

# Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky, Sekcia farmácie a liekovej politiky, OKCHL

## Okrúhly stôl na tému: riziká a prínosy použitia pembrolizumabu (liek Keytruda) v adjuvantnej liečbe melanómu

Dátum stretnutia: 14.6.2023, 13:00 – 14:00 na pôde MZ SR

Prítomní: MZ SR: Peter Polák, Katarína Bodnárová, Eva Ottinger, Judita Dugas  
NIHO: Michal Staňák  
Odborná verejnosť: Prof. MUDr. Michal Mego PhD., DrSc., MUDr. Róbert Godál, MUDr. Juraj Beniak (prostredníctvom MS TEAMS)

### 1. Otvorenie stretnutia

Stretnutie otvoril generálny riaditeľ SFLP Peter Polák, ktorý všetkých účastníkov okrúhleho stola oboznámil s cieľom stretnutia: pochopiť a kriticky zhodnotiť riziká a prínos použitia pembrolizumabu v adjuvantnej liečbe melanómu, najmä s ohľadom na tieto skutočnosti:

- Adjuvantná liečba pembrolizumabom preukázala zlepšenie tzv. recurrence free survival (RFS) a distant metastasis-free survival (DMFS),
- adjuvantná imunoterapia, napriek relatívne zreлым dátam v ôsmich klinických štúdiách zatiaľ pre pacientov v štádiách II a III s vysokým rizikom nepreukázala prínos na celkové prežívanie, okrem klinickej štúdie s ipilimumabom,
- imunoterapia môže potenciálne vyvolávať závažnú toxicitu s celoživotnými dôsledkami,
- nové údaje z klinických štúdií sledujúcich použitie imunoterapie v neoadjuvancii poukazujú skôr na významný klinický prínos v neoadjuvancii v kombinácii s adjuvanciou,
- zaradenie pembrolizumabu do adjuvantnej liečby melanómu má vyčíslený významný dopad na rozpočet v nasledujúcich 3 rokoch.

Vzhľadom na pretrvávajúci veľký rozdiel v dostupnosti inovatívnej terapie na Slovensku v porovnaní s väčšinou krajín EÚ má ministerstvo za cieľ postupne zaradiť väčšinu inovatívnych liekov s preukázaným klinickým prínosom do zoznamu kategorizovaných liekov. Dosiahnutie tohto cieľa vyžaduje alokovať dostatočné množstvo finančných prostriedkov z rozpočtu VZP, čo zároveň vytvára potrebu racionálneho prístupu ministerstva k zaradovaniu nových liekov tak, aby vyčlenené verejné prostriedky postačovali na úhradu novozaradených liekov. Ministerstvo z týchto dôvodov potrebuje prioritizovať inovatívne terapie cez racionálny prístup k hodnoteniu ich klinických prínosov a rizík.

Cieľom tohto stretnutia je práve lepšie pochopiť miesto pembrolizumabu v adjuvantnej terapii melanómu, získať odpovede na zatiaľ otvorené otázky o skutočnom klinickom prínose na celkové prežívanie a potenciálne riziká tak, aby ministerstvo dokázalo racionálne a informovane rozhodnúť vo veci rozšírenia indikačných obmedzení lieku pembrolizumab v indikácii adjuvantnej liečby melanómu.

## 2. Diskusia

### Miesto pembrolizumabu v adjuvantnej terapii melanómu

**MUDr. Beniak** oboznámil prítomných s výsledkami štúdie Keynote-054, ktorá sledovala použitie pembrolizumabu v adjuvantnej liečbe melanómu v klinickom štádiu III, ktorá má pomerne rozsiahle publikované výsledky. Zároveň prezentoval aj závery z Melanoma bridge fóra z novembra 2022 v Neapole, na ktorom bol diskutovaný prínos adjuvantnej imunoterapie pri liečbe melanómu. Dôležitým záverom fóra bolo, že názory odborníkov na otázku prínosu adjuvantnej imunoterapie sa rôznia.

Podľa MUDr. Beniaka recurrence free survival (RFS) a distant metastasis free survival (DMFS) sú pre pacienta dôležité cieľové ukazovatele, ale v adjuvantnej liečbe je nemenej potrebné zvážiť pomer prínosu a rizík. Momentálne nie sú a v blízkej budúcnosti ani nebudú k dispozícii dáta o pozitívnom vplyve na celkové prežívanie. Následná liečba metastatického ochorenia u pacientov, u ktorých dôjde k relapsu, má potenciál nahradiť benefit adjuvantnej imunoterapie. Rozdiel do 20% v absolútnych číslach v hodnote RFS bude zmazaný a neprejaví sa v OS, nakoľko pacienti dostanú imunoterapiu ako najlepšiu následnú liečbu. Značná časť liečených pacientov v adjuvancii je zároveň vystavená liečbe s potenciálnou závažnou celoživotnou toxicitou so sporným benefitom.

V štúdií Keynote-054 bolo pozorované rozšírenie metastáz najmä do lymfatických uzlín, pľúc a pečene. V prípade metastáz do mozgu štúdia preukázala slabšie výsledky – z liečby benefitovalo okolo 6% pacientov v ramene s pembrolizumabom a 7% pacientov v ramene s placebom. Ďalej je nutné uviesť, že je dôležité, aby bol pacient dôsledne sledovaný, potom je očakávateľné, že vývoj ochorenia bude relatívne pod kontrolou.

Dôležitou otvorenou otázkou zostáva, aký je prínos použitia imunoterapie ako následnej liečby relapsu po adjuvantnej liečbe imunoterapiou. Pre napr. kombináciu ipilimumab a nivolumab, ktorá však na Slovensku nie je dostupná ani hrađená, je miera odpovede na úrovni približne 40%. V porovnaní s účinnosťou u metastatického ochorenia u naivných pacientov (z pohľadu imunoterapie), kedy je miera odpovede približne 60% je odpoveď na liečbu metastatického ochorenia po adjuvantnej imunoterapii znížená o približne 20%.

Prežívanie bez progresie je po adjuvantnej liečbe približne rovnaké ako pri liečbe metastatického ochorenia. Časť benefitu adjuvantnej liečby v štúdií Keynote-054 bola pravdepodobne dôsledkom toho, že pacienti, ktorí sprogredovali do 3 mesiacov od operácie boli vyradení zo štúdie – ako sa vyjadril MUDr. Beniak, to je práve skupina pacientov, ktorá by najviac benefitovala z adjuvantnej liečby (pacienti s agresívnym ochorením). Toto podporuje aj štúdia SWOG1801 realizovaná v americkom centre MD Anderson, kde pacienti, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu a následnú adjuvantnú liečbu dosahovali lepšie výsledky v porovnaní s pacientami liečenými iba adjuvantnou liečbou. Časť prínosu pravdepodobne pochádza aj z pokračujúcej adjuvantnej liečby, kde pacienti s agresívnym ochorením dostávali následnú (adjuvantnú) liečbu, avšak efekt neoadjuvantného použitia imunoterapie je výrazný.

Ďalej MUDr. Beniak vysvetlil rozdiely medzi jednotlivými štádiami ochorenia, kde štádium IIIB znamená hmatnú uzlinu (pričom týchto pacientov je približne 20%) – u veľkej väčšiny

pacientov uzliny nie sú hmatné. V prípade štádia IIIA ide o pozitívnu sentinelovú uzlinu, u týchto pacientov je adjuvantná imunoterapia prakticky bez benefitu. Pacienti, ktorí by potenciálne mohli benefitovať z adjuvantnej liečby sú pacienti s štádiu IIIB-IIID. Ďalšia klinická štúdia Keynote-716 bola realizovaná u pacientov v klinickom štádiu IIB a IIC, kde bol podľa MUDr. Beniaka preukázaný polovičný benefit a pomer prínosu a rizika je nižší ako pri štádiu III.

Žiadosť o rozšírenie indikačného obmedzenia pembrolizumabu do adjuvantnej terapie melanómu je interným rozhodnutím držiteľa registrácie. Od pôvodne plánovaného advisory boardu na túto tému s odbornou verejnosťou na Slovensku upustil a z vlastného rozhodnutia podal žiadosť o rozšírenie indikačného obmedzenia pre pembrolizumab do adjuvantnej terapie melanómu.

V závere svojho diskusného príspevku MUDr. Beniak zhrnul, že imunoterapia by bola skôr vhodná v iných indikáciách ako je adjuvantná liečba melanómu. Ak by sa zvažovalo rozšírenie indikačného obmedzenia na adjuvantnú liečbu melanómu, potom výlučne pre pacientov v klinickom štádiu IIIB a IIID (ani nie pre štádium IIIA, čo má lepšiu prognózu ako klinické štádia IIB a IIC). Rozšírenie adjuvantnej liečby melanómu do štádií II nie je vhodné.

**MUDr. Godál** je tiež oboznámený so závermi diskusie z Neapola, o ktorých referoval MUDr. Beniak. Obaja (MUDr. Godál aj MUDr. Beniak) zhodne skonštatovali, že prebiehajúce štúdie s vysokou pravdepodobnosťou nepreukážu benefit v celkovom prežívaní, čo je kľúčovým faktorom pre prínos adjuvantnej liečby. MUDr. Godál vyjadril stanovisko, že otázka adjuvantnej imunoterapie je intenzívne diskutovaná na svetových odborných podujatiach. Dôležitým faktorom, ktorý je potrebné vziať do úvahy, je riziko „overtreatmentu“, keďže približne 80% pacientov v IIB a IIC štádiu je vylicených samotnou operáciou a po adjuvantnej liečbe imunoterapiou má cca 5-7% pacientov doživotné následky v dôsledku toxicity liečby. V súčasnosti sa intenzívne pracuje na definovaní markerov, na základe ktorých by bolo možné identifikovať pacientov najviac benefitujúcich z takejto liečby. Pri adjuvantnej imunoterapii melanómu by MUDr. Godál radšej volil zdržanlivejší prístup.

Pembrolizumab je momentálne hradený v Slovenskej republike na liečbu metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc u pacientov len s expresiou PD-L1 nad 50%. Nie je možné indikovať štandardnú kombinovanú chemoimunoterapiu schválenú EMA na základe výsledkov klinických štúdií Keynote 189 a Keynote 407.

Expresia PD-L1 hodnotená imunohistochémiou (IHC) sa preto v súčasnosti používa ako nástroj klinického rozhodovania pre indikáciu imunoterapie. Hodnota PD-L1 ako „definitívneho“ biomarkera je však kontroverzná, nakoľko jeho testovanie je zaťažené mnohými nevyriešenými problémami, ako je použitie rôznych platforiem farbenia a protilátok, typov buniek, v ktorých sa hodnotí PD-L1 (nádor verzus imunitné bunky), prahov používaných pre pozitivitu PD-L1 alebo zdrojov a načasovania odberu vzoriek.

Liečba pembrolizumabom prináša nesporný benefit napr. ako chemoimunoterapia v I. línii u NSCLC bez vyšetovania PD-L1, výrazne väčší ako diskutovaný benefit v adjuvancii

melanómu. Táto indikácia na Slovensku stále nie je v úhrade, a aj z tohto dôvodu je vhodné zaujať zdržanlivejší prístup k adjuvancii v melanóme.

### **Následná liečba po imunoterapii**

Diskutovala sa aj otázka následnej liečby po imunoterapii, kde má Slovensko v metastatickom ochorení k dispozícii ako štandardne hrazenú liečbu iba pembrolizumab.

Všetci odborníci sa zhodli, že pacient po predchádzajúcej liečbe pembrolizumabom v adjuvancii nedostane následnú liečbu pembrolizumabom pri relapse do metastatického ochorenia.

**MUDr. Godál** ďalej uviedol, že pembrolizumab v adjuvancii indukuje imunorezistenciu, čo predstavuje vážny problém. Pacient, ktorý zrelabuje do 6 mesiacov je refraktérny – odpovede na liečbu sú na úrovni približne 10% a prežívanie bez progresie je na úrovni 4 mesiacov. Riešením imunorezistencie by mohol byť kombinovaný režim ipilimumab+nivolumab, ale aj tu sú výsledky zhoršené oproti imunoterapeuticky naivným pacientom. Je dôvodné predpokladať, že imunoterapia metastatického ochorenia má po adjuvantnej imunoterapii limitovanú efektívnosť.

Súčasná tendencia v liečbe je posúvať imunoterapiu do neoadjuvancie. MUDr. Godál zopakoval výsledky štúdie SWOG1801, v ktorej neoadjuvantná liečba preukázala lepšie výsledky pri vyššej nádorovej náloži v porovnaní s adjuvanciou – predpokladá sa, že na vyvolanie liečebnej odpovede je potrebná istá nádorová nálož. Posúvanie imunoterapie do neoadjuvantného režimu je snahou nájsť čo najlepšie riešenie. Adjuvancia je považovaná skôr za experiment, a preto je potrebný ďalší klinický výskum.

Rovnako **prof. Mego** sa stotožnil s predchádzajúcimi názormi odborníkov. V súčasnosti nie je možné spoľahlivo záverovať, aký je prínos adjuvantnej terapie melanómu, ak vychádzame iba z dostupných dát. Ak je tendencia schváliť imunoterapiu v adjuvancii, tak u pacientov od klinického štádia IIIB a vyššie, určite nie v skorších štádiách. Prof. Mego ale zároveň považuje neschválenie adjuvantnej imunoterapie v liečbe melanómu za jednu z rozumných a racionálnych možností, ktoré má ministerstvo. Prof. Mego zároveň zdôraznil, že na Slovensku je veľa diagnóz, kde ešte stále nie je k dispozícii dostatok terapeutických možností a táto indikácia nie je medicínsky tak naliehavá.

**P. Polák** na záver uviedol, že podľa publikovaného hodnotenia NIHO vyhodnotilo túto indikáciu ako nákladovo efektívnu bez potreby dodatočnej zľavy. Podľa **M. Staňáka** (NIHO) je to dôsledkom toho, že NIHO rozhodovalo na základe náhradných ukazovateľov, ktoré si držiteľ v klinickej štúdií zvolil ako zástupné parametre pre OS. Na základe týchto údajov, na ktorých držiteľ registrácie modeluje prínos, dospelo NIHO záverom o nákladovej efektívnosti. NIHO vo svojich hodnoteniach vychádza z materiálov, ktoré podá držiteľ registrácie. Hoci je pembrolizumab schválený vo viacerých indikáciách, je logické, že držiteľ žiada o úhradu v tých indikáciách, ktoré vychádzajú ako nákladovo efektívne.

**Prof. Mego** poukázal na to, že sú iné indikácie, kde má pembrolizumab obrovský klinický prínos a zostáva preto pre neho otázkou, prečo takýto výrazný klinický benefit sa neprejaví

v pozitívnom farmakoekonomickom výsledku. Zároveň poukázal na to, že ak budeme alokovať zdroje v oblastiach, kde nie je až taká výrazná medicínska potreba, budú nám potom tieto zdroje chýbať tam, kde je potreba urgentnejšia a ostatné priority zostanú nepokryté.

### **PFS ako vhodný ukazovateľ celkového prínosu adjuvantnej liečby melanómu**

Pri štúdií Keynote-054 bol použitý surogátny parameter RFS, ktorý ESMO akceptuje za podmienky, že sa preukáže zlepšenie celkového prežívania. Zároveň sú k dispozícii pomerne zrelé dáta pre pembrolizumab a účinok na predĺženie prežívania sa zatiaľ neukázal. **P. Polák** odborníkom v tejto súvislosti položil otázku, či pri adjuvantnej imunoterapii melanómu môžeme spochybníť použitie surogátneho parametra a či je možné zjednodušene konštatovať, že na vyvolanie odpovede na imunoterapiu je potrebná kritická nádorová nálož, čo je podmienka, ktorá v adjuvancii logicky nemusí byť splnená.

**MUDr. Godál** konštatuje, že áno, **prof. Mego** hovorí, že to nevieme celkom presne takto povedať. **MUDr. Beniak** konštatoval, že pacienti zaradení do štúdie SWOG1801 dosiahli patologickú remisiu po neoadjuvancii a boli bez choroby aj bez adjuvantnej liečby. Jeden pacient sa dokonca nedal operovať, 3 roky po neoadjuvantnej liečbe je stále na žive. Zároveň existuje časť pacientov, ktorá nezareagovala na neoadjuvanciu, ale zareagovala na adjuvanciu.

### **Pozicionovanie imunoterapie v adjuvancii a neoadjuvancii**

V závere stretnutia P. Polák položil otázku, ako zúčastnení odborníci vidia budúcnosť imunoterapie – či je jej miesto popri liečbe metastatického ochorenia v adjuvancii alebo skôr v neoadjuvancii?

**MUDr. Godál** odpovedal, že vývoj používania neoadjuvantnej imunoterapie pri karcinóme pľúc predbehol vývoj neoadjuvantnej imunoterapie pri liečbe melanómu a ukazuje trend. V USA je neoadjuvancia pri liečbe karcinómu pľúc štandardom. Klinická štúdia CheckMate 816 preukázala vplyv na celkové prežívanie, pričom krivky sa po krátkom čase oddelili. FDA neoadjuvanciu schválila ako štandard liečby. Aj spoločnosť MSD sleduje tento vývoj. **Prof. Mego** poznamenal, že prínos imunoterapie závisí aj od samotného ochorenia, napr. adjuvantná imunoterapia pri liečbe karcinómu obličiek alebo močového mechúra nepreukázala pozitívne výsledky. Celkovo zatiaľ vieme o adjuvantnej imunoterapii málo. **MUDr. Beniak** je toho názoru, že ak schváliť adjuvantnú liečbu melanómu, tak iba u pacientov v štádiu IIIB a IIIC, ktorí by mohli z tejto liečby benefitovať a takýchto pacientov je celkovo málo. Najlepší efekt vidí v štádiu IIIB s 1-3 uzlinami.

### **Manažment pacientov po relapse na adjuvantnej terapii**

Ďalšia otázka Ministerstva smerovala k ďalším možnostiam manažmentu pacientov po relapse na adjuvantnej imunoterapii.

Všetci odborníci sa zhodli, že v Slovenských podmienkach liečba po relapse na adjuvantnej imunoterapii môže predstavovať závažný problém vzhľadom na limitovanú dostupnosť imunoterapie v liečbe metastatického melanómu. Vývoj však ide veľmi rýchlo dopredu a už dnes prebehajú klinické štúdie, ktoré skúmajú nové terapeutické možnosti. Veľmi včasný relaps je exklúznym kritériom pre štúdie – rovnako aj pre štúdie s bi-špecifickými protilátkami. Štandardom liečby metastatického melanómu je kombinácia ipilimumab + nivolumab, ktorá na Slovensku nie je dostupná.

### **3. Záver a ďalšie kroky**

Cieľom stretnutia bolo pochopiť a kriticky zhodnotiť riziká a prínos použitia pembrolizumabu v adjuvantnej liečbe melanómu. Popri skutočnosti, že adjuvantná liečba pembrolizumabom preukázala zlepšenie tzv. recurrence free survival a distant metastasis-free survival parametroch, adjuvantná imunoterapia melanómu pembrolizumabom napriek relatívne zrelým dátam zatiaľ nepreukázala prínos na celkové prežívanie a je dôvodné očakávať, že ich ani nepreukáže.

Nepotvrdený prínos na celkové prežívanie v klinických štúdiách u pacientov s vysokorizikovým štádiom II a III vyvoláva potrebu racionálneho prístupu k adjuvantnej liečbe melanómu imunoterapiou a nastoľuje otázku, či je účinnejšie liečiť, keď je prítomné reziduálne mikroskopické ochorenie, alebo čakať, či sa ochorenie obnoví, aby sa zbytočne neliečili pacienti, ktorí sa mohli vyliečiť len chirurgickým zákrokom. Imunoterapia má totiž potenciál značnej toxicity, ktorá môže byť celoživotná. Kombinácia nedostatočného prínosu na celkové prežívanie, menšej akceptácie toxicity v adjuvantnom používaní, limitovanej dostupnosti imunoterapie pre liečbu relapsu ochorenia a významného dopadu na rozpočet na lieky z VZP prináša dostatočné argumenty pre obozretný prístup k adjuvantnej imunoterapii v liečbe melanómu.

Vzhľadom na pretrvávajúci veľký rozdiel v dostupnosti inovatívnych liekov na Slovensku v porovnaní s väčšinou krajín EÚ naďalej pretrváva potreba zaradiť väčšinu inovatívnych liekov s preukázaným klinickým prínosom do zoznamu kategorizovaných liekov.

Predmetná žiadosť držiteľa registrácie pembrolizumabu v adjuvantnej liečbe melanómu bude predmetom rokovania Kategorizačnej komisie, ktorá sa bude konať 11.7.2023.