

Liečivo dabrafenib (Tafinlar) v kombinácii s trametinibom (Mekinist) na liečbu prvej línie u dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600 génu BRAF

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:

34621, 34623

ATC skupina:

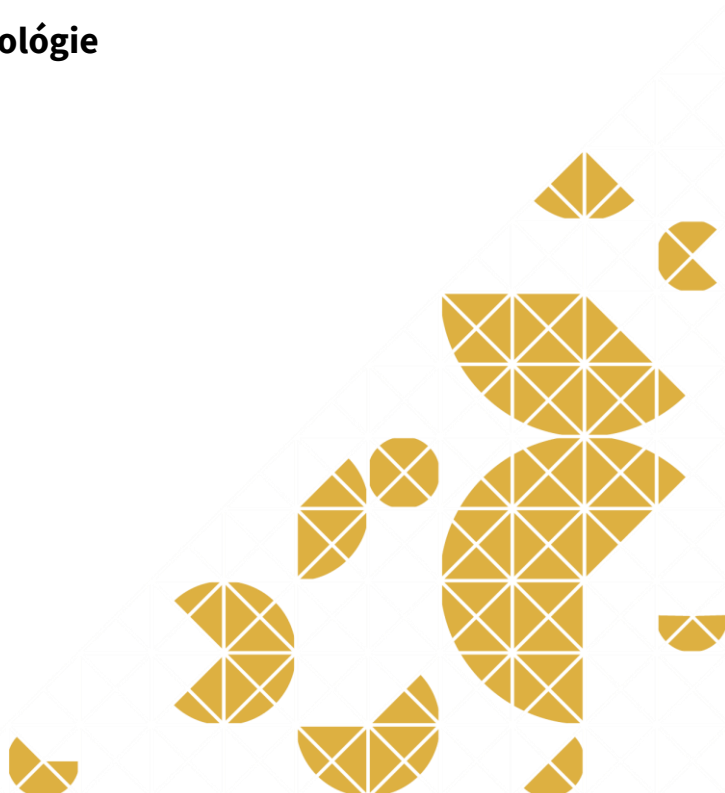
L01EC02

ŠÚKL kód:

6956A, 0781B

Publikované dňa:

04.07.2025

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 číslo: ZHL127

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	16
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	17
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	17
3.4. Opis intervencie (B0001)	20
3.5. Registrácia technológie (A0020)	21
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	21
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	21
3.8. Relevantné komparátory (B0001)	21
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	23
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	24
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti	24
4.2. Výsledky účinnosti	25
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	30
4.4. Výsledky bezpečnosti	30
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	31
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	33
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	33
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	37
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	38
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	39
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	39
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO	40
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	41
7.1. Etická analýza	41
7.2. Organizačné aspekty	42
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	42
7.4. Právne aspekty	43
8. Zdroje	45
9. Apendix	47
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami	47
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	47

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	11
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií	24
Tabuľka 3: Naivné a adjustované výsledky porovnania v ukazovateli OS - MAIC	25
Tabuľka 4: Naivné a adjustované výsledky porovnania v ukazovateli PFS - MAIC	28
Tabuľka 5: Prehľad AE s incidenciou viac ako 10 % zo štúdie BRF113928	30
Tabuľka 6: Použité hodnoty HR v modelovaní účinnosti komparátorov	33
Tabuľka 7: Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO	38

Tabuľka 8: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	38
Tabuľka 9: Počet pacientov na liečbe v jednotlivých rokoch podľa NIHO	39
Tabuľka 10: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky.....	40
Tabuľka 11: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	40

Obrázky

Obrázok 1: ESMO liečebný algoritmus pre štádium IV NSCLC u pacientov s BRAF mutáciou.....	18
Obrázok 2: Algoritmus liečby NSCLC IV. štádium podľa Národných smerníc pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu (2016)	20
Obrázok 3: OS K-M krivka z kohorty C štúdie BRF113928, 5-ročná analýza.....	25
Obrázok 4: OS K-M krivky – MAIC porovnanie kohorty C BRF113928 vs Pembro+Peme+Pt z Keynote-189	26
Obrázok 5: OS K-M krivky – porovnanie Dab-Tra kohorty C (BRF113928) vs Pembro+Peme+Pt (FLATIRON)	26
Obrázok 6: OS K-M krivky – porovnanie Dab-Tra kohorty C (BRF113928) vs Pembro (FLATIRON)	27
Obrázok 7: PFS K-M krivka pacientov z kohorty C štúdie BRF113928, 5-ročná analýza.....	27
Obrázok 8: PFS K-M krivky – MAIC porovnanie kohorty C BRF113928 vs Pembro+Peme+Pt z Keynote-189.....	28
Obrázok 9: PFS K-M krivky – porovnanie Dab-Tra kohorty C (BRF113928) vs Pembro+Peme+Pt (FLATIRON)	29
Obrázok 10: PFS K-M krivky – porovnanie Dab-Tra kohorty C (BRF113928) vs Pembro (FLATIRON)	29

Použité skratky

ACS	American cancer society
AE	Nežiaduca udalosť (angl. Adverse Event)
	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic
ATC	Chemical code)
ATE	Atezolizumab
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
BIA	Analýza dopadu na rozpočet (angl. Budget Impact Analysis)
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
BSC	Najlepšia podporná starostlivosť (angl. Best Supportive Care)
CDA	Kanadská agentúra pre lieky (angl. Canada's Drug Agency)
CE	Označenie európskej zhody (fran. Conformité Européenne)
ChT	Chemoterapia
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
CMA	Analýza minimalizácie nákladov (angl. Cost-Minimization Analysis)
CNS	Centrálny nervový systém
CrI	Interval kredibility (angl. Credible interval)
CT	Výpočtová tomografia, počítačová tomografia (angl. Computed Tomography)
CUA	Analýza užitočnosti nákladov (angl. Cost-Utility Analysis)
Dab	Dabrafenib
DCO	Čas zberu údajov (z angl. Data cut-off)
DR	Držiteľ registrácie
EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine)
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina (angl. Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (angl. The EuroQoL five-dimensions)
ERG	Evidence review group
ESMO	Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (angl. European Society for Medical Oncology)
ESS	Efektívna veľkosť vzorky (z angl. effective sample size)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
HDP	Hrubý domáci produkt

HR	Pomer rizík (angl. Hazard Ratio)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (angl. Health Technology Assessment)
i.v.	Intravenózne
ICI	Inhibítor imunitných kontrolných bodov (z angl. Immune checkpoint inhibitors)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IO	Indikačné obmedzenie
IPTW	inverse probability of treatment weighting
KM	Kaplan-Meier
MAIC	Nepriame porovnanie upravené párovaním (angl. Matching-Adjusted Indirect Comparison)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (angl. Managed Entry Agreement)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
MRI	Zobrazovanie magnetickou rezonanciou (angl. Magnetic Resonance Imaging)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NGS	Next generation sequencing
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NIV	Nivolumab
NOR	Národný onkologický register
NSCLC	Nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. non small cell carcinoma)
OS	Celkové prežívanie (angl. Overall survival)
ONK	Onkológ
PCR	polymerázová reťazová reakcia (z angl. polymerase chain reaction)
PD-L1	ligand receptora programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. programmed cell death protein 1 ligand)
Pembro	Pembrolizumab
Peme	Pemetrexed
PFS	Prežívanie bez progresie ochorenia (z angl. Progression-Free Survival)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, výsledky (angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PS	Výkonnostný stav pacienta (angl. Performance Status)
Pt	Platina
p.o.	Perorálne
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (angl. Randomized Controlled Trial)
RECIST	Kritériá na hodnotenie odpovede solídnych nádorov na liečbu (angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
RTG	Röntgen, röntgenové vyšetrenie
RWD	Real-world data
SOC	Štandardná starostlivosť, z angl. standard of care
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Český štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TLS	Syndróm z rozpadu nádoru (z angl. Tumor lysis syndrome)
TNM	Klasifikačný systém zhubných nádorov podľa veľkosti a charakteru primárneho nádoru (T), postihnutia regionálnych lymfatických uzlín (N) a prítomnosti metastáz (M) (angl. Primary Tumor, Nodal, distant Metastasis)
TOT	Čas na liečbe (angl. Time on Treatment)
Tra	Trametinib
TTD	Čas do ukončenia liečby (z angl. Time to treatment discontinuation)
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZHL	Zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť** žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Tafinlar a lieku Mekinist o indikáciu liečby prvej línie u dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600 génu *BRAF*, **pokiaľ:**

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne [] € za balenie lieku Tafinlar a [] € za balenie lieku Mekinist, čo zodpovedá [] % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 4782 € za Tafinlar a 3620 € za Mekinist a zľavu [] % oproti požadovanej výške úhrady [] € a [] €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z..

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z., odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec [] %), ktorá zníži túto neistotu.

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví indikačné obmedzenie** podľa návrhu NIHO nižšie.

Kategorizáciu lieku podmieňujeme zmenou indikačného obmedzenia podľa návrhu NIHO nižšie (pridaný text vyznačený podčiarknutím):

Pre dabrafenib:

„Hradená liečba sa môže indikovať:

c) v kombinácii s trametinibom ako liečba prvej línie u dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600 génu *BRAF*.

Liečba je hradená do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho čo nastane skôr.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ)

Pre trametinib:

„Hradená liečba sa môže indikovať:

c) v kombinácii s dabrafenibom ako liečba prvej línie u dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600 génu *BRAF*.

Liečba je hradená do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, podľa toho čo nastane skôr.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.“

Návrh preskripčného obmedzenia: ONK

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

Pre dabrafenib aj trametinib:

„Podmienkou hradenej liečby je výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 - 2.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Karcinóm pľúc je na Slovensku jednou z najčastejšie diagnostikovaných malignít u mužov a žien a jednou z najčastejších príčin úmrtí na onkologické ochorenia. Ochorenie je často zachytené až v lokálne pokročilom alebo metastatickom štádiu, keď už nie je vyliečiteľné. Liečba sa preto zameriava na predĺženie prežívania, oddialenie progresie ochorenia, zmiernenie príznakov a zvýšenie kvality života pacientov. Ochorenie má dopad na psychické prežívanie pacientov ako aj na vzťahy s blízkymi. *BRAF* mutácie sa vyskytujú približne v 1 - 5 % prípadov, najčastejší typ tvorí mutácia *BRAF* V600E. Aktuálne nie je štandardne hradená liečba zameraná špecificky na mutáciu V600 génu *BRAF*.

- Hodnotený liečebný režim:
 - **Dab-Tra** = kombinácia dabrafenibu (Dab) a Trametinibu (Tra)
- Komparátorom je:
 - Pembrolizumab (**Pembro**) + pemetrexed (**Peme**) + platina (**Pt**, karboplatina alebo cisplatina)
 - Pembrolizumab (**Pembro**) v monoterapii
 - Atezolizumab (**ATE**) v monoterapii

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Dab-Tra nepreukázal prínos v liečbe pacientov s NSCLC s mutáciou V600 génu BRAF v porovnaní s komparátormi Pembro + Peme + Pt, monoterapiou Pembro a ATE na základe predložených dôkazov.** Pre účely tohto hodnotenia a pre vyhodnotenie nákladovej efektívnosti **predpokladáme podobnú účinnosť Dab-Tra a komparátorov.** Výsledky nepriamych porovnaní sú [REDACTED] a sú zatažené značnými limitáciami a rizikom skreslenia. **Predložené klinické údaje považujeme za dôkaz nízkej kvality, výsledky je vzhľadom na zásadné limitácie nepriamych porovnaní problematické interpretovať a vyvedené závery sú preto spojené s významnou neistotou.**
- DR predložil viaceré zdroje klinických dôkazov. Ako dôkaz o účinnosti Dab-Tra bola predložená jednoramenná štúdia BRF113928, ktorá však neposkytuje relatívne výsledky účinnosti voči komparátorom. Pre porovnanie Dab-Tra s komparátormi boli predložené 2 zdroje:
 - **neukotvené nepriame porovnanie upravené párovaním** (Matching-adjusted treatment comparison, **MAIC**) porovnávajúce pacientov zo štúdie BRF113928 a pacientov zo štúdie KEYNOTE-189. MAIC poskytuje výsledky pre Dab-Tra vs Pembro + Peme + Pt.
 - **nepriame porovnanie FLATIRON**, ktoré využíva údaje intervencie zo štúdie BRF113928 a v prípade údajov komparátorov databázu FLATIRON založenú na dátach z klinickej praxe (Real-world data, RWD). Porovnanie poskytuje výsledky pre Dab-Tra vs Pembro + Peme + Pt a Dab-Tra vs Pembro v monoterapii.
 - **DR nepredložil porovnanie účinnosti a bezpečnosti Dab-Tra voči komparátoru ATE.** Predpokladá rovnakú účinnosť Pembro a ATE, pričom sa odvoláva na hodnotenie NIHO č. 26B. **V súlade so závermi hodnotenia NIHO č. 26B s neistotou predpokladáme podobnú účinnosť Pembro a ATE v hodnotenej populácii a závery klinického porovnania Dab-Tra vs Pembro považujeme za aplikovateľné aj pre ATE.** Atezolizumab v porovnaní s Pembro podľa hodnotenia č. 26B dosahoval [REDACTED]. Neporovnanie klinickej účinnosti Dab-Tra voči ATE v tomto konkrétnom prípade akceptujeme, s ohľadom na vyvedené závery podobnej účinnosti Dab-Tra a komparátorov. Nepredpokladáme, že by predloženie porovnania klinickej účinnosti Dab-Tra voči ATE zmenilo závery tohto hodnotenia, je to však spojené s neistotou. DR predložil porovnanie s ATE z hľadiska nákladovej efektívnosti, čo považujeme v tejto situácii za dostačujúce.
- **Ukazovateľ celkové prežívanie** (z angl. overall survival, **OS**): Na základe predloženého MAIC v porovnaní Dab-Tra s liečbou Pembro + Peme + Pt bol po adjustácii pomer rizík (z angl. Hazard ratio, HR) [REDACTED] rozdiely medzi porovnávanými ramenami [REDACTED]. V porovnaní FLATIRON bolo reportované OS HR = [REDACTED] pre Dab-Tra vs Pembro + Peme + Pt a OS HR = [REDACTED] pre porovnanie Dab-Tra vs Pembro, rozdiely medzi porovnávanými ramenami [REDACTED].
- **Ukazovateľ prežívania bez progresie** (z angl. progression-free survival, **PFS**): Na základe predloženého MAIC v porovnaní Dab-Tra s liečbou Pembro + Peme + Pt bol po adjustácii PFS HR = [REDACTED], rozdiely medzi porovnávanými ramenami [REDACTED]. V porovnaní FLATIRON bolo reportované PFS HR = [REDACTED] pre Dab-Tra vs Pembro + Peme + Pt a PFS HR = [REDACTED] pre porovnanie Dab-Tra vs Pembro, rozdiely medzi porovnávanými ramenami [REDACTED].
- **Prínos z hľadiska zlepšenia kvality života nebol preukázaný.** Kvalita života nebola v štúdií BRF113928 sledovaná. Nie sú dostupné porovnania týkajúce sa kvality života medzi Dab-Tra a relevantnými komparátormi.

- **Komparatívnu bezpečnosť nie je možné vyhodnotiť**, nakoľko porovnanie bezpečnosti Dab-Tra voči komparátorom nie je k dispozícii (analýza bezpečnosti nebola súčasťou predložených porovnaní).
- **Významnou limitáciou štúdie BRF113928** je jej otvorený a jednoramenný dizajn, štúdia neobsahovala kontrolné rameno a neposkytuje komparatívne výsledky. Randomizácia z dôvodu dizajnu nebola možná. Medzi ďalšie limitácie štúdie patrí nízky počet pacientov v relevantnej kohorte (n = 36), čo znižuje spoľahlivosť výsledkov, a taktiež nesledovanie kvality života a nezaslepenie hodnotenia na úrovni skúšajúceho. V štúdií boli zastúpení takmer výlučne pacienti s ECOG 0 - 1 (97 %) a veľmi limitovane pacienti s iným histologickým typom ako je adenokarcinóm. Všetci pacienti mali potvrdenú BRAF V600E mutáciu. Pacienti s iným podtypom mutácie (napr. BRAF V600K) neboli v štúdií zastúpení, navrhované indikačné obmedzenie umožňuje liečbu aj iných podtypov. Akceptujeme s neistotou extrapoláciu výsledkov aj na pacientov s iným podtypom BRAF V600, v súlade s EMA ako aj inými HTA agentúrami.
- **Obe porovania, MAIC ako aj nepriame porovnanie FLATIRON sú spojené s významnou neistotou**, kvalitu predloženého dôkazu považujeme za nízku.
 - V prípade MAIC ide o neukotvené nepriame porovnanie, ktoré využíva externú kontrolnú skupinu zo štúdie KEYNOTE-189. Táto skupina nepozostávala z populácie pacientov s BRAF mutáciou (prítomnosť BRAF mutácie nebola u pacientov potvrdená), čo znižuje relevanciu a aplikovateľnosť porovnania na populáciu, ktorá je predmetom hodnotenia. MAIC porovnáva napriek vykonaným úpravám potencionálne odlišné pacientske populácie, čo prináša neistotu do výsledkov porovnania.
 - Nepriame porovnanie FLATIRON porovnáva skupiny pacientov vychádzajúcich z rôznych typov zberu údajov (klinické skúšanie vs dáta z klinickej praxe). Medzi limitácie patrí významné riziko skreslenia pre ukazovateľ PFS z dôvodu odlišného spôsobu merania, pravdepodobné porušenie proporcionality rizík, nízky počet pacientov v porovnaní, chýbajúce dáta o pacientoch, prítomnosť reziduálneho skreslenia a rozdiel v kritériách ohľadom mutačného stavu. Databáza FLATIRON poskytuje údaje o pacientoch z USA, kde sú kontext poskytovania zdravotnej starostlivosti ako aj populácia pacientov odlišné.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Dab-Tra pri požadovanej výške úhrady [redacted] € za balenie lieku Tafinlar a [redacted] € za balenie lieku Mekinist nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení 3 modelov od držiteľa registrácie po zohľadnení najnižšej úhrady Dab-Tra z modelu [redacted] dosiahla kombinácia Dab-Tra voči ATE ICUR vo výške [redacted]-tisíc €/QALY, voči Pembro ICUR vo výške [redacted]-tisíc €/QALY a voči Pembro + Peme + Pt ICUR vo výške [redacted]-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.
- Vzhľadom na nepreukázanie klinického prínosu a predpoklad podobnej účinnosti intervencie a komparátorov sme pristúpili k hodnoteniu pomocou analýzy minimalizácie nákladov (Cost-minimisation analysis, CMA). Podľa NIHO nastavenia dosahuje Dab-Tra inkrementálne náklady voči [redacted] vo výške [redacted] €, nespĺňa teda podmienku nákladovej efektívnosti.

Aby bola liečba kombináciou Tafinlar a Mekinist nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie lieku Tafinlar môže byť maximálne vo výške [redacted] € a za balenie lieku Mekinist vo výške [redacted] €, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární podľa zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) vo výške 4782,41 € za Tafinlar a 3620,21 € za Mekinist a zľavu [redacted] % voči požadovanej úhrade vo výške [redacted] € a [redacted] €.

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so strednou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je nemodelovanie nákladov na testovanie BRAF mutácie.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy so zverejneným vplyvom (zoradené podľa veľkosti vplyvu):

- Oprava výpočtu nákladov na ATE a Pembro v monoterapii.
- Zmena zastúpenia imunoterapie v následnej línii.

- Zmena parametrizácie krivky PFS na log-logistickú.
- Zmena nastavenia zdroja účinnosti ramena Dab-Tra na neupravené údaje zo štúdie BRF113928.
- Aktualizácia nákladov v následnej liečbe.

Ostatné úpravy (zoradené podľa poradia v texte):

- Úprava nákladov na pembrolizumab a atezolizumab v 1. línii aj v následnej terapii podľa MEA (z angl. Managed Entry Agreement, zmluva o podmienkach úhrady lieku).
- Aplikovanie HR = 1 pre porovnanie OS a PFS s komparátormi ATE a Pembro za účelom modelovania rovnakého klinického prínosu z dôvodu CMA.
- Odstránenie poklesu utilít z dôvodu intravenózneho podania a nežiaducich udalostí kvôli CMA
- Nastavenie lognormálnej extrapolácie pre ToT komparátorov podľa údajov zo štúdie KEYNOTE-189
- Zjednotenie nákladov na Dab-Tra vo všetkých troch predložených modeloch podľa modelu porovnania s ■■■

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu kombináciou Tafinlar + Mekinist pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■■■ € a čistý dopad liečby vo výške ■■■ €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s neistotou, ktorá vyplýva najmä z výpočtu pacientov vhodných na liečbu a odhadu penetrácie trhu.

Zmena a doplnenie indikačného obmedzenia (IO):

- **Požadujeme upraviť indikačné obmedzenie tak, aby bolo zohľadnené hradenie liečby do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.**
- V štúdií BRF113928 ako aj v modeli nákladovej efektívnosti boli pacienti na liečbe Dab-Tra maximálne do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity. Nákladová efektívnosť a klinická účinnosť bola teda vyhodnotená pri týchto podmienkach. Súhrn charakteristických vlastností liekov Tafinlar a Mekinist uvádza, že liečba môže pokračovať pokiaľ má z nej pacient prínos, čo je možné interpretovať širšie. DR navrhnuté IO nešpecifikuje dĺžku úhrady liečby. Považujeme vzhľadom na vyššie uvedené za potrebné pridať do IO podmienku ohľadom hradenia liečby do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity, čím podmieňujeme odporúčanie NIHO.
- Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku týkajúcu sa výkonnostného stavu pacientov podľa ECOG 0 – 2. Vzhľadom na inklúzne kritériá štúdie BRF113928 neboli pacienti s ECOG >2 zaradení do štúdie, klinický dôkaz bol vyhodnotený iba u pacientov s ECOG 0 – 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	28.06.2024
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	29.06.2024
Začiatok NIHO hodnotenia	01.08.2024 ¹
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	29.03.2025 – 24.04.2025 (28.03.2025 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 24.04.2025)
Vydanie NIHO hodnotenia	04.07.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	311
Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	344

¹ Zákonom 175/2024 Z. z. vznikla NIHO povinnosť od 1.8.2024 hodnotiť všetky žiadosti o kategorizáciu, vrátane dovtedy nerozhodnutých žiadostí.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

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

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zhubný nádor priedušiek a pľúc • MKCH-10²: C34.- <p>Populácia podľa EMA³</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trametinib v kombinácii s dabrafenibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600 génu <i>BRAF</i>. • Dabrafenib v kombinácii s trametinibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600 génu <i>BRAF</i>. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Návrh rozšírenia indikačného obmedzenia (IO) pre dabrafenib: Hradená liečba sa môže indikovať: c) v kombinácii s trametinibom ako liečba prvej línie u dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600 génu <i>BRAF</i>. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ) • Návrh rozšírenia IO pre trametinib: Hradená liečba sa môže indikovať: c) v kombinácii s dabrafenibom ako liečba prvej línie u dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600 génu <i>BRAF</i>. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).
Intervencia (z angl. Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinácia dabrafenibu (Dab) a trametinibu (Tra)
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (Pembro) + pemetrexed (Peme) + platina (Pt) • Pembrolizumab (Pembro) v monoterapii • Atezolizumab (ATE) v monoterapii
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie)

² Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

³ EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

	<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 závažných 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) <p>Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Počet 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: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.</p>

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

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Ide o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielneho prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkých platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

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

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHA-ESMO.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed)
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia NIHO č. 56; 36; 35A; 26B
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁵, CDA⁶)
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ďalšie zdroje.

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 26.02.2025 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 12.03.2025. Do hodnotenia sa formou dotazníka nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia. Vybrané otázky ohľadom testovania mutácie BRAF boli konzultované s osloveným klinickým odborníkom.

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

⁶ [CDA](#) z angl. Canada's Drug Agency.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

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

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

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

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
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?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia

(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1]

Karcinóm pľúc (zhubný nádor pľúc, diagnóza C34.- podľa MKCH-10) označuje závažné malígne ochorenie vznikajúce v dýchacích cestách alebo v pľúcnom parenchýme.

Karcinóm pľúc sa delí na dva základné histopatologické typy:

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

Nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. non small cell carcinoma, **NSCLC**) zahŕňa skupinu biologicky a molekulárne rôznych malignít so signifikantnou mierou heterogenity na úrovni pacienta, ako aj na úrovni populácie. Histologicky rozlišujeme tri hlavné podtypy NSCLC: adenokarcinóm, skvamózny karcinóm (epidermoidný, spinocelulárny) a nediferencovaný veľkobunkový karcinóm. Najčastejším typom NSCLC je adenokarcinóm, ktorý tvorí až 40 % všetkých NSCLC [2, 3, 4, 5].

Väčšina karcinómov pľúc je diagnostikovaná v pokročilom štádiu ochorenia, keď došlo k rozšíreniu nádorového ochorenia do okolitých orgánov (lokálne pokročilé ochorenie, štádium III) alebo do iných, vzdialenejších častí tela (metastatické ochorenie, štádium IV). Viac ako 50 % pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc má diagnostikované vzdialené (metastatické) ochorenie [6].

NSCLC možno bližšie charakterizovať na základe genetických zmien v karcinómových kmeňových bunkách, ktoré sú zodpovedné za produkciu klonov malígnych buniek. BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) je proteín, ktorý je súčasťou signálnej dráhy mitogénom aktivovanej proteín kinázy. Táto dráha má významnú úlohu v riadení bunkového rastu, bunkovej proliferácie a smrti. BRAF mutácie sa vyskytujú približne v 1 – 5 % prípadov NSCLC, najčastejší typ tvorí mutácia BRAF V600E (viac ako 50 % zo všetkých BRAF mutácií) [1, 6].

Na molekulovej úrovni je možné NSCLC charakterizovať aj úrovňou expresie ligandu receptora programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. programmed cell death protein 1 ligand, PD-L1), ktorý blokuje spustenie imunitnej kaskády namierenej proti nádorovej bunke.

Závažnosť a symptómy [2, 6]

Príznaky ochorenia sa prejavujú väčšinou až v pokročilom štádiu a zahŕňajú kašeľ, bolesť na hrudníku, úbytok hmotnosti, stratu chuti do jedla, dušnosť (dyspnoe) a únavu.

Pri rozšírení ochorenia do iných orgánov (vzdialené metastázy) sa môže NSCLC prejavovať bolesťou kostí alebo žltým sfarbením kože (ikterus, žltáčka). Prítomnosť a množstvo symptómov má významný vplyv na kvalitu života pacientov, u cca 90 % pacientov sa vyskytuje dva a viac symptómov súvisiacich s ochorením, čo sa môže prejavovať aj psychickým stresom. Taktiež sa môžu vyvinúť CNS metastázy, ktoré významne zvyšujú riziko úmrtia pacientov.

Prognóza pacientov úzko súvisí so štádiom ochorenia podľa tzv. TNM (z angl. primary Tumour, Nodal, distant Metastasis, T – tumor, N – nodule, M – metastáza) klasifikácie nádorov pľúc [7]. Väčšina prípadov karcinómu pľúc je diagnostikovaná až v pokročilom neresekovateľnom štádiu [3], podľa údajov Národného onkologického registra (NOR) bolo v roku 2012 s diagnózou C34 až 58,9 % prípadov v štádiu IV a 22,2 % v štádiu III [8]. V minulosti, keď ešte neboli dostupné ciele možnosti farmakologickej liečby, väčšina pacientov umierala do dvoch rokov a takmer všetci do 5 rokov [9, 10]. Karcinóm pľúc patrí v pokročilých štádiách k nevyliciteľným ochoreniam, podľa ACS (z angl. American Cancer Society) je prognóza 5-ročného prežívania NSCLC pri lokálne pokročilom ochorení 37 % a metastatickom ochorení 9 % [2].

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Diagnostika NSCLC podľa Európskej spoločnosti pre lekársku onkológiu (z angl. European Society For Medical Oncology, ESMO) [11] je stanovená na základe nasledujúcich vyšetrení:

- Klinické vyšetrenie hrudníka a príľahlých lymfatických uzlín v oblasti krku.
- Zobrazovacie vyšetrenia – RTG vyšetrenie, vyšetrenie počítačovou tomografiou (CT), magnetickou rezonanciou (MRI) a i. Slúžia na potvrdenie ochorenia a určenie jeho rozsahu.
- Biopsia – slúži na identifikáciu histologického a cytologického podtypu ochorenia na základe odobratej vzorky nádorového tkaniva pri bronchoskopii.
- Molekulárna diagnostika - Poskytuje informácie o biologickej povahe nádoru a to tým, že stanovuje prítomnosť špecifických mutácií v oblasti génov, ktoré boli identifikované ako kľúčové pri formovaní NSCLC. Potvrdenie mutácie na týchto génoch je kľúčové pre výber následnej liečby. Vo všeobecnosti platí, že prítomnosť jednej mutácie vylučuje prítomnosť inej/ďalších mutácií [2]. Využívané sú rôzne metódy na identifikáciu mutácií.
 - Test na mutácie *BRAF* je možné vykonať pomocou akejkoľvek metódy PCR (polymerázová reťazová reakcia) alebo NGS (next generation sequencing), preferovanou možnosťou molekulo-ge genetickej detekcie akýchkoľvek génových alterácií na základe ESMO odporúčania je NGS panelové sekvenovanie [6].
 - V nádorových bunkách sa stanovuje aj expresia proteínu PD-L1. Jeho zvýšená prítomnosť v nádore ovplyvňuje rozhodnutie o následnej liečbe nádoru (imunoterapia voči PD-L1).

Podľa vyjadrenia DR v súčasnosti nedochádza k rutinnému testovaniu pacientov s NSCLC na *BRAF* mutáciu. Podľa DR diagnostika *KRAS* a *BRAF* mutácií pomocou PCR alebo NGS je na Slovensku štandardne zavedená pre iné diagnózy, ale pre NSCLC sa nevykonáva reflexne, realizuje sa na vyžiadanie lekára.

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

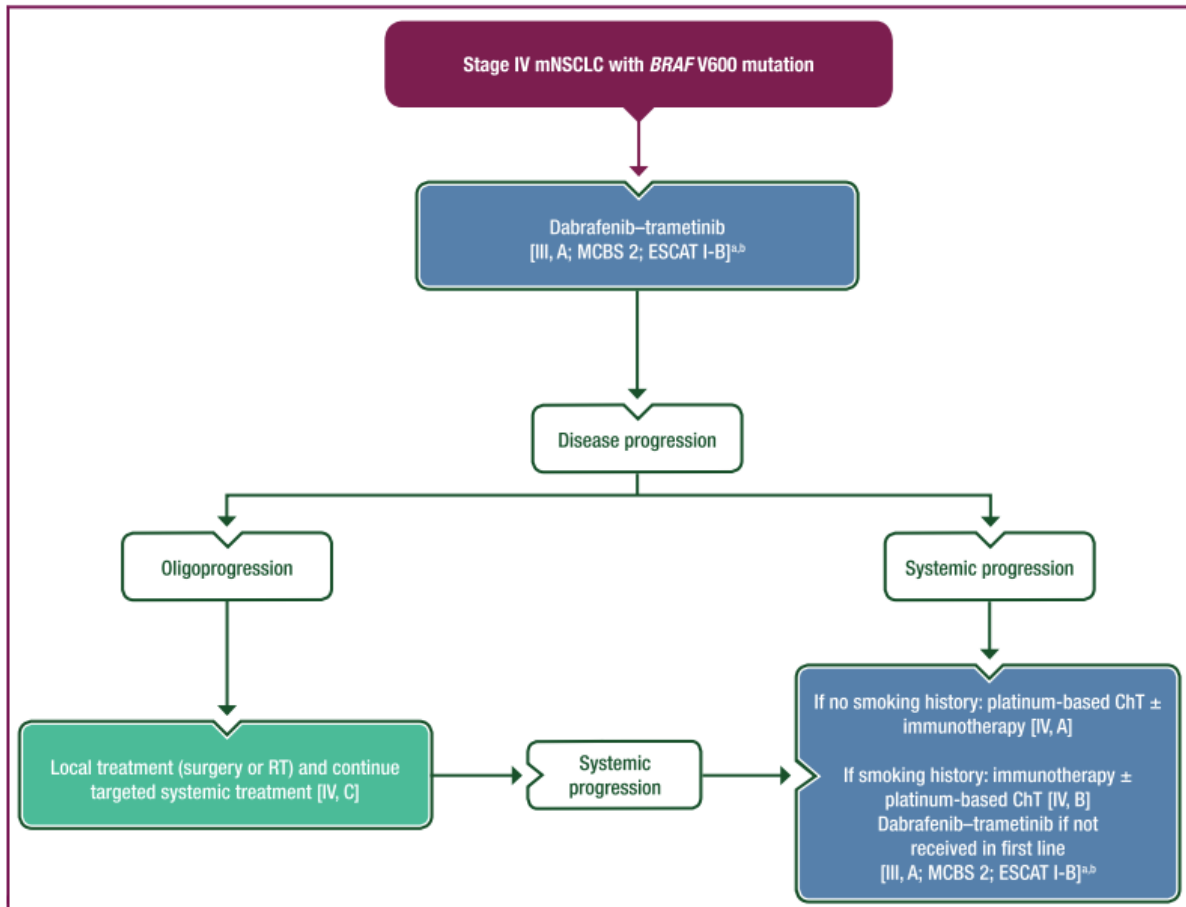
Voľba terapie pokročilého karcinómu pľúc je ovplyvňovaná histológiou ochorenia (skvamózny alebo neskvamózny typ), patientskymi charakteristikami (vek, komorbidity, stav pacienta) ako aj prítomnosťou biomarkerov (PD-L1) alebo rôznych mutácií (ako je napr. *BRAF*).

Medzinárodné odporúčania

Európske odporúčania ESMO z r. 2023 pre metastatický NSCLC závislý od onkogénov odporúčajú u pacientov s *BRAF* mutáciou v 1. línii liečby kombináciu dabrafenib + trametinib. V následnej línii je odporúčaná liečba chemoterapie na báze platiny ± imunoterapia u pacientov bez fajčenia v anamnéze. Pri fajčiaroch je v druhej línii liečby

odporúčaná imunoterapia ± chemoterapia ako u pacientov bez potvrdeného onkogénu [11]. Liečebný algoritmus je zobrazený na obrázku nižšie.

Obrázok 1: ESMO liečebný algoritmus pre štádium IV NSCLC u pacientov s *BRAF* mutáciou



Zdroj: [11]

V čase vypracovania tohto hodnotenia nebola na Slovensku štandardne hrazená žiadna liečba zameraná špecificky na pacientov s *BRAF* mutáciou (nebolo zavedené štandardné testovanie *BRAF* mutácií). Predpokladáme, že pacienti s *BRAF* mutáciami na Slovensku by boli v súčasnej klinickej praxi liečení ako pacienti bez mutácie, čo uvádza aj DR. Reportujeme preto aj liečebné odporúčania ESMO pre pacientov s NSCLC nezávislým od špecifickej mutácie [12]:

Odporúčania pre liečbu 1. línie pokročilého NSCLC bez kontraindikácie pre imunoterapiu s PS⁷ (Performance status skóre) 0 – 1 bez ohľadu na PD-L1:

- Kombinácia chemoterapie (ChT) na báze platiny a anti-PD-(L1) inhibítormi imunitných kontrolných bodov (z angl. Immune checkpoint inhibitors, ICI). ChT-ICI je preferovaná pred samotnou chemoterapiou na báze platiny.
- Pre neskvamózny NSCLC v 1. línii sú v rámci ChT-ICI nasledujúce možnosti:
 - pembrolizumab (pembro)-pemetrexed (Peme)-platina(Pt) [I, A, ESCMO-MCBS v1.1 skóre 4]
 - atezolizumab-bevacizumab-paklitaxel-karboplatina [I, A, ESCMO-MCBS v1.1 skóre 3]
 - atezolizumab-karboplatina-paklitaxel [I, A, ESCMO-MCBS v1.1 skóre 4]
 - nivolumab-ipilimumab (NIV-IPI) s dvoma cyklami chemoterapie [I, A, ESCMO-MCBS v1.1 skóre 4]
- Pre pacientov so skvamóznym karcinómom je odporúčaná v prvej línii kombinácia pembrolizumab-karboplatina-(nab)-paklitaxel alebo kombinácia NIV-IPI s dvoma cyklami ChT.
- Schválené iba FDA a nie EMA:
 - Bez ohľadu na histologický typ sú odporúčané nasledujúce možnosti [I, A]:
 - cemiplimab-platina-dublet ChT (navyše s pemetrexedom pre neskvamózny typ)
 - durvalumab-tremelimumab-platina-dublet ChT

⁷ Výkonnostný stav podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)

- Pre PD-L1 $\geq 1\%$ a bez ohľadu na histologický typ sú nasledujúce možnosti:
 - nivolumab-ipilimumab [I, A, ESCMO-MCBS v1.1 skóre 4]

Odporúčania pre liečbu 1. línie pokročilého NSCLC s PS 0 – 1, s expresiou PD-L1 $\geq 50\%$ a bez kontraindikácie na ICI

- Štandardnou možnosťou v 1. línii liečby je monoterapia pembrolizumabom, alternatívou je liečba atezolizumabom (ak je $\geq 10\%$ nádor infiltrujúcich imunitných buniek) alebo cemiplimab .
- U pacientov s potrebou rýchlej redukcie tumorovej záťaže je možná kombinácia ChT-ICI alebo NIV-IPI s dvoma cyklami ChT.
- Pacientom s expresiou PD-L1 pod 50 % a pacientov bez fajčenia v anamnéze nie je monoterapia ICI odporúčaná.

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

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

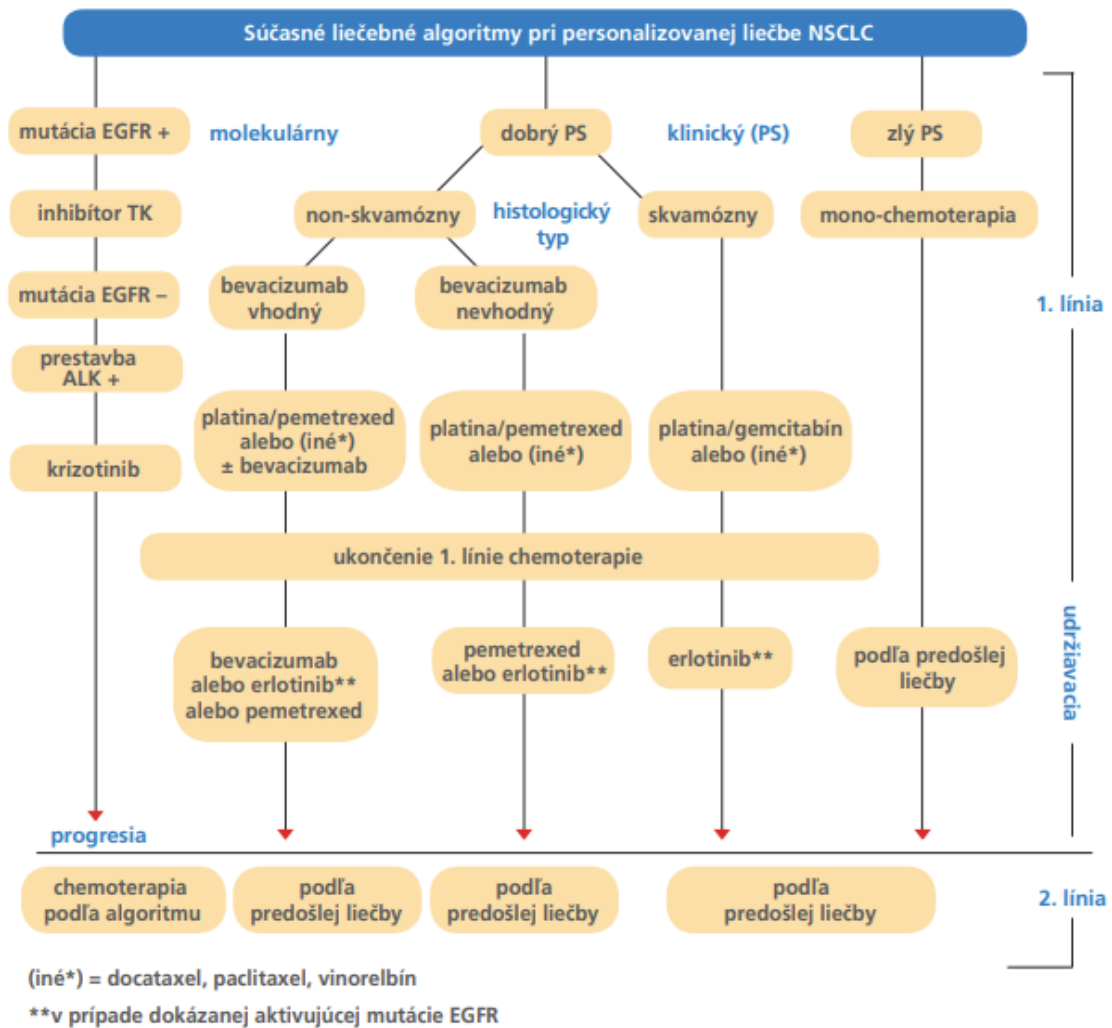
Odporúčania pre liečbu 1. línie pokročilého NSCLC s kontraindikáciou na imunoterapiu s PS 0 – 2:

- ChT s platinovými dubletmi pre pacientov bez závažných komorbidít a PS 0 – 2
 - 4 cykly dublet chemoterapie na báze platiny nasledované menej toxickou udržiavacou monoterapiou [I,A] alebo 4 cykly pre pacientov nevhodných na udržiavaciu monoterapiu [I,A] až do maxima 6 cyklov [IV, B].
 - Režim karboplatina-nab-paklitaxel, najmä pre pacientov s väčším rizikom neurotoxicity, hypersenzitivitou na paklitaxel alebo kontraindikáciami na štandardnú premedikáciu pred paklitaxelom [I, B]
 - dublety na báze platiny s treťou generáciou cytotoxických činidiel (gemcitabín, vinorelbín, taxány) pre skvamózny NSCLC [I, A]
- Kombinácie ChT na báze pemetrexedu sú preferované pred kombináciami na báze gemcitabínu alebo docetaxelu pre neskvamózny NSCLC [I,A, ESMO-MCBS v1.1 skóre: 4]
- Bevacizumab s kombináciou karboplatina-paklitaxel alebo karboplatina-pemetrexed v prípadoch ak nie sú kontraindikácie [I, B; pre karboplatina-paklitaxel-bevacizumab ESMO-MCBS v1.1 skóre: 2 pre NSCLC iné ako predominantne skvamóznou histológiu]
- Udržiavacia ChT je odporúčaná iba pacientom s PS 0 – 1 po prvej línii ChT. Rozhodnutie o udržiavacej liečbe by malo brať v úvahu histológiu, reakciu na dubletovú ChT na báze platiny a zvyškovú toxicitu po prvej línii ChT, PS a pacientove preferencie.
 - Pre neskvamózny NSCLC s PS 0 – 1 by mal byť zvážený presun na udržiavaciu liečbu pemetrexedom po 4 cykloch ne-pemetrexedovej ChT na báze platiny. [I, B]
 - Pokračovanie udržiavania pemetrexedom by malo byť zvážené pri pacientoch, ktorí majú chorobu pod kontrolou po štyroch cykloch cisplatina-pemetrexed [I,A, ESMO-MCBS v 1.1 skóre: 4]
 - Pokračovanie udržiavania gemcitabínom je možné pre pacientov liečených štyrmi cyklami kombinácie cisplatina-gemcitabín [I,C]
- Dĺžka liečby by mala byť individuálna na základe toxicity a priebehu liečby, okrem prípadu progresie [II,B].

Národné odporúčania

Národné smernice pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu pochádzajú z roku 2016, sú teda značne neaktuálne. Podľa týchto odporúčaní sa pre pacientov v štádiu IV (metastatickom) pri neskvamóznej histológii má podať chemoterapia (platina alebo pemetrexed) \pm bevacizumab, pri skvamóznom sú odporúčané rôzne chemoterapie [13]. Odporúčania nešpecifikujú vhodnú liečbu pre pacientov s *BRAF* mutáciou.

Obrázok 2: Algoritmus liečby NSCLC IV. štádium podľa Národných smerníc pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu (2016)



Zdroj: [13]

3.4. Opis intervencie (B0001)

Dabrafenib (Dab), L01EC02, je inhibítor BRAF proteínu, na základe čoho má spomaľovať rast a rozširovanie nádoru. Dávka dabrafenibu v kombinácii je 150 mg dvakrát denne. Liečba podľa Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) môže pokračovať, kým má pacient z liečby benefit [14].

Trametinib (Tra), L01EE01, je inhibítor proteínu MEK, blokováním MEK a zabráneniu jeho aktivácii pomocou BRAF má trametinib spomaľovať rast a rozširovanie nádoru. Dávka Tra je 2 mg raz denne. Liečba podľa SPC môže pokračovať, kým má pacient z liečby benefit [15].

DR vo FER uvádza dávkovanie liečiv v súlade s SPC.

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Dab aj Tra sú schválené v kombinácii na použitie v Európskej únii na liečbu dospelých pacientov s pokročilým NSCLC s *BRAF* V600 mutáciou.

Liečivá nemajú status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan dezignáciu) v predmetnej indikácii ani nejde o lieky na inovatívnu liečbu (ATMP z angl. advanced therapy medicinal product) [16, 17].

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Dab aj Tra je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaný v nasledovných indikáciách:

- V monoterapii alebo v kombinácii na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 génu *BRAF*.
- V kombinácii u dospelých pacientov na adjuvantnú liečbu melanómu v III. štádiu s mutáciou V600 génu *BRAF*, po kompletnej resekcii.

DR žiada o rozšírenie indikačného obmedzenia o liečbu dospelých pacientov s NSCLC s mutáciou V600 génu *BRAF* (žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny).

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR [6] pôvodne navrhoval dôvernú úhradu pre indikáciu liečby NSCLC v 1. línii vo výške:

- ■■■ eur za balenie lieku Tafinlar cps dur 120x75 mg (dabrafenib), čo predstavuje zľavu ■■■ % voči maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo verejnej lekární 4782,41 podľa ZKL 06/2025 [18].
- ■■■ eur za balenie lieku Mekinist tbl flm 30x2 mg (trametinib), čo predstavuje zľavu ■■■ % voči maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo verejnej lekární 3620,31 podľa ZKL 06/2025 [18].

V rámci aktualizácie farmako-ekonomického modelu DR navrhol novú dôvernú úhradu vo výške:

- ■■■ eur za balenie lieku Tafinlar cps dur 120x75 mg (dabrafenib), čo predstavuje zľavu ■■■ % voči maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo verejnej lekární 4782,41 a
- ■■■ za balenie lieku Mekinist tbl flm 30x2 mg (trametinib), čo predstavuje zľavu ■■■ % voči maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo verejnej lekární 3620,31 podľa ZKL 06/2025 [18].

Návrh rozšírenia indikačného obmedzenia (IO) pre dabrafenib:

Hradená liečba sa môže indikovať:

c) v kombinácii s trametinibom ako liečba prvej línie u dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600 génu *BRAF*.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ)

Návrh rozšírenia IO pre trametinib:

Hradená liečba sa môže indikovať:

c) v kombinácii s dabrafenibom ako liečba prvej línie u dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600 génu *BRAF*.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: ONK

Navrhované indikačné obmedzenia sú oproti indikácii v SPC obmedzené výlučne na liečbu v 1. línii.

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

NIHO považuje za relevantné komparátory nasledovné režimy:

- Pembrolizumab (Pembro) + pemetrexed (Peme) + platina (Pt)
- Pembrolizumab (Pembro) v monoterapii
- Atezolizumab (ATE) v monoterapii

DR považoval v žiadosti za komparátor mix terapeutických režimov, ktorý bol zložený z kombinácie Pembro + Peme + Pt a z monoterapie Pembro a ATE. Jednotlivé liečivá boli vážené podľa predpokladaného zastúpenia pacientov v závislosti od PD-L1 expresie ($\geq 50\%$ alebo $1 - 49\%$).

Diskusia k výberu komparátorov [6, 18, 11, 12]:

Komparátor (mix) navrhovaný DR neakceptujeme, terapeutický mix nepovažujeme za vhodný. Navyše použitie mixu nebolo zo strany DR relevantne zdôvodnené. Použitie terapeutického mixu ako komparátora je podľa Metodickéj príručky MZ SR akceptované iba v špecifických situáciách [19]. Použitie terapeutického mixu ako komparátora považujeme je v tomto prípade za neadekvátne, nakoľko nespadá pod situácie uvedené v metodickéj príručke (viď časť B3 Metodickéj príručky). Ako potencionálne komparátory sme zvažovali jednotlivé režimy samostatne.

DR nezdôvodnil svoju voľbu komparátora a nepredložil údaje o zložení terapie v 1. línii pokročilého NSCLC u pacientov s *BRAF* mutáciou. Pri výbere komparátorov sme vychádzali z nasledovného:

- Pri výbere vhodných komparátorov sme vychádzali z odborných odporúčaní ESMO, platných indikačných obmedzení kategorizovaných liekov a z predošlých hodnotení NIHO v indikácii pokročilého NSCLC.
- Nakoľko sú národné odporúčania na liečbu NSCLC z roku 2016 a nezohľadňujú nové možnosti liečby, nebrali sme ich do úvahy a preferovali sme novšie odporúčania ESMO.
- Predpokladali sme (rovnako ako DR), že pacienti s *BRAF* mutáciami sú v súčasnej klinickej praxi liečení ako pacienti bez mutácie, nakoľko nebola v čase hodnotenia kategorizovaná žiadna liečba špecificky pre pacientov s *BRAF* mutáciou.
- Údaje o spotrebe liekov sme považovali za málo informatívne, keďže nie je možné v údajoch z NCZI [20] špecifikovať bližšie populáciu (stratifikácia je možná iba podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb) ani rozlíšiť, či bolo liečivo použité v monoterapii alebo v kombinácii.

Vzhľadom na absenciu relevantných dát o liečbe v predmetnej populácii pacientov nie je možné spoľahlivo odhadnúť zastúpenie jednotlivých liečiv v klinickej praxi v populácii podľa indikačného obmedzenia.

Zdôvodnenie jednotlivých komparátorov uvádzame v popise nižšie:

- **Pembro + Peme + Pt**
 - tento režim je odporúčaný podľa ESMO v 1. línii liečby pokročilého NSCLC bez ohľadu na PD-L1 status u pacientov s PS 0 – 1.
 - Indikačné obmedzenie pembrolizumabu povoľuje úhradu liečby u dospelých pacientov s neskvamóznym typom (častejšie zastúpený histologický typ) metastatického NSCLC pri expresii PD-L1 $< 50\%$ v nádorových bunkách. Predpokladáme, že časť pacientov s *BRAF* mutáciou spĺňa tieto podmienky a je v súčasnosti liečená práve touto kombináciou.
- **Monoterapia Pembro**
 - podľa ESMO je odporúčaná ako štandard v 1. línii u pacientov s PS 0 – 1 a expresiou PD-L1 $\geq 50\%$.
 - Pembro ako monoterapia je podľa platného indikačného obmedzenia štandardne hradenou liečbou v prvej línii u dospelých pacientov s metastatickým NSCLC s expresiou PD-L1 $\geq 50\%$, maximálne po dobu 24 mesiacov. Predpokladáme, že časť pacientov s *BRAF* mutáciou s danou expresiou PD-L1 je v súčasnosti liečená Pembro.
- **Monoterapia ATE**
 - podľa ESMO môže byť použitá ako alternatíva pembrolizumabu v monoterapii pri podobných podmienkach.
 - ATE je podľa platného indikačného obmedzenia štandardne hradenou liečbou v prvej línii u dospelých pacientov s metastatickým NSCLC s expresiou PD-L1 $\geq 50\%$ alebo $\geq 10\%$ nádor infiltrujúcich imunitných buniek. ATE je hradený do progresie alebo nezvládnuteľnej toxicity. Predpokladáme, že časť pacientov s *BRAF* mutáciou spĺňajúca vyššie uvedené podmienky je v súčasnosti liečená ATE.

DR sme v rámci výzvy na doplnenie č. 1 žiadali o doplnenie porovnania s relevantnými komparátormi samostatne a o zapracovanie jednotlivých porovnaní do farmako-ekonomického modelu (FEM) a modelu dopadu na rozpočet (Budget-impact analysis, BIA). DR v odpovedi na výzvu č. 1 vyhovelo týmto požiadavkám.

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Pembrolizumab v kombinácii s paklitaxelom/nabpaklitaxelom a karboplatinou sme nepovažovali za komparátor, keďže rozhodnutie o kategorizácii lieku Keytruda v predmetnej indikácii skvamózneho NSCLC nebolo v čase podania žiadosti liekov Tafinlar a Mekinist zverejnené a právoplatné.

Kombinácia atezolizumab–(bevacizumab)–paklitaxel–karboplatina nie je kategorizovaná v danom zložení a v danej indikácii a neidentifikovali sme informácie naznačujúce jej relevantné zastúpenie v klinickej praxi.

Kombinácia nivolumabu s ipilimumabom nie je v danej indikácii kategorizovaná a neidentifikovali sme informácie naznačujúce jej relevantné zastúpenie v klinickej praxi.

Cemiplimab nie je v danej indikácii kategorizovaný a neidentifikovali sme informácie naznačujúce relevantné zastúpenie v klinickej praxi.

Bevacizumab v kombinácii s paklitaxelom/pemetrexedom a karboplatinou nepovažujeme za komparátor vzhľadom na hodnotenie NIHO č. 57, v ktorom bola daná kombinácia vylúčená z dôvodu nízkeho zastúpenia v klinickej praxi.

Chemoterapia (ChT)

- DR v odpovedi na výzvu č. 1 dodal zdôvodnenie, na základe ktorého nepovažoval chemoterapiu za relevantný komparátor, nakoľko nepredstavuje už podľa DR štandard liečby a je využívaná v ojedinelých prípadoch iba u pacientov nevhodných na chemoterapiu alebo u pacientov s horším výkonnostným stavom podľa ECOG ≥ 2 , čo dostatočne nereprezentuje cieľovú populáciu. DR však nepredložil údaje na potvrdenie tohto tvrdenia, iba uviedol, že identifikácia tejto kohorty by bola časovo aj metodologicky náročná.
- Podľa ESMO je odporúčaná u pacientov pokročilým NSCLC s PS ≥ 2 chemoterapia dubletmi na báze platiny, ako alternatíva sa uvádza ChT jedným liečivom, prípadne sú odporúčané rôzne kombinácie chemoterapie pri kontraindikácii na ICI.
- Nakoľko navrhované indikačné obmedzenie Dab-Tra nešpecifikuje histologický typ karcinómu a výskyt *BRAF* mutácií je v literatúre popísaný pri adenokarcinóme a v menšej miere aj pri skvamóznom karcinóme [21, 22], brali sme do úvahy viaceré histologické podtypy. Odhadujeme, že pacienti so skvamóznym typom karcinómu (u ktorých na základe indikačného obmedzenia pembrolizumabu nie je štandardne hradená liečba Pembro+ChT) sú v súčasnosti podľa platných IO liečení ChT alebo monoterapiou Pembro/ATE (pri splnení kritéria PD-L1 statusu podľa IO). Ide však pravdepodobne o malú skupinu pacientov, vzhľadom na nižší výskyt skvamózneho typu karcinómu a menšiu mieru výskytu *BRAF* mutácií pri tomto type [21, 22]. V dopade na rozpočet DR v odpovedi na výzvu č.1 doplnil predpokladaný počet pacientov so skvamóznou histológiou a *BRAF* V600E mutáciou - odhadom ■■■ pacientov ročne (pre porovnanie DR odhadoval ■■■ pacientov s adenokarcinómom pre účel dopadu na rozpočet).
- Vzhľadom na to, že nie sú dostupné údaje o zastúpení ChT v predmetnej populácii pacientov (a DR nimi nedisponuje), predpoklad ústupu využitia ChT, malý odhadovaný počet pacientov so skvamóznou histológiou a skutočnosť, že odporúčania ESMO uvádzajú použitie iba u vybraných skupín pacientov nevhodných na imunoterapiu, akceptujeme predpoklad DR o limitovanom použití ChT v súčasnej klinickej praxi. Tento predpoklad je však spojený s významnou neistotou vzhľadom na to, že nie je podložený relevantnými dátami a prispieva k vyššej miere celkovej neistoty v hodnotení.

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. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli štúdie a nepriame porovnania, ktoré predložil DR a splňali PICO. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z relevantných ukazovateľov. DR predložil iba jednoramennú registračnú štúdiu BRF113928 s 36 pacientami na kombinovanej liečbe Dab-Tra (kohorta C), pričom odôvodňoval nemožnosť uskutočnenia randomizovanej štúdie ojedinelým výskytom *BRAF* V600 mutácií. Štúdia neposkytuje komparatívne údaje o účinnosti.

DR v žiadosti dokazuje účinnosť Dab-Tra voči komparátorom pomocou adjustovaného nepriameho porovnania, kde bola porovnaná kohorta C zo štúdie BRF113928 so subpopuláciami z databázy FLATIRON (USA) využívajúce real-world data (RWD), s pozitívnou mutáciou *BRAF* pri pokročilom NSCLC. V rámci predloženej analýzy vykonané viaceré porovnania Dab-Tra v prvej línii liečby voči relevantným komparátorom: voči chemoterapii, voči Pembro + Pt + Peme alebo Pembro v monoterapii. Populácia z databázy FLATIRON bola adjustovaná pomocou metódy IPTW (z angl. inverse probability of treatment weighting) pre lepšiu zhodu s populáciou kohorty C zo štúdie BRF113928, čo malo však za následok významný pokles počtu pacientov vstupujúcich do analýzy na úrovni komparátora. Kovarianty, ktoré boli použité pre adjustáciu boli vek, pohlavie, ECOG skóre, fajčiarska anamnéza a rasa. Analýza poskytuje výsledky v ukazovateli celkové prežívanie (Overall survival, OS), prežívanie do progresie (Progression-free survival, PFS) a v zotrvaní na liečbe (Time to treatment discontinuation, TTD).

DR v predloženej FEM modeloval účinnosť Dab-Tra (kohorta C) voči komparátoru Pembro + Peme + Pt (KEYNOTE-189) na základe neukotveného nepriameho porovnania upraveného párovaním (Matching-adjusted treatment comparison, MAIC), ktoré však nebolo predložené v rámci žiadosti. Vo výzve č. 1 sme od DR žiadali doplniť predmetné MAIC porovnanie informujúce modelovanú účinnosť vo FEM. DR v odpovedi na výzvu č. 1 doplnil výsledky predmetného porovnania. MAIC využíva patientske dáta zo štúdie BRF113928 (kohorta C), ktoré váži na agregátne dáta zo štúdie KEYNOTE-189. V MAIC boli adjustované nasledovné kovarianty: vek, pohlavie, ECOG, región, fajčiarska anamnéza, histologický typ, lokalita a rozsah metastáz.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT01336634	BRF113928	Dab-Tra	-	36	ukončená

Zdroj: [23]

Čas analýzy dát

DR vo farmako-ekonomickom rozbere (FER) popisuje 2 analýzy dát štúdie BRF113928:

- Primárna analýza kohorty C s posledným termínom zberu údajov (data cutoff) 04/2017, medián sledovania 15,9 mesiaca.
- Aktualizovaná 5 ročná analýza kohorty C s posledným termínom zberu údajov (data cutoff) 02/2021, medián sledovania 16,3 mesiaca.

Nepriame porovnanie predložené DR (FLATIRON 2022) využíva dáta pre Dab-Tra z kohorty C zo zberu údajov (data cutoff) 06/2019. RWD pre komparátorov z databázy FLATIRON boli extrahované za obdobie 01/2011 až 02/2020.

Do MAIC vstupujú údaje z kohorty C zo zberu údajov 02/2021 a údaje zo štúdie Keynote-189 z 5-ročného sledovania (data cutoff 03/2022) [24].

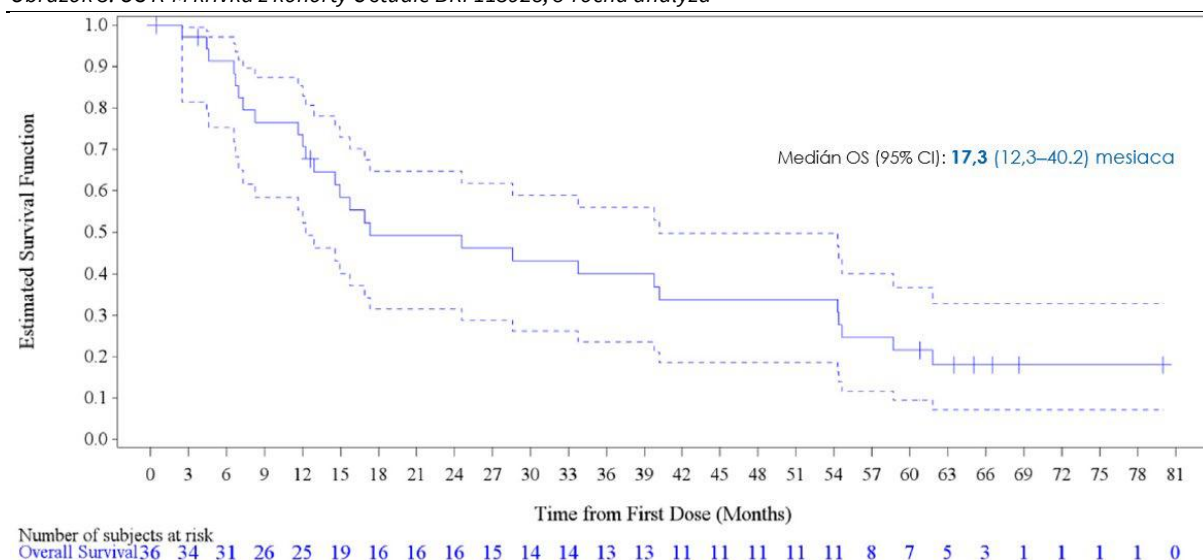
4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Štúdia BRF113928

Pri 5-ročnej analýze štúdie BRF113928 (data cutoff 02/2021) bol medián OS pacientov na liečbe Dab-Tra v kohorte C 17,3 mesiaca (95 % CI 12,3 – 40,2), pričom miera 5-ročného prežívania bola 22 % (10 – 37 %). Kaplan-Meierova (K-M) krivka OS je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 3).

Obrázok 3: OS K-M krivka z kohorty C štúdie BRF113928, 5-ročná analýza



Zdroj: [6]

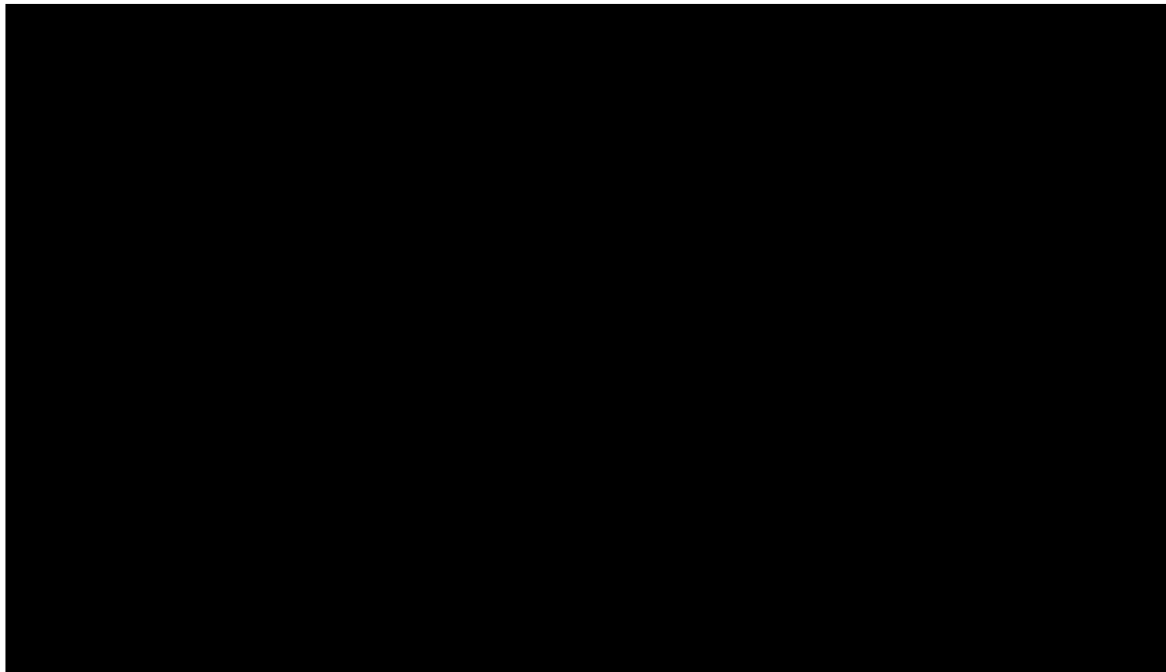
MAIC Da-Tra (BRF113928) vs Pembro+Peme+Pt (Keynote-189)

Tabuľka 3: Naivné a adjustované výsledky porovnania v ukazovateli OS - MAIC

	Unmatched		Matched	
	Hazard Ratio	95 % CI	Hazard Ratio	95 % CI
Dab-Tra vs Pembro+Peme+Pt	■	■	■	■

Zdroj: [6, Odpoveď DR na výzvu č. 1]

Obrázok 4: OS K-M krivky – MAIC porovnanie kohorty C BRF113928 vs Pembro+Peme+Pt z Keynote-189

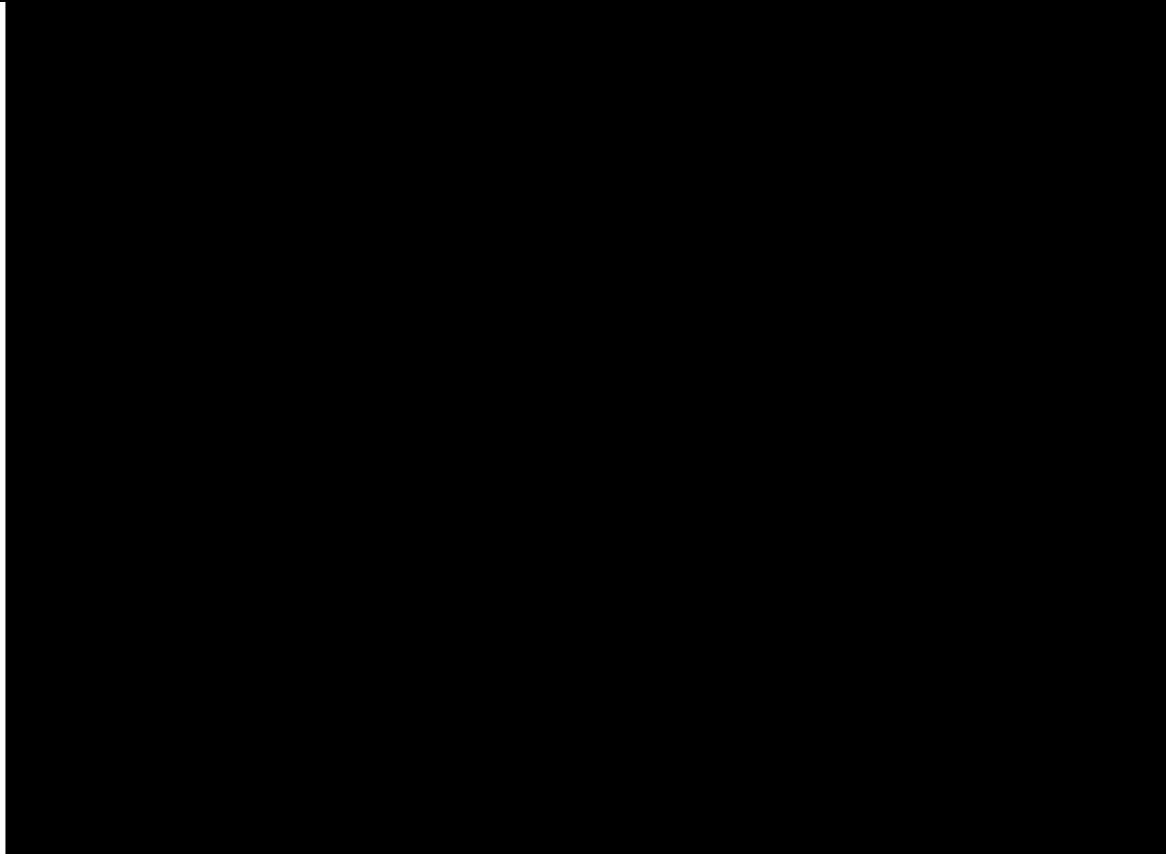


Zdroj: [6, Odpoveď DR na výzvu č. 1]

Nepriame porovnanie FLATIRON 2022 – Dab-Tra vs Pembro + Peme+ Pt (PD-L1 + chemo)

Podľa vykonanej analýzy bolo po vážení HR OS = [REDACTED], [REDACTED]
 [REDACTED] KM krivky sú zobrazené na obrázku nižšie.

Obrázok 5: OS K-M krivky – porovnanie Dab-Tra kohorty C (BRF113928) vs Pembro+Peme+Pt (FLATIRON)

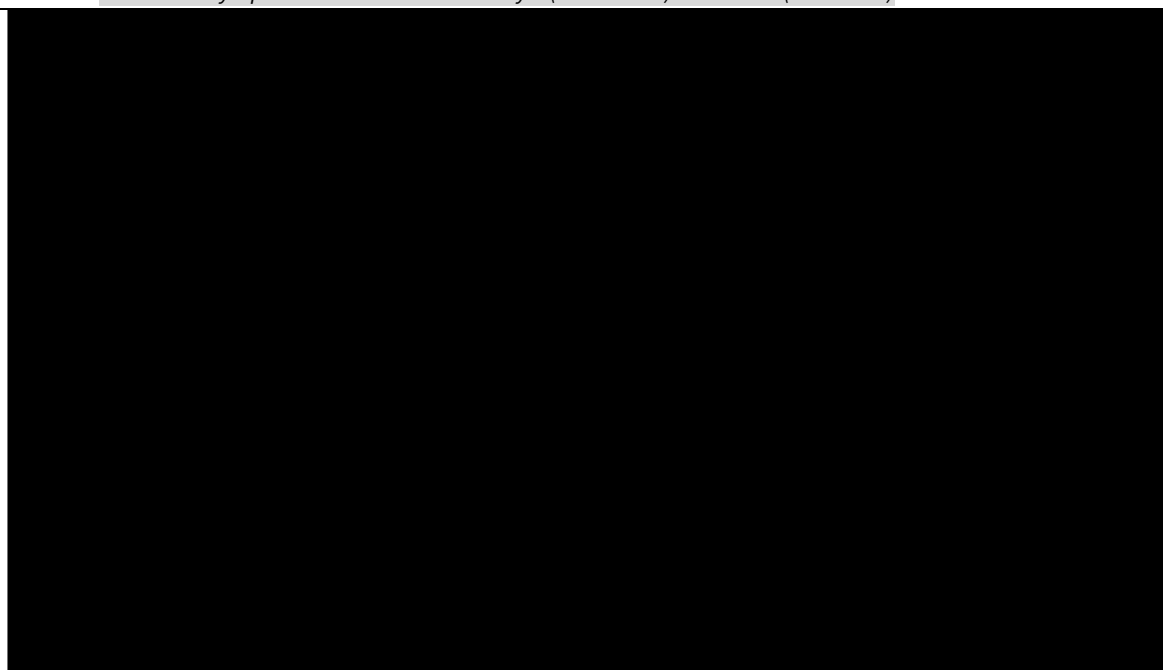


Zdroj: [6, Odpoveď DR na výzvu č. 1]

Nepriame porovnanie FLATIRON 2022 – Dab-Tra vs Pembro (PD-L1 monoterapia)

Podľa vykonanej analýzy bolo po vážení HR OS = [redacted]. KM krivky sú zobrazené na obrázku nižšie.

Obrázok 6: OS K-M krivky – porovnanie Dab-Tra kohorty C (BRF113928) vs Pembro (FLATIRON)

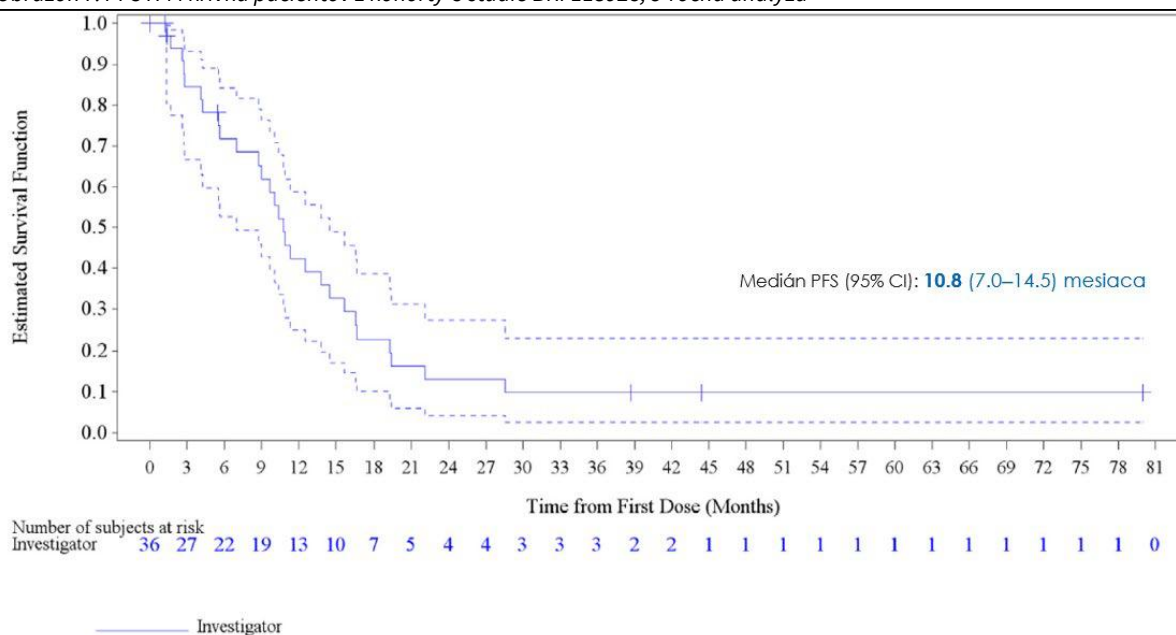


Zdroj: [6, Odpoveď DR na výzvu č. 1]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Pri 5-ročnej analýze štúdie BRF113928 (data cutoff 02/2021) bol medián PFS hodnotený investigátorom u pacientov na liečbe Dab-Tra v kohorte C 10,8 mesiaca (95 % CI 7,0 - 14,5), 5-ročná miera prežívania bez progresie bola 10 % (2 – 23 %). Kaplan-Meierova (K-M) krivka PFS je zobrazená na obrázku nižšie (Obrázok 7).

Obrázok 7: PFS K-M krivka pacientov z kohorty C štúdie BRF113928, 5-ročná analýza



Zdroj: [6]

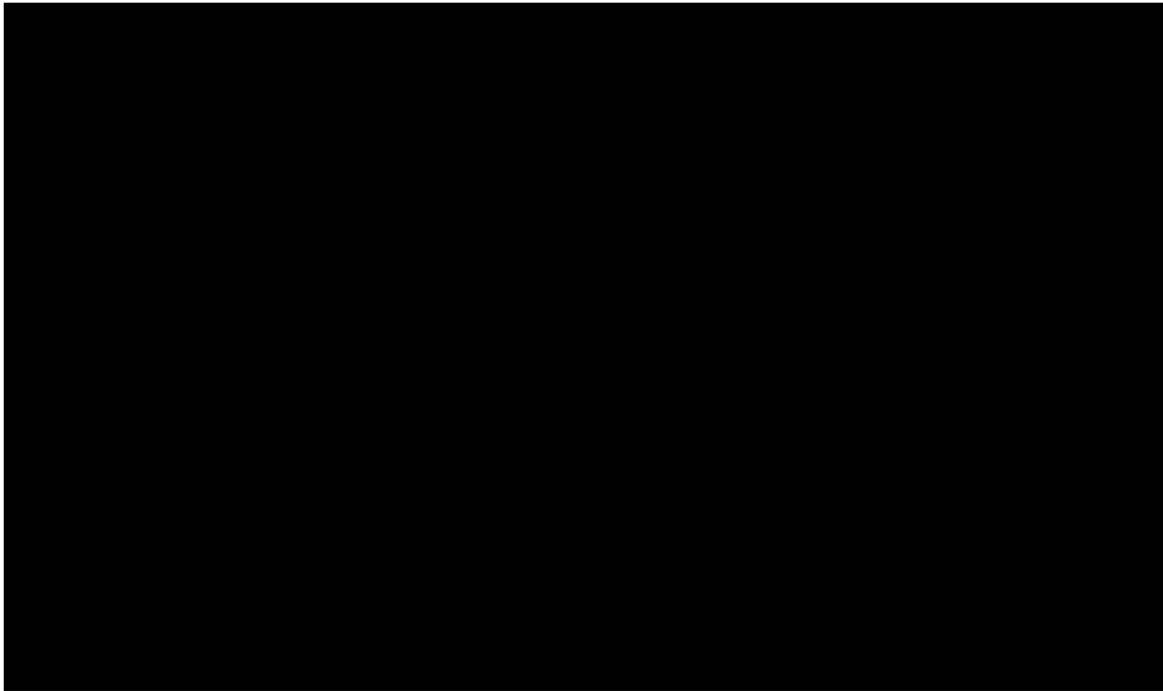
MAIC Da-Tra(BRF113928) vs Pembro+Peme+Pt (Keynote-189)

Tabuľka 4: Naivné a adjustované výsledky porovnania v ukazovateli PFS - MAIC

	Unmatched		Matched	
	Hazard Ratio	95 % CI	Hazard Ratio	95 % CI
Dab-Tra vs Pembro+Peme+Pt	■	■	■	■

Zdroj: [6, Odpoveď DR na výzvu č. 1]

Obrázok 8: PFS K-M krivky – MAIC porovnanie kohorty C BRF113928 vs Pembro+Peme+Pt z Keynote-189

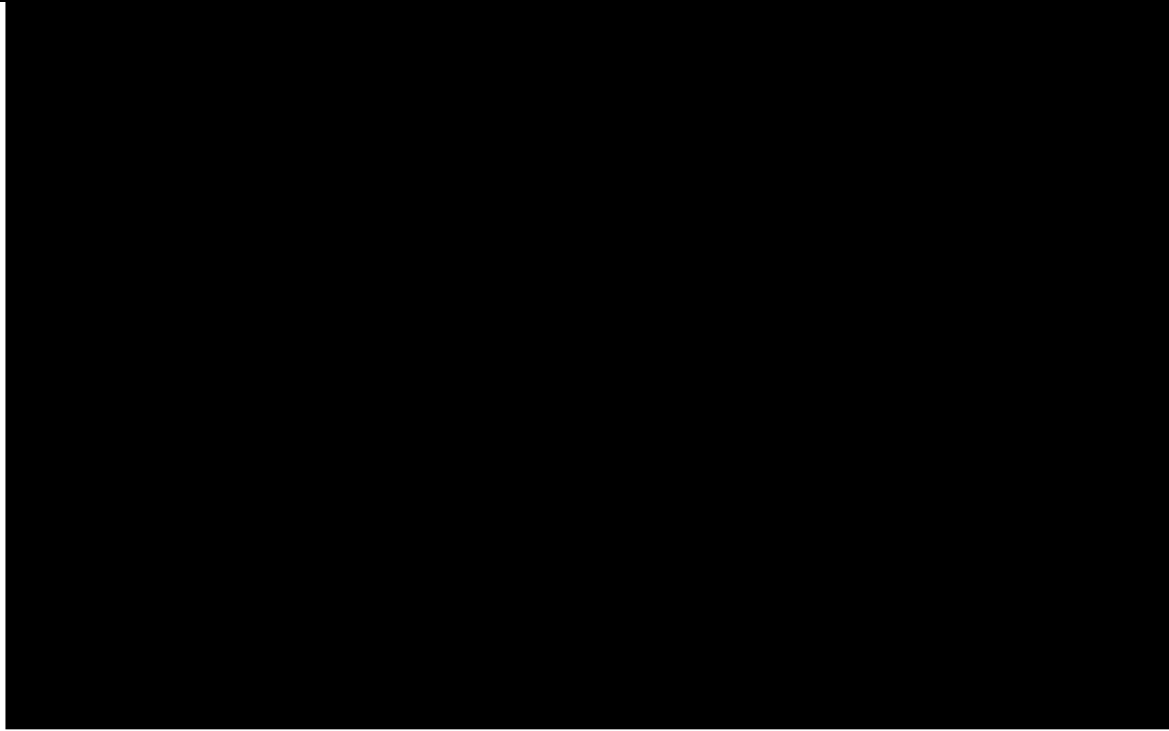


Zdroj: [6, Odpoveď DR na výzvu č. 1]

Nepriame porovnanie FLATIRON 2022 – Dab-Tra vs Pembro + Peme+ Pt (PD-L1 + chemo)

Podľa vykonanej analýzy bolo po vážení HR PFS = [redacted], [redacted]. KM krivky sú zobrazené na obrázku nižšie.

Obrázok 9: PFS K-M krivky – porovnanie Dab-Tra kohorty C (BRF113928) vs Pembro+Peme+Pt (FLATIRON)

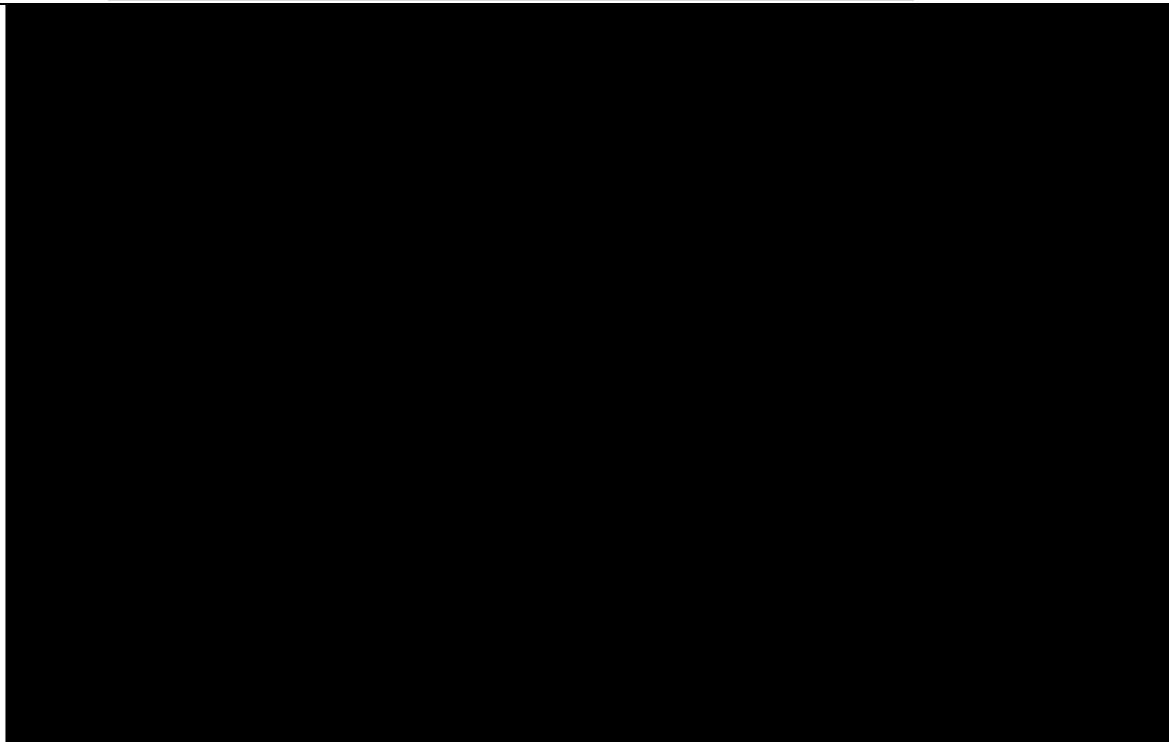


Zdroj: [6, Odpoveď DR na výzvu č. 1]

Nepriame porovnanie FLATIRON 2022 – Dab-Tra vs Pembro (PD-L1 monoterapia)

Podľa vykonanej analýzy bolo po vážení HR PFS = [redacted]. KM krivky sú zobrazené na obrázku nižšie.

Obrázok 10: PFS K-M krivky – porovnanie Dab-Tra kohorty C (BRF113928) vs Pembro (FLATIRON)



Zdroj: [6, Odpoveď DR na výzvu č. 1]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života nebola v štúdií BRF113928 sledovaná. Nie sú dostupné porovnania týkajúce sa kvality života medzi Dab-Tra a relevantnými komparátormi.

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť Dab-TRA bola hodnotená na základe registračnej štúdie BRF113928, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.1. Komparatívna bezpečnosť (Dab-Tra vs relevantné komparátory) nebola predmetom analýz predložených porovnaní.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Bezpečnosť (C0008)

Prehľad nežiaducich udalostí (Adverse events, AE) s incidenciou viac ako 10 % u pacientov na liečbe Dab-Tra (štúdia BRF113928) je uvedený v tabuľke nižšie (data cutoff 02/2021). Komparatívne výsledky bezpečnosti Dab-Tra voči komparátorom nie sú k dispozícii.

Tabuľka 5: Prehľad AE s incidenciou viac ako 10 % zo štúdie BRF113928

Preferred term	Total*	1	2	3	4	5
Any event	92 (99%)	6 (6%)	18 (19%)	51 (55%)	9 (10%)	8 (9%)
Pyrexia	52 (56%)	22 (24%)	24 (26%)	6 (6%)	0	0
Nausea	46 (49%)	25 (27%)	21 (23%)	0	0	0
Vomiting	38 (41%)	25 (27%)	9 (10%)	3 (3%)	0	0
Dry skin	36 (39%)	32 (34%)	3 (3%)	1 (1%)	0	0
Oedema peripheral	35 (38%)	32 (34%)	3 (3%)	0	0	0
Diarrhoea	34 (37%)	24 (26%)	8 (9%)	2 (2%)	0	0
Decreased appetite	31 (33%)	19 (20%)	12 (13%)	0	0	0
Cough	29 (31%)	23 (25%)	6 (6%)	0	0	0
Asthenia	27 (29%)	13 (14%)	10 (11%)	4 (4%)	0	0
Fatigue	26 (28%)	11 (12%)	12 (13%)	3 (3%)	0	0
Chills	25 (27%)	17 (18%)	8 (9%)	0	0	0
Dyspnoea	24 (26%)	13 (14%)	5 (5%)	6 (6%)	0	0
Rash	24 (26%)	21 (23%)	2 (2%)	1 (1%)	0	0
Arthralgia	21 (23%)	18 (19%)	2 (2%)	1 (1%)	0	0
Anaemia	18 (19%)	6 (6%)	7 (8%)	4 (4%)	1 (1%)	0
Headache	18 (19%)	16 (17%)	2 (2%)	0	0	0
Weight decreased	18 (19%)	14 (15%)	3 (3%)	1 (1%)	0	0
Dizziness	17 (18%)	15 (16%)	2 (2%)	0	0	0
Back pain	16 (17%)	10 (11%)	4 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	0
Constipation	16 (17%)	14 (15%)	2 (2%)	0	0	0
Hypotension	14 (15%)	7 (8%)	3 (3%)	3 (3%)	0	1 (1%)
Hyponatraemia	13 (14%)	4 (4%)	0	8 (9%)	1 (1%)	0
Neutropenia	13 (14%)	2 (2%)	4 (4%)	7 (8%)	0	0
Pruritus	13 (14%)	9 (10%)	3 (3%)	1 (1%)	0	0
Abdominal pain	12 (13%)	7 (8%)	4 (4%)	1 (1%)	0	0
Increased aspartate aminotransferase	12 (13%)	7 (8%)	2 (2%)	3 (3%)	0	0
Increased blood alkaline phosphatase	12 (13%)	4 (4%)	7 (8%)	1 (1%)	0	0
Erythema	12 (13%)	12 (13%)	0	0	0	0
Muscle spasms	12 (13%)	12 (13%)	0	0	0	0
Urinary tract infection	12 (13%)	5 (5%)	7 (8%)	0	0	0
Increased alanine aminotransferase	11 (12%)	4 (4%)	1 (1%)	6 (6%)	0	0

Myalgia	11 (12%)	9 (10%)	2 (2%)	0	0	0
Viral upper respiratory infection tract	11 (12%)	10 (11%)	1 (1%)	0	0	0
Weight increased	11 (12%)	4 (4%)	4 (4%)	3 (3%)	0	0
Pain in extremity	10 (11%)	7 (8%)	2 (2%)	1 (1%)	0	0
Rhinitis	10 (11%)	10 (11%)	0	0	0	0

Zdroj: [6, 25]

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

Kombinácia Dab-Tra je podávaná perorálne formou tabliet, správnosť dávkovania je preto primárne na samotnom pacientovi v domácom prostredí. Liečba komparátormi (imunoterapia alebo chemoterapia) je podávaná intravenózne, príprava a aplikácia prebieha pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka v zdravotníckom zariadení. Neidentifikovali sme informácie, ktoré by naznačovali významné riziká súvisiace s dávkovaním alebo aplikáciou liečiv.

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

Klinická štúdia BRF113928

Internú validitu štúdie BRF113928 sme zhrnuli v bodoch nižšie:

- Klinická štúdia BRF113928 je nezaslepená jednoramenná klinická štúdia fázy 2, štúdia teda neobsahovala kontrolné rameno a pacienti neboli randomizovaní. Neposkytuje teda relevantné komparatívne údaje o účinnosti a bezpečnosti, čo považujeme za jej najväčšiu limitáciu.
- Štúdia sledovala veľmi malú vzorku pacientov (n = 36) na kombinovanej liečbe Dab-Tra (kohorta C), čo znižuje spoľahlivosť výsledkov.
- Štúdia neposkytuje výsledky v ukazovateľoch kvality života.
- Najnovšia analýza štúdie po 5 rokoch reportuje iba výsledky pre ukazovateľ PFS zhodnotený investigátorom a nie nezávislou komisiou, čo môže byť spojené so skreslením vzhľadom na nezaslepenosť na úrovni investigátora.

Z uvedených dôvodov považujeme riziko skreslenia výsledkov štúdie BRF113928 za vysoké. Výsledky samotnej štúdie nie je možné interpretovať v kontexte porovnania účinnosti voči relevantným komparátormi.

Nepriame porovnanie BRF113928 vs FLATIRON

Pri zhodnení predloženého nepriameho porovnania sme vychádzali z hodnotenia anglického NICE (hodnotenie ERG) [26, str. 239 - 240] a kanadskej agentúry CDA (predtým CADTH) [27, str. 69].

- Porovnávané skupiny pacientov vychádzali z rôznych typov zberu údajov (klinické skúšanie vs zber dát z prostredia praxe, RWD).
- Pacienti v BRF113928 mali potvrdenú mutáciu *BRAF* V600E, pričom pacienti z FLATIRON mohli mať *BRAF* mutáciu V600E ale aj iný podtyp mutácie *BRAF*. Nie je jasné, ako tento rozdiel v kritériách ovplyvnil výsledky.
- Konštatujeme tiež výraznú neistotu v odhadoch OS a PFS v jednotlivých porovnaníach z dôvodu malej vzorky pacientov vstupujúcej do analýzy – či už v ramene intervencie alebo komparátora. V ramene komparátora bola po vážení bola efektívna veľkosť vzorky (z angl. Effective sample size, ESS) výrazne nižšia ako veľkosť vzorky pred vážením (o viac ako 50 %). Analýza teda nemá pravdepodobne dostatočnú štatistickú silu a má vysokú pravdepodobnosť chyby typu II (nie je možné zistiť skutočný rozdiel, ktorý môže existovať medzi porovnávanými liečbami). Navyše, dĺžka sledovania medzi FLATIRON a BRF113928 sa odlišovala (pacienti boli sledovaní v Pembro + ChT ramene významne kratší čas), čo sťažuje vyvodenie záverov v predmetnom porovnaní.
- Napriek úprave rozdielov medzi štúdiami pomocou metódy IPTW mohlo byť prítomné reziduálne skreslenie z dôvodu rozdielov v základných charakteristikách. Niektoré charakteristiky ako napríklad prítomnosť mozgových metastáz nebolo možné upraviť.
- Časť pacientov z FLATIRON mala chýbajúce hodnoty ECOG, títo pacienti boli zahrnutí do analýzy s predpokladanou hodnotou 1, čo mohlo skresliť výsledky [27].
- Proporcionalita rizík bola pravdepodobne porušená pre OS aj PFS.

- ERG ako aj CDA konštatovali závažné riziko skreslenia pre PFS, keďže PFS bolo merané odlišne medzi štúdiou BRF113928 (vyhodnotenie v predpísaných časových bodoch podľa RECIST kritérií v nezaslepenom móde) a FLATIRON (vyhodnotenie lekára o zhoršení ochorenia alebo zväčšení nádoru). Smer skreslenia nie je jasný.

MAIC Da-Tra(BRF113928) vs Pembro+Peme+Pt (Keynote-189) [26]

MAIC na porovnanie využíva ako zdrojové dáta pre účinnosť komparátora klinické skúšanie KEYNOTE-189. Výhodou tohto zdroja je vyšší počet pacientov v ramene, ako aj skutočnosť, že ide samo o sebe o randomizované klinické skúšanie. MAIC je však stále neukotveným nepriamym porovnaním bez využitia randomizácie v porovnaní a využíva externú kontrolnú skupinu z KEYNOTE-189, ktorá nepredstavuje populáciu s BRAF mutáciou. MAIC vo všeobecnosti predpokladá úpravu všetkých relevantných prognostických faktorov a modifikátorov účinku. DR v rámci porovnania upravil vybrané kovarianty (pozri časť 4.1), napriek tomu sú prítomné rozdiely v iných charakteristikách, ktoré neboli upravené a mohli skresliť výsledky porovnania (napr. stav mutácií - BRAF status nebol v štúdií Keynote-189 vyhodnocovaný, alebo stav PD-L1). MAIC štatisticky upravuje populáciu pacientov z BRF113928 aby lepšie reflektovala populáciu z Keynote-189, výsledný relatívny účinok z MAIC sa teda vzťahuje na populáciu Keynote-189 a nie kohortu C z BRF113928. Táto populácia nepredstavuje populáciu, ktorá je predmetom hodnotenia, nakoľko nejde o populáciu s potvrdenou BRAF mutáciou.

Porovnanie je teda založené na porovnaní odlišných populácií (napriek adjustácii vybraných charakteristík), je neukotvené - t. j. nevyužíva porovnanie na základe spoločného komparátora (nie je možné vzhľadom na neprítomnosť ramena komparátora v štúdií BRF113928) a relevancia výsledkov je otázna vzhľadom na populáciu relevantnú pre hodnotenie. Výsledky MAIC sú preto spojené s významnou neistotou.

Externá validita

Klinická štúdia BRF113928

- V štúdií boli zahrnutí pacienti s ECOG 0 – 2, štúdia teda neposkytuje výsledky o pacientoch s vyšším ECOG skóre. Taktiež zastúpenie pacientov s ECOG 2 bolo v štúdií veľmi nízke (97 % pacientov v kohorte C malo PS 0 – 1). Prínos pre túto skupinu pacientov je nejasný a efekt u tejto skupiny pacientov môže byť odlišný od efektu pozorovaného v štúdií.
- Štúdie sa zúčastnil iba jeden pacient so skvamóznou histológiou NSCLC, 2 pacienti s iným typom, pričom väčšina pacientov mala NSCLC typu adenokarcinómu. Podiel pacientov z hľadiska histológie môže byť odlišný v klinickej praxi, čo by mohlo čiastočne ovplyvniť efekt liečby.
- Pacienti v štúdií mali potvrdenú mutáciu BRAF V600E, pričom indikačné obmedzenie nešpecifikuje konkrétny podtyp BRAF V600 mutácie, na liečbu je teda indikovaná širšia skupina pacientov ako populácia v štúdií. EMA pri hodnotení žiadosti o registráciu lieku akceptovala extrapoláciu výsledkov na iné BRAF V600 mutácie, ako v prípade indikácie melanómu [28, str. 69] a podobný záver bol publikovaný v hodnotení CDA [27, str. 19]. Akceptujeme extrapoláciu výsledkov aj na pacientov s iným podtypom BRAF V600 mutácie, je to však spojené s neistotou vzhľadom na chýbajúce klinické dôkazy v tejto populácii.

Nepriame porovnanie BRF113928 vs FLATIRON

- Databáza FLATIRON poskytuje údaje z reálnej klinickej praxe o pacientoch z USA, kontext poskytovania zdravotnej starostlivosti a populácia pacientov sú odlišné. Dáta o účinnosti použité na strane komparátorov teda nemusia byť plne prenositeľné a účinok sa môže líšiť v klinickej praxi na Slovensku.
- Analýza obsahuje porovnanie iba voči komparátoru Pembro, porovnanie s ATE nie je jej súčasťou. V súlade s hodnotením NIHO č. 26 akceptujeme s neistotou predpoklad o podobnej účinnosti Pembro a ATE v hodnotenej populácii pacientov a výsledky porovnania Dab-Tra vs Pembro považujeme za aplikovateľné aj pre ATE.

MAIC Da-Tra(BRF113928) vs Pembro+Peme+Pt (Keynote-189)

Najväčšou limitáciou z hľadiska externej validity je skutočnosť, že populácia pacientov v ramene komparátora z Keynote-189 nemala potvrdenú mutáciu BRAF. Relevanciu porovnania je preto veľmi nízka vzhľadom na populáciu relevantnú pre hodnotenie.

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

DR predložil v žiadosti pôvodný farmako-ekonomický model (FEM), v ktorom bol použitý terapeutický mix ako komparátor. V rámci výzvy na súčinnosť č. 1 DR dodal aktualizovaný model (konkrétne tri modely, jednotlivo podľa komparátorov), čo považujeme za základný scenár. Vzhľadom na použitie analýzy minimalizácie nákladov pre vyhodnotenie nákladovej efektívnosti sme reportovali vplyv zmien na inkrementálne náklady voči [REDACTED], keďže v tomto porovnaní pri aplikovaní všetkých zmien NIHO boli dosiahnuté najvyššie inkrementálne náklady.

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

DR využíva ako zdroj údajov pre účinnosť intervencie adjustované dáta štúdie BRF113928 z DCO 02/2021 pochádzajúce z predloženého MAIC. Účinnosť komparátorov vychádza:

- Pre Pembro + Peme + Pt zo štúdie Keynote-189.
- Účinnosť komparátora Pembro v monoterapii bola odvodená aplikovaním hodnoty pomeru rizík podľa tabuľky nižšie na extrapolované krivky OS a PFS Pembro + Peme + Pt. HR vychádzali z nepriameho porovnania FLATIRON.
- V prípade ATE bola DR predpokladaná rovnaká účinnosť ako pri Pembro, t. j. bolo aplikované rovnaké HR, čo DR odôvodňoval výsledkami meta-analýzy (ktorej zdroj však DR neuviedol a jej metodiku a výsledky nie je teda možné verifikovať), kde podľa tvrdenia DR nebol reportovaný štatisticky významný rozdiel medzi Pembro a ATE a tiež na základe záverov hodnotenia NIHO č. 26B [29]. Pri hodnotení NIHO č. 26B bola s neistotou akceptovaná podobná účinnosť týchto liečiv s použitím analýzy CMA pre vyhodnotenie nákladovej efektívnosti ATE vs Pembro.

Tabuľka 6: Použité hodnoty HR v modelovaní účinnosti komparátorov

Vstup	OS HR	PFS HR
Dab-Tra vs pembrolizumab	[REDACTED]	[REDACTED]
Dab-Tra vs Pembro+ Peme + Pt	[REDACTED]	[REDACTED]
Pembro/ATE vs Pembro + Peme + Pt	[REDACTED]	[REDACTED]

Zdroj: [6]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Zdroje údajov použité DR **neakceptujeme**. Tieto zdroje boli použité pre hodnotenie klinickej účinnosti (MAIC, nepriame porovnanie FLATIRON). Na základe zhodnotenia predložených dôkazov nebol preukázaný prínos Dab-Tra voči komparátorom. Vzhľadom na výsledky nepriamych porovnaní ([REDACTED]) a s ohľadom na neistotu spojenú s nimi sme pristúpili k predpokladu

podobnej klinickej účinnosti. Model sme vo viacerých nastaveniach upravili z analýzy užitočnosti nákladov (Cost utility analysis, CUA) na analýzu minimalizácie nákladov (Cost minimisation analysis, CMA). V predloženom modeli sme vykonali nasledovné úpravy:

- Zmenili sme v modeli nastavenie zdroja účinnosti ramena Dab-Tra na neupravené údaje zo štúdie BRF113928. Dáta priamo z klinickej štúdie považujeme za vhodnejší zdroj s vyšším počtom pacientov a lepšou validitou. V MAIC boli patientske údaje zo štúdie BRF113928 adjustované tak, aby reflektovali patientsku populáciu štúdie KEYNOTE-189. MAIC populácia teda menej zodpovedá populácii podľa navrhnutého indikačného obmedzenia. Zmena nastavenia znižuje inkrementálne náklady voči základnému scenáru o 6,6-tisíc €.
- Vzhľadom na predpoklad podobnej účinnosti sme upravili nastavenie modelu tak, aby bola modelovaná rovnaká účinnosť Pembro + Peme + Pt ako má rameno Dab-Tra. Považujeme to za vhodnejšie, aj keď pravdepodobne konzervatívne nastavenie.
- Upravili sme tiež vyššie uvedené HR medzi Pembro + Peme + Pt a Pembro/ATE na HR = 1 v PFS aj OS, čím je pre komparátory Pembro a ATE aplikovaná rovnaká účinnosť akú má Pembro + Peme + Pt s cieľom modelovať rovnaký klinický prínos pre komparátory a Dab-Tra z dôvodu CMA. Akceptujeme s ohľadom na závery hodnotenia 26B aj v tomto prípade predpoklad o podobnej účinnosti ATE a Pembro (a teda aj rovnakú modelovanú účinnosť pre tieto liečivá), je však spojený s neistotou vzhľadom na nedostupnosť spoľahlivých klinických dôkazov.

5.1.3 Populácia

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.4 Klinická účinnosť

Vzhľadom na úpravy popísané v časti 5.1.2 sa nižšie vyjadrujeme k výberu parametrizácií pre rameno Dab-Tra (a tým aj pre rameno komparátorov) v jednotlivých ukazovateľoch vo všetkých troch modeloch. Neidentifikovali sme iné nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok hodnotenia.

Celkové prežívanie

Nastavenie **akceptujeme**. V súlade s hodnotením ERG súhlasíme s extrapoláciou údajov OS podľa Weibull parametrizácie. Napriek najhoršiemu štatistickému fitu generovala táto extrapolácia najviac klinicky plauzibilné prežívanie s ohľadom na charakter ochorenia a bola vyhodnotená ako konzervatívne nastavenie [26, str. 255 - 258].

Prežívanie bez progresie

Nastavenie **neakceptujeme**. Vzhľadom na úpravu zdroja klinickej účinnosti sme v súlade ERG použili na extrapoláciu údajov z BRF113928 o PFS log-logistickú parametrizáciu (namiesto exponenciálnej v nastavení DR). Táto krivka mala najlepší štatistický fit a plauzibilné odhady PFS vzhľadom na ochorenie [26, str. 255]. Zmena nastavenia znižuje inkrementálne náklady voči základnému scenáru o 6,4-tisíc €.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Neakceptujeme predložené nastavenia DR. Akceptujeme použitie utilít v zdravotných stavoch PFS a PD (progressed disease, sprogredované ochorenie), s ohľadom na CMA sme použité hodnoty utility nehodnotili. Odstránili sme pokles utility pre administráciu infúzie a z dôvodu nežiaducich udalostí, vzhľadom na úpravu modelu na CMA. Zmena nastavenia nemá dopad na náklady.

Stotožňujeme sa však s pohľadom ERG ohľadom disutility z dôvodu intravenózneho (i.v.) podania pre rameno komparátora – ERG ako aj komisia NICE nemodelovali pokles utilít z dôvodu i. v. podania, použitá hodnota bola podľa ERG príliš vysoká a navrhli ju výrazne zredukovať alebo odstrániť. Tento pokles utilít nebol použitý v základnom scenári ERG ani komisie, keďže považovali za problematické kvantifikovať veľkosť prípadného zníženia kvality života z dôvodu aplikovania infúzie.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok. K použitým disutilitám súvisiacich s AE sa vyjadrujeme v časti 5.1.5, k nákladom na AE v časti 5.1.7.

5.1.7 Náklady

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

Nastavenie **neakceptujeme**. Diskusiu popisujeme nižšie:

- DR využíval ako zdroj údajov pre ToT Dab-Tra štúdiu BRF113928, pričom na extrapoláciu bola použitá exponenciálna parametrizácia. Nastavenie **akceptujeme**, nakoľko má táto krivka najlepší štatistický fit. DR ohraničuje v súlade s dizajnom štúdie BRF113928 trvanie liečby Dab-Tra progresiou ochorenia (t. j. zotrvanie na liečbe nemôže byť dlhšie ako PFS). V súlade s klinickou štúdiou ako aj spôsobom modelovania navrhujeme doplniť do indikačného obmedzenia podmienku hradenia liečby do progresie ochorenia.
- V prípade komparátorov DR využíva údaje zo štúdie KEYNOTE-189, vzhľadom na absenciu údajov o zotrvaní na liečbe z tejto štúdie sú namiesto toho použité dáta o PFS. DR v pôvodnom scenári predpokladal rovnaké ToT ako je modelované PFS. **Nastavenie neakceptujeme, technicky sme ho upravili, avšak bez vplyvu na výsledok.** Preferujeme priamu extrapoláciu dát zo štúdie KEYNOTE-189 podľa log-normálnej parametrizácie, keďže mala najlepší štatistický fit a poskytuje plauzibilné výsledky. Zmena poskytuje rovnaké ToT ako v scenári DR (keďže v scenári DR bolo PFS modelované podľa log-normálnej parametrizácie) a nemá teda voči základnému scenáru dopad na výsledok.
- DR predpokladal rovnaké zotrvanie na liečbe pre Pembro v monoterapii a ATE ako má Pembro + Peme + Pt. Toto zjednodušenie s ohľadom na CMA **akceptujeme**, predstavuje však neistotu, nakoľko DR nepredložil údaje, v ktorých by preukázal obdobné zotrvanie na liečbe.

Jednotkové náklady na lieky

Neakceptujeme predložené nastavenia DR, v modeloch sme vykonali nasledovné úpravy:

- Náklady pre dabrafenib a trametinib boli počítané v predložených aktualizovaných modeloch podľa rôznych úhrad, pričom DR nevysvetlil ani neodôvodnil, ktorú považuje za požadovanú úhradu. V aktualizovanom modeli dopadu na rozpočet (dodaného v rámci odpovede na výzvu č. 1) DR používa úhradu █████ € za balenie dabrafenibu a █████ € za balenie trametinibu, ktorá vychádza z FEM porovnania s █████. Uvedené úhrady považujeme za aktualizované požadované dôverné úhrady DR a počítame s nimi v základnom scenári DR vo všetkých modeloch.
- Vo výpočte nákladov na cyklus v modeloch pre komparátory ATE a Pembro v monoterapii sme opravili výpočet tak, aby zohľadňoval náklady iba na daný komparátor. Model v nastavení DR počítal s priemernými nákladmi na monoterapiu ATE aj Pembro. Zmena má vplyv na inkrementálne náklady voči základnému scenáru +7,4-tisíc €.
- Náklady na monoterapiu Pembro, monoterapiu ATE aj Pembro v kombinácii s chemoterapiou sme prepočítali podľa platných neverejných úhrad na základe zmlúv o podmienkach úhrady liekov Keytruda a Tecentriq (Managed entry agreement, MEA). Zmena nastavenia úhrady komparátora █████ mala vplyv na inkrementálne náklady voči základnému scenáru █████ €.
- Skontrolovali sme náklady na lieky podľa ZKL 06/2025.

Náklady na podanie

Nastavenie **akceptujeme**. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Náklady na AE

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Neočakávame relevantný vplyv zmeny na výsledok, preto nastavenie ponechávame.

Náklady na následnú liečbu

Neakceptujeme predložené nastavenie DR:

- Aktualizovali sme náklady na erlotinib v následnej liečbe podľa zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) k 06/2025 [18] a náklady na pembrolizumab a atezolizumab v monoterapii podľa MEA. Úprava nákladov

pre erlotinib mala zanedbateľný vplyv na výsledok a zmena nákladov na Pembro a ATE v následnej liečbe mala vplyv na inkrementálne náklady voči základnému scenáru ■■■■ €.

- DR predpokladá v následnej liečbe po Dab-Tra liečbu Pembro v monoterapii, ktorá je podľa IO pembrolizumabu hrazená výlučne v 1. línii liečby. Považujeme za pravdepodobnejšie, že pacienti budú primárne liečení v následnej línii ATE, ktorý je podľa IO indikovaný aj na liečbu v neskorších líniiach. Zmenili sme preto zastúpenie imunoterapie tak, aby viac reflektovalo následnú liečbu ATE a to v pomere ■■■■, t. j. ■■■■ % zastúpenie ATE, ■■■■ % Pembro (predpokladáme použitie na výnimky), zvyšné zastúpenie chemoterapia. Zmena nastavenia mala vplyv na inkrementálne náklady -0,6-tisíc €.
- Zloženie následnej liečby ako je predpokladané DR považujeme za neisté (hlavne ohľadom podielu zastúpenia imunoterapie v následnej liečbe po Dab-Tra). Vzhľadom na absenciu iných relevantných údajov o súčasnom zložení liečby ho okrem úpravy vyššie akceptujeme, je však zdrojom neistoty.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Náklady na testovanie

Nastavenie akceptujeme s neistotou. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Náklady spojené s testovaním BRAF mutácie pôvodne DR modeloval ako jednorazový „single-gene“ test pre 1 pacienta vo výške 200 eur. V odpovedi na výzvu č. 1 DR aktualizoval FEM, pričom už s nákladmi na testovanie nepočítal. DR to odôvodnil tým, že v súčasnosti je podľa DR „single-gene“ testovanie postupne nahrádzané testovaním na princípe NGS (Next-generation sequencing) pre viacero génov v rámci jedného testu (panelovo). DR toto tvrdenie nepodložil žiadnymi verifikovateľnými údajmi.
- V procese hodnotenia sme kontaktovali klinického odborníka za účelom ozrejmenia súčasnej situácie v klinickej praxi ohľadom testovania BRAF mutácií. Klinický odborník sa vyjadril, že na Slovensku nedochádza k rutinnému testovaniu BRAF mutácie, hlavne z dôvodu jej ojedinelosti a nedostupnosti kategorizovanej cieľovej liečby. Na požiadanie onkológa dochádza k vyšetreniu BRAF prevažne metodikou polymerázovej reťazovej reakcie (Polymerase chain reaction, PCR). Odborník uviedol, že NGS testovanie je dostupné iba na jednom pracovisku, iné laboratória túto možnosť neposkytujú. V prípade kategorizácie liečby odborník očakáva, že by bolo možné požiadať o vyšetrenie BRAF mutácie pravdepodobne aj reflexne s ostatnými mutáciami metodikou PCR. Neočakáva významné navýšenie NGS testovania z dôvodu, že by to významne predĺžilo čakanie na výsledok z dôvodu obmedzených kapacít. Odborník by uvítal rozšírenie NGS testovania do budúcnosti, PCR testovanie má podľa neho riziko nezachytenia mutácie u pacienta.
- Otestovali sme vplyv modelovania nákladov jednorazového „single gene“ testu, pričom sme do výpočtu zahrnuli počet pacientov potrebných na zachytenie mutácie (čo pri odhadovanej incidencii ■■■■ % vo FEM predstavuje ■■■■ pacientov) a predpokladali, že testovaných bude 70 % pacientov. Zmena nastavenia mala vplyv na výšku zľavy približne ■■■■ %.
- **Akceptujeme s neistotou** nemodelovanie nákladov na testovanie z nasledovných dôvodov:
 - U časti populácie pacientov dochádza v súčasnosti k NGS testovaniu, predpokladáme zachovanie/rozšírenie tohto trendu. U zvyšných pacientov predpokladáme testovanie pomocou PCR.
 - Predpokladáme, že iba limitovaný počet pacientov by bol testovaný „single-gene“ testom. Odhadujeme na základe dostupných informácií od odborníka, že by bolo vyšetrenie BRAF mutácie vykonané prevažne PCR metódou spolu s ostatnými mutáciami pri diagnostike, teda v rámci jedného testu a nepredstavovalo by významný dodatočný náklad. Vychádzame pri tom z predpokladu, že už v súčasnosti sú pacienti štandardne testovaní na iné NSCLC mutácie.
 - Modelovanie nákladov na testovanie v kontexte iných zmien nemalo až tak významný dopad na výsledok.
 - Vyššie uvedené predpoklady sú iba informovaným odhadom, reálna klinická prax sa môže do budúcnosti vyvíjať inak a preto je zvolený spôsob modelovania spojený s neistotou.

Náklady na konci života

Akceptujeme nastavenie DR. Náklady pri konci života a náklady pre monitoring ochorenia DR prebral z hodnotenia lieku Keytruda č. 56 [1], ktoré vychádzali z údajov z rokov 2022 a 2023. Tieto údaje by bolo vhodné aktualizovať, vzhľadom na analýzu CMA sú však implementované rovnako pre obe ramená a vytvárajú rovnaký náklad.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár DR považujeme upravené modely dodané v rámci odpovede na výzvu č. 1. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. Nakoľko DR predložil 3 rôzne modely s troma rôznymi úhradami Dab-Tra, do úvahy sme brali najnižšiu úhradu z modelu ■■■, ktorá bola použitá DR aj v modeli dopadu na rozpočet v scenári DR a aplikovali sme ju pre všetky modely v základnom scenári. V základnom scenári DR Dab-Tra nedosahuje podmienku nákladovej efektívnosti a bolo by potrebné poskytnúť zľavu vo výške ■■■ % pre Dab ako aj Tra voči úhradám podľa ZKL a zľavu ■■■ % voči požadovaným úhradám DR v aktualizovanom modeli (■■■■■).

Tabuľka 13: výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	Intervencia Dab-Tra	Komparátor Pembro + Peme + Pt	Komparátor Pembro	Komparátor ATE
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■	■■■	■■■
QALY (diskontované)				
pred progresiou	■■■	■■■	■■■	■■■
po progresii	■■■	■■■	■■■	■■■
zníženie kvôli NÚ	■■■	■■■	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady (€)				
Náklady na lieky	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na podanie	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na monitoring	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady ku koncu života	■■■	■■■	■■■	■■■
AE	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na následnú liečbu	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na testovanie	■■■	■■■	■■■	■■■
spolu	■■■	■■■	■■■	■■■
Dab-Tra vs.				
Inkrementálne QALY	-	■■■	■■■	■■■
Inkrementálne náklady (€)	-	■■■	■■■	■■■
ICUR (€/QALY)	-	■■■	■■■	■■■
Prahová hodnota (€/QALY) ⁸	-	67 952	67 952	67 952

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

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Vzhľadom na nepreukázanie prínosu intervencie voči komparátorom sme model upravili na analýzu typu CMA s nastavením rovnakej účinnosti intervencie a komparátorov (zodpovedá rovnakému prínosu v QALY) – reportujeme preto v tabuľke nižšie výlučne náklady. Pri CMA musí dosahovať intervencia nižšie náklady ako komparátor, aby bola nákladovo efektívna. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, kombinácia Dab-Tra dosahuje pri nastaveniach NIHO inkrementálne náklady voči ■■■ na úrovni ■■■-tisíc €, a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade.

⁸ Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

Aby bola liečebná kombinácia Tafinlar + Mekinist nákladovo-efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie lieku Tafinlar a za balenie lieku Mekinist môže byť maximálne vo výške ■■■■ € a ■■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni podľa ZKL (4782,41 € a 3620,21 €) a zľavu ■■■■ % voči aktualizovanej požadovanej úhrade vo výške ■■■■ € a ■■■■ €.

Tabuľka 7: Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Výsledky	Intervencia Dab-Tra	Komparátor Pembro + Peme + Pt	Komparátor Pembro	Komparátor ATE
Náklady (€)				
Náklady na lieky	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Náklady na podanie	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Náklady na monitoring	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Náklady ku koncu života	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
AE	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Náklady na následnú liečbu	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Náklady na testovanie	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
spolu	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Dab-Tra vs.				
Inkrementálne náklady (€)	-	■■■■	■■■■	■■■■

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 8: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovoefektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovoefektívna, 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 vnímame stredne vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovoefektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovoefektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Nezahrnutie nákladov na testovanie BRAF mutácie v modelovaní je neisté vzhľadom na použité predpoklady ohľadom klinickej praxe na Slovensku.
- DR predpokladal rovnaké zotrvanie na liečbe pre komparátor Pembro v monoterapii a pre ATE ako má kombinácia Pembro + Peme + Pt. S ohľadom na CMA sme toto zjednodušené nastavenie akceptovali, je však predmetom neistoty, nakoľko DR nepredložil dôkazy, podľa ktorých by preukázal obdobné zotrvanie na liečbe pre komparátory.
- Zdrojom neistoty je zloženie následnej liečby, ktoré nemusí reflektovať klinickú prax.
- Vzhľadom na nepreukázaný prínos Dab-Tra voči komparátorom, výsledky nepriamych porovnaní a neistotu spojenú s predloženým klinickým dôkazom sme model upravili na CMA a predpokladáme rovnakú účinnosť Dab-Tra a komparátorov. Považujeme to za konzervatívne nastavenie, ktoré by malo znižovať celkovú 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. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Neakceptujeme náklady na komparátor ATE, Pembro v monoterapii a Pembro v kombinácii, náklady sme upravili podľa príslušných MEA.

Neakceptujeme zotrvanie na liečbe podľa nastavenia DR. Zotrvanie na liečbe sme upravili v súlade s NIHO nastavením FEM (viď časť 5.1.7).

Neakceptujeme výpočet pacientov podľa DR. Podrobnú diskusiu uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- **Akceptujeme s neistotou** nastavenie DR pri výpočte novodiagnostikovaných pacientov, v ktorom DR zohľadňuje len 2 podtypy NSCLC – adenokarcinóm (zastúpenie ■■■ %) a skvamocelulárny karcinóm (zastúpenie ■■■ %). Takéto zúženie populácie o ■■■ % nie je v súlade s požadovaným IO, podľa ktorého sú za vhodných na liečbu považovaní všetci pacienti s NSCLC bez histologickej špecifikácie. Nastavenie však akceptujeme, nakoľko DR metodika výpočtu je v nasledujúcich krokoch špecifická pre histologický podtyp a nepredpokladáme významný vplyv započítania týchto pacientov na výsledok dopadu na rozpočet. Uvedené nastavenie však potenciálne podhodnocuje počet pacientov vhodných na liečbu.
- **Akceptujeme s neistotou** nezahrnutie pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu. DR do výpočtu odvodenia počtu pacientov nezahrnul pacientov v súčasnosti vhodných na liečbu. Predpokladáme, že by išlo iba o veľmi malý počet pacientov, ktorí by boli v čase zaradenia bez aktívnej liečby a vhodní na liečbu Dab-Tra.
- **Neakceptujeme** počet pacientov vstupujúcich do modelovania. DR v žiadosti nevyšvetlil, ako odhadol počet pacientov vstupujúcich do modelu dopadu na rozpočet (Budget impact analysis, BIA), ani prečo dochádza k postupnému navyšovaniu pacientov o ■■■ pacientov z roka na rok. Počet pacientov sme upravili podľa DR odhadovaného ročného potenciálu pacientov vhodných na liečbu, ktorý bol dodaný v rámci odpovede na výzvu č. 1, pričom sme použili strednú hodnotu (t. j. ■■■ pacientov ročne vhodných na liečbu). Túto hodnotu sme navýšili o ■■■ pacienta, na základe zjednodušene odhadnutej medziročnej incidencie 0,9 %, ktorú sme odvodili z odhadu vývoja incidencie Národného onkologického registra SR pre diagnózu C34 (karcinóm pľúc) v rokoch 2025 - 2029.
- **Akceptujeme s neistotou** DR predpokladanú penetráciu trhu na úrovni 100 %, keďže v prípade zaradenia by išlo o prvú hradenú cieľnú liečbu na mutáciu BRAF. DR výšku odhadovanej penetrácie nezdôvodnil.

Tabuľka 9: Počet pacientov na liečbe v jednotlivých rokoch podľa NIHO

	2025	2026	2027	2028	2029
Počet pacientov začínajúcich liečbu podľa DR (odpoveď na výzvu č. 1)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet pacientov začínajúcich liečbu podľa NIHO	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Vstup do modelu BIA	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

*Predpokladané zaradenie od 12/2025.

Zdroj: Model dopadu na rozpočet dodaný DR

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO

Tabuľka 10: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na roky

	2025	2026	2027	2028	2029
počet pacientov začínajúcich liečbu Dab-Tra v danom období	■	■	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
počet pacientov spolu	■	■	■	■	■
náklady na Tafinlar + Mekinist pri požadovanej úhrade (■ € a ■ €) – hrubý dopad	■	■	■	■	■
náklad na Tafinlar + Mekinist pri nákladovoefektívnej úhrade (■ € a ■ €) – hrubý dopad	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovoefektívnej úhrade	■	■	■	■	■

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

Tabuľka 11: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
počet začínajúcich pacientov	■	■	■
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■
náklady na Tafinlar + Mekinist pri požadovanej úhrade (■ € a ■ €) – hrubý dopad	■	■	■
náklad na Tafinlar + Mekinist pri nákladovoefektívnej úhrade (■ € a ■ €) – hrubý dopad	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■
Spolu čistý dopad pri navrhovanej úhrade	■	■	■
Spolu čistý dopad pri nákladovoefektívnej 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 ujmách 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 prania 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

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

Prekážkou pre generovanie dôkazov o prínosoch a ujmách technológie je ojedinelý výskyt *BRAF V600* mutácií.

Profesionálne hodnoty (F0007)

Neidentifikovali sme skutočnosti, ktoré by mali významný vplyv na profesionálne hodnoty a vzťah pacienta a lekára.

Rovnosť (F0012, G0007)

Odhadovaný dopad na rozpočet je reportovaný v časti 6. Nepredpokladáme významné aditívne náklady na testovanie mutácie *BRAF* v dôsledku implementácie technológie, čo je spojené s neistotou vzhľadom na nejasnosti ohľadom klinickej praxe na Slovensku.

7.2. Organizačné aspekty

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

Liečba spadá do kompetencie klinického onkológa. Dab-Tra je užívaný perorálne vo forme kapsúl a tabliet, dávkovanie a adherencia k liečbe je priamo na pacientovi. Liečba komparátormi je podávaná intravenózne v zdravotníckom zariadení, dá sa preto očakávať nižšia organizačná záťaž Dab-Tra v porovnaní s komparátormi. Liečba Dab-Tra je však spojená s potrebou pretestovania pacientov na prítomnosť *BRAF* V600 mutácie, čo predstavuje zvýšenie organizačnej záťaže pre zdravotný systém, a to nielen u pacientov, ktorí dostanú liečbu ale aj u pacientov s negatívnym výsledkom testu.

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu indikačného obmedzenia môže liečbu predpísať klinický onkológ. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Pred začatím liečby je potrebné potvrdenie mutácie V600 génu *BRAF*, čo je spojené s potrebou otestovania pacientov.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

K hodnoteniu sme neobdržali vstup pacientov, informácie o očakávaní pacientov od liečby Dab-Tra nie sú k dispozícii. Všeobecné informácie sme prebrali z NIHO hodnotenia lieku Keytruda č. 56 [1] v podobnej indikácii. Pacienti očakávajú zvýšenie informovanosti, otvorený spôsob komunikácie a jednotné informácie o možnostiach liečby. Nebránia sa využitiu modernej liečby.

Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

V súčasnosti nie je k dispozícii liečba zameraná špecificky na pacientov s V600 *BRAF* mutáciou. Predpokladáme, že títo pacienti sú v súčasnosti liečení ako pacienti bez mutácie, kde voľba liečby závisí hlavne od PD-L1 statusu.

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

K hodnoteniu sme neobdržali vstup pacientov, informácie o vplyve hodnotenej technológie na prácu a život pacienta nie sú k dispozícii. Všeobecné informácie sme prebrali z NIHO hodnotenia lieku Keytruda č. 56. Pacienti cítia vplyvom ochorenia zmenu psychického stavu, zmenu vzájomných vzťahov s blízkymi a zväčšené obavy o zdravie a život. Užívanie liečiva perorálne, prípadne v domácom prostredí na rozdiel od intravenózne liečby komparátormi v zdravotníckom zariadení môže mať pozitívny vplyv na život pacienta, hlavne v redukcii záťaže s potrebou cestovania kvôli podaniu liečiva.

Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacientom by malo byť dostatočne komunikované, aké sú potencionálne prínosy a riziká liečby, potreba správnej adherencie a dávkovania a tiež vysvetlená potreba testovania na potvrdenie predmetnej mutácie.

Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

Zvýšená pozornosť sa má venovať pacientom s rizikovými faktormi pre Syndróm z rozpadu nádoru (tumor lysis syndrome, TLS), nakoľko s použitím Dab-Tra je spojený výskyt TLS. Riziká použitia Dab-Tra u gravidných alebo dojčiacich žien nie sú známe, testy na zvieratách preukázali reprodukčnú a embryofetálnu vývojovú toxicitu. Liečba sa nemá podávať gravidným ženám alebo dojčiacim matkám. Ak pacientka otehotnie počas užívania, treba ju informovať o možnom riziku pre plod. Pri pacientoch užívajúcich lieky, ktoré sú inhibítormi alebo induktormi CYP2C8 alebo CYP3A4, je potrebná obozretnosť, pretože môžu zvyšovať alebo znižovať koncentrácie dabrafenibu.

7.4. Právne aspekty

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

Autori

Mgr. Marek Juračka
Mgr. Nina Královič, PhD.

Rola autorov: MJ je prvým autorom hodnotenia; NK je druhou autorkou hodnotenia.

Podpora

Klinickí odborníci: [REDACTED]

Pacientske organizácie: Do hodnotenia sa nezapojila žiadna pacientska organizácia.

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

Juračka M., Královič N.: Kombinácia liečiv dabrafenib (Tafinlar) a trametinib (Mekinist) na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600 génu *BRAF* v prvej línii. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL127; 2025; 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. To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení v prípade ich zapojenia 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] Cervenova L., Kralovic N., Kralovicova K., Kozak D., Palencar M.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu na liečbu dospelých pacientov v prvej línii metastatického neskvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 56; 2024; Bratislava: NIHO.
- [2] Kráľovič, N., Vince Kázmérová, Z., Palenčár, M., Grajcarová, L., Kozák, D.; Liečivo sotorasib (Lumykras) v monoterapii dospelým pacientom na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) s mutáciou KRAS G12C. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 36/2022; 2023; Bratislava: NIHO.
- [3] Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 15 September 2020. Originally published in 2018 – Ann Oncol (2018) 29(Suppl 4): iv192–iv237. Dostupné na: <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>
- [4] Varga V., Palencar M., Seliga L., Kozak D.: Liečivo osimertinib (Tagrisso) ako monoterapia v adjuvantnej liečbe pacientov s NSCLC s mutáciami EGFR. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 35A; 2023; Bratislava: NIHO.
- [5] American Cancer Society. Lung cancer. American Cancer Society. Dostupné 02/2025 na: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html>. Dostupné 02/2025 na: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/key-statistics.html>.
- [6] DR. Farmako-ekonomický rozbor a prílohy liekov Tafinlar a Mekinist. Portál kategorizácie; ID: 34621, 34623
- [7] Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The eighth edition Lung Cancer Stage Classification. Chest. 2017 Jan; 151(1):193-203.
- [8] NCZI. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2012. Dostupné 02/2025 na: https://data.nczisk.sk/statisticke_vystupy/Onkologia/incidencia_zhubnych_nadorov_2012.pdf
- [9] Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. Lung Cancer. 2001 Feb-Mar;31(2-3):123-37.
- [10] Jee SH, Samet JM, Ohrr H, Kim JH, Kim IS. Smoking and cancer risk in Korean men and women. Cancer Causes Control. 2004 May;15(4):341-8.
- [11] Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Apr;34(4):339-357. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36872130.
- [12] Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Apr;34(4):358-376. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.013. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36669645.
- [13] Kasan P., Andrašina I., Beržinec P., Benej R., Bolješíková E., Černá M., Hamžík J., Haruštiak S., Kavecová E., Kulišková I., Malec V., Mazál J., Molnárová A., Plank L., Rozborilová E., Wagnerová M, 2016.: Národné smernice pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu. Dostupné 02/2025 z: https://www.unb.sk/data/files/404_ns-2016.pdf
- [14] Súhrn charakteristických vlastností lieku Tafinlar, EMA, Dostupné 02/2025 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar>
- [15] Súhrn charakteristických vlastností lieku Mekinist, EMA, Dostupné 02/2025 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mekinist>
- [16] Tafinlar, EMA, Dostupné 02/2025 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar>
- [17] Mekinist, EMA, Dostupné 02/2025 z odkazu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mekinist>
- [18] MZ SR, Zoznam kategorizovaných liekov k 06/2025, dostupné online: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202506>
- [19] Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru liek, verzia 01082024. Dostupné online 02/2025 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1>
- [20] NCZI, Účet poistenca. Dostupné online 02/2025 z odkazu: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanné-lieky-hradene-z-verejného-zdravotného-poistenia-v-SR.aspx

- [21] Chimbangu, Clint Taonaishe MDA,*; Xi, Li MDA; Ya, Zhou MDA; Jiayue, Zhao MDB; Xiao, Meng MDB; Ying, Wang MDB; Xingxu, Yu MDB; Liu, Xiaomei PhD. A literature review of a meta-analysis of BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Medicine* 103(8):p e34654, February 23, 2024. | DOI: 10.1097/MD.00000000000034654
- [22] Guaitoli G, Zullo L, Tiseo M, Dankner M, Rose AA, Facchinetti F. Non-small-cell lung cancer: how to manage BRAF-mutated disease. *Drugs Context*. 2023 May 2;12:2022-11-3. doi: 10.7573/dic.2022-11-3. PMID: 37168877; PMCID: PMC10166262.
- [23] Study of Selective BRAF Kinase Inhibitor Dabrafenib Monotherapy Twice Daily and in Combination With Dabrafenib Twice Daily and Trametinib Once Daily in Combination Therapy in Subjects With BRAF V600E Mutation Positive Metastatic (Stage IV) Non-small Cell Lung Cancer. *Clinicaltrials.gov*. Dostupné online 02/2025 z odkazu: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01336634>
- [24] Garassino M.C. et al. 973MO KEYNOTE-189 5-year update: First-line pembrolizumab (pembro) + pemetrexed (pem) and platinum vs placebo (pbo) + pem and platinum for metastatic nonsquamous NSCLC. *Annals of Oncology*, Volume 33, S992 - S993. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.1101
- [25] Planchard, David et al., Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis, *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 17, Issue 1, 103 - 115
- [26] NICE, Committee papers, ta898, 2022. Dostupné online 03/2025 z odkazu: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta898/documents/committee-papers>
- [27] CDA (predtým CADTH) PCODR Clinical Guidance Report for Dabrafenib (Tafinlar) and Trametinib (Mekinist), 2021. Dostupné online 03/2025 z odkazu: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10226Dabrafenib-TrametinibNSCLC_inCGR_REDACT_Post01Apr2021_final.pdf
- [28] EMA, Správa o hodnotení, zmenová žiadosť Procedure No. EMEA/H/C/WS/0996. Dostupné online 03/2025 z odkazu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tafinlar-h-c-ws-0996-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- [29] Bačik A., Tomek F., Lucia G., Palenčár M., Kozák, D.; Liečivo Tecentriq (Atezolizumab) na liečbu prvej línie dospelým pacientom s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 $\geq 50\%$ TC alebo $\geq 10\%$ nádor infiltrujúcich imunitných buniek (tumor-infiltrating immune cells, IC) a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitívou ALK. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26/B; 2023; Bratislava: NIHO.

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa formou vstupu pomocou dotazníka nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia. S vybranými otázkami ohľadom testovania mutácie BRAF v klinickej praxi sme kontaktovali emailom klinického odborníka, ktorý poskytol odpoveď sumarizovanú nižšie:

- Klinický odborník sa vyjadril, že na Slovensku nedochádza k rutinnému testovaniu BRAF mutácií, hlavne z dôvodu jej ojedinelosti a nedostupnosti kategorizovanej cieľovej liečby. Na požiadanie onkológa dochádza k vyšetreniu BRAF prevažne metodikou polymerázovej reťazovej reakcie (Polymerase chain reaction, PCR). Odborník uviedol, že NGS testovanie je dostupné iba na jednom pracovisku, iné laboratória túto možnosť neposkytujú. V prípade kategorizácie liečby odborník očakáva, že by bolo možné požiadať o vyšetrenie BRAF mutácie pravdepodobne aj reflexne s ostatnými mutáciami metodikou PCR. Neočakáva významné navýšenie NGS testovania z dôvodu, že by to významne predĺžilo čakanie na výsledok z dôvodu obmedzených kapacít. Odborník by uvítal rozšírenie NGS testovania aj na iné laboratória do budúcnosti, PCR testovanie má podľa neho riziko nezachytenia mutácie u pacienta. Uvádza, že na Slovensku nie je v testovaní mutácie jednotný postup, jednotlivé onkologické oddelenia majú zazmluvnené rôzne pracoviská. Odborník tiež uviedol, že by privítali cieľnú liečbu na BRAF V600E, pričom sú kategorizované aj liečby na iné zriedkavé mutácie.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

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

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 28.03.2025	Odpoveď DR Dátum odpovede: 24.04.2025	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť samostatné porovnanie účinnosti a bezpečnosti dabrafenibu (Dab) a Trametinibu (Tra) s nasledovnými komparátormi: Pembrolizumab (Pembro) + pemetrexed (Peme) + platina (Pt), Pembrolizumab (Pembro) v monoterapii, Atezolizumab (Ate) v monoterapii, Chemoterapia (ChT) na báze platiny, prípadne relevantne zdôvodniť nezahrnutie ChT ako komparátora. Výsledky týchto jednotlivých porovnaní je potrebné zapracovať aj do farmako-ekonomického modelu (FEM) pre stanovenie nákladovej efektívnosti pre jednotlivé komparátory (bez použitia mixu). Vzhľadom na vyššie uvedené aktualizovať aj dopad na rozpočet (z angl. Budget impact analysis, BIA).	DR poskytol samostatné porovnanie nákladovej efektívnosti pre jednotlivé komparátory. DR zdôvodnil nezahrnutie chemoterapie ako komparátora.	Odpoveď akceptujeme.
Doplniť analýzu nepriameho porovnania upraveného párovaním	DR doplnil požadovanú analýzu.	Odpoveď akceptujeme.

<p>(z angl. Matching-adjusted indirect comparison, MAIC) použitého na modelovanie prínosu Dab-Tra vs Pembro+Peme+Pt, vrátane použitej metodiky a výsledkov</p>		
<p>Doplniť do výpočtu veľkosti cieľovej populácie pacientov použitej na odhad dopadu na rozpočet (BIA) pacientov s NSCLC s iným histologickým podtypom ako je adenokarcinóm.</p>	<p>DR doplnil výpočet populácie pacientov pre účel analýzy dopadu na rozpočet o pacientov so skvamocelulárnym NSCLC.</p>	<p>Odpoveď akceptujeme.</p>
<p>Upraviť vo FEM diagnostické testovanie na detekciu BRAF V600 mutácie tak, aby zahŕňalo počet testovaných pacientov potrebných na identifikáciu jedného pacienta s BRAF V600 mutáciou. Doplniť tieto náklady na testovanie aj do modelu BIA.</p>	<p>DR uviedol, že s nákladmi na testovanie nepovažuje za potrebné počítať a náklady na testovanie nedoplnil do dopadu na rozpočet. DR uviedol zdôvodnenie, ktoré založil na tvrdení ohľadom postupného zavedenia NGS testovania do klinickej praxe.</p>	<p>Odpoveď neakceptujeme, nakoľko DR nedodal žiadne údaje, ktorými by svoje tvrdenia podložil. Problematiku testovania BRAF mutácie bližšie diskutujeme v časti 5.1.7.</p>