

## Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou v prvej línií liečby dospelých pacientov s perzistentným, rekurentným alebo metastatickým cervikálnym karcinómom vykazujúcim expresiu PD-L1 projektový protokol

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

(Číslo žiadosti: 31533; ATC skupina: L01FF02; ŠÚKL kód: 0975C).

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

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 9.6.2024\*

**Vedúci projektu pre klinickú časť:** MUDr. Matej Palenčár

**Vedúci projektu pre ekonomickú časť:** Daniel Kozák, M.Sc.

**Autori:** Ing. Martin Schoeller, PhD., RNDr. Jana Blahová, PhD.

\* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo pembrolizumab (Keytruda) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 31.1.2024. V súlade s § 77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 1.2.2024), t.j. termín 9.6.2024. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

### Upozornenie pre pacienta!

Liek Keytruda aktuálne **nie je** v danej indikácii na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Keytruda je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Keytruda zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 9.6.2024** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu ([www.niho.sk](http://www.niho.sk)). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31533>.

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

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

## Problematika

Rakovina krčka maternice (cervikálny karcinóm) bola v roku 2020 celosvetovo štvrté najčastejšie diagnostikované onkologické ochorenie žien. Priamym vyvolávateľom rakoviny krčka maternice je sexuálne prenosná infekcia ľudským papilomavírusom (označovaná HPV, z angl. Human Papillomavirus). HPV sám o sebe nedokáže vyvolať toto ochorenie, nevyhnutná je prítomnosť kofaktorov. Najčastejšie sa ochorenie diagnostikuje ženám v 3. a 4. dekáde ich života.

Perzistentné ochorenie je spôsobené rakovinovými bunkami ktoré zvyčajne majú pomalšiu proliferáciu, pomalší metabolizmus a tak boli odolné na predchádzajúcu liečbu (napríklad rádioterapiu). Za rekurentné sa označuje ochorenie, ktoré sa po období remisie pacientovi znova objavilo. Pri metastatickom štádiu ochorenia sa rakovinové bunky rozšírili do vzdialenejších častí organizmu, vo forme metastáz.

V počiatočných štádiách CK zvyčajne nemá žiadne príznaky a s najväčšou pravdepodobnosťou sa zistí pri skriningových testoch. V pokročilejších štádiách sa môže objaviť vaginálny výtok, krvácanie, zvlášť po pohlavnom styku. Medzi symptómy pokročilejšieho štádia patrí zápachajúci alebo krvavý vaginálny výtok, úbytok na hmotnosti, rozšírenie obličkovej panvičky pri utláčaní močových ciest. Ochorenie v skorých štádiách je vyliečiteľné, v neskorších len liečiteľné. Päťročné prežívanie pacientov s CK diagnostikovaným vo včasnom štádiu (štádium I) je 90 %, v štádiu II 50 – 60 % a v štádiu III je 25 %. V IV. štádiu (metastatické) sa päťročné prežívanie pohybuje na úrovni 0 – 15 %.

Držiteľ registrácie požiadal 31.1.2024 o úhradu lieku Keytruda (liečivo pembrolizumab) pre balenie 25 mg/ml (koncentrát na infúzny roztok, rodičovský, kon inf 1x4 ml/100 mg) na liečbu dospelých pacientov s perzistentným, rekurentným alebo metastatickým cervikálnym karcinómom vykazujúcim expresiu PD-L1 v prvej línii v kombinácii s chemoterapiou s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA<sup>1</sup> odporučila použitie lieku Keytruda v predmetnej indikácii v 03/2022.

## Cieľ

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

## Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva pembrolizumab (liek Keytruda) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých pacientov s perzistentným, rekurentným alebo metastatickým cervikálnym karcinómom vykazujúcim expresiu PD-L1 na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo pembrolizumab (liek Keytruda) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva pembrolizumab (liek Keytruda)?

<sup>1</sup> EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zhubný nádor krčka maternice</li> <li>MKCH-10<sup>2</sup>: C53.</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>V kombinácii s chemoterapiou a bevacizumabom alebo bez neho na liečbu perzistentného, rekurentného alebo metastatického cervikálneho karcinómu u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS <math>\geq</math> 1.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>V kombinácii s chemoterapiou a bevacizumabom alebo bez neho indikovaná na liečbu perzistentného, rekurentného alebo metastatického cervikálneho karcinómu v prvej línii u dospelých, ktorí neboli liečení chemoterapiou (s výnimkou jej súbežného použitia ako rádiosenzibilizačnej látky) a ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS <math>\geq</math> 1, po dobu maximálne 24 mesiacov.</li> <li>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).</li> </ul> <p>MeSH<sup>3</sup>: Uterine Cervical Neoplasms</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p><b>Pembrolizumab(PEM) + chemoterapia (platinový derivát+paklitaxel) +- bevacizumab (BEV)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>PEM</b> je humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti 1 (PD-1) , ktorá blokuje jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2. PEM zosilňuje T-bunkové odpovede, vrátane protinádorových. Odporúčaná dávka PEM je buď 200 mg každé 3 týždne, alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme intravenózne infúzie počas 30 minút.</li> <li><b>Platinové deriváty (cisplatina a karboplatina)</b> sa viažu na dusíkaté bázy DNA, za vzniku tzv. crosslinkov (krížových prepojení). Po naviazaní derivátu platiny sa výrazne poruší dvojzávitnicová štruktúra DNA a dochádza k inhibícii delenia rakovinových buniek. <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Cisplatina (CPT)</u> sa podáva intravenózne alebo intraarteriálne v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne po dobu 6 cyklov</li> <li><u>Karboplatina (KPT)</u> sa podáva intravenózne v dávke s cieľom dosiahnutia AUC = 5 mg/ml/min (z angl. Area Under Curve, plocha pod krivkou) každé 3 týždne po dobu 6 cyklov.</li> </ul> </li> <li><b>Paklitaxel (PAK)</b> je antimikrotubulárny liek, ktorý podporuje zoskupovanie mikrotubulov z tubulínových dimérov a stabilizuje ich zabránením ich depolymerizácie. Svojou aktivitou spôsobuje inhibíciu rastu nádoru. PAK sa užíva intravenózne v dávke 175 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne po dobu 6 cyklov.</li> <li><b>BEV</b> je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka inhibujúca funkciu vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora (VEGF, z angl. Vascular Endothelial Growth Factor). Neutralizácia biologickej aktivity VEGF spôsobuje regresiu vaskularizácie nádorov, normalizuje zvýšené cievne zásobovanie nádoru a bráni tvorbe nového cievneho zásobovania nádoru živinami čo má za následok inhibíciu rastu nádoru. BEV sa podáva intravenózne v dávke 15 mg/kg raz za tri týždne.</li> </ul> <p>MeSH: pembrolizumab, cisplatin, carboplatin, paclitaxel, bevacizumab</p>

<sup>2</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10). [Nádory \(C00-D48\)](#).

<sup>3</sup> [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Chemoterapeutický režim PAK+CPT+BEV</b></li> <li>• <b>Chemoterapeutický režim PAK+KPT+BEV</b></li> <li>• <b>Chemoterapeutický režim PAK + CPT</b></li> <li>• <b>Chemoterapeutický režim PAK + KPT</b></li> </ul> <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov perzistentného, rekurentného alebo metastatického cervikálneho karcinómu v prvej línii na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: cisplatin, carboplatin, paclitaxel, bevacizumab</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b> (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie)</li> <li>• <b>ORR</b> (z angl. objective response rate; miera objektívnej odpovede)</li> <li>• <b>DOR</b> (z angl. duration of response; trvanie odpovede)</li> </ul> <p><b>Kvalita života</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EORTC QLQ-C30<sup>4</sup> a EQ-5D-5L<sup>5</sup></li> </ul> <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
<p>Bezpečnosť</p>	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
<p>Dizajn štúdií (z angl. Study design)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
<p>Bezpečnosť</p>	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
<p>Ekonomické hodnotenie</p>	<p>Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie</p>
<p>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</p>	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia</p> <p>Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu<sup>6</sup></p>

<sup>4</sup> EORTC QLQ-C30 = dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; dotazník má 30 otázok).

<sup>5</sup> EQ-5D-5L = dotazník, ktorým sa meria kvalita života jednotlivca v piatich dimenziách pomocou päťstupňovej škály odpovedí, vyvinutý firmou EuroQoL (z angl. Euro Quality of Life).

<sup>6</sup> Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

## Metodický postup

### Úvod

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

### Hodnotenie klinického prínosu

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

### Ekonomické hodnotenie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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