a klasifikovali sa podľa spoločných terminologických kritérií Národného inštitútu pre rakovinu pre nežiaduce udalosti verzia 4.0. (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.).

Hodnotený ukazovateľ [28]

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:

- Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)
- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)
- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu

Nežiaduca udalosť (z angl. adverse event, **AE**) je definovaná ako akákoľvek nepríjemná medicínska udalosť u pacienta alebo subjektu klinického skúšania, ktorému sa podáva farmaceutický produkt a ktorá nemusí mať nevyhnutne príčinnú súvislosť s touto liečbou. Nežiaducou udalosťou preto môže byť akýkoľvek nepriaznivý a nezamýšľaný príznak (napríklad vrátane abnormálneho laboratórneho nálezu), symptóm alebo ochorenie dočasne spojené s použitím lieku alebo postupom špecifikovaným v protokole bez ohľadu na to, či sa považujú za súvisiace s liekom alebo nie. Akékoľvek zhoršenie (t. j. každá klinicky významná nepriaznivá zmena frekvencie a/alebo intenzity) už existujúceho stavu, ktorý je dočasne spojený s používaním produktu sponzora, je tiež nežiaducou udalosťou. Progresia rakoviny pažeráka sa nepovažovala za nežiaducu udalosť.

Závažná nežiaduca udalosť (z angl. serious adverse events, **SAE**) je každá nežiaduca udalosť vyskytujúca sa pri akejkoľvek dávke alebo počas akéhokoľvek používania produktu sponzora, ktorá:

- výsledkom je smrť;
- ohrozuje život;
- výsledkom je pretrvávajúca alebo významná invalidita/neschopnosť;
- má za následok alebo predlžuje existujúcu hospitalizáciu v nemocnici;
- ide o vrodenú anomáliu/vrodenú chybu;
- je ďalšou dôležitou medicínskou udalosťou.

Klasifikácia nežiaducich udalostí [31]

Závažnosť všetkých AE bola hodnotená podľa Spoločných terminologických kritérií pre AE v 4.0 (z angl. The Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) Národného onkologického inštitútu (z angl. National Cancer Institute, NCI) na päťbodovej stupnici (stupeň 1 až 5):

- stupeň 1: mierne AE – bez symptómov alebo mierne príznaky, len klinické alebo diagnostické pozorovanie, intervencia nie je indikovaná;
- stupeň 2: stredné AE – indikovaný minimálny, lokálny alebo neinvazívny zásah; obmedzenie aktivít každodenného života veku primerané (týkajú sa prípravy jedál, nakupovania, používania telefónu, hospodárenia s peniazmi);
- stupeň 3: ťažké AE alebo medicínsky významné AE, ale nie bezprostredne život ohrozujúce – je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; znefunkčnenie alebo obmedzenie sebaobsluhy (ako obliekanie, umývanie, používanie toalety, bez prítutia na lôžko);
- stupeň 4: život ohrozujúce AE, indikovaný je urgentný zásah;
- stupeň 5: smrť súvisiaca s AE.

Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou

Do nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou boli zahrnuté AE s výskytom 5 % alebo vyšším v ktorejkoľvek skupine. Udalosti 5. stupňa súvisiace s liečbou zahŕňali febrilnú neutropéniu, hnačku, viacorgánovú dysfunkciu, zlyhanie pečene, zápal pľúc, akútne poškodenie obličiek, intersticiálne ochorenie pľúc, pneumonitídu a pľúcnu embóliu, ktoré sa vyskytli u jedného pacienta v skupine s pembrolizumabom a chemoterapiou, a febrilnú neutropéniu, smrť, syndróm viacnásobnej orgánovej dysfunkcie, sepsu a intersticiálne ochorenie pľúc, ktoré sa vyskytli u jedného pacienta v skupine s placebom a chemoterapiou [1].

Nežiaduce udalosti osobitného záujmu

AE osobitného záujmu zahŕňali imunitne sprostredkované nežiaduce udalosti a reakcie na infúziu, ktoré boli založené na zozname termínov špecifikovaných zadávateľom, bez ohľadu na priradenie akejkoľvek liečbe v štúdií zo strany skúšajúcich [1].

4.5. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Výsledky bezpečnosti sú zo štúdie Keynote-590 z prvej priebežnej analýzy s cut-off k 2.7.2020 z populácie ITT. Výskyt AE je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 8):

AE sa vyskytli u 370 (100 %) pacientov v ramene intervencie oproti 368 (99 %) v ramene komparátora.

- AE 3. alebo vyššieho stupňa sa vyskytli u 318 (86 %) pacientov v ramene intervencie oproti 308 (83 %) pacientom v ramene komparátora.
- Najčastejšie AE v oboch ramenách boli nevoľnosť, znížená chuť do jedla, anémia, únava, znížený počet neutrofilov, zvracanie, hnačka, neutropénia a stomatitída.
- Najčastejšie AE stupňa závažnosti 3 a viac v oboch ramenách boli: znížený počet neutrofilov, anémia.
- Prerušenie liečby z dôvodu AE sa vyskytlo u 90 (24 %) pacientov v ramene intervencie oproti 74 (20 %) v ramene komparátora.
- Smrť v dôsledku AE sa vyskytla u 28 (8 %) pacientov v ramene intervencie oproti 37 (10 %) v ramene komparátora.
- AE súvisiace s liečbou sa vyskytli u 364 (98 %) pacientov v ramene intervencie oproti 360 (97 %) v ramene komparátora.
- AE 3. alebo vyššieho stupňa súvisiace s liečbou sa vyskytli u 266 (72 %) pacientov v ramene intervencie oproti 250 (68 %) v ramene komparátora.
- Úmrtia v dôsledku udalostí súvisiacich s liečbou sa vyskytli u 9 (2 %) pacientov v ramene intervencie oproti 5 (1 %) pacientom v ramene komparátora.

Tabuľka 8: AE reportované v štúdiu KEYNOTE-590 (údaje z prvej priebežnej analýzy ku cut-off 2.7.2020)

	Pembrolizumab + chemoterapia (5-FU + CPT) (n=370)		Placebo + chemoterapia (5-FU + CPT) (n = 370)	
	Akákoľvek	Stupeň ≥ 3	Akákoľvek	Stupeň ≥ 3
Akákoľvek nežiaduca udalosť	370 (100 %)	318 (86 %)	368 (99 %)	308 (83 %)
Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou*				
Nevoľnosť	233 (63 %)	26 (7 %)	220 (59 %)	24 (6 %)
Znížená chuť do jedla	145 (39 %)	13 (4 %)	119 (32 %)	16 (4 %)
Anémia	143 (39 %)	46 (12 %)	162 (44 %)	54 (15 %)
Únava	135 (36 %)	23 (6 %)	107 (29 %)	20 (5 %)
Znížený počet neutrofilov	135 (36 %)	84 (23 %)	109 (29 %)	62 (17 %)
Zvracanie	110 (30 %)	23 (6 %)	99 (27 %)	18 (5 %)
Hnačka	97 (26 %)	12 (3 %)	85 (23 %)	7 (2 %)
Neutropénia	96 (26 %)	53 (14 %)	88 (24 %)	60 (16 %)
Stomatitída	96 (26 %)	21 (6 %)	93 (25 %)	14 (4 %)
Znížený počet bielych krviniek	89 (24 %)	32 (9 %)	69 (19 %)	18 (5 %)
Zvýšený kreatinín v krvi	67 (18 %)	5 (1 %)	70 (19 %)	1 (<1 %)
Znížený počet krvných doštičiek	61 (16 %)	7 (2 %)	56 (15 %)	17 (5 %)
Zápal slizníc	59 (16 %)	12 (3 %)	65 (18 %)	13 (4 %)
Leukopénia	24 (6 %)	6 (2 %)	28 (8 %)	11 (3 %)
Trombocytopenia	25 (7 %)	5 (1 %)	33 (9 %)	10 (3 %)
Tinitus	33 (9 %)	2 (1 %)	25 (7 %)	0
Hypertyreóza	19 (5 %)	0	2 (1 %)	0
Hypotyreóza	38 (10 %)	0	22 (6 %)	0
Zápcha	50 (14 %)	0	63 (17 %)	0
Asténia	45 (12 %)	12 (3 %)	35 (9 %)	4 (1 %)
Nevoľnosť	43 (12 %)	2 (1 %)	39 (11 %)	4 (1 %)
Zvýšená aspartátaminotransferáza	18 (5 %)	3 (1 %)	19 (5 %)	2 (1 %)
Znížený počet lymfocytov	21 (6 %)	7 (2 %)	20 (5 %)	5 (1 %)
Znížená hmotnosť	43 (12 %)	4 (1 %)	47 (13 %)	8 (2 %)
Dehydratácia	20 (5 %)	8 (2 %)	16 (4 %)	8 (2 %)
Hypokaliémia	34 (9 %)	17 (5 %)	41 (11 %)	19 (5 %)
Hypomagneziémia	21 (6 %)	2 (1 %)	14 (4 %)	3 (1 %)
Hyponatriémia	32 (9 %)	20 (5 %)	40 (11 %)	20 (5 %)
Dysgeúzia	34 (9 %)	0	32 (9 %)	0
Periférna neuropatia	32 (9 %)	1 (<1 %)	32 (9 %)	0
Periférna senzorická neuropatia	34 (9 %)	1 (<1 %)	29 (8 %)	1 (<1 %)
Čkavka	40 (11 %)	0	33 (9 %)	0
Pneumonitída	20 (5 %)	7 (2 %)	0	0
Alopécia	51 (14 %)	0	39 (11 %)	0
Pruritus	23 (6 %)	1 (<1 %)	8 (2 %)	0
Vyrážka	29 (8 %)	0	18 (5 %)	1 (<1 %)
Nežiaduce udalosti osobitného záujmu†				
Hypotyreóza	40 (11 %)	0	24 (6 %)	0
Pneumonitída	23 (6 %)	2 (1 %)	2 (1 %)	1 (<1 %)
Hypertyreóza	21 (6 %)	1 (<1 %)	3 (1 %)	0

Kolitída	8 (2 %)	4 (1 %)	6 (2 %)	3 (1 %)
Reakcie na infúziu	6 (2 %)	1 (<1 %)	4 (1 %)	0
Hepatitída	5 (1 %)	5 (1 %)	0	0
Insuficiencia nadobličiek	4 (1 %)	2 (1 %)	2 (1 %)	0
Závažné kožné reakcie	4 (1 %)	4 (1 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
Hypofyzitída	3 (1 %)	1 (<1 %)	0	0
Pankreatitída	2 (1 %)	0	1 (<1 %)	1 (<1 %)
Myozitída	1 (<1 %)	1 (<1 %)	0	0
Nefritída	1 (<1 %)	0	2 (1 %)	1 (<1 %)
Tyreoiditída	1 (<1 %)	0	0	0
Cukrovka 1. typu	1 (<1 %)	1 (<1 %)	0	0

Údaje sú n (%). Liečená populácia zahŕňala všetkých pacientov, ktorí boli náhodne zaradení do liečebnej ramien a dostali aspoň jednu dávku skúšanej liečby.

*Sú zobrazované nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou s výskytom 5 % alebo vyšším v ktorejkoľvek skupine.

Udalosti 5. stupňa súvisiace s liečbou zahŕňali febrilnú neutropéniu, hnačku, viacorgánovú dysfunkciu, zlyhanie pečene, zápal pľúc, akútne poškodenie obličiek, intersticiálne ochorenie pľúc, pneumonitídu a pľúcnu embóliu, ktoré sa vyskytli u jedného pacienta v ramene pembrolizumabu s chemoterapiou, a febrilnú neutropéniu, smrť, syndróm viacnásobnej orgánovej dysfunkcie, sepsu a intersticiálne ochorenie pľúc, ktoré sa vyskytli u jedného pacienta v ramene placeba s chemoterapiou.

†Imunitne sprostredkované nežiaduce udalosti a reakcie na infúziu boli založené na zozname termínov špecifikovaných zadávateľom, bez ohľadu na priradenie akejkoľvek liečbe v štúdiu zo strany skúšajúcich.

Zdroj: [1]

Podľa najnovších výsledkov z data cut-off k 10.7.2023 s mediánom sledovania 58,8 mesiacov bol počet pacientov s AE závažnosti 3 a viac rovnaký ako pri prvej priebežnej analýze. Rovnaký počet bol aj počet úmrtí v dôsledku udalostí súvisiacich s liečbou. Celkovo liečbu prerušilo 701 (94,7 %) pacientov, najčastejšie v dôsledku progresie ochorenia (449 pacientov; 60,7 %).

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

Úprava a vynechanie dávky PEM

Pri nežiaducich reakciách na PEM sa má liečba prerušiť, pri závažných AE sa majú podať kortikosteroidy a po zlepšení sa môže liečba opäť začať. Ak sa reakcie opakujú alebo sú veľmi závažné, liečba sa má ukončiť natrvalo.

Reakcie súvisiace s infúziou PEM

U pacientov dostávajúcich PEM sa hlásili závažné reakcie súvisiace s infúziou, vrátane precitlivenosti a anafylaxie. Pri reakciách súvisiacich s infúziou 3. alebo 4. stupňa sa má infúzia zastaviť a podávanie PEM natrvalo ukončiť. Pacienti s reakciou súvisiacou s infúziou 1. alebo 2. stupňa môžu naďalej dostávať PEM pri pozornom sledovaní; môže sa zvážiť premedikácia antipyretikami a antihistaminikami.

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.6.1 Validita klinických dát

Interná validita

Klinická štúdia KEYNOTE-590

Štúdiu KEYNOTE-590 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie PEM s chemoterapiou voči samotnej chemoterapii.

Riziko skreslenia výsledkov je v štúdií KEYNOTE-590 hodnotené ako nízke. Stratifikačné kritériá boli vhodne zvolené. Pacientske charakteristiky medzi jednotlivými ramenami v rámci podskupín ako pohlavie, histologické podtypy, pozitivita PD-L1, stav ECOG považujeme za vyvážené. Nenašli sme významné nedostatky v dizajne štúdie, randomizácii, v reportovaní výsledkov. OS a PFS boli vhodnými kľúčovými koncovými ukazovateľmi vzhľadom na povahu ochorenia.

Pracovná skupina na preskúvanie dôkazov agentúry NICE (z angl. evidence review group, ERG) upozornila na väčšinové zastúpenie histologického podtypu OEC SCC, ktorý tvoril 73 % v každom ramene, čo podľa ERG nekoreluje so zastúpením histologických podtypov v Spojenom kráľovstve. Podskupina pacientov s SCC vykazovala v štúdií mierne lepšie výsledky v OS a PFS oproti podskupine pacientov s AC. Výsledky v populácii ITT tak môžu nadhodnocovať účinok PEM + ChT v porovnaní s klinickou praxou [32, str. 314, 317]. Predpokladáme podobné zastúpenie AC a SCC pažeráka v slovenskej populácii ako v anglickej populácii a to s prevahou AC nad SCC. Nakoľko počet pacientov s SCC výrazne prevažoval nad počtom pacientov s AC aj v subpopulácii pacientov s pozitivitou PD-L1 s CPS ≥ 10 , výsledky účinnosti pre túto subpopuláciu môžu byť nadhodnotenú v porovnaní s klinickou praxou na Slovensku.

Externá validita

Klinická štúdia KEYNOTE-590

Externú validitu štúdie považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. V rámci IO, v súlade so štúdiou KEYNOTE-590, je liečba PEM + ChT navrhovaná pre 1. líniu lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického karcinómu pažeráka a pre podskupinu pacientov s pozitivitou PD-L1, ktorá je definovaná ako CPS ≥ 10 . Predpokladáme, že populácia pacientov zo štúdie bola do určitej miery reprezentatívna pre očakávanú populáciu pacientov na Slovensku. Viac ako polovica pacientov (53 %, 52 %) bola síce z Ázie, ale podľa klinických expertov HTA agentúry NICE sa v Ázii používajú spoločné medzinárodné usmernenia ohľadom liečby OEC a na základe molekulárnej biológie neexistuje dôvod, aby bol účinok medzi populáciami rozdielny (odhliadnuc od rôzneho zastúpenia podtypov karcinómov pažeráka).

V dôsledku exkluzívnych kritérií je možné, že časť pacientov, ktorá by dostávala liek v slovenskej praxi, bude mať z dôvodu komorbidít horšiu prognózu alebo efekt liečby, ako boli pozorované v štúdií. Do štúdie neboli zaradení pacienti, ktorí mali iné ochorenia (imunodeficientné; aktívne metastázy CNS; iné malignity; ochorenia pľúc), ktoré mohli ovplyvniť výsledky štúdie alebo pravdepodobnosť, že pacient dokončí štúdiu. Do štúdie taktiež neboli zaradení pacienti s akútnou infekciou.

Štúdia Keynote-590 zahŕňa iba jeden komparátor 5-FU + CPT, čo dostatočne nereflektuje terapeutickú prax na Slovensku, kde sa okrem tejto kombinácie používajú aj ďalšie režimy (FOLFOX, CAPOX). Účinnosť a bezpečnosť ďalších režimov nebola overená klinickou štúdiou alebo nepriamym porovnaním. DR predpokladá obdobnú účinnosť a bezpečnosť na základe obdobného mechanizmu účinku jednotlivých účinných látok na základe fluórpyrimidínu a platiny. V reálnej praxi môže byť tak použité inej ChT, ako bola použitá v štúdií, spojené s inou účinnosťou a bezpečnosťou, aké boli preukázané v klinickej štúdií Keynote-590.

Do štúdie Keynote-590 boli zaradení iba pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG 0 a 1. Táto podmienka nie je uvedená v navrhovanom IO pre liek Keytruda pre hodnotenú indikáciu. Bez uvedenia tejto podmienky sa v bežnej terapeutickej praxi budú tak môcť liečiť aj pacienti s horším výkonnostným stavom, pre ktorý nie je overená účinnosť, ako aj bezpečnosť hodnotiacej intervencie.

4.6.2 Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný. DR nepredpokladá novšie výsledky zo štúdie KEYNOTE-590 do 12 mesiacov od času podania žiadosti.

4.6.3 Limitácie hodnotenia

Oproti zverejnenému protokolu nedošlo v hodnotení k úpravám PICO. Limitáciou je nevykonanie systematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Pridanie PEM k chemoterapii (5-FU + CPT) preukázalo v štúdiu KEYNOTE-590 štatisticky významné a klinicky relevantné prínosy oproti samotnej liečbe chemoterapiou v mortalite aj morbidite. Výsledky mortality a morbidity v populácii ITT, ako aj v subpopulácii pacientov s PD-L1 s CPS \geq 10 považujeme na základe vysokého výskytu udalostí za dostatočne zrelé.

Pacienti užívajúci kombináciu PEM + ChT dosiahli na základe štúdie KEYNOTE-590 **lepšie výsledky celkového prežívania** ako pacienti užívajúci iba ChT. Pri mediáne sledovania 58,8 mesiaca pre populáciu pacientov s PD-L1 CPS \geq 10 dosiahlo 5-ročné prežívanie u pacientov liečených intervenciou (PEM + ChT) 12,8 % oproti 3,8 % u pacientov liečených komparátorom (placebo + ChT). Medián OS v ramene intervencie (PEM + ChT) bol ■■■ mesiaca (95 % CI: ■■■ – ■■■) a v ramene komparátora (ChT) bol ■■■ mesiaca (95 % CI: ■■■ – ■■■). Prínos intervencie u tejto populácie pacientov dosiahol hladinu štatistickej významnosti so zisteným HR 0,64 (95% CI 0,52 – 0,80).

Výsledky **prežívania bez progresie** v populácii pacientov s PD-L1 CPS \geq 10 sú **v prospech ramena s kombináciou PEM + ChT**. Pri mediáne sledovania 58,8 mesiaca pre populáciu pacientov s PD-L1 CPS \geq 10 bol medián PFS v ramene intervencie (PEM + ChT) ■■■ mesiaca (95 % CI: ■■■ – ■■■) a v ramene komparátora ■■■ mesiaca (95 % CI: ■■■ – ■■■). Hodnota HR pre PFS predstavovala 0,51 (95 % CI 0,40 – 0,64).

Kvalita života pacientov v ramene s kombinovanou liečbou PEM + ChT **nebola štatisticky významne lepšia** ako kvalita života pacientov v ramene so samotnou ChT. Rozdiel medzi ramenami v 18. týždni podľa dotazníka QLQ-C30 predstavoval rozdiel v skóre -0,10 bodu (95 % CI -3,40 – 3,20; p = 0,95). Kvalita života bola hodnotená pred progresiou a po nej. Nebol preukázaný rozdiel medzi jednotlivými ramenami.

Počet pacientov s definitívnym zhoršením 10 a viac bodov v rámci vyhodnotenia kvality života bol v ramene intervencie (PEM + ChT) 31,8 % oproti ramenu komparátora (ChT) 30,3 %.

Štatisticky významný rozdiel bol iba v prejavoch bolesti a dysfágie, kde boli lepšie výsledky pre pacientov v ramene intervencie (PEM + ChT).

Z pohľadu bezpečnosti sa v ramene intervencie (PEM + ChT) vyskytlo **viac AE stupňa \geq 3**. AE z akejkoľvek príčiny sa vyskytli u 100,0 % pacientov v ramene intervencie a 99 % v ramene komparátora. Úmrtia v dôsledku udalostí súvisiacich s liečbou sa vyskytli u 9 (2 %) pacientov v ramene intervencie oproti 5 (1 %) pacientom v ramene komparátora. Najčastejšie AE v oboch ramenách boli nevoľnosť, znížená chuť do jedla, anémia, únava, znížený počet neutrofilov, zvracanie, hnačka a stomatitída.

V ramene intervencie (PEM + ChT) boli AE stupňa \geq 3 u 86 % pacientov a v ramene komparátora to bolo u 83 % pacientov. Najčastejšie nežiaduce udalosti stupňa 3 a viac v oboch ramenách boli: znížený počet neutrofilov a anémia.

Prerušenie liečby z dôvodu AE sa vyskytlo u 24 % pacientov v ramene intervencie oproti 20 % v ramene komparátora. Celkovo liečbu prerušilo 94,7 % pacientov, najčastejšie v dôsledku progresívneho ochorenia (60,7 %).

DR nepredložil klinický dôkaz pre porovnanie PEM + ChT s relevantnými komparátormi FOLFOX a CAPOX. Predpokladáme rovnakú účinnosť a bezpečnosť týchto režimov, ako má kombinácia 5-FU + CPT na základe podobného mechanizmu účinku OX s CPT a CAP s 5-FU. Zároveň nie je dostupný dôkaz o rozdielnej účinnosti. Rovnakú účinnosť duálnych režimov ChT v porovnaní s 5-FU + CPT predpokladala aj komisia agentúry NICE [33].

Štúdiu KEYNOTE-590 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu kombinácie PEM + 5-FU + CPT voči liečbe 5-FU + CPT. Dizajn štúdie aj zrelosť dát hodnotíme ako dostatočné, riziko skreslenia výsledkov je nízke. Efekt liečby môže byť v reálnej praxi horší, ako bol pozorovaný v štúdiu vzhľadom na vysoké percentuálne zastúpenie SCC pažeráka v štúdiu KEYNOTE-590 (73 %), ktorý mohol nadhodnotiť prínos PEM + ChT, a vzhľadom na rozsiahle exklúzne kritériá, vďaka ktorým neboli zaradení pacienti, ktorí potenciálne budú dostávať liečbu v terapeutickú praxi. V štúdiu KEYNOTE-590 bola podmienka výkonnostného stavu ECOG 0 – 1, ktorá nie je uvedená v IO. Z tohto dôvodu navrhujeme doplnenie IO o podmienku výkonnostného stavu ECOG 0 – 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

Pembrolizumab pri požadovanej výške úhrady █████ € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol režim PEM + ChT voči ChT ICUR vo výške 59,9-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 67,9-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje PEM + ChT ICUR voči ChT vo výške 84,9-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 67,9-tisíc €/QALY. PEM + ChT dosahuje klinický prínos voči mixu ChT █████ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške █████-tisíc €.

Aby liek Keytruda bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške █████ €, čo predstavuje zľavu █████ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 724,14 € a zľavu █████ % voči požadovanej úhrade vo výške █████ €.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so strednou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. To znamená, že odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu, ktorá zníži túto neistotu v súlade s §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z.

- Hlavný zdroj neistoty je neporovnanie sa s inými režimami ChT.
- V štúdií Keynote-590 bolo iné zastúpenie podtypov karcinómu pažeráka (prevahou SCC) ako v slovenskej populácii, čo mohlo nadhodnotiť prínos kombinácie PEM + ChT.

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

5.2.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

DR predložil ekonomický model rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou (z angl. progression free, PF), po progresii (z angl. progressed disease, PD) a smrť. Presuny medzi stavmi sú dané PFS a OS krivkami, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie Keynote-590 pri mediáne sledovania 58,8 mesiaca. Intervencia (PEM + 5-FU + CPT) sa porovnáva s komparátorom 5-FU + CPT (zo štúdie Keynote-590) a s mixom chemoterapie, kde DR predpokladá rovnakú účinnosť a bezpečnosť ako pri 5-FU + CPT. Bola zvolená perspektíva platcu, celoživotný časový horizont do veku 100 rokov a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady. Dĺžka jedného cyklu je 7 dní. DR v modeli neaplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme predložený typ ekonomického modelu. Model obsahuje pre hodnotenie všetky relevantné komparátory. **Neakceptujeme** porovnanie s mixom chemoterapie. Kompletnú diskusiu k adekvátnosti predloženého modelu uvádzame v bodoch nižšie:

- PSM model je v onkológii štandardne používaný prístup v ekonomických hodnoteniach. V hodnotení NICE TA737 bol tiež použitý PSM model [21].
- Použitá perspektíva, časový horizont a diskontná sadzba sú v súlade s legislatívnymi požiadavkami a metodickou príručkou.
- Zvolenú dĺžku cyklu považujeme za adekvátnu pre predmetné ochorenie. Akceptujeme neaplikovanie korekcie na polovicu cyklu.
- **Neakceptujeme** porovnanie s mixom terapie. Podľa znenia IO ako aj dizajnu štúdie Keynote-590 by porovnanie kombinácie PEM + ChT malo byť voči tej istej chemoterapii, ktorá bola použitá v kombinácii s PEM. DR takéto porovnanie nepredložil. Predpokladáme podobnú účinnosť a bezpečnosť iných režimov ChT (FOLFOX, CAPOX) ako režim 5-FU + CPT, ako aj podobnú výšku nákladov (viac v časti 4.6.4). Z tohto dôvodu hodnotíme liek Keytruda iba v porovnaní PEM + 5-FU + CPT voči 5-FU + CPT.

5.2.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Prínos PEM + 5-FU + CPT voči 5-FU + CPT je odvodený zo štúdie Keynote-590 pri mediáne sledovania 58,8 mesiaca.

V predloženom FEM pacienti zotrávajú na liečbe podľa krivky času zotrvania na liečbe (ToT, z angl. time on treatment) vychádzajúcej zo štúdie Keynote-590 alebo podľa obmedzenia dĺžky liečby: pre PEM 35 liečebných cyklov (24 mesiacov), pre 5-FU 35 cyklov a pre CPT 6 cyklov, pre CAP 35 cyklov, pre OX 6 cyklov, pre leukovorín 35 cyklov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme použitie údajov o účinnosti 5-FU + CPT podľa štúdie Keynote-590. Tieto dáta považujeme za dostatočne zrelé na projektovanie dlhodobého prínosu.

- K modelovanej účinnosti sa vyjadrujeme samostatne v časti 5.2.4 a k modelovaniu ToT v časti 5.2.7.

5.2.3 Populácia

Modelovaná populácia pacientov má charakteristiky subpopulácie pacientov zo štúdie Keynote-590 s pozitivitou PD-L1 s CPS ≥ 10 pre európsku populáciu. Počiatkový priemerný vek je nastavený na 60,8 roka, podiel mužov je 71,90 %, priemerná hmotnosť pacienta 68,39 kg a priemerná plocha povrchu (BSA) tela 1,79 m².

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme nastavenia. Zvolenie charakteristik pre subpopuláciu s pozitivitou PD-L1 s CPS ≥ 10 je v súlade s navrhovaným IO a charakteristiky pre európsku populáciu sú vhodnejšie, nakoľko viac ako polovica pacientov v štúdií bola z Ázie, kde pacienti majú nižšiu váhu a BSA.

5.2.4 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie

Pre modelovanie OS oboch ramien pre subpopuláciu s PD-L1 CPS ≥ 10 DR využíva do 40. týždňa krivku podľa KM dát (dátum zberu dát 07/2023) a následne je uplatnená extrapolácia. Pre rameno intervencie (PEM + ChT) je extrapolácia pomocou log-logistického rozdelenia. To podľa AIC kritérií je 2. najlepšie, avšak má lepší vizuálny fit ako 1. Gompertzovo rozdelenie. Rameno komparátora (ChT) DR extrapoluje pomocou log-normálneho rozdelenia, ktoré podľa AIC a BIC kritérií bolo najlepšie. Hodnoty AIC a BIC kritérií, ako aj grafické znázornenie všetkých parametrizácií je k dispozícii nižšie (Tabuľka 9, Obrázok 4 a Obrázok 5). Krivky OS sú limitované všeobecnou mortalitou.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme spôsob modelovania dlhodobého prínosu v OS. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

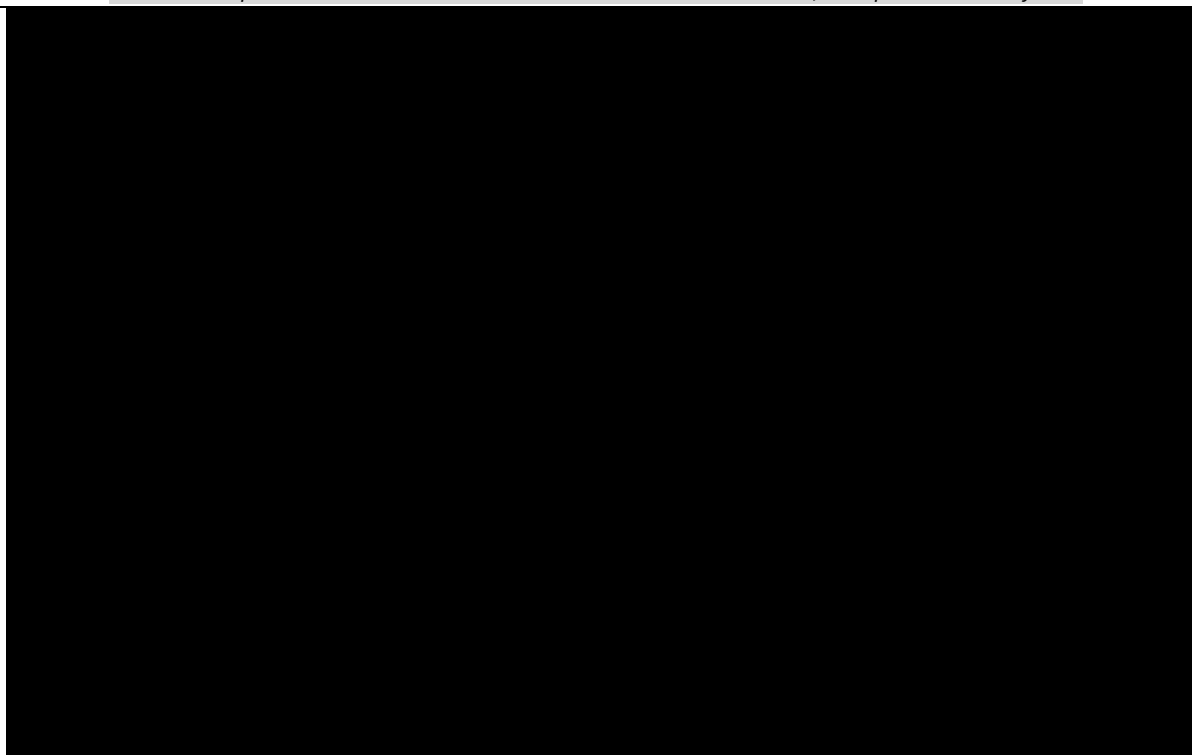
- **Neakceptujeme použitie kombinácie dát získaných z KM kriviek pre obe ramená zo štúdie Keynote-590 a následnej extrapolácie od 40. týždňa.** Preferujeme použitie extrapolácie počas celého časového horizontu, keďže dáta sú dostatočne zrelé. Tento postup je odporúčaný aj v dokumente technickej podpory agentúry NICE (NICE DSU 14 [34]). Preto sme nastavili extrapoláciu od 0. týždňa. Táto zmena má za následok zvýšenie ICUR o 18,3-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme použitie log-normálneho rozdelenia pre rameno komparátora,** preferujeme použitie log-logistického rozdelenia. Podľa [34] je odporúčané používať rovnaký typ rozdelenia v oboch ramenách, pokiaľ nie je adekvátny dôvod použiť rôzne rozdelenia. Zároveň z hľadiska AIC a BIC sú si log-normálne (1. najlepšie) a log-logistické rozdelenie (2. najlepšie) veľmi blízke. Táto zmena má za následok zvýšenie ICUR o 2,0-tisíc €/QALY.

Tabuľka 9: AIC/BIC hodnoty pre OS pre podskupinu pacientov s PD-L1 CPS ≥ 10

Distribúcia	Pembro + 5FU + cisplatina		5-FU + cisplatina	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponenciálna	■	■	■	■
Weibullová	■	■	■	■
Gompertzova	■	■	■	■
Log-logistická	■	■	■	■
Log-normálna	■	■	■	■
Zovšeobecnená gama	■	■	■	■

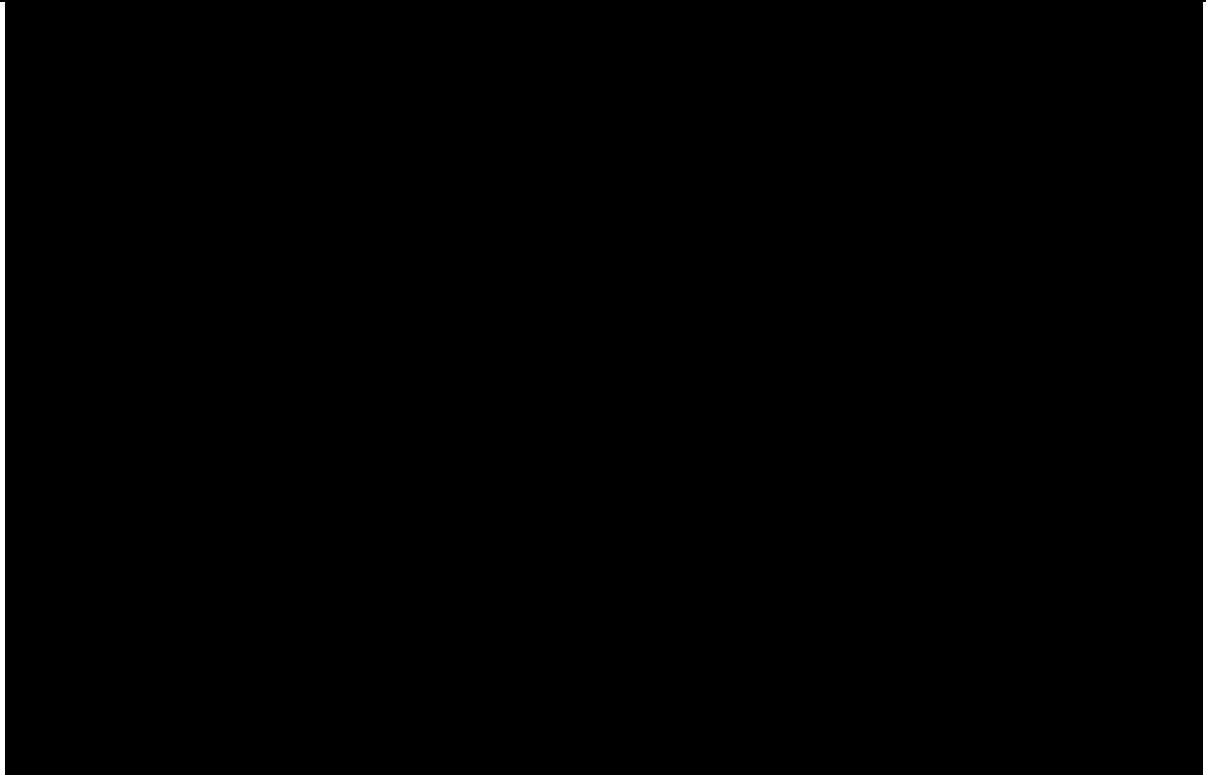
Zdroj: [1]

Obrázok 4: Prehľad extrapolácií KM dát v ramene PEM + 5-FU + CPT v ukazovateli OS, extrapolácia od 40. týždňa



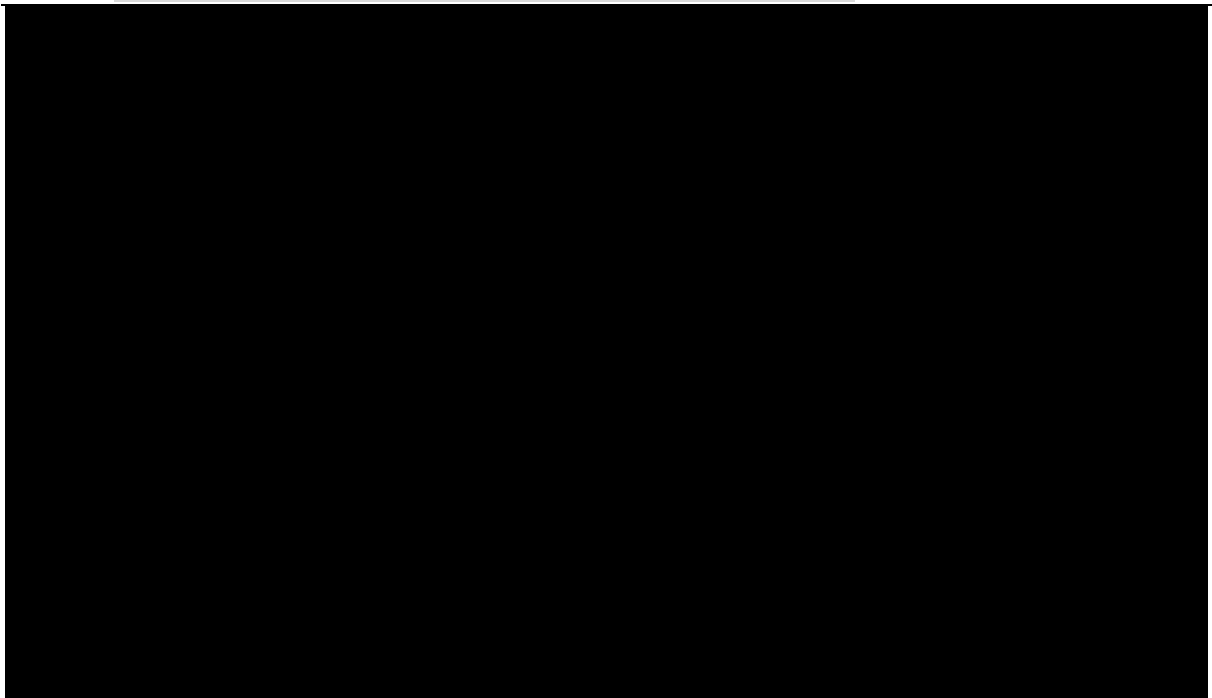
Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR

Obrázok 5: Prehľad extrapolácií KM dát v ramene 5-FU + CPT v ukazovateli OS, extrapolácia od 40. týždňa



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR

Obrázok 6: NIHO nastavenie extrapolácie od 0. týždňa pre obe ramená v ukazovateli OS



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR

Prežívanie bez progresie

DR pre modelovanie PFS oboch ramien pre subpopuláciu s PD-L1 CPS ≥ 10 využíva do 37. týždňa krivku podľa KM dát zo štúdie (dátum zberu dát 07/2023) a následne je uplatnená parametrizácia. Pri kombinovanom modelovaní sú KM krivky prežívania bez progresie extrapolované od 37. týždňa pre obe ramená pomocou log-logistického rozdelenia. Podľa AIC kritérií je pre rameno intervencie (PEM + ChT) najlepšie Gompertzovo rozdelenie. DR toto rozdelenie nezvolil z dôvodu, že chvost krivky ďalej neklesá (Tabuľka 10, Obrázok 7 a Obrázok 8).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme spôsob modelovania dlhodobého prínosu v PFS. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

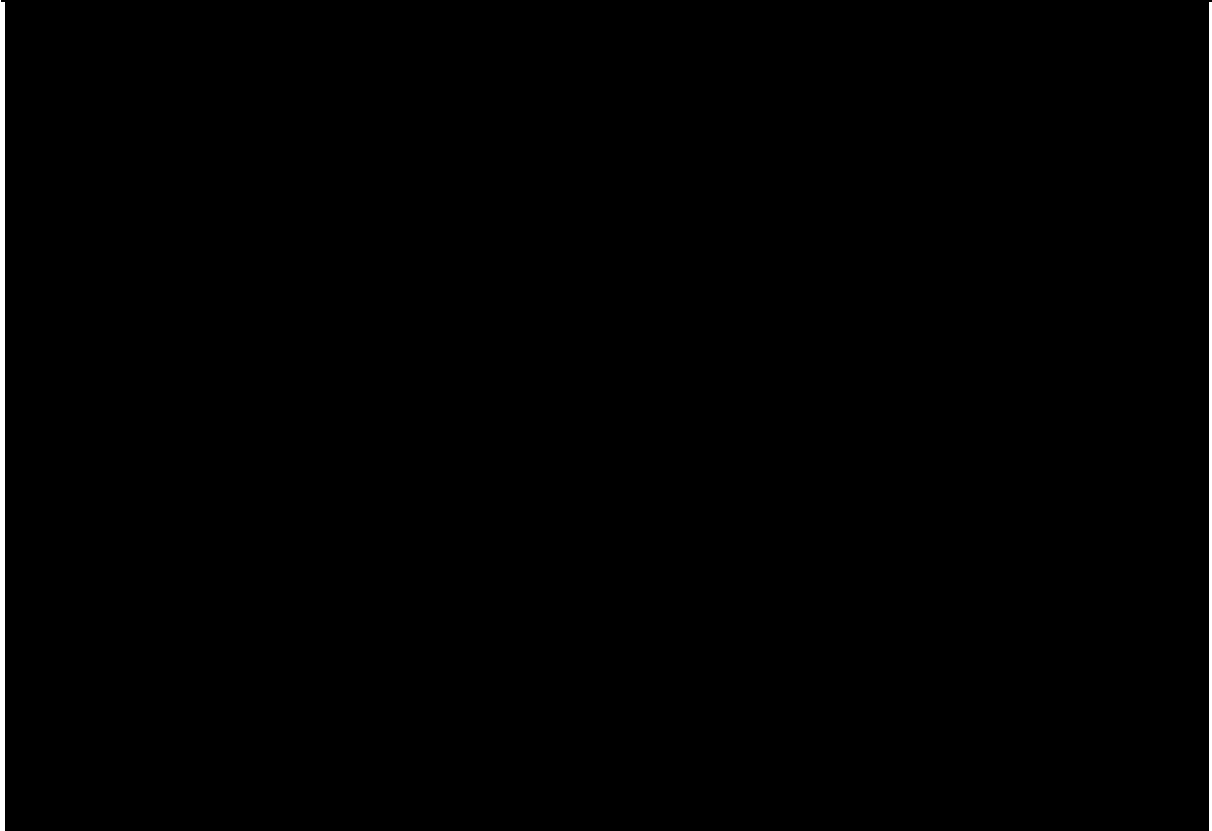
- **Neakceptujeme použitie kombinácie dát získaných z KM krivky pre obe ramená zo štúdie Keynote-590 a následnej extrapolácie od 37. týždňa.** Preferujeme použitie extrapolácie počas celého časového horizontu, keďže dáta sú dostatočne zrelé. Tento postup je odporúčaný aj v dokumente technickej podpory agentúry NICE (NICE DSU 14 [34]). Predložený model DR nezahŕňa možnosť voľby parametrizácie PFS v celom časovom horizonte, preto sme zvolili parametrizáciu od 10. týždňa. Zmena nastavenia na parametrický model od 10. týždňa pre obe ramená má za následok zvýšenie ICUR o 0,7-tisíc €/QALY.
- **Akceptujeme použitie log-logistického rozdelenia pre obe ramená.**

Tabuľka 10: AIC/BIC hodnoty pre PFS pre podskupinu pacientov s PD-L1 CPS ≥ 10

Distribúcia	PEM+ 5FU + CPT		5-FU + CPT	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponenciálna				
Weibullová				
Gompertzova				
Log-logistická				
Log-normálna				
Zovšeobecnená Gama				

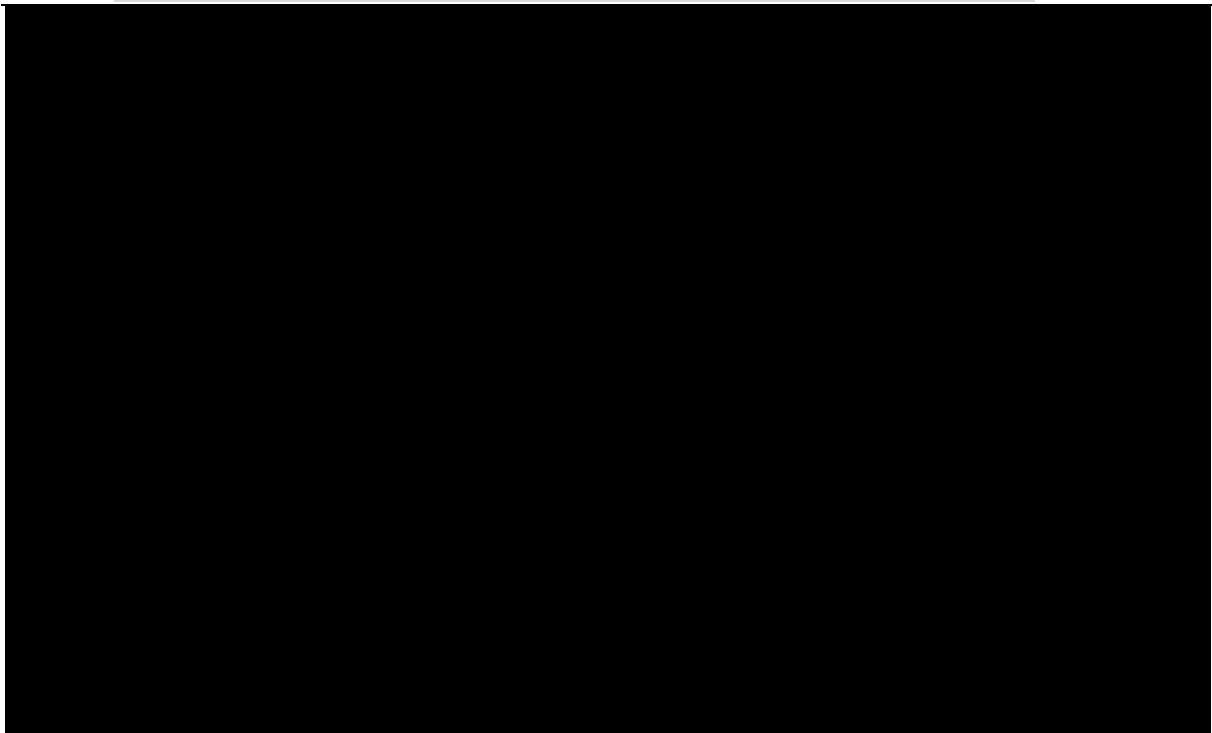
Zdroj: [1]

Obrázok 7: Prehľad extrapolácií KM dát v ramene PEM + 5-FU + CPT v ukazovateli PFS, extrapolácia od 37. týždňa



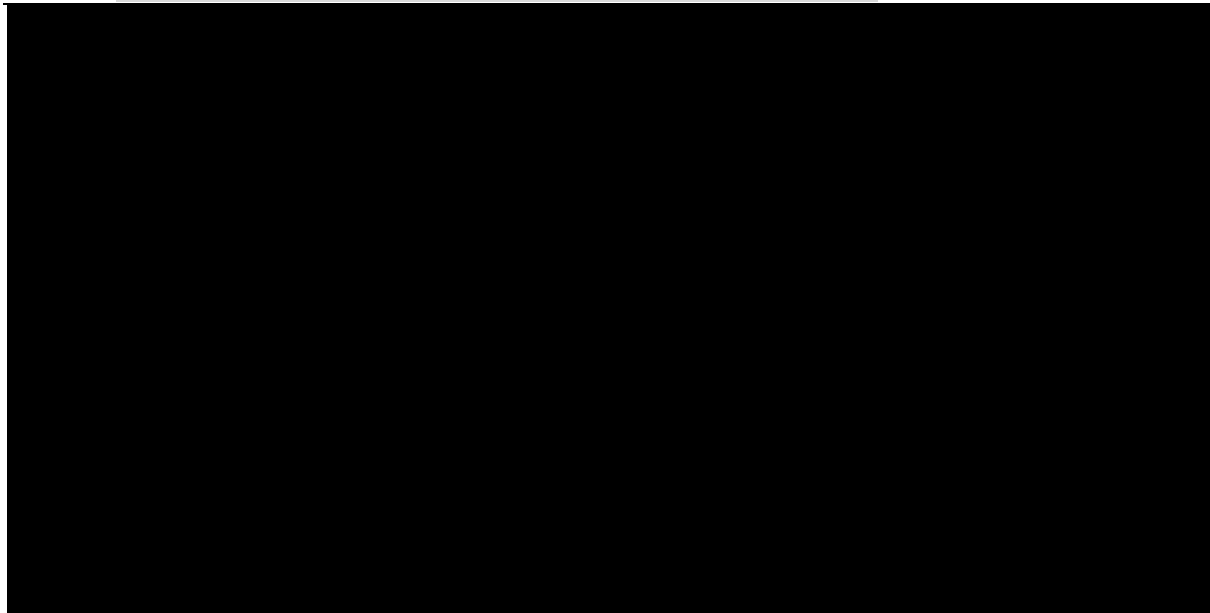
Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR

Obrázok 8: Prehľad extrapolácií KM dát v ramene 5-FU + CPT v ukazovateli PFS, extrapolácia od 37. týždňa



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR

Obrázok 9: NIHO nastavenie extrapolácie od 10. týždňa pre obe ramená v ukazovateli PFS



Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu nákladovej efektívnosti dodaného DR

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v modeli v základnom scenári predpokladá, že relatívny prínos PEM + 5-FU + CPT časom nevyprchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- PEM sa spolu s ChT podáva len 2 roky a keďže nie sú k dispozícii dostatočne dlhé dáta, ktoré by hovorili, že prínos ostane zachovaný aj v budúcnosti, nepredpokladáme, že prínos PEM + 5-FU + CPT časom nevyprchá. V modeli je možné nastavenie vyprchania prínosu medzi 5. a 7. rokom (medzi 260. a 364. týždňom). S rovnakým nastavením pracovala aj ERG s dátami s mediánom sledovania 22,6 mesiaca. Nakoľko máme k dispozícii novšie dáta s mediánom sledovania 58,8 mesiaca (o dva roky dlhší ako u NICE), vyprchanie prínosu nastavujeme od 364. týždňa do 468. týždňa (t. j. od 7. roka do 9. roka, posunuté o dva roky oproti NICE). Nastavenie vyprchania prínosu od 364. týždňa do 468. týždňa má za následok zvýšenie ICUR o 5,9-tisíc €/QALY.

5.2.5 Údaje o kvalite života

DR pri modelovaní použil hodnoty utilít uvedené v tabuľke nižšie, v závislosti od času do smrti. Údaje pochádzajú zo štúdie Keynote-590 s data cut-off k 07/2020. Keďže zber dát bol vykonaný dotazníkom EQ-5D-5L, hodnoty boli pretransformované na EQ-5D-3L (pozn.: v NICE 3L verzia dočasne ostáva preferovaným prístupom z metodických dôvodov). Hodnoty utilít sú rovnaké pre všetky ramená (Tabuľka 11).

DR v základnom scenári aplikoval aj disutility vzhľadom na AE, a to jednorazovým započítaním v 1. cykle. Disutility spojená s AE na priemerného pacienta sa vypočítala v každom ramene liečby ako funkcia zastúpenia zahrnutých nežiaducich udalostí v danom ramene liečby, priemernej dĺžky trvania nežiaducich udalostí a disutility spojenej s AE stupňa závažnosti 3+, ktorej hodnoty sa líšia vzhľadom na použitý prístup utilít (utility podľa času do smrti a podľa progresie ochorenia). Hodnoty disutilít sú v tabuľke nižšie (Tabuľka 12). Priemerná dĺžka trvania AE vychádzala zo štúdie KN590 (analýza k 07/2020). DR predpokladá, že priemerná dĺžka trvania AE je rovnaká pre všetky modelované ramená a odlišuje sa len vzhľadom na druh AE.

Hodnoty utilít sa so zvyšujúcim vekom počas trvania modelu znižujú pomerovo podľa znižovania kvality života s rastúcim vekom vo všeobecnej populácii podľa publikácie Ara & Brazier, 2010 [35].

Tabuľka 11: Prehľad kvality života podľa času do smrti v ekonomickom modeli (údaje zo štúdie Keynote-590, analýza k 07/2020)

Čas do smrti (dni)	PEM + 5-FU + CPT	5-FU + CPT
≥ 360 dní	0,855	0,855
[180 až 360 dní)	0,814	0,814
[90 až 180 dní)	0,748	0,748
[30 až 90 dní)	0,647	0,647
< 30 dní	0,499	0,499

Zdroj: [1]

Tabuľka 12: Jednorazové disutility súvisiace s AE (údaje zo štúdie KN590, analýza k júlu 2020)

Prístup utilít	Čas do smrti		Progresia ochorenia	
	PEM + 5-FU + CPT	5-FU + CPT	PEM + 5-FU + CPT	5-FU + CPT
Disutility spojené s AE	0,03594		0,04979	
Priemerná disutilita aplikovaná na jedného pacienta	0,0078	0,0075	0,0108	0,0104

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme jednorazové započítanie disutility spojenej s AE spôsobené zo všetkých príčin. **Neakceptujeme nastavenie utilít podľa času do smrti.** Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme nastavenie utilít podľa času do smrti, preferujeme nastavenia podľa progresie ochorenia.** DR v analýze scenárov umožňuje zvoliť hodnoty utilít podľa stavu ochorenia (pred progresiou a po progresii). Rok pred smrťou dosahuje pacient vyššiu kvalitu života, ako sa očakáva vo všeobecnej populácii pre vek 60,8 roka a s 71,9 % zastúpením mužov (0,828). Z tohto dôvodu uprednostňujeme použitie utilít podľa stavu ochorenia (v tabuľke nižšie Tabuľka 13). Nastavenie utilít podľa stavu ochorenia má za následok **zvýšenie ICUR o 3,7-tisíc €/QALY.**
- **Akceptujeme jednorazové započítanie disutilít kvôli AE.**
- **Akceptujeme zapracovanie znižovanie kvality života so zvyšujúcim sa vekom.**

Tabuľka 13: Prehľad kvality života podľa stavu ochorenia v ekonomickom modeli (údaje zo štúdie Keynote-590, analýza k 07/2020)

Zdravotný stav	PEM + 5-FU + CPT	5-FU + CPT
Bez progresie	0,804	0,804
Po progresii	0,678	0,678

Zdroj: [1]

5.2.6 Klinická bezpečnosť

DR v základnom scenári do modelu zapracoval AE zo všetkých príčin stupňa 3 a vyššie, ktoré sa vyskytli aspoň u 5 % pacientov. Údaje pochádzajú zo štúdie Keynote-590 pri mediáne sledovania 22,6 mesiaca (data cut-off k 07/2020). Náklad na AE je započítaný jednorazovo v 1. cykle.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. K použitým disutilitám súvisiacimi s AE sa vyjadrujeme v časti 5.2.5, k nákladom AE v časti 5.2.7.

5.2.7 Náklady

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

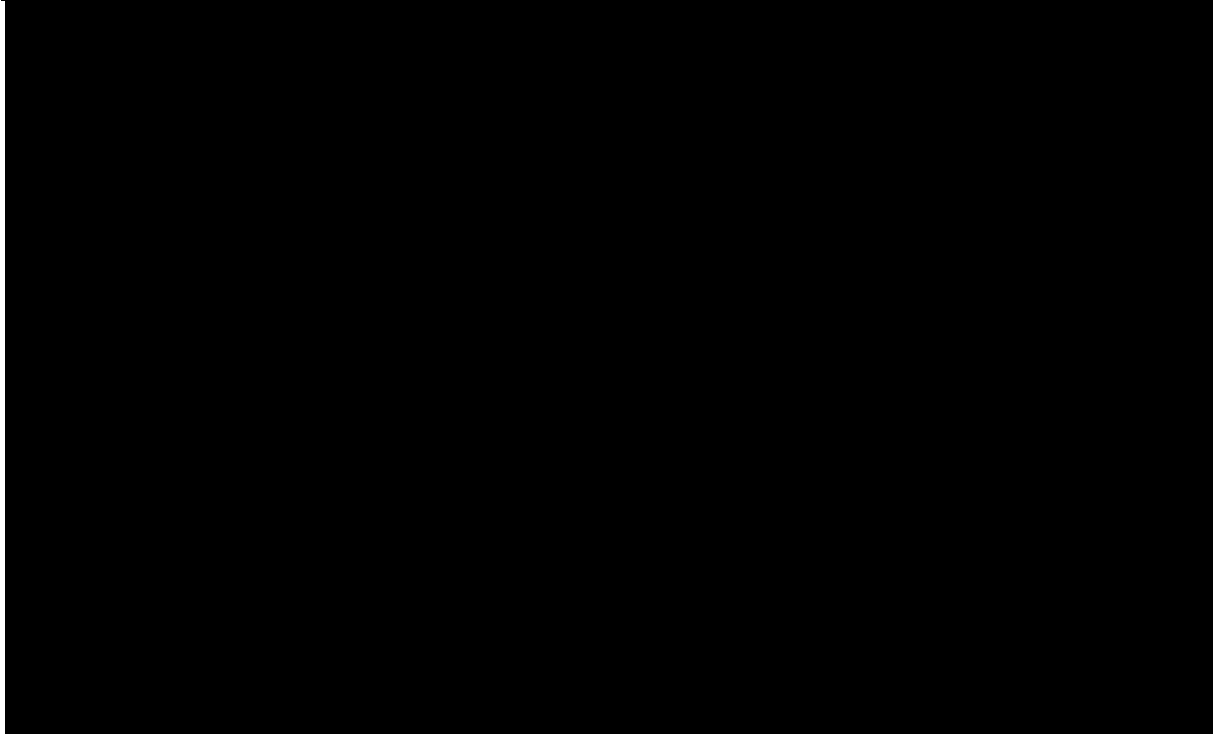
DR na modelovanie zotrvania pacientov na liečbe používa KM dáta bez extrapolácie, nakoľko KM dáta sú zo štúdie Keynote-590 s cut-off k 07/2023, kedy už ani jeden pacient nebol na liečbe, a teda dáta sú zrelé. Jednotlivé krivky

ToT sú na obrázkoch nižšie (Obrázok 10 a Obrázok 11). Podľa protokolu štúdie bolo maximálne zotrvanie na liečbe ohraničené na maximálne 35 cyklov pre PEM a 5-FU a maximálne 6 cyklov pre CPT.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

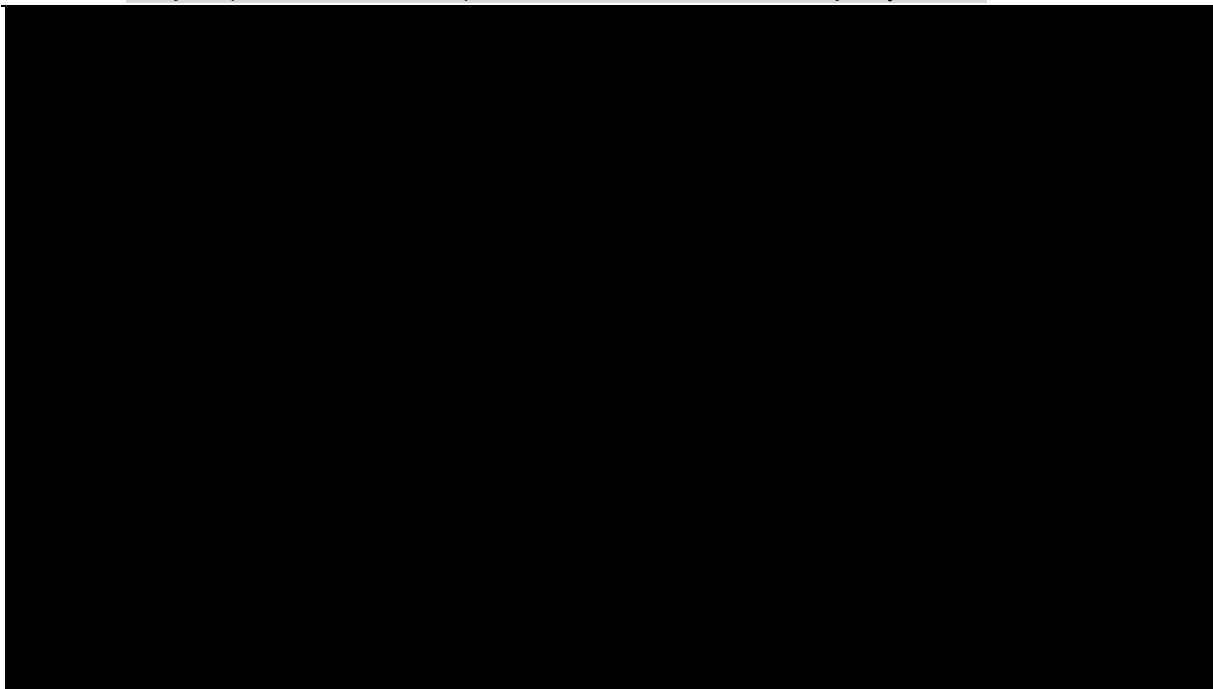
Akceptujeme nastavenie podľa DR.

Obrázok 10: Krivky ToT pre rameno PEM + 5-FU + CPT, pacienti s PD-L1 CPS ≥ 10 , KN590 (analýza k júlu 2023)



Zdroj: [1]

Obrázok 11: Krivky ToT pre rameno 5-FU + CPT, pacienti s PD-L1 CPS ≥ 10 , KN590 (analýza k júlu 2023)



Zdroj: [1]

Náklady na intervenciu a komparátory

DR použil náklady na balenia podľa kategorizačného zoznamu platného k 1.8.2024. Pri niektorých liekoch (CPT) vychádzal aj zo zoznamu liekov hrađených nad rámec ZKL pre VŠZP. Všetky uvedené liečebné režimy sú podávané intravenózne okrem kapecitabínu, ktorý je vo forme tabliet a podáva sa perorálne. V základnom scenári sú náklady prepočítané cez priemernú dávku, ktorá je prepočítaná na priemernú BSA zo štúdie (1,79 m²). V analýze scenárov je možné uplatniť výpočet nákladov na lieky cez lognormálne rozdelenie BSA podľa pacientov zo štúdie Keynote-590.

V základnom scenári DR počíta s relatívnou intenzitou dávky (z angl. relative dose intensity, RDI). Hodnoty RDI sú prevzaté zo štúdie Keynote-590.

V tabuľke nižšie (Tabuľka 14) sú uvedené dávkovacie režimy a výpočet nákladu na priemernú dávku spolu s prepočítaním vzhľadom na RDI.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR **neakceptujeme**. Diskusia je uvedená v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme** použité dávkovanie a započítanie RDI.
- **Neakceptujeme** výpočet nákladov cez priemernú dávku. Uprednostňujeme výpočet cez log-normálne rozdelenie BSA podľa pacientov zo štúdie, čo lepšie reflektuje náklady v liečebnej praxi. Zmena na výpočet nákladov cez lognormálne rozdelenie BSA má za následok zanedbateľne malý vplyv na ICUR.
- **Neakceptujeme** náklady na lieky podľa ZKL z 08/2024, aktualizovali sme ich podľa ZKL z 01/2025. V aktualizovanom ZKL je zohľadnená zmena DPH na lieky na 5 %. Zmena nastavenia má zanedbateľné malý vplyv na ICUR.

Tabuľka 14: Dávkovacia schéma liečiv a výpočet nákladov v prvej línii pri liečbe karcinómu ezofágu

Liečebný režim a komponenty	Dávkovanie	Liečebný cyklus v týždňoch (počet podaní/cykly)	Náklad/liečebný cyklus s 10 % DPH	RDI	Náklad/liečebný cyklus s RDI s 10 % DPH	Náklad/liečebný cyklus s 5 % DPH	Náklad/liečebný cyklus s RDI s 5 % DPH
Pembro + 5-FU + cisplatina							
Pembrolizumab	200 mg, Q3W	3 (1)	■ €*	93,4 %	■ €*	■ €	■ €
5-FU	800 mg/m ² , Q3W, dni 1 až 5	3 (5)	78,65 €	71,8 %	56,47 €	75,1 €	53,92 €
Cisplatina	80 mg/m ² , Q3W	3 (1)	45,00 €	58,2 %	26,19 €	42,96 €	25,00 €
5-FU + cisplatina							
5-FU	800 mg/m ² , Q3W, dni 1 až 5	3 (5)	78,65 €	76,9 %	60,48 €	75,1 €	57,75 €
Cisplatina	80 mg/m ² , Q3W	3 (1)	45,00 €	65,2 %	29,34 €	42,96 €	28,01 €
5-FU + oxaliplatina + leukovorín							
5-FU	2 600 mg/m ² , Q2W	2 (1)	15,73 €	76,9 %**	12,10 €	15,02 €	11,55 €
Oxaliplatina	85 mg/m ² , Q2W	2 (1)	39,04 €	65,2 %***	25,45 €	37,28 €	24,31 €
Leukovorín	200 mg/m ² Q2W	2 (1)	30,80 €	76,9 %**	23,69 €	24,4 €	18,76 €
Kapecitabín + oxaliplatina							
Kapecitabín	2 000 mg/m ² , Q3W, dni 1 až 14	3 (14)	48,53 €	76,9 %**	37,32 €	46,33 €	35,63 €
Oxaliplatina	130 mg/m ² , Q3W	3 (1)	48,80 €	65,2 %***	31,82 €	46,6 €	30,38 €
<p>Q4W = raz za štyri týždne; Q3W = raz za 3 týždne; Q2W = raz za dva týždne; BID = dvakrát denne; RDI = relatívna intenzita dávky</p> <p>* Podľa navrhovanej zľavenej úhrady lieku Keytruda</p> <p>**predpoklad totožnej RDI ako pre liečivo 5-FU z režimu priameho komparátora 5-FU + cisplatina</p> <p>***predpoklad totožnej RDI ako pre liečivo cisplatina z režimu priameho komparátora 5-FU + cisplatina</p>							

Zdroj: [1]

Náklady na následnú liečbu

Voľba následnej liečby v modeli neovplyvňuje generovanie prínosov, keďže tie sú odvodené priamo z klinických dát. V modeli je zohľadnená jedna línia následnej liečby. Náklady na následnú liečbu sa aplikujú na sprogredovaných pacientov jednorazovo v momente progresie. Na modelovanie následnej liečby používa DR údaje zo štúdie Keynote-590: dĺžku následnej liečby v jednotlivých ramenách (Tabuľka 16) a percento pacientov, ktorí dostali následnú liečbu. Zastúpenie jednotlivých liečob v následnej liečbe DR prevzal z publikácie Ondrušová a kol. od spoločnosti Pharm-In (Tabuľka 15), priložené ako príloha k žiadosti v neverejnej zóne portálu kategorizácie.

Tabuľka 15: Zastúpenie následnej línie liečby karcinómu ezofágu

Liečebný režim	Zastúpenie v ramene PEM + 5-FU + CPT	Zastúpenie v ramene 5-FU + CPT
5-FU		
Irinotekan		
Paklitaxel		
Ramucirumab		
Ramucirumab + paklitaxel		
Spolu		

Zdroj: [1]

Tabuľka 16: Priemerná dĺžka liečby následnej línie v týždňoch zo štúdie Keynote-590, pacienti s PD-L1 CPS ≥ 10

Liečebný režim	PEM + 5-FU + CPT	5-FU + CPT
5-FU		
Irinotekan		
Paklitaxel		
Ramucirumab		

Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme s neistotou**. Diskusia je uvedená v bodoch nižšie:

- **Akceptujeme s neistotou** zastúpenie ramucirumabu v následnej liečbe. Ramucirumab má podľa dát NCZI o spotrebe na Dg. C15 za rok 2023 nízku spotrebu a keďže nie je kategorizovaný, je hrazený len osobitným spôsobom úhrady (tzv. „výnimky“). Podľa indikácie v SPC lieku Cyramza liek nie je určený na liečbu OEC, iba OGJ a rakoviny žalúdka (a iných indikácií nesúvisiacich s OEC). Z tohto dôvodu očakávame nižšie zastúpenie liečiva ramucirumab v následnej liečbe. Keďže však nevieme presne vyčíslit zastúpenie ramucirumabu a zároveň zníženie zastúpenia ramucirumabu má za následok pokles ICUR, nastavenie akceptuje s pozitívnou neistotou.
- **Akceptujeme** výpočet nákladov na lieky v následnej liečbe, kde nie je započítaný odpad na lieky a náklady sú prepočítané na podaný 1 mg liečiva. Vzhľadom na nízku úhrady liečiv neočakávame významný dopad na ICUR, preto akceptujeme nastavenie DR.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR v základnom scenári nepočíta so zdieľaním balení medzi viacerých pacientov.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

Ostatné náklady

Náklady na testovanie pacienta

V základnom scenári DR nepočíta s nákladmi na testovanie stavu PD-L1 CPS. V modeli je možnosť započítania nákladu na testovanie pacienta, ktorý je vo výške ■■■ € (podľa hodnotenia NIHO č. 64).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Nakoľko pozitivita PD-L1 s CPS ≥ 10 je podmienkou v rámci IO, nastavujeme aj započítanie nákladov na testovanie. Táto zmena má zanedbateľne malý vplyv na ICUR.

Náklady na manažment pacienta

DR pre určenie nákladov na manažment zdravotných stavov použil aktuálnu databázu jednotkových nákladov ministerstva zdravotníctva a aktuálne platný Zoznam kategorizovaných liekov. Frekvencia výkonov a návštev vychádza z prieskumu spoločnosti Pharm-In, ktorý bol realizovaný ako kvalitatívny prieskum 4 odborníkov zo 4 hlavných onkologických centier na Slovensku.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, v postupe DR sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Náklady na nežiaduce udalosti

DR modeluje náklady na AE ako jednorazový náklad všetkým pacientom pri vstupe do modelu. DR použil jednotkový náklad, DRG kód X62Z - Otravy / toxické účinky drog, liekov a iných substancií alebo následky lekárskej starostlivosti na všetky AE.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, v postupe DR sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Náklady na terminálne štádium ochorenia

DR modeluje náklady na konci života ako jednorazový náklad pri prechode do zdravotného stavu smrti. Náklady sú vypočítané z výkonov, hospitalizácii alebo inej ústavnej starostlivosti (hospic) na základe publikácie od spoločnosti Pharm-In [36].

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, v postupe DR sme nezistili nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.2.8 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu a kvalita FER

Informácie uvedené vo FER boli zrozumiteľné a zodpovedali predloženým nastaveniam v modeli. FER spĺňa požiadavky definované v metodologickej príručke, hoci niektoré nastavenia sme v rámci hodnotenia upravili za účelom vyššej klinickej plauzability.

DR predložil ekonomický model, ktorý je prehľadný a jednoducho spracovaný. Pri zmenách nastavení model prepočítava výsledky rýchlo.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme ekonomický model dodaný DR v rámci žiadosti. Výsledky základného scenára podľa nastavenia DR sú v nasledujúcej tabuľke (Tabuľka 17). DR v základnom scenári počíta so zľavou ■■■ % z ÚZP uvedenej v ZKL.

Tabuľka 17: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR s 10 % DPH na lieky

Výsledky	Intervencia PEM + 5-FU + CPT	Komparátor 5-FU + CPT
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY		
≥ 360 dní	■	■
180 až 360 dní	■	■
90 až 180 dní	■	■
30 až 90 dní	■	■
< 30 dní	■	■
zníženie kvôli NÚ	■	■
spolu	■	■
Náklady (€)		
PFS lieky + podanie	■	643
AE	1 425	1 366
PFS monitoring	7 199	3 140
PD lieky + podanie	4 193	3 215
PD monitoring	7 472	6 046
Koniec života	2 734	2 873
spolu	■	17 284
PEM + 5-FU + CPT vs.		
Inkrementálne QALY	-	■
Inkrementálne náklady (€)	-	■
ICUR (€/QALY)	-	59 881
Prahová hodnota (€/QALY)	-	67 951

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

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti základnému scenáru predloženému DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení.

Úpravy so zverejneným vplyvom:

- Zmena extrapolácie krivky OS v oboch ramenách od 0. týždňa (-15,0-tisíc €/QALY).
- Zmena extrapolácie krivky OS pre komparátora na log-logistické rozdelenie (3,3-tisíc €/QALY).
- Zmena extrapolácie krivky PFS v oboch ramenách od 10. týždňa (-2,8-tisíc €/QALY).
- Nastavenie utilít podľa stavu ochorenia (-3,0-tisíc €/QALY).
- Nastavenie vyprchania prínosu od 364. týždňa do 468. týždňa (-1,1-tisíc €/QALY).
- Náklady na lieky sa počítajú cez log-normálne rozdelenie BSA (zanedbateľná zmena).
- Započítanie testovania na pozitívitu PD-L1 (zanedbateľná zmena).
- Zmena DPH na lieky na 5% (zanedbateľná zmena).

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje kombinácia PEM + ChT ICUR voči ChT vo výške 84,9-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 68,0-tisíc €/QALY. PEM v kombinácii s ChT dosahuje klinický prínos voči ChT + ■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■ €.

Aby liek Keytruda bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške █████ € , čo predstavuje zľavu █████ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 2 724,14 € a zľavu █████ % voči požadovanej úhrade vo výške █████ €.

Tabuľka 18: Výsledky nákladovej efektívnosti v NIHO nastavení s 5 % DPH na lieky

Výsledky	Intervencia PEM + 5-FU + CPT	Komparátor 5-FU + CPT
Roky života (nediskontované)	█████	█████
QALY		
pred progresiou	█████	█████
po progresii	█████	█████
zníženie kvôli NÚ	█████	█████
spolu	█████	█████
Náklady (€)		
PFS lieky + podanie	█████	632
AE	1 425	1 366
PFS monitoring	6 083	2 784
PD lieky + podanie	4 234	3 218
PD monitoring	6 710	6 563
Koniec života	2 778	2 874
Testovanie PD-L1	█████	0
spolu	█████	17 437
PEM + 5-FU + CPT vs.		
Inkrementálne QALY	-	█████
Inkrementálne náklady (€)	-	█████
ICUR (€/QALY)	-	84 854
Prahová hodnota (€/QALY) [1]	-	67 952
[1] 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 údajov „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údajov „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z.z.		

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

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené 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 19: 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
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú. To znamená, **že odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu**, ktorá zníži túto neistotu v súlade s §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Najvýznamnejšia neistota je predpoklad podobného účinku a bezpečnosti pre rôzne režimy chemoterapie s 5-FU + CPT bez dodania klinického dôkazu.
- Významná neistota je aj v oblasti prínosov: V štúdií Keynote-590 bolo vysoké zastúpenie SCC podtypu OEC, čo nekoreluje so zastúpením v slovenskej populácii, a to mohlo nadhodnotiť prínos PEM + ChT voči samotnej ChT, keďže pacienti s touto podskupinou OEC dosahovali lepšie výsledky ako v populácii ITT.
- Zastúpenie ramucirumabu v následnej liečbe považujeme za pozitívnu neistotu.

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

Sumárnu úhradu VZP za liek Keytruda odhadujeme v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■ mil. € 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 liečby PEM + ChT odhadujeme vo výške ■ mil. €.

Odhad dopadu na rozpočet je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov na liečbu a vývoja penetrácie trhu lieku.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR modeluje dopad na rozpočet pre roky 2025 – 2030. Kategorizáciu lieku Keytruda predpokladá od 1.6.2025. Dopad na rozpočet je modelovaný po kalendárnych rokoch. Na odvodenie počtu pacientov využíva DR údaje z predikcie Národného onkologického registra (NOR) na rok 2024, incidencie OEC v SR v rokoch 1978 – 2014 (2,10%) a ostatné údaje z publikácie spoločnosti Pharm-In [37].

Cieľová populácia a odhad podielu na trhu

DR počíta cieľovú populáciu zvlášť pre jednotlivé podtypy karcinómu pažeráka (SCC a AC), pričom využíva percentuálne zastúpenie podtypov OEC zo štúdie Keynote-590 (Tabuľka 20 a Tabuľka 21). V rámci podtypov počíta pacientov z prevalentných pacientov v roku 2024 a novodiagnostikovaných v poslednom mesiaci v roku 2024 a novodiagnostikovaných v roku 2025. Cieľovou populáciou podľa navrhovaného IO sú pacienti v III. klinickom štádiu (KŠ), ktorí majú neresekovateľné ochorenie a pacienti v IV. KŠ, ktorí sú metastatický. DR počíta, že 24,15 % prevalentných pacientov z I. a II. KŠ a z III. KŠ, ktorí sú resekovateľní, sprogredujú v rámci roka do IV. KŠ. DR počíta s ■ % testovateľnosťou pacientov potenciálne vhodných na liečbu, s pozitivitou u 51 % pacientov. DR podľa publikácie od spoločnosti Pharm-In predpokladá, že ■ % pacientov v III. KŠ SCC sú neresekovateľní a ■ % pacientov v III. KŠ AC sú neresekovateľní. Detailné odvodenie počtu pacientov pre jednotlivé podtypy sú v nasledujúcich tabuľkách (Tabuľka 20, Tabuľka 21).

Tabuľka 20: Výpočet cieľovej populácie pre skvamocelulárny typ OEC podľa DR

riadok	SCC	% podiel	počet pacientov	zdroj
PBVL = Novosprogreďovaní pacienti z prevalentných				
a	odhad prevalence na rok 2024		727	NOR
b=78 %*a	SCC prevalentní	78 %	567	[27]
c=34,99 %*b	I. a II. KŠ	34,99 %	198	[38]
d=22,93 %*b	III. KŠ	22,93 %	130	[38]
e=█*d	resekovateľní z III. KŠ	█	█	[37]
f=32,72 %*b	IV. KŠ	32,72 %	186	[38]
g=9,36 %*b	neznáme KŠ	9,36 %	53	[38]
h=24,15 %*c+24,15 %*e	sprogreďovaní z I. a II. KŠ a III. KŠ resekovateľní do IV. KŠ v rámci roka	24,15 %	█	[38]
i=█*h	testovanosť PD-L1	█	█	[37]
j=█*i	pozitivita PD-L1 CPS>=10	█	23	[37]
PSVL = Novodiagnostikovaní SCC v 2024, ktorí sa ešte nestihli liečiť				
k	odhad incidencie na rok 2024		340	NOR
l=78 %*k	novodiagnostikovaní SCC v 2024	78 %	265	[27]
m=█*l	III. KŠ	█	█	[37]
n=█*m	neresekovateľní z III. KŠ	█	█	[37]
o=█*l	IV. KŠ	█	█	[37]
p=n+o	spolu neresekovateľní III. KŠ a IV. KŠ		█	
q=█*p	z toho 1/12 pacientov nestihne začať liečbu	█	█	[37]
r=█*s	testovanosť PD-L1	█	█	[37]
s=█*r	pozitivita PD-L1 CPS>=10	█	8	[37]
PBVL = Novodiagnostikovaní SCC v 2025				
t	odhad incidencie na rok 2025		342	NOR
u=78 %*t	novodiagnostikovaní SCC v 2025	78 %	267	[27]
v=█*u	III. KŠ	█	█	[37]
x=█*v	neresekovateľní z III. KŠ	█	█	[37]
y=█*u	IV. KŠ	█	█	[37]
z=x+y	spolu neresekovateľní III. KŠ a IV. KŠ		█	
aa=█*z	testovanosť PD-L1	█	█	[37]
ab=█*aa	pozitivita PD-L1 CPS>=10	█	98	[37]

Zdroj: uvedené v tabuľke

Tabuľka 21: Výpočet cieľovej populácie adenokarcinóm OEC podľa DR

riadok	AC	% podiel	počet pacientov	zdroj
PBVL = Novoprogredovaní pacienti z prevalentných				
a	odhad prevalencie na rok 2024		727	NOR
b=22 %*a	AC prevalentní	22 %	160	[27]
c=34,99 %*b	I. a II. KŠ	34,99 %	56	[38]
d=22,93 %*b	III. KŠ	22,93 %	37	[38]
e=■*d	resekovateľní z III. KŠ	■	■	[37]
f=32,72 %*b	IV. KŠ	32,72 %	52	[38]
g=9,36 %*b	neznáme KŠ	9,36 %	15	[38]
h=24,15 %*c + 24,15 %*e	sprogredovaní z I. a II. KŠ a III. KŠ resekovateľní do IV. KŠ v rámci roka	24,15 %	■	[38]
i=■*h	testovanosť PD-L1	■	■	[37]
j=■*i	pozitivita PD-L1 CPS>=10	■	10	[37]
PSVL = Novodiagnostikovaní SCC v 2024, ktorí sa ešte nestihli liečiť				
k	odhad incidencie na rok 2024		340	NOR
l=22 %*k	novodiagnostikovaní SCC v 2024	22 %	75	[27]
m=■*l	III. KŠ	■	■	[37]
n=■*m	neresekovateľní z III. KŠ	■	■	[37]
o=■*l	IV. KŠ	■	■	[37]
p=n+o	spolu neresekovateľní III. KŠ a IV. KŠ		■	
q=■*p	z toho 1/12 pacientov nestihne začať liečbu	■	■	[37]
r=■*s	testovanosť PD-L1	■	■	[37]
s=■*r	pozitivita PD-L1 CPS>=10	■	2	[37]
PBVL = Novodiagnostikovaní SCC v 2025				
t	odhad incidencie na rok 2025		342	NOR
u=22 %*t	novodiagnostikovaní SCC v 2025	22 %	75	[27]
v=■*u	III. KŠ	■	■	[37]
x=■*v	neresekovateľní z III. KŠ	■	■	[37]
y=■*u	IV. KŠ	■	■	[37]
z=x+y	spolu neresekovateľní III. KŠ a IV. KŠ		■	
aa=■*z	testovanosť PD-L1	■	■	[37]
ab=■*aa	pozitivita PD-L1 CPS>=10	■	18	[37]

Zdroj: uvedené v tabuľke

Súhrnné počty pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) a v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) sú uvedené v nasledujúcej tabuľke (Tabuľka 22):

Tabuľka 22: Súhrnné počty pacientov v súčasnosti a v budúcnosti vhodných na liečbu OEC podľa DR

pacienti	riadok	počet pacientov
PSVL novodiagnostikovaní z predošlého roku	riadok "s" z tabuľky č. 19 + riadok "s" z tabuľky č. 20	10
PBVL novodiagnostikovaní v danom roku + sprogredovaní prevalentní	riadky "j" a "ab" z tabuľky č. 19 + riadok "j" a "ab" z tabuľky č. 20	149

Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov od DR

DR predpokladá penetráciu trhu pre PSVL 100 %, pre PBVL v prvom roku 80 %, v druhom roku 90 % a v treťom roku 100 %.

Odhad počtu pacientov podľa DR je v nasledujúcej tabuľke (Tabuľka 23):

Tabuľka 23: Odhad počtu pacientov vhodných na liečbu PEM + ChT podľa DR

Výsledky	2025	2026	2027	2028	2029
PSVL*	10	-	-	-	-
Penetrácia trhu pre PSVL	100%	-	-	-	-
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z PSVL	10	-	-	-	-
PBVL**	149	152	155	159	162
Penetrácia trhu pre PBVL	80%	90%	100%	100%	100%
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z PBVL	119	137	155	159	162
Počet pacientov po penetrácii ročne spolu PBVL + PSVL	129	137	155	159	162
*PSVL – počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu **PBVL – počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu					

Zdroj: [1]

Dávkovanie a výška úhrady

Do výpočtu nákladov vstupuje dávkovanie podľa SPC. Výška nákladu na liek v rámci 1 cyklu je prepočítaná cez dávkovanie (podľa BSA). Náklad na liek Keytruda počíta s úhradou zo ZKL a aj s požadovanou úhradou. Náklad na liek 5-FU je počítaný s úhradami zo ZKL a náklad na liek CPT je zo zoznamu liekov VŠZP hrađených nad rámec platnej kategorizácie. DR započítal do nákladov aj RDI.

Zotrvanie na liečbe a nahrádzaná liečba

DR na výpočet nákladov používa mieru zotrvania na liečbe podľa kriviek ToT pozorovaných v štúdií Keynote-590 v týždňových cykloch.

DR považuje za nahrádzanú liečbu chemoterapiu samotnú – teda 5-FU + CPT.

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

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

Tabuľka 24: Odhadovaný dopad na rozpočet rozpočítaný na roky podľa DR s 10 % DPH na lieky

Rok	2025*	2026	2027	2028	2029	2030
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	75	176	200	217	223	226
Počet začínajúcich pacientov v danom roku	75	134	147	157	161	162
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia	0	42	53	60	62	64
Náklady na liek Keytruda pri požadovanej úhrade (██████ €)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Náklady na ChT (5-FU + cisplatina)	31 817 €	97 503 €	123 395 €	135 614 €	141 099 €	143 390 €
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (██████ €)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Náklady na nahrádzanú liečbu (5-FU + cisplatina)	32 545 €	82 950 €	94 104 €	102 618 €	105 511 €	106 856 €
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (██████ €)	██████	██████	██████	██████	██████	██████

* od 1.6.2025 do 31.12.2025

Zdroj: [1]

Tabuľka 25: Odhadovaný dopad na rozpočet rozpočítaný na obdobia podľa DR s 10 % DPH na lieky

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	135	204	246
Počet začínajúcich pacientov v danom roku spolu	129	137	155
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia spolu	6	68	91
Náklady na liek Keytruda pri požadovanej úhrade (██████ €)	██████	██████	██████
Náklady na ChT (5-FU + cisplatina)	68 092 €	110 158 €	130 021 €
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (██████ €)	██████	██████	██████
Náklady na nahrádzanú liečbu (5-FU + cisplatina)	65 402 €	87 389 €	99 022 €
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade	██████	██████	██████

Zdroj: [1]

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR

Akceptujeme:

- zdroje pre výpočet počtu pacientov vhodných na liečbu (percentuálne zastúpenie jednotlivých KŠ, percento testovateľnosti, percento pozitivity na PD-L1 s CPS \geq 10).
- spôsob modelovania nákladov – akceptujeme použité dávkovanie, úhrady jednotlivých liečiv, započítanie RDI.

Akceptujeme s neistotou percentuálne zastúpenie podtypov OEC AC a SCC podľa štúdie Keynote-590. Neočakávame, že slovenská populácia plne reflektuje zastúpenie prevzaté zo štúdie.

Neakceptujeme modelovanie nákladov na 5-FU podľa ToT krivky pre PEM. Upravili sme použitie ToT krivky pre 5-FU z PEM na 5-FU ToT krivku. Ostatné modelovanie nákladov podľa ToT kriviek akceptujeme.

Neakceptujeme 100 % penetráciu trhu. Podľa štúdie Keynote-590 boli pacienti vo výkonnostnom stave podľa ECOG 0 – 1. Pri výpočte vhodných pacientov nie je tento aspekt zohľadnený. Aj v prípade, že táto podmienka na výkonnostný stav pacienta nebude uvedená v IO, predpokladáme, že v reálnej praxi sa liek Keytruda nebude podávať všetkým pacientom v akomkoľvek výkonnostnom stave. Z tohto dôvodu predpokladáme maximálnu penetráciu trhu v 3. roku od zaradenia 90 %. V prvom roku predpokladáme 80 % naplnenie tejto cieľovej (maximálnej) penetrácie trhu, čo predstavuje penetráciu trhu v 1. roku od zaradenia 72 %, v druhom roku predpokladáme penetráciu trhu 81 % (priemer medzi 72 % a 90 %). Výpočet počtu pacientov sme tak upravili (Tabuľka 26).

Neakceptujeme mesačný počet pacientov po penetrácii trhu, uvedený v tabuľke vyššie (Tabuľka 22). DR používa počty na rok 2025 na celý prvý rok od zaradenia, t. j. od 06/2025 do 05/2026 a nasledovne (tzv. plávajúce roky). Keďže počty pacientov boli odvodené na kalendárne roky, počty pacientov sme upravili z plávajúcich na kalendárne roky.

Tabuľka 26: Odhad počtu pacientov vhodných na liečbu PEM + ChT upravené podľa NIHO

	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Pacienti v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL)	10					
Penetrácia trhu pre PSVL	100%					
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z PSVL	10	0	0	0	0	0
Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL)	149	152	155	159	162	165
Penetrácia trhu pre PBVL	72%	81%	90%	90%	90%	90%
Počet pacientov začínajúcich liečbu intervenciou z PBVL	107	123	140	143	146	149
Počet pacientov po penetrácii ročne	117	123	140	143	146	149
Počet pacientov po penetrácii mesačne	10	10	12	12	12	12
<i>PSVL – počet pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu</i>						
<i>PBVL – počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu</i>						

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

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Keytruda v tretí rok vo výške ■ mil. € a čistý dopad liečby kombináciou PEM + ChT je vo výške ■ mil. €.

Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov na liečbu a vývoja penetrácie trhu pre liek Keytruda.

Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 27 a Tabuľka 28).

Tabuľka 27: Odhad dopadu na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky, s 5 % DPH

Rok	2025*	2026	2027	2028	2029	2030
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	68	161	187	198	202	206
Počet začínajúcich pacientov v danom roku spolu	68	123	140	143	146	149
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia spolu	0	38	48	55	57	58
Náklady na liek Keytruda pri požadovanej úhrade (■■■■ €)	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Náklady na liek Keytruda pri nákladovo-efektívnej úhrade (■■■■ €)	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Náklady na ChT (5-FU + cisplatina)	24 925 €	84 361 €	110 616 €	118 779 €	122 293 €	124 644 €
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (■■■■ €)	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■■■■ €)	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Náklady na nahrádzanú liečbu (5-FU + cisplatina)	25 898 €	72 691 €	84 922 €	89 394 €	91 418 €	93 132 €
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■■■■ €)	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Spolu čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade (■■■■ €)	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■

* od 1.6.2025 do 31.12.2025

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

Tabuľka 28: Odhad dopadu na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia, s 5 % DPH

	1 -12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet liečených pacientov v danom roku spolu	120	192	229
Počet začínajúcich pacientov v danom roku spolu	120	130	141
Počet pacientov pokračujúcich v liečbe z predchádzajúceho obdobia spolu	0	62	88
Náklady na liek Keytruda pri požadovanej úhrade (■) (■) €	■	■	■
Náklady na liek Keytruda pri nákladovo-efektívnej úhrade (■) (■) €	■	■	■
Náklady na ChT (5-FU + cisplatina)	56 360 €	97 078 €	115 357 €
Spolu hrubý dopad pri požadovanej úhrade (■) (■) €	■	■	■
Spolu hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■) (■) €	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (5-FU + cisplatina)	54 915 €	77 960 €	87 603 €
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■) (■) €	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovo-efektívnej úhrade (■) (■) €	■	■	■

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

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
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?
Organizačné aspekty technológie	
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?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
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?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony 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 + ChT v celkovom prežívaní pacienta aj v prežívaní bez progresie ochorenia v porovnaní so zaužívanou liečbou (ChT) na Slovensku, čo má dopad aj na zlepšenie zdravotného stavu pacienta samotného, rovnako aj na jeho spoločenský okruh. Z hľadiska bezpečnosti je kombinácia PEM + ChT spojená s vyšším výskytom závažných nežiaducich udalostí (stupňa ≥ 3) oproti liečbe samotnou ChT, ktoré ale boli manažovateľné [1]. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie PEM + ChT. U pacientov na liečbe PEM + ChT sa očakáva dlhšie prežívanie. Klinická štúdia s PEM Keynote-590 bola vykonaná iba na pacientoch s ECOG 0 – 1, čo nie je náležite reflektované v predložennom indikačnom obmedzení. Pozorovaný účinok tak nemusí byť prítomný v populácii pacientov s horším výkonnostným stavom. Okrem kritérií

pre zaradenie a vylúčenie do klinickej štúdie KEYNOTE-590 sme neidentifikovali etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Na Slovensku súčasná liečba OEC nie je v súlade s najnovšími európskymi, ako aj medzinárodnými odporúčaniami, keďže niektoré intervencie nie sú hrazené z verejného zdravotného poistenia ako napr. kombinácia PEM + ChT. U lekárov pracujúcich s OEC pacientmi môže nekategorizovanie lieku Keytruda v kombinácii s ChT podporiť nespokojnosť, že nemôžu pacientom poskytovať najlepšiu možnú zdravotnú starostlivosť podľa súčasných štandardov liečby. Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania tejto kombinácie na vzťah lekára a pacienta.

7.1.3 Rovnosť (F0012, G0007)

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

7.2. Organizačné aspekty

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

PEM je v rámci PEM + ChT podávaný intravenózne a liečba prebieha ambulantnou formou na ambulancii klinickej onkológie. Hodnotenú liečivo je skladované v nemocničnej lekární a následne na oddelení prípravy cytostatík farmaceutmi pripravené na podanie pre pacienta. Očakávame podávanie PEM v rovnaký deň ako pri ChT. Implementovanie PEM + ChT tak nevytvorí dodatočnú organizačnú záťaž z dôvodu podávania v porovnaní s používaním ChT. Keďže liečba PEM + ChT je spojená so zlepšením prežívania pacientov, možno očakávať celkovo vyššie organizačné nároky na poskytovateľa zdravotnej starostlivosti pri dlhodobom sledovaní pacientov.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia má byť liečba hrazená pacientom v 1. línii OEC lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického karcinómu ezofágu u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS ≥ 10 . Liek by mal podľa DR predpisovať onkológ. Hradenie liečby má podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Pred začatím liečby je nutné potvrdenie pozitivity PD-L1.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Predpokladáme, že pre pacientov by kombinácia PEM + ChT znamenala možnosť voľby liečby a predĺženie života,

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Nerovnosť poskytovania liečby môže vyplývať z rôznych aspektov, medzi inými z geografickej vzdialenosti pacienta od zdravotníckeho zariadenia a jeho ochoty/možností dochádzať, prípadne potreba asistencie ďalšej osoby. Uvedená skutočnosť platí rovnako pre intervenciu ako aj pre komparátor (ChT).

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

Pacienti môžu cítiť 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.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

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

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Kombinácia PEM + ChT je indikovaná dospelým pacientom. 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 [10].

Prípadné dojčenie má byť tiež zvážené lekárom a pacientom, keďže liečivo môže prejsť do materského mlieka a jeho vplyv na dieťa nie je známy [10].

7.4. Právne aspekty

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

Autori

Mgr. Alexandra Jančíková

Mgr. Filip Tomek

Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

MUDr. Matej Palenčár

Rola autorov: AJ je autorkou hodnotenia, FT je vedúci klinickej časti, MP poskytol supervíziu pre klinické aspekty.

LŠ je vedúci ekonomickej časti.

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve

Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Jančíková A., Šeliga L., Tomek F., Palenčár M.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou na liečbu 1. línie pokročilého karcinómu ezofágu u dospelých. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L137; 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 patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

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). 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] Farmakoekonomický rozbor lieku Keytruda k žiadosti číslo 35033, dostupné na portáli kategorizácie online: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35033>
- [2] ESMO, Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 10/2022; dostupné online: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)01850-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)01850-6/fulltext), cit. 18.9.2024
- [3] WHO, International Agency for Research on Cancer, Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022, dostupné online na: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&group_populations=1&populations=908&types=1&sort_by=value1&multiple_populations=1, cit. 18.9.2024
- [4] ASCO, Survival Rates for Esophageal Cancer, dostupné online: <https://www.cancer.org/cancer/types/esophagus-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>, cit. 18.9.2024
- [5] ESMO, ACF, Rakovina pažeráka: Príručka pre pacientov, Informácie pre pacientov založené na ESMO odporúčaníach z klinickej praxe – v.2012.1, dostupné online: <https://www.esmo.org/content/download/195830/3522437/file/SK-Rakovina-Pa%C5%BEer%C3%A1ka-Pr%C3%ADru%C4%8Dka-pre-Pacientov.pdf>
- [6] MUDr. Monika Miklóšová, MUDr. Ivan Kováč, PhD., doc. MUDr. Jozef Belák, PhD., Súčasná možnosti multidisciplinárnej liečby karcinómu pažeráka, Slov. chir., 2023;20(3):94-100, dostupné online: https://www.solen.sk/storage/file/article/CHIR_3_2023_final%20%E2%80%93%20Miklosova.pdf
- [7] UICC (International Union Against Cancer), TNM classification of malignant tumours, 8th Edition. Dostupné z: <https://www.uicc.org/what-we-do/sharing-knowledge/tnm/publications-and-resources>, cit. 18.9.2024
- [8] ECOG-ACRIN cancer research group, ECOG performance status scale, dostupné online: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>, cit. 23.10.2024
- [9] ESMO, Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up 10/2022, dostupné online: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)01851-8/fulltext#fig1](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)01851-8/fulltext#fig1), cit. 19.9.2024
- [10] EMA, Keytruda – product information, dostupné online: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_sk.pdf, cit. 19.9.2024
- [11] ŠÚKL, SPC lieku Fluorouracil Accord 50 mg/ml, dostupné online: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=0385A, cit. 19.9.2024
- [12] ŠÚKL, SPC Levofolic, dostupné online: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/save-dokument?page_id=637&dok_id=722244&dok_sec=209261414e387ce34c31249df79e8383, cit. 2.10.2024
- [13] MZ SR, Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov alebo liekov v neschválenej indikácii, dostupné online na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovaniych-liekov>, cit. 19.9.2024
- [14] VŠZP, Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie, dostupné online: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vsyp-nad-ramec-kategorizacie/>, cit. 19.9.2024
- [15] EMA, SPC lieku Kapecitabín. Dostupné online z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_sk.pdf
- [16] ŠÚKL, SPC lieku Oxaliplatin Kabi, dostupné online: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=09715, cit. 20.9.2024
- [17] EMA, Keytruda – authorisation details, assessment history, dostupné online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda#authorisation-details>, cit. 19.9.2024
- [18] Orphanet, Search for an orphan drug. Dostupné online z <https://www.orpha.net/en/drug>, cit. 19.9.2024
- [19] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov 1.1.2025 – 30.1.2025, časť B: Indikačné obmedzenia, dostupné online: <https://www.mzsr.sk/Clanok?lieky202501>

- [20] NCZI, Účet poistenca – humánne lieky, zdravotnícke pomôcky a dietetické potraviny hrazené z verejného zdravotného poistenia v SR, dostupné online: 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
- [21] NICE, Technology appraisal guidance, TA737, Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer, dostupné online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta737/chapter/1-Recommendations>, cit. 19.9.2024
- [22] NICE, Technology appraisal guidance, TA997, Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma, dostupné online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta997/chapter/1-Recommendations>, cit. 19.9.2024
- [23] SÚKL, Prehľad liečiv, ceny a úhrady. Dostupné online: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0209484, cit. 19.9.2024
- [24] SÚKL, Vyhľadávanie správnych konaní. Dostupné online z: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/>, cit. 19.9.2024
- [25] EMA, Product information OPDIVO, dostupné online: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_sk.pdf
- [26] ClinicalTrials.gov, First-line Esophageal Carcinoma Study With Pembrolizumab Plus Chemo vs. Chemo (MK-3475-590/KEYNOTE-590), NCT03189719, dostupné online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03189719?term=NCT03189719&rank=1&tab=table>, cit. 11/2024
- [27] Sun J-M, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2021; **398**: 759–71, dostupné online: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01234-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01234-4/abstract)
- [28] KEYNOTE-590 Study Protocol, neverejná príloha k farmakoekonomickému rozboru lieku Keytruda k žiadosti číslo 35033
- [29] Keytruda (MK-3475) Pembrolizumab in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil Versus Placebo in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Participants With Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma KN590 Database Cutoff 10-July-2023 HTA report – Slovakia Efficacy Report, dodané ako odpoveď na výzvu 1 v neverejnej zóne portálu kategorizácie MZ SR
- [30] Manish A. Shah et al., First-line pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) for advanced esophageal cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-590 study.. *JCO* 42, 250-250(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.250
- [31] National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0, dostupné online: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf
- [32] NICE, TA737 Committee papers, dostupné online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta737/evidence/committee-papers-pdf-9261547741>
- [33] NICE, Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer, TA737, Committee discussion, časť 3.11, dostupné online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta737/chapter/3-Committee-discussion>
- [34] School of Health and Related Research, University of Sheffield, UK, NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 14, dostupné online: <https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD14-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>
- [35] Ara R, Brazier JE. Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health*. 2010;13(5):509-518. DOI:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x
- [36] Ondrušová, M., Bónová M., Vándor Svidová, S.: Manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým karcinómom ezofágu podľa štúdie KN590 na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2024. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2024.
- [37] Ondrušová, M., Fajbiková, A., Bónová M.: Epidemiologické ukazovatele zhubného nádoru pažeráka na Slovensku a analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu pembrolizumabom u dospelých s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým karcinómom ezofágu podľa štúdie KN590. Bratislava, Pharm-In 2024. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2024.
- [38] Vyzula, R., ed.: Modrá kniha ČOS. Masarykův onkologický ústav; Brno, 2018, ISBN 978-80-86793-44-3.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

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

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva pembrolizumab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na doplnenie podľa § 75 ods. 8 zákona 363/2011 Z. z. a 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z. z. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletné dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Výzva na doplnenie č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 23.9.2024	Dátum odpovede: 24.9.2024	
Doplnenie farmako-ekonomického rozboru (FER) vo formáte .docx vo verejnej verzii.	DR poskytol dokument v požadovanom formáte.	Odpoveď akceptujeme .

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum zverejnenia výzvy: 15.11.2024	Dátum odpovede: 27.11.2024	
Doplnenie najnovších výsledkov zo štúdie Keynote-590 z data cut-off 10.7.2023, konkrétne grafy s Kaplan-Meierovými dátami pre celkové prežítie a prežítie bez progresie pre obe ramená, spolu s dosiahnutým mediánom, počtami pacientov v riziku a počtami udalostí, vrátane metodiky.	DR poskytol požadované výsledky. Vzhľadom na to, že výsledky ešte neboli publikované, DR požadoval, aby inštitút najnovšie dáta nezverejnil.	Odpoveď akceptujeme . Použité výsledky vo verejnom dokumente sú začlenené, pričom v neverejnej časti (ktorá je k dispozícii pre členov kategorizačnej komisie), sú všetky dáta nezačlenené.