

Liečivo cemiplimab (Libtayo) na liečbu dospelých pacientok s rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice v 2. a vyššej línii

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Číslo žiadosti:
34670

ATC skupina:
L01FF06 (L01XC33)

ŠÚKL kód:
2200D

Publikované dňa:
10.12.2024

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<https://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: L83C

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	5
Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	14
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie	14
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)	19
3.4. Opis intervencie (B0001)	21
3.5. Registrácia technológií (A0020)	21
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	22
3.7. Stav kategorizácie a hodnotení intervencie v zahraničí (A0021)	22
3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	22
3.9. Relevantné komparátory (B0001)	23
3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	23
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	25
4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti	25
4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	26
4.3. Výsledky účinnosti	29
4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	31
4.5. Výsledky bezpečnosti	31
4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	33
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	36
5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti	36
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	36
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	48
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	49
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	51
6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet	51
6.2. Základný scenár predložený DR	51
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO	54
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	59
7.1. Etická analýza	59
7.2. Organizačné aspekty	60
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	60
8. Zdroje	63
9. Appendix	65
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	65
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	67
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	67
9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	67
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	67

Tabuľky

Tabuľka 1: TNM klasifikácia CK podľa FIGO	18
Tabuľka 2: Štúdie dodané DR	26
Tabuľka 3: Súhrnná tabuľka s označením zdrojov KM dát OS v základnom scenári DR a NIHO nastavení	38

Tabuľka 4: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS spoločne pre obe ramená (KM dáta z DCO 01/2021 – „kratšie dáta“)	40
Tabuľka 5: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS spoločne pre obe ramená (KM dáta z DCO 01/2022 – „dlhšie dáta“)	42
Tabuľka 6: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS spoločne pre obe ramená	42
Tabuľka 7: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli	44
Tabuľka 8: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli TOT spoločne pre obe ramená	44
Tabuľka 9: Zastúpenie liečebných režimov v následnej línii v klinickej praxi v SR a trvanie liečby u pacientok s CK46	
Tabuľka 10: Výsledky základného scenára predloženého DR	48
Tabuľka 11: Výsledky základného scenára predloženého NIHO	49
Tabuľka 12: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	49
Tabuľka 13: Výpočet PSVL pre liek Libtayo v indikácii CK podľa základného scenára DR	52
Tabuľka 14: Výpočet PBVL pre liek Libtayo v indikácii CK podľa základného scenára DR	52
Tabuľka 15: Sumárna tabuľka s cieľovou populáciou pacientok vhodných pre liek Libtayo v základnom scenári DR	53
Tabuľka 16: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	53
Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	53
Tabuľka 18: Výpočet PBVL pre liek Libtayo v indikácii CK podľa NIHO nastavenia	56
Tabuľka 19: Výpočet populácie vhodnej pre liek Libtayo v indikácii CK podľa NIHO nastavenia	57
Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	57
Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	58

Obrázky

Obrázok 1: PICO – Inklúzne kritériá	11
Obrázok 2: Charakteristika pacientok v štúdiu EMPOWER CERVICAL-1 z pohľadu demografie a ochorenia	28
Obrázok 3: Výsledky klinickej štúdie EMPOWER CERVICAL-1 v ukazovateli OS pre populáciu ITT (DCO 01/2022)	29
Obrázok 4: Výsledky klinickej štúdie EMPOWER CERVICAL-1 v ukazovateli PFS pre populáciu ITT (DCO 01/2021)	29
Obrázok 5: Zmeny ukazovateľa kvality života (fyzické fungovanie) v časoch jednotlivých návštev od základnej hodnoty	30
Obrázok 6: Zmeny ukazovateľa kvality života (celkové zdravie) v časoch jednotlivých návštev od základnej hodnoty	30
Obrázok 7: Výsledky ukazovateľov bezpečnosti v štúdiu EMPOWER CERVICAL-1 z DCO 01/2021	32
Obrázok 8: Výsledky ukazovateľov bezpečnosti v štúdiu EMPOWER CERVICAL-1 z DCO 01/2022	32
Obrázok 9: Výber extrapolácie pri modelovaní OS v ramene CEM v základnom scenári DR (KM dáta z DCO 01/2021 – „kratšie dáta“)	39
Obrázok 10: Výber extrapolácie pri modelovaní OS v ramene TPC v základnom scenári DR (KM dáta z DCO 01/2021 – „kratšie dáta“)	40
Obrázok 11: Výber extrapolácie pri modelovaní OS v ramene CEM v NIHO nastavení (KM dáta z DCO 01/2022 – „dlhšie dáta“)	41
Obrázok 12: Výber extrapolácie pri modelovaní OS v ramene TPC v NIHO nastavení (KM dáta z DCO 01/2022 – „dlhšie dáta“)	42
Obrázok 13: Výber extrapolácie pri modelovaní PFS v ramene CEM (KM dáta z DCO 01/2021)	43
Obrázok 14: Výber extrapolácie pri modelovaní PFS v ramene TPC (KM dáta z DCO 01/2021)	43
Obrázok 15: Výber extrapolácie pri modelovaní TOT v ramene CEM	45
Obrázok 16: Výber extrapolácie pri modelovaní TOT v ramene TPC	45

Použité skratky

2v, 4v, 9vHPV	Dvoj-, Štvor-, Deväť-valentná vakcína proti HPV
AE	Nežiaduce udalosti (z angl. adverse events)
AIC	Akaikeho informačné kritérium (z angl. Akaike Information Criterion)
AIDS	Syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (z angl. Acquired Immune Deficiency Syndrome)
AK	Adenokarcinóm
BIC	Bayesiánske informačné kritérium (z angl. Bayesian Information Criterion)
CEM	Cemiplimab
CIN	Cervikálne intraepitelárne neoplázie
CK	Cervikálny karcinóm
CI	Interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval)
CT	Počítačová tomografia (z angl. Computational Tomography)
DCO	Čas zberu údajov (z angl. data cut-off)
DNA	Deoxyribonukleová kyselina (z angl. deoxyribonucleic acid)
DR	Držiteľ registrácie
ECOG	Východná skupina pre spoluprácu v onkológii (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicine Agency)
EORTC	Európska organizácia pre liečbu a výskum rakoviny (, z angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
ESGO/ESTRO/ESP	Európska spoločnosť pre gynekologickú onkológiu/Európska spoločnosť pre rádioterapiu a onkológiu/Európska spoločnosť pre patológiu
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FIGO	Medzinárodnej federácie gynekológie a pôrodníkov (z fran. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
GYN	Gynekológ
HPV	Ľudský papilomavírus (z angl. Human Papillomavirus)
HR	Pomer rizík (z angl. hazard ratio)
HRQoL	Kvalita života spojená so zdravím (z angl. health-related quality of life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckej technológie (z angl. Health Technology Assessment)
CHMP	Výbor pre lieky na humánne použitie (z angl. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-utility Ratio) - ekvivalent ICER
IO	Indikačné obmedzenie
JCCT	Pacientska organizácia Jo's Cervical Cancer Trust
LR-HPV	Nízkorizikové HPV (z angl. low-risk HPV)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MRI	Magnetická rezonancia (z angl. Magnetic Resonance Imaging)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej Republiky
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
ONK	Onkológ
ORR	Objektívna miera odpovede (z angl. objective response rate)
OS	Celkové prežívanie (z angl. overall survival)
PD-L1	Ligand programovanej smrti 1 (z angl. Programmed death-ligand 1)
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	Prežívanie bez progresie (z angl. progression-free survival)
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-adjusted Life Year)
RCT	Randomizované kontrolované štúdie
SCK	Skvamocelulárny karcinóm
SPC	Súhrn charakteristických vlastností liekov (z angl. Summary of product characteristics)
TOP	Topotekán
TPC	Liečba podľa výberu lekára (z angl. treatment of physician's choice)
UICC	Únia pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (z angl. Union for International Cancer Control)

VIN	Vinorelbín
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov
ZP	Zdravotná poisťovňa

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Libtayo v indikácii liečby dospelých pacientok s rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice v druhej a vyššej línii po progresii ochorenia počas chemoterapie na báze platiny alebo po nej, **pokiaľ**

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ € za balenie**, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárnii vo výške 4 106,06 €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona 363/2011 Z.z., **a zároveň**
- **DR nedoplní indikačné obmedzenie lieku Libtayo** v predmetnej indikácii o nižšie zvýraznenú časť: „Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii u dospelých pacientok s rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice v druhej a vyššej línii po progresii ochorenia počas chemoterapie na báze platiny alebo po nej. Liečba je hradená iba v prípade, ak predchádzajúca liečba nezahŕňala inhibítory PD-1/PD-L1.“

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

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia (IO) o vetu:

- „Liečba je hradená pre pacientky s výkonnostným statusom ECOG 0 – 1.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Rakovina krčka maternice (cervikálny karcinóm, CK) je závažné ochorenie vznikajúce malígnou transformáciou buniek v časti maternice ústiacej do pošvy. Za 99,7 % prípadov CK je zodpovedná perzistujúca infekcia ľudským papilomavírusom (z angl. Human Papillomavirus, HPV). Štádium, v ktorom sa ochorenie zistí, je kľúčovým faktorom úspešnosti liečby a prežitia pacientok, pričom ochorenie sa často zistí v pokročilom štádiu z dôvodu nedostatočného a nepravidelného sledovania. V roku 2020 bol vo svete CK štvrtým najčastejšie diagnostikovaným typom rakoviny u žien. V prípade diagnostiky v metastatickom štádiu je prognóza 5-ročného prežívania veľmi nepriaznivá (0 – 15 %). Odborníčka považuje možnosti liečby v súčasnej klinickej praxi za limitované, preto očakáva, že by kategorizácia hodnoteného liečiva predstavovala prínos.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **CEM** = cemiplimab
- Komparátormi sú režimy:
 - **TPC** (liečba podľa výberu lekára, z angl. treatment of physician's choice), ktorú v slovenskej praxi predstavujú liečivá topotekán (TOP) a gemcitabín (GEM)

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **CEM na základe výsledkov randomizovanej otvorenej štúdie EMPOWER CERVICAL-1 preukázal prínos v porovnaní s komparátorom TPC.**
- **V primárnom ukazovateli mortality celkové prežívanie** (z angl. overall survival, OS) v čase zberu údajov z 01/2022 (DCO, z angl. data cut-off) **dosiahli** pacientky užívajúce CEM ■■■ výsledky ako pacientky v ramene komparátora. Medián OS predstavoval ■■■ mesiacov v ramene s CEM a ■■■ mesiacov v ramene s TPC, s dosiahnutým pomerom rizík (z angl. hazard ratio, HR) ■■■ (95 % CI: ■■■).
- **V sekundárnom ukazovateli PFS dosiahol** v čase DCO 01/2021 **CEM štatisticky signifikantný prínos** s hodnotou HR 0,75 (95 % CI: 0,63 – 0,89; $p < 0,001$). Medián PFS v ramene s CEM predstavoval 2,8 mesiacov (95 % CI: 2,6 – 3,9) a v ramene s TPC 2,9 mesiacov (95 % CI: 2,7 – 3,4). Podľa K-M krivky prvé 4

mesiace nebol prínos pozorovaný a dochádza dokonca ku kríženiu kriviek (proporcionálna rizík je porušená). Teda aj interpretácia HR vedúca k dôkazu štatisticky významného prínosu CEM je spojená s neistotou.

- **V ukazovateli kvality života** (z angl. quality of life; QoL) z výsledkov štúdie EMPOWER CERVICAL-1 vyplýva, že **sa u pacientok liečených CEM zlepšila QoL alebo nezmenila**, zatiaľ čo pacientky, ktorým bolo podávané TPC, vykazovali vo všeobecnosti zhoršenie skóre QoL oproti základnej hodnote na začiatku štúdie. Vo viacerých doménach, ako napr. fyzické fungovanie, fungovanie rolí, emocionálne fungovanie a sociálne fungovanie, bol pozorovaný klinický prínos v ramene CEM bez štatistickej významnosti.
- **Analýza bezpečnosti nepreukázala výrazný rozdiel vo výskyte nežiaducich udalostí (AE) medzi ramenami.** K DCO 01/2021 bolo zaznamenaných 45 % prípadov AE ≥ 3 . stupňa v ramene CEM a v 53,4 % prípadov v ramene TPC. K AE, ktoré viedli k úmrtiu, došlo u 1,7 % prípadov v ramene CEM a v 0,7 % prípadov v ramene TPC, pričom žiadne z úmrtí nebolo podľa klinického skúšajúceho spojené s CEM. Z verejných výsledkov poskytnutých DR je zrejmé, že miera AE vyskytujúcich sa počas liečby bola v čase DCO 01/2022 [REDACTED].
- **Kvalitu klinického dôkazu vo forme randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdie EMPOWER CERVICAL-1 považujeme za postačujúcu** pre analýzu prínosu CEM voči liečbe TPC. Externú validitu čiastočne znižuje mierne odlišné zastúpenie komparátorov v slovenskej klinickej praxi v porovnaní s ich zastúpením v štúdiu.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **CEM pri požadovanej výške úhrady [REDACTED] € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol CEM voči TPC ICUR vo výške [REDACTED]-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 60,6-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov. Tieto nedostatky sme upravili, aby model lepšie zodpovedal klinickej praxi (podrobnosti sú v časti 5.3 hodnotenia).
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje CEM voči TPC ICUR vo výške 79,1-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je pre rok 2024 60,6-tisíc €/QALY. CEM dosahuje klinický prínos voči komparátoru TPC (+ [REDACTED] QALY). **Aby bol CEM nákladovo-efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada môže byť maximálne vo výške [REDACTED] € za balenie**, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 4 106 €, resp. [REDACTED] % voči požadovanej verejnej úhrade DR.
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec [REDACTED] %), ktorá zníži túto neistotu. Neistota vyplýva z nezahrnutia najnovších dostupných KM dát OS vo farmako-ekonomickom modeli (FEM) a diskrepancie v nákladoch na manažment ochorenia po progresii.
- Nižšie uvádzame najpodstatnejšie úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2:
 - Zmena zdroja dát pre celkové prežívanie (OS) (-18-tisíc €/QALY).
 - Zmena zapracovania zníženia kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku (- 2,6-tisíc €/QALY).
 - Zmena podielu zloženia terapeutického mixu komparátora TPC (- 2,4-tisíc €/QALY).
 - Zmena dávkovania TOP podľa štúdie EMPOWER CERVICAL-1 (+ 0,6-tisíc €/QALY).
 - Zmena extrapolácie OS v ramene TPC (+ 3,4-tisíc €/QALY).

Dopad na rozpočet

- **Pri nákladovo-efektívnej úhrade lieku Libtayo odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Libtayo v treťom roku vo výške [REDACTED] mil. € a čistý dopad Libtayo vo výške [REDACTED] mil. €.** Odhad je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade populácie vhodnej na liečbu liekom Libtayo. Odhad vychádza zo situácie v čase vydania hodnotenia – a teda, že liečivo pembrolizumab nie je kategorizované v predloženej línii.

- V klinickej praxi môže byť dopad na rozpočet môže výrazne nižší v prípade, že bude doplnené IO podľa požiadavky NIHO (liečba liekom Libtayo hrazená pre pacientky, ktorých predchádzajúca liečba nezahŕňala liečbu inhibítormi PD-1/PD-L1) a súčasne by došlo ku kategorizácii lieku Keytruda v indikácii liečby pacientok s CK v 1. línii. Keďže predpokladáme, že na liečbu PD-1/PD-L1 v prvej línii je vhodný veľký podiel pacientok (cieľová penetrácia v 3. rok >90 %), IO lieku Libtayo by následne spĺňala už len relatívne malá skupina pacientok (bližšie diskutované v časti 4.6.4 a 6.3.1).

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO požaduje doplniť IO o vylúčenie pacientok po predchádzajúcej liečbe inhibítormi PD-1/PD-L1, a to najmä z dôvodu nezahrnutia takýchto pacientok v štúdiu EMPOWER CERVICAL-1 a zároveň na základe vyjadrenia odborníčky.
- NIHO ďalej odporúča doplniť IO o podmienku výkonnostného stavu pacientov, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Libtayo sú dostupné iba pre pacientov s ECOG skóre 0 – 1.

Poznámka

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

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	28.06.2024
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	04.07.2024
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	05.07.2024
Zverejnenie projektového protokolu	09.08.2024
Prerušenie konania č. 1	11.09.2024 - 09.10.2024 (10.09.2024 bola zverejnená Výzva č. 1, DR odpovedal na výzvu 09.10.2024)
Vydanie odporúčania	10.12.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva cemiplimab v porovnaní s relevantnými komparátormi u dospelých pacientok s rekurentným alebo metastatickým karcinómom CK na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa cemiplimab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva cemiplimab?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Obrázok 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza: • Zhubný nádor krčka maternice • MKCH-10¹: C53. Populácia podľa EMA: • dospelým pacientkam na liečbu rekurentného alebo metastatického karcinómu krčka maternice po progresii ochorenia počas chemoterapie na báze platiny alebo po nej. Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • v monoterapii u dospelých pacientok s rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice v druhej a vyššej línii po progresii ochorenia počas chemoterapie na báze platiny alebo po nej. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ), GYN (gynekológ). MeSH²: Uterine Cervical Neoplasms
Intervencia (z angl. Intervention)	Cemiplimab (CEM) • CEM je monoklonálna protilátka, navrhnutá tak, aby bola schopná rozpoznať a naviazať sa na receptor PD-1, nachádzajúci sa na T-bunkách. To má mať za následok zabránenie inhibície aktivity imunitného systému. • Odporúčaná dávka CEM je 350 mg každé 3 týždne, podávaná formou intravenózne (i.v.) infúzie. MeSH: Cemiplimab, Antibodies, Monoclonal, Humanized
Komparátor (z angl. Control)	Liečba podľa výberu lekára (TPC, z angl. treatment of physician's choice), reprezentovaná liečivami topotekán (TOP) a gemcitabín (GEM). TOP • TOP patrí medzi cytostatiká inhibujúce enzým topoizomerázu I, a tým zabraňuje deleniu buniek. GEM

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

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

	GEM patrí medzi cytostatiká a primárne zabíja bunky, v ktorých prebieha syntéza DNA (S-fáza) a za určitých okolností blokuje progresiu buniek z G1 do S fázy. MeSH: Topotecan, gemcitabine
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) ORR (z angl. objective response rate; objektívna miera odpovede) Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D³ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Počet pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	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
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model dodaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

³ [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

2.1. Výskumné podotázky

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

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Hodnotenie NIHO č. 64.
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO, NCCN a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Hodnotenie EMA.
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Hodnotenie NIHO č. 64.
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov, SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov; výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.
- Vstup organizácie Jo's Cervical Cancer Trust (JCCT) z hodnotenia liečiva pembrolizumab v predmetnej indikácii pre agentúru NICE.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

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

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

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

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 7.8.2024 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Neevidujeme žiadne zahraničné hodnotenie predmetného liečiva v danej indikácii, ktoré by bolo relevantné pre toto hodnotenie.

Na vypracovanie hodnotenia bolo použitých päť druhov dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach, dáta z hodnotenia NIHO č. 64 a kvalitatívne dáta od odborníkov. Dáta boli spracované autormi (VV a MP) a kontrolované supervízormi (LG a FT).

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 9.8.2024.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (21.8.2024) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme zástupcov Slovenskej onkologickej spoločnosti a popredného odborníka na onkológiu. Na základe predošlej spolupráce sme kontaktovali aj ďalšiu odborníčku na onkológiu, ktorá je špecialistkou v predmetnej indikácii. Do hodnotenia sa zapojila jedna odborníčka.

Pacientske organizácie boli kontaktované 7.8.2024 so žiadosťou o zapojenie sa do hodnotenia. Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia.

Vysvetlenie k používaniu začernenia 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 poisťení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 €, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 €.

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 hrađeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

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

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc € je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc € 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 vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]

Rakovina krčka maternice (cervikálny karcinóm, diagnóza C53 podľa MKCH-10, ďalej len CK) je závažné ochorenie vznikajúce malígnou transformáciou buniek v časti maternice ústiacej do pošvy. Za 99,7 % prípadov CK je zodpovedná perzistujúca infekcia ľudským papilomavírusom (HPV, z angl. Human Papillomavirus). HPV sám o sebe nedokáže vyvolať toto ochorenie, nevyhnutná je prítomnosť kofaktorov, ktoré umožnia implementáciu vírusovej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA, z angl. deoxyribonucleic acid) do hostiteľskej bunky [2]. V súčasnosti rozlišujeme viacero rôznych typov HPV.

Štádium, v ktorom sa ochorenie zistí, je kľúčovým faktorom úspešnosti liečby a prežitia pacientok. Cervix je anatomická štruktúra, ktorá je dobre dostupná bežnými vyšetrovacími metódami. Zároveň sa ochorenie vyvíja dlhú dobu a predchádza mu ľahko liečiteľná prekanceróza. V rámci gynekologických prehliadok sa vykonáva aj skrining CK [2]. Ochorenie sa často zistí v pokročilom štádiu z dôvodu nedostatočného a nepravidelného sledovania [5].

V roku 2020 bol vo svete CK štvrtým najčastejšie diagnostikovaným typom rakoviny u žien [3]. Pozorujú sa výrazné rozdiely vo výskyte a úmrtnosti na CK. Najvyššia miera úmrtí sa pozoruje v rozvojových regiónoch sveta. Rozdiely súvisia s nedostatočným skriningom a obmedzeným prístupom k štandardnej liečbe [4]. V roku 2014 bola hrubá incidencia CK na Slovensku 17,1 prípadov na 100 000 obyvateľov [5]. Podľa Národného onkologického registra je odhad hrubej incidence na rok 2024 22,9 prípadov na 100 000 obyvateľov [6]. Najvyššia incidencia sa pozoruje v 3. a 4. dekáde života [1].

Perzistentné ochorenie je spôsobené rakovinovými bunkami, ktoré majú zvyčajne pomalšiu proliferáciu, pomalší metabolizmus, a tak prežili predchádzajúcu liečbu (napríklad rádioterapiu) [7]. 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 [8].

Rizikové faktory ochorenia [1, 2, 9, 10]

Priamym vyvolávateľom CK je sexuálne prenosná infekcia HPV (zvlášť typy 16, 18, 31 a 33). Predpokladá sa, že približne 75 % žien v reprodukčnom období svojho života bolo infikovaných HPV. Cesta od infekcie onkogénnym HPV k rozvoju CK trvá viac než 10 rokov. Pre rozvoj CK sú potrebné aj iné kofaktory. Mnohonásobne častejšie sú CK postihnuté ženy po dlhodobej imunosupresívnej liečbe alebo so syndrómom získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS, z angl. Acquired Immune Deficiency Syndrome). Častejšie sa však pozoruje ovplyvnenie lokálnej imunity opakujúcimi sa alebo chronickými vaginálnymi infekciami vírusového či bakteriálneho pôvodu. HPV infekcia je rozšírenejšia u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu, žien s vyšším počtom sexuálnych partnerov ako jeden, žien s rizikovým sexuálnym správaním, prípadne u žien s takýmito partnermi. Riziko vzniku CK zvyšuje aj skorý vek pri prvom pohlavnom styku, skorá prvá gravidita a fajčenie.

HPV sa rozdeľujú do dvoch skupín podľa toho, či sú asociované s benígnymi alebo malígnymi útvarmi. Benígne typy označované aj LR-HPV (z angl. low-risk HPV) spôsobujú vznik kutánnych bradavíc, papilómov na slizniciach, ale aj genitálnych bradavíc u mužov a žien. Genotypy HPV, ktoré sú asociované s onkogenézou, sa označujú ako HR-HPV (z angl. high-risk HPV). Tieto typy sú zodpovedné za vznik CK, ale aj karcinómu penisu, vulvy, vagíny, rekta, hlavy a krku.

Závažnosť a symptómy [1, 11]

V počiatočných štádiách CK zvyčajne nemá žiadne príznaky a s najväčšou pravdepodobnosťou sa zistí pri skriningových testoch. Medzi symptómy pokročilejšieho štádia patrí zápachajúci alebo krvavý vaginálny výtok (zvlášť po pohlavnom styku), úbytok na hmotnosti, hydronefróza (zväčšenie obličkovej panvičky z dôvodu retencie moču) pri obštrukcii močových ciest.

Prognóza CK závisí od viacerých faktorov:

- Štádium ochorenia
- Histologický typ ochorenia
- Vek a zdravotný stav pacientky
- Prítomné komorbidity
- Pozitivita HIV alebo iné imunosupresívne stavy.

Päťročné prežívanie pacientok s CK diagnostikovaných vo včasnom štádiu (štádium I) je 90 %, v štádiu II 50 % – 60 % a v štádiu III je 25 %. Vo IV. štádiu sa päťročné prežívanie pohybuje na úrovni 0 % – 15 %. CK metastázuje najmä lymfatickým systémom do panvových a paraaortálnych uzlín, neskôr do pľúc, kostí a pečene. Klasifikácia CK je bližšie opísaná nižšie v časti 3.2 (Tabuľka 1).

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Prevenca a skrining CK [1, 12, 13, 14, 15]

Najväčšie rozdiely v incidencii CK vo svete súvisia s dostupnosťou skriningu a profylaktickej (preventívnej) vakcinácie. K dnešnému dňu sú dostupné tri typy vakcín:

- Bivalentná vakcína (2vHPV) – poskytuje ochranu pred typmi HPV 16 a 18;
- Kvadrivalentná vakcína (4vHPV) – poskytuje ochranu pred HPV 16, 18, 6 a 11;
- Deväťvalentná (9vHPV) – poskytuje ochranu pred HPV 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52 a 58.

Profylaktická administrácia HPV vakcín môže efektívne predchádzať infekcii, pričom sa očakáva, že vakcinácia by dokázala predchádzať viac ako 70 % prípadov CK. Pokiaľ už došlo k infikovaniu HPV, tak vakcinácia poskytuje ochranu voči ostatným typom vírusu.

Predstupňom CK sú tri predrakovinové stavy označované ako cervikálne intraepitelárne neoplázie (CIN). Za tretie štádium CIN III sa už označuje karcinóm *in situ*. Počas skriningového vyšetrenia sa odoberie cytologický ster z exocervixu a endocervixu. Ster sa vykonáva pomocou špeciálnej kefky, následne sa vykoná náter, ktorý sa zhodnotí v cytologických laboratóriách. Prvé cytologické vyšetrenie by mala žena absolvovať 3 – 4 roky po prvom pohlavnom styku (vznik dysplázie trvá približne 4 roky). Prvé dva odbery sa vykonávajú v ročných intervaloch. V prípade negatívnych výsledkov sa pokračuje v intervale každé 3 roky do veku 64 rokov. U žien vo veku 30 – 35

rokov sa odporúča skrining doplniť aj o testovanie prítomnosti HR HPV. U žien sa v 65. roku života môže ukončiť skrining, ak mala posledné 3 cytologické nálezy negatívne.

Klasifikácia CK [1, 12, 16, 17]

Existujú dva hlavné histologické podtypy CK: skvamocelulárny karcinóm (SCK), ktorý sa vyskytuje asi v 70 % – 90 % prípadov, a adenokarcinóm (AK), vyskytujúci sa asi v 10 % – 20 % prípadov. Iné podtypy zahŕňajú zmiešané nádory so skvamóznymi aj glandulárnymi bunkami (adenoskvamózny karcinóm, približne 5 % – 6 % prípadov) a iné zriedkavé typy, ako je malobunkový karcinóm, lymfómy a sarkómy (≤ 3 % prípadov). V klinických charakteristikách sú medzi SCK a AK pozorované určité rozdiely, ako napríklad, že pacientky s AK sú mladšie a častejšie sú diagnostikované v skorých štádiách.

Štádium CK sa určuje za použitia klasifikácie TNM podľa Medzinárodnej federácie gynekológie a pôrodníkov (FIGO, z fran. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) a Únie pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (UICC, z angl. Union for International Cancer Control). Štádiovací systém CK využíva informácie o veľkosti tumoru, vaginálneho alebo parametriálneho šírenia, expanzie do močového mechúra/rekta a prítomnosti metastáz. Využívajú sa najmä vyšetrenia pod anestéziou, zobrazovacie vyšetrenia, ako napríklad počítačová tomografia (CT, z angl. Computational Tomography), zobrazovanie pomocou magnetickej rezonancie (MRI, z angl. Magnetic Resonance Imaging) a intravenózne pyelogramy.

Štádium CK sa určuje klinicky na základe veľkosti nádoru a stupňa rozšírenia v panve. Pri mikroskopických léziách sa štádium ochorenia určuje po konizácii a veľkosť lézie sa potvrdzuje histologicky. Konizácia je zákrok, pri ktorom sa z cervixu odoberie tkanivo tvaru kónusu, ktoré obsahuje abnormálne bunky. Pri určovaní štádia sa kombinujú fyzikálne vyšetrenia, endoskopické procedúry a zobrazovacie metódy podľa FIGO. Klasifikačný systém TNM opisuje primárny tumor (T), zasiahnutie lymfatických uzlín (N) a vzdialené metastázy (M). T nadobúda hodnoty 0 – 4, vyššia hodnota T znamená pokročilejší (väčší) nádor, N nadobúda hodnoty 0 – 3, vyššia hodnota znamená zasiahnutie lymfatických uzlín vo väčšej vzdialenosti od primárneho nádoru. Neprítomnosť metastáz označuje číslo 0 (M0) a číslom 1 sa označuje prítomnosť metastáz.

Tabuľka 1: TNM klasifikácia CK podľa FIGO

Štádium FIGO	Štádium TNM	Popis
0	Tis N0 M0	Karcinóm <i>in situ</i>
IA	T1a N0 M0	Nádor diagnostikovaný iba mikroskopicky.
IA1	T1a1 N0 M0	Nádor hĺbky ≤ 3 mm, horizontálne šírenie ≤ 7 mm
IA2	T1a2 N0 M0	Nádor hĺbky > 3 a ≤ 5 mm, horizontálne šírenie ≤ 7 mm
IB	T1b N0 M0	Klinicky zjavná alebo mikroskopická lézia väčšia ako T1a2
IB1	T1b1 N0 M0	Nádor veľkosti ≤ 4 cm
IB2	T1b2 N0 M0	Nádor veľkosti > 4 cm
IIA	T2a N0 M0	Nádor sa šíri mimo maternicu, nie do panvovej steny alebo dolnej tretiny pošvy, bez zasiahnutia parametria
IIA1	T2a1 N0 M0	Nádor sa šíri mimo maternicu, nie do panvovej steny alebo dolnej tretiny pošvy, nádor veľkosti ≤ 4 cm
IIA2	T2a2 N0 M0	Nádor sa šíri mimo maternicu, nie do panvovej steny alebo dolnej tretiny pošvy, nádor veľkosti > 4 cm
IIB	T2b N0 M0	Nádor sa šíri mimo maternicu, nie do panvovej steny alebo dolnej tretiny pošvy, so zasiahnutím parametria
IIIA	T3a N0 M0	Rozšírenie do dolnej tretiny pošvy
IIIB	T3b N0 M0 T1-3 N1 M0	Rozšírenie do panvovej steny / hydronefróza / dysfunkcia obličiek, zasiahnutie regionálnych lymfatických uzlín
IVA	T4 N akékoľvek M0	Zasiahnutie močového mechúra/rekta, šírenie mimo malej panvy, bez ohľadu na zasiahnutie uzlín
IVB	Akékoľvek T akékoľvek N M1	Prítomné sú vzdialené metastázy

Zdroj: [1]

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania [18, 19]

Po abnormálnej cervikálnej cytológii a pozitívnom testovaní na HR HPV by mala nasledovať kolposkopia (vyšetrenie pomocou optického prístroja nazývaného kolposkop) alebo excízia pomocou elektrickej slučky (LEEP, z angl. Loop Electrosurgical Excision Procedure) či klasická konizácia [II, A]. Malo by sa vykonať fyzikálne a zobrazovacie vyšetrenie panvy. Podľa odporúčaní **ESGO/ESTRO/ESP** (Európska spoločnosť pre gynekologickú onkológiu/Európska spoločnosť pre rádioterapiu a onkológiu/Európska spoločnosť pre patológiu) sa povinne (okrem T1a) vykonáva vyšetrenie pomocou MRI, aby sa mohlo posúdiť rozšírenie tumoru. Endovaginálna/transrektálna ultrasonografia je možnosťou, iba ak ju vykonáva dostatočne trénovaný personál [II, A]. Rutinné vykonávanie cystoskopie/proktoskopie sa neodporúča [IV, D].

V skorých štádiách ochorenia sa uzliny vyšetrujú primárne operačne a ide o štandardné kritérium posúdenia prognózy a stratégie liečby (okrem T1a1 a T1a2) [III, A]. V prípade lokálne pokročilého CK (>T1b3) sa odporúča vykonať PET-CT (pozitronová emisná tomografia kombinovaná s CT) alebo samostatné CT (v prípade nedostupnosti PET) vyšetrenie hrudníka/brucha, aby sa zhodnotilo rozšírenie do uzlín a prípadná prítomnosť metastáz [III, B].

Od roku 2019 je na Slovensku v platnosti **Štandardný diagnostický a terapeutický postup (ŠDTP) pre komplexný manažment karcinómu krčka maternice** [19]. Diagnostické postupy odzrkadľujú odporúčania ESGO/ESTRO/ESP.

- Gynekologické vyšetrenie s odberom biopsie sú základné metódy pre diagnostiku CK (I, A);
- Pre posúdenie rozsahu ochorenia je optimálna metóda nukleárnej magnetickej rezonancie (NMR) (I, B);
- Transvaginálna (transrektálna) sonografia je výberovou metódou v rukách špecializovaného sonografistu (III, B);
- Cytoskopia a rektoskopia sa odporúčajú na bioptickú verifikáciu suspektných NMR (I, A) a sonografických nálezov v močovom mechúre a rekte (II, B);
- Predliečebné posúdenie stavu lymfatických uzlín (I, A);
- Vo včasných štádiách (T1a, T1b1, T2a1) zobrazovacie metódy nie sú schopné detegovať malé metastázy, preto sa odporúča chirurgicko-patologický staging pelvických lymfatických uzlín, okrem štádia T1a1 a negatívneho postihnutia lymfovaskulárneho priestoru (I, B);
- U lokálne pokročilých prípadov alebo vo včasných štádiách s podozrením na metastatické postihnutie lymfatických uzlín sa odporúča vyšetrenie PET-CT alebo CT hrudníka a brucha (I, B);
- PET-CT sa odporúča pred kuratívnu (chemo) rádioterapiou (I, A);
- Pri nejednoznačných extrauterinných nálezoch sa odporúča bioptické vyšetrenie s cieľom potvrdiť alebo vylúčiť extrauterinné šírenie ochorenia s cieľom plánovania optimálnej liečby (I, A).

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Odborníčka A uviedla, že ochorenie je štandardne diagnostikované pri gynekologickom vyšetrení, zobrazovacími vyšetreniami a odobratím vzorky na histológiu. Častokrát je diagnostikované v pokročilejšom štádiu.

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.3.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Medzinárodné odporúčania [17, 20]

Z najpoužívanejších relevantných medzinárodných odporúčaní (ESMO⁴, UpToDate, NCCN⁵) sme identifikovali ako najaktuálnejšie odporúčania na liečbu CK od NCCN z roku 2024 (verzia 3.2024).

Ako možnosti 1. línie liečby rekurentného alebo metastatického karcinómu krčka maternice sa uvádza primárne resekcia a následne chemoterapia, najčastejšie vo forme cisplatiny, prípadne karboplatiny. Odporúčaná je aj jej

⁴ ESMO - Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (z angl. European Society for Medical Oncology)

⁵ NCCN - Národná onkologická sieť (z angl. National Comprehensive Cancer Network)

kombinácia s rádioterapiou. Ďalšie preferované možnosti sú kombinácia cisplatina/karboplatina + paklitaxel + bevacizumab, cisplatina/karboplatina + paklitaxel, topotekán + paklitaxel + bevacizumab, topotekán + paklitaxel. V súčasnosti usmernenia zahŕňajú preferované možnosti liečby prvej línie na liečbu PD-L1 (ligand programovanej smrti, z angl. Programmed Death-ligand 1)-pozitívneho rekurentného alebo metastatického karcinómu krčka maternice aj 2 režimy založené na imunoterapii – pembrolizumab (PEMBRO) s bevacizumabom alebo bez neho v kombinácii s chemoterapiou.

V indikácii 2. línie liečby rekurentného alebo metastatického CK, ktorá je predmetom tejto žiadosti, odporúčania NCCN zahŕňajú nasledovné možnosti:

- Preferované režimy
 - Pembrolizumab u pacientov s vysokým počtom mutácií (tzv. TMB-H tumory, z angl. high tumor mutational burden), expresiou PD-L1 alebo s fenotypom MSI-H/dMMR (z angl. mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high);
 - Tisotumab vedotín;
 - Cemiplimab.
- Ďalšie odporúčané režimy
 - Bevacizumab;
 - Paklitaxel (resp. nab-paklitaxel);
 - Docetaxel;
 - Fluorouracil;
 - Gemcitabín;
 - Pemetrexed;
 - Topotekán;
 - Vinorelbín;
 - Irinotekán.
- U určitých populácií pacientov
 - PD-L1 + tumory – Nivolumab;
 - HER2 + tumory – Fam-trastuzumab deruxtekan;
 - Tumory s génovou fúziou RET – Selperkatinib;
 - Tumory s génovou fúziou NTRK – larotrekatinib alebo enrektinib.

Národné odporúčania [19]

Manažment liečby na Slovensku sa riadi aktuálnym ŠDTP pre komplexný manažment karcinómu krčka maternice.

- Primárna liečba – Chirurgická liečba je adaptovaná podľa štádia ochorenia (FIGO a TNM klasifikácie). Mikroinvazívny karcinóm krčka maternice môže byť manažovaný konizáciou alebo jednoduchou trachelektómiou pre zachovanie fertility (I, A).
- Neoadjuvantná systémová liečba – Súčasné odporúčania sú skôr zdržanlivé, neoadjuvantnú chemoterapiu odporúčajú len v rámci klinických štúdií (I, A).
- Adjuvantná liečba – Adjuvantná liečba je indikovaná po radikálnej chirurgickej liečbe a využívajú sa v nej režimy na báze platiny (I, A).

V indikácii 2. línie liečby rekurentného alebo metastatického CK, ktorá je predmetom tejto žiadosti, odporúčania ŠDTP zahŕňajú:

- Liečba recidívy – závisí od lokalizácie a rozsahu recidívy a použitej primárnej liečby. Prednosť má radikálna chirurgická liečba (ak je možná) a po nej rádioterapia (ak je možná) (II, A). V prípade, že po chirurgickej liečbe už nie je možné podať pooperačnú rádioterapiu, do úvahy prichádza podanie pooperačnej chemoterapie v štandardnom zložení v kombinácii na báze platinového derivátu (I, A).
- Liečba metastatického ochorenia – V liečbe metastatického ochorenia, kedy už boli vyčerpané možnosti chirurgickej liečby a rádioterapie, zostáva k dispozícii systémová liečba. Táto liečba môže viesť k vyliečeniu len výnimočne. Jej význam je väčšinou len paliatívny, cieľom je predĺžiť život, potlačiť prejavy pokročilého ochorenia (bolesť, nevoľnosť, chudnutie a iné). Donedávna bola štandardnou liečbou chemoterapia na báze cisplatiny. Vývoj od monoterapie cisplatinou smeroval ku kombináciám cisplatiny najprv s topotekánom a neskôr s paklitaxelom (II, B).

3.3.2 Klinická prax na Slovensku

Odborníčka A sa vyjadrila, že pacienti sú manažovaní klinickým onkológom. Hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom liečby v SR, pretože možnosti liečby po 1. línii majú veľmi limitovanú účinnosť so silnými vedľajšími účinkami. Ako následnú liečbu po 2. línii odborníčka pomenovala chemoterapiu vo forme topotekánu, navelbinu, gemcitabínu a platiny.

3.4. Opis intervencie (B0001)

Cemiplimab (CEM) [21]

Účinná látka lieku Libtayo, cemiplimab (CEM), je monoklonálnou protilátkou, navrhnutou tak, aby bola schopná rozpoznáť a naviazať sa na receptor PD-1, nachádzajúcom sa na určitých bunkách imunitného systému (T-bunky). Rakovinové bunky môžu vytvárať proteíny (PD-L1 a PD-L2), ktoré sa naviažu na tento receptor a vypnú aktivitu T-buniek, čím im zabráni atakovať rakovinové bunky. CEM sa má naviazať na PD-1, čím vyblokuje možnosť naviazania proteínov PD-L1/PD-L2, ktoré štandardne produkujú rakovinové bunky, a tak inhibujú aktivitu imunitného systému. So zablokovaným receptorom PD-1 môžu T-bunky vykonávať svoju funkciu a eliminovať rakovinové bunky.

Odporúčaná dávka CEM je 350 mg každé 3 týždne. Má sa podávať formou intravenózne (i.v.) infúzie počas 30 minút cez intravenóznú súpravu obsahujúcu sterilný, nepyrogénny, inzertný alebo prídavný filter s nízkou afinitou k bielkovinám (s veľkosťou pórov 0,2 až 5 mikróv). Zníženie dávky sa neodporúča. Môže sa vyžadovať oneskorenie dávkovania alebo ukončenie podávania lieku na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti.

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Liek Libtayo bol registrovaný na európskej úrovni v 04/2019⁶ v indikácii liečby dospelých pacientov s metastatickým (mCSCC, z angl. metastatic cutaneous squamous cell carcinoma) alebo lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom kože (laCSCC, z angl. locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma).

- V 05/2021⁶ bola rozšírená indikácia Libtayo o liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým bazocelulárnym karcinómom (laBCC, z angl. locally advanced basal cell carcinoma alebo mBCC, metastatic basal cell carcinoma).
- V 05/2021⁶ bola rozšírená indikácia Libtayo o liečbu v 1. línii u dospelých pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC, non-small cell lung cancer) exprimujúcim PD-L1 (vo ≥ 50 % nádorových buniek) bez EGFR, ALK alebo aberácií ROS1.
- V 10/2022⁶ bola rozšírená indikácia Libtayo o liečbu dospelých pacientiek s rekurentným alebo metastatickým CK.
- V 02/2023⁶ bola rozšírená indikácia Libtayo o liečbu v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny v 1. línii u dospelých pacientov s NSCLC exprimujúcim PD-L1 (vo ≥ 1 % nádorových buniek) bez EGFR, ALK alebo ROS1 aberácií [21].

Libtayo nemá v indikácii CK status lieku určeného na ojedinelé ochorenia.

Aktuálne znenie indikácie v SPC pre liek Libtayo [22]:

- V monoterapii na liečbu dospelých pacientov s mCSCC alebo laCSCC, ktorí nie sú vhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívne ožarovanie.
- V monoterapii na liečbu dospelých pacientov s laBCC alebo mBCC, u ktorých sa ochorenie zhoršilo alebo ktorí netolerujú inhibítora dráhy hedgehog (HHI, z angl. hedgehog pathway inhibitor).
- V monoterapii na liečbu v 1. línii u dospelých pacientov s NSCLC exprimujúcim PD-L1 (vo ≥ 50 % nádorových buniek) bez EGFR, ALK alebo aberácií ROS1, ktorí majú:
 - lokálne pokročilý NSCLC a ktorí nie sú kandidátmi na definitívnu chemoradiáciu, alebo

⁶ Uvedené sú dátumy vydania pozitívneho odporúčania od Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Toto odporúčanie následne potvrdzuje Európska komisia zvyčajne po cca 60 dňoch.

- metastatický NSCLC.
- V monoterapii na liečbu dospelých pacientiek s rekurentným alebo metastatickým CK s progresiou ochorenia počas chemoterapie na báze platiny alebo po nej.
- V kombinácii s chemoterapiou na báze platiny v 1. línii u dospelých pacientov s NSCLC exprimujúcim PD-L1 (vo $\geq 1\%$ nádorových buniek) bez EGFR, ALK alebo ROS1 aberácií, ktorí majú:
 - lokálne pokročilý NSCLC a ktorí nie sú kandidátmi na definitívnu chemoradiáciu, alebo
 - metastatický NSCLC.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku liek Libtayo nie je kategorizovaný a DR predtým o kategorizáciu v predmetnej indikácii nežiadal.

DR sa v minulosti pokúšal o kategorizáciu tohto lieku v indikácii liečby dospelých pacientov s mCSCC a laCSCC. MZ SR v 09/2021 na základe odporúčania odbornej skupiny pre farmako-ekonomiku rozhodlo o nezaradení lieku Libtayo do Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) z dôvodu, že liek nespĺňa farmako-ekonomické kritériá pre zaradenie do ZKL.

DR súbežne s indikáciou, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, požiadal o kategorizáciu v indikáciách liečby pokročilého karcinómu kože (NIHO hodnotenie č. 83A) a pokročilého bazocelulárneho karcinómu (NIHO hodnotenie č. 83B).

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

Anglicko

NICE (z angl. National Institute for Health and Care Excellence) nevydal odporúčanie na štandardné hradenie Libtayo v predmetnej indikácii z dôvodu, že oň DR nepožiadala.

Česko

SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv) liek Libtayo v predmetnej indikácii nehodnotil.

Škótsko

SMC (z angl. Scottish Medicines Consortium) liek Libtayo v predmetnej indikácii v súčasnosti hodnotí (s predbežným termínom vydania odporúčania v 02/2025).

Nemecko [23]

IQWiG (z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) vydal v 07/2023 negatívne odporúčanie na úhradu lieku Libtayo v predmetnej indikácii z dôvodu, že nebol preukázaný prínos liečby.

Kanada

CDA (z angl. Canada's Drug Agency) liek Libtayo v predmetnej indikácii nehodnotila.

Francúzsko [24]

HAS (z fran. Haute Autorité de Santé) vydal v 04/2023 pozitívne odporúčanie na úhradu lieku Libtayo v predmetnej indikácii, avšak iba v populácii dospelých pacientok s rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice v druhej a vyššej línii po progresii ochorenia počas chemoterapie na báze platiny alebo po nej bez prídavku pembrolizumabu.

3.8. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Navrhovaná maximálna úhrada vo verejnej lekárni je 4 106,06 € za balenie lieku Libtayo 350 mg (koncentrát na infúzny roztok, intravenózne použitie, con inf 1x7 ml/350 mg; liek.inj.skl). Navrhovaná maximálna úhrada vychádza z úradne určenej ceny. DR navrhuje verejnú maximálnu úhradu zdravotnej poisťovne (ZP) vo výške

■ €/balenie, čo predstavuje zľavu ■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 4 106,06 € za balenie.

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii u dospelých pacientok s rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice v druhej a vyššej línii po progresii ochorenia počas chemoterapie na báze platiny alebo po nej.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: ONK, GYN.“

Navrhované znenie indikačného obmedzenia (IO) je v súlade s indikáciou uvedenou v SPC.

3.9. Relevantné komparátory (B0001)

V hodnotenej indikácii považujeme za relevantný komparátor liečbu podľa výberu lekára (TPC, z angl. treatment of physician's choice). V slovenskej klinickej praxi predstavujú TPC liečivá topotekán (TOP) a gemcitabín (GEM). Tento komparátor je v súlade s návrhom DR predloženým vo farmako-ekonomickom rozbere (FER), kde ich uvažuje vo forme terapeutického mixu.

Topotekán (TOP)

TOP patrí medzi cytostatiká, inhibujúce enzým topoizomerázu I, ktorý je priamo zapojený do replikácie DNA tým, že uvoľňuje torzné napätie vznikajúce bezprostredne pred začiatkom replikácie buniek. Týmto spôsobom zabraňuje ich deleniu.

Odporúčaná denná dávka v predmetnej indikácii je 0,75 mg/m²/deň podávaná formou 30-minútovej intravenózne infúzie v 1., 2. a 3. deň. Táto liečebná schéma sa opakuje každých 21 dní počas 6 cyklov alebo až do progresie ochorenia. DR predpokladá dávkovanie 1,5 mg/m² päťkrát každých 21 dní.

Gemcitabín (GEM)

GEM tiež patrí medzi cytostatiká. Jeho účinok je fázovo špecifický. Primárne zabíja bunky, v ktorých prebieha syntéza DNA (S-fáza) a za určitých okolností blokuje progresiu buniek z G1 do S fázy. GEM je v indikácii CK používaný „off-label“. Z toho dôvodu nemá ani bližšie špecifikované dávkovanie. DR predpokladá podávanie 1 000 mg/m² dvakrát za 3 týždne.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

S komparátormi navrhnutými DR súhlasíme, zmiešaný komparátor TPC považujeme za vhodný a relevantný. Zdôvodnenie výberu a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR v žiadosti udáva ako komparátor TPC, ktorý je v slovenskej praxi reprezentovaný liečivami TOP a GEM. Odvoláva sa neverejný prieskum s názvom „Manažment liečby a nákladovost' vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelé pacientky s perzistentným, rekurentným alebo metastatickým cervikálnym karcinómom“, ktorý vykonala spoločnosť Pharm-In na 4 onkologických pracoviskách [25]. Jeho výsledky preukázali, že najväčšie zastúpenie liečby v predmetnej indikácii má liečivo TOP (■ %), ďalej GEM (■ %), vinorelbín (■ %) a irinotekán (■ %).
- V súlade s Metodickou príručkou MZ SR [42] akceptujeme použitie terapeutického mixu z dôvodu podobného charakteru liečob TOP a GEM a z dôvodu rovnakej sily odporúčania v medzinárodných odporúčaniach. Zároveň sme neidentifikovali dostupné informácie, ktoré by naznačovali rozdielnú účinnosť oboch liečiv.

3.10. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia nepovažujeme za relevantné komparátory:

- paklitaxel, bevacizumab, pembrolizumab, tisotumab vedotín, docetaxel, pemetrexed:
 - z dôvodu, že nie sú v predmetnej indikácii v SR kategorizované, a zároveň nemáme informácie o ich predpisovaní „off-label“;

- v prípade zastúpenia bevacizumabu podľa databázy NCZI (Účet poistenca) v klinickej praxi, uvedené počty nereflektujú poradie línie, preto nie je možné určiť ich skutočné zastúpenie v predmetnej línii [26].
- vinorelbín, irinotekán, fluorouracil – z dôvodu podielu <■ % v klinickej praxi [25].

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie účinnosti a bezpečnosti

CEM na základe výsledkov štúdie EMPOWER CERVICAL-1 preukázal prínos v porovnaní s komparátorom TPC.

Pacientky užívajúce CEM dosiahli v spomínanej štúdii (populácia ITT) štatisticky [REDACTED] výsledky v primárnom ukazovateli mortality ako pacientky v ramene komparátora. V najnovšom dostupnom DCO 01/2022 predstavoval medián OS [REDACTED] mesiaca (v ramene s CEM) a [REDACTED] mesiaca (v ramene s TPC). Dosiahnutý pomer rizík (z angl. hazard ratio; HR) predstavoval [REDACTED] (95 % CI: [REDACTED]) Medián sledovania bol [REDACTED] mesiacov.

V sekundárnom ukazovateli PFS dosiahol v čase DCO 01/2021 CEM štatisticky signifikantný prínos s hodnotou HR 0,75 (95 % CI: 0,63 – 0,89; $p < 0,001$). Medián PFS bol v oboch ramenách podobný, pričom v ramene s CEM predstavoval 2,8 mesiaca (95 % CI: 2,6 – 3,9) a v ramene s TPC predstavoval 2,9 mesiaca (95 % CI: 2,7 – 3,4). Podľa K-M krivky prvé 4 mesiace nebol prínos v PFS pozorovaný a dochádza dokonca ku kríženiu kriviek. Teda aj interpretácia HR vedúca k dôkazu štatisticky signifikantného prínosu CEM je spojená s neistotou. V sekundárnom ukazovateli objektívna miera odpovede (z angl. objective response rate; ORR), ktorého dostupné výsledky pochádzajú tiež z DCO 01/2021, bol preukázaný štatisticky signifikantný prínos liečby v ramene CEM s podielom 16,4 % (95 % CI: 12,5 – 21,1) v porovnaní s 6,3 % (95 % CI: 3,8 % – 9,6 %) v ramene TPC.

V ukazovateli kvality života (z angl. quality of life; QoL) z výsledkov štúdie vyplýva, že sa u pacientok liečených CEM QoL zlepšila alebo nezmenila, zatiaľ čo pacientky, ktoré dostávali TPC, vykazovali vo všeobecnosti zhoršenie skóre QoL oproti základnej hodnote na začiatku štúdie. Vo viacerých doménach, ako napr. fyzické fungovanie, fungovanie rolí, emocionálne fungovanie a sociálne fungovanie, bol pozorovaný klinický prínos v ramene CEM bez štatistickej signifikancie. Interpretácia dát kvality života je náročnejšia pre nezaslepený dizajn štúdie.

Analýza bezpečnosti nepreukázala výrazný rozdiel vo výskyte AE medzi ramenami. K DCO 01/2021 bolo zaznamenaných 45 % prípadov AE ≥ 3 . stupňa v ramene CEM a 53,4 % prípadov v ramene TPC. K prerušeniu liečby došlo v 8,7 % prípadov v ramene CEM (akéhokoľvek stupňa) a v 5,2 % prípadov v ramene TPC (akéhokoľvek stupňa). K AE, ktoré viedli k úmrtiu, došlo v 1,7 % prípadov v ramene CEM a v 0,7 % prípadov v ramene TPC. Žiadne z úmrtí nebolo podľa klinického skúšajúceho spojené s CEM. Z neverejných výsledkov poskytnutých DR je zrejmé, že miera AE vyskytujúcich sa počas liečby bola v čase DCO 01/2022 [REDACTED].

V kontexte internej a externej validity považujeme danú štúdiu za vhodnú pre analýzu prínosu CEM v porovnaní s komparátorom TPC. Výsledky účinnosti boli preukázané len u pacientok s ECOG 0-1, nakoľko pacientky s ECOG ≥ 1 neboli do štúdie zaradené. Kvôli nedostatku dôkazov účinnosti CEM v tejto populácii odporúčame zvážiť jej vylúčenie z IO. V štúdii bolo tiež identifikované exklúzne kritérium u pacientok na liečbe s inhibítormi PD-1/PD-L1. Kvôli nedostatku dôkazov účinnosti CEM v tejto populácii ju požadujeme z IO vylúčiť.

4.2. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. DR v žiadosti dokazuje účinnosť CEM pomocou klinickej štúdie EMPOWER CERVICAL-1 (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Štúdie dodané DR

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03257267	EMPOWER CERVICAL-1	CEM	TPC (vo forme chemoterapie)	304:304	ukončená

Zdroj: [17, 27]

4.2.1 Základná charakteristika štúdií

EMPOWER CERVICAL-1 [27, 28]

Štúdia EMPOWER CERVICAL-1 bola prospektívna, multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia s 2 paralelnými ramenami hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť CEM v porovnaní s chemoterapiou (podľa výberu klinického skúšajúceho) v liečbe pacientok s rekurentným, perzistentným alebo metastatickým CK, ktorý progredoval po chemoterapii obsahujúcej platínu. Pacientky boli v ramenách randomizované v pomere 1:1. V ramene intervencie im bol podávaný CEM 350 mg v i.v. forme (každé 3 týždne) a v ramene komparátora chemoterapia podľa výberu klinického skúšajúceho (každých 6 týždňov).

Sponzorom štúdie bola spoločnosť Regeneron Pharmaceuticals.

4.2.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita [27]

Celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientiek definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. Pacientky, ktoré nezomreli, boli cenzurované k poslednému dňu záznamu. V štúdii EMPOWER CERVICAL-1 predstavovalo OS primárny ukazovateľ.

Morbidita [27]

Prežívanie bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival) je čas od randomizácie po progresiu ochorenia (diagnostikovanú rádiograficky) alebo do smrti (z akéhokoľvek dôvodu). PFS bolo hodnotené klinickým skúšajúcim podľa hodnotiacich kritérií RECIST 1.1.

Objektívna miera odpovede (ORR, z angl. objective response rate) je definovaná ako počet pacientov, ktorí dosiahli úplnú odpoveď (CR, z angl. complete response) alebo čiastočnú odpoveď (PR, z angl. partial response) podľa kritérií RECIST 1.1.

- CR: Zmiznutie všetkých cieľových lézií. Všetky patologické lymfatické uzliny (či už cieľové alebo niecieľové) musia mať skrátenú kratšiu os na < 1 cm.
- PR: Minimálne 30 % zníženie súčtu priemerov cieľových lézií, pričom sa za referenčné považuje počiatočný súčet priemerov lézií.

PFS a ORR predstavovali v štúdii EMPOWER CERVICAL-1 sekundárne ukazovatele.

Kvalita života (QoL, z angl. quality of life) [27]

EORTC QLQ-C30 (z angl. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire) je dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou. Dotazník má 30 otázok, ktoré sa venujú hodnoteniu zdravia pacienta za uplynulý týždeň. Pacienti hodnotia svoj stav v doménach týkajúcich sa fyzického, emocionálneho, kognitívneho, sociálneho a funkčného zdravia a symptómy a dôsledky ako únava, nevoľnosť/vracanie, bolesť, nespavosť, dýchavičnosť, strata chuti do jedla, zápcha, hnačka, finančné dôsledky. Pacient hodnotí intenzitu príznakov na stupnici 1 – 4 (1 = žiadna). Na stupnici 1 – 7 (1 = veľmi zle) pacient hodnotí celkové zdravie (GHS, z angl. global health status).

Dotazník pre analýzu kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life) EQ-5D-3L podľa protokolu štúdie nebol použitý [33].

4.2.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií [27]

Do štúdie boli zaradené pacientky s rekurentným, perzistentným a/alebo metastatickým CK (so skvamóznym karcinómom, adenokarcinómom alebo adenoskvamóznym karcinómom – definované v protokole). U pacientok musela byť diagnostikovaná progresia tumoru alebo rekurencia ochorenia po liečbe na báze platiny. Ich ochorenie muselo byť diagnostikovateľné kritériami RECIST 1.1. Pacientky museli mať ≥ 18 rokov s výkonnostným statusom Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (ECOG, z angl. Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 1 . Pacientky museli prijať v minulosti liečbu bevacizumabom a paklitaxelom (alebo mal byť klinicky zdokumentovaný dôvod, ak k tomu nedošlo).

Do štúdie neboli zaradené pacientky s dôkazom pretrvávajúceho autoimunitného ochorenia (menej ako 5 rokov), vyžadujúceho si systematickú imunosupresívnu liečbu), pacientky liečené blokátormi PD-1/PD-L1, pacientky s aktívnymi alebo neliečenými metastázami na mozgu, podanou liečbou kortikosteroidov (v čase menej ako 4 týždne pred začatím liečby CEM/TPC). Taktiež do nej neboli zaradené pacientky so súbežne diagnostikovaným iným malígnym ochorením ako CK a/alebo anamnézou iného malígneho ochorenia ako CK do času 3 roky pred prvým podaním CEM/TPC, okrem nádorov so zanedbateľným rizikom metastáz alebo smrti, ako napr. adekvátne liečený kožný spinocelulárny karcinóm alebo bazocelulárny karcinóm kože alebo duktálny karcinóm prsníka.

Opis populácie zo štúdií [29]

V štúdií EMPOWER CERVICAL-1 bol priemerný vek pacientok 51 rokov, 88 % pacientok bolo vo veku ≤ 65 rokov. Z hľadiska rasového/etnického rozloženia tvorili väčšinu populácie v štúdií pacientky bielej farby pleti (63 %) a pacientky ázijskej populácie (29 %). Rozloženie ECOG bolo relatívne vyrovnané (ECOG 0 – 46 % vs. ECOG 1 – 54 %). Pacientky so skvamocelulárnym karcinómom tvorili v štúdií 78 % v porovnaní s pacientkami s adenokarcinómom alebo adenoskvamóznym karcinómom), ktoré tvorili 22 % populácie. Výraznú väčšinu populácie tvorili pacientky s metastatickou formou ochorenia (94 %) v porovnaní s nízkym podielom pacientok v rekurentnej/perzistentnej forme ochorenia (6 %). Podrobná charakteristika pacientok v štúdií je uvedená na obrázku nižšie (Obrázok 2).

Obrázok 2: Charakteristika pacientok v štúdií EMPOWER CERVICAL-1 z pohľadu demografie a ochorenia

Characteristic	Cemiplimab (N=304)	Chemotherapy (N=304)	Overall (N=608)
Age			
Median (range) — yr	51 (22–81)	50 (24–87)	51 (22–87)
<65 years — no. (%)	269 (88.5)	264 (86.8)	533 (87.7)
Race or ethnic group — no. (%)*			
White	193 (63.5)	192 (63.2)	385 (63.3)
Black	9 (3.0)	12 (3.9)	21 (3.5)
Asian	88 (28.9)	88 (28.9)	176 (28.9)
American Indian or Alaska Native	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
Other	8 (2.6)	4 (1.3)	12 (2.0)
Unknown	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Not reported	3 (1.0)	6 (2.0)	9 (1.5)
Hispanic or Latino			
No	251 (82.6)	250 (82.2)	501 (82.4)
Yes	47 (15.5)	44 (14.5)	91 (15.0)
Not reported	6 (2.0)	10 (3.3)	16 (2.6)
Region of enrollment — no. (%)			
North America	32 (10.5)	34 (11.2)	66 (10.9)
Asia	83 (27.3)	83 (27.3)	166 (27.3)
Rest of the world	189 (62.2)	187 (61.5)	376 (61.8)
ECOG performance-status score — no. (%)*†			
0	142 (46.7)	141 (46.4)	283 (46.5)
1	162 (53.3)	163 (53.6)	325 (53.5)
Histologic type — no. (%)*‡			
Squamous-cell carcinoma	240 (78.9)	233 (76.6)	473 (77.8)
Adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma	64 (21.1)	71 (23.4)	135 (22.2)
Extent of disease — no. (%)			
Metastatic	284 (93.4)	290 (95.4)	574 (94.4)
Recurrent or persistent	20 (6.6)	14 (4.6)	34 (5.6)
Previous lines of therapy for recurrent or metastatic disease — no. (%)			
One	177 (58.2)	169 (55.6)	346 (56.9)
More than one	124 (40.8)	135 (44.4)	259 (42.6)
Previous bevacizumab use — no. (%)§			
Yes	149 (49.0)	147 (48.4)	296 (48.7)
No	155 (51.0)	157 (51.6)	312 (51.3)
Previous paclitaxel use — no. (%)§			
Yes	273 (89.8)	287 (94.4)	560 (92.1)
No	31 (10.2)	17 (5.6)	48 (7.9)

Zdroj: [29]

4.2.4 Čas analýzy dát

DR reportuje výsledky pre ukazovateľ OS z data cut-off (DCO) 01/2022 [28], ktorý považujeme za najnovší dostupný, a pre ukazovateľ PFS z DCO 01/2021 [29]. Výsledky OS boli dodané vo forme neverejnej prezentácie a abstraktu z kongresu ESMO 2022 a v súčasnosti ich neevidujeme ako verejne opublikované. V čase DCO 01/2021 predstavoval medián dĺžky sledovania 18,2 mesiaca a v čase DCO 01/2022 predstavoval ■ mesiaca.

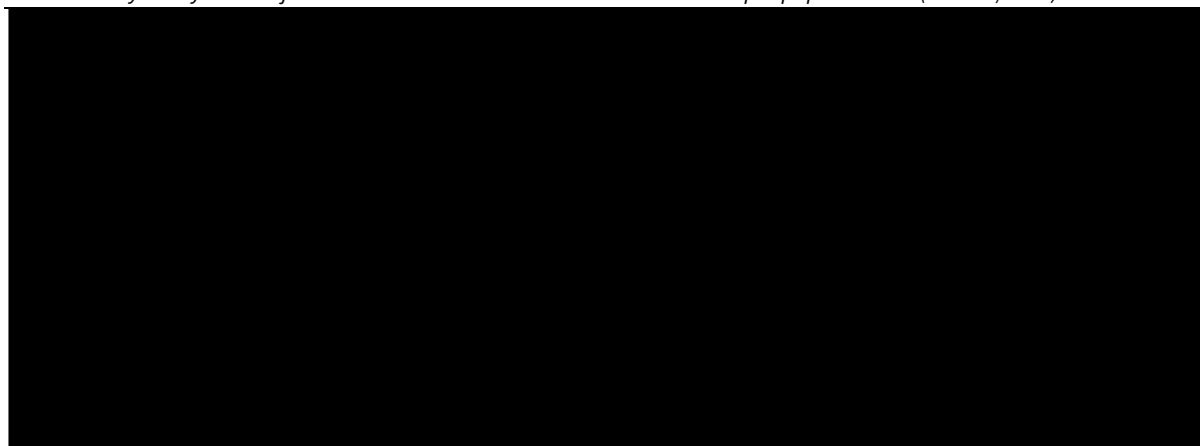
4.3. Výsledky účinnosti

4.3.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [28]

K DCO 01/2022 bol v populácii pacientok, ktoré bol úmysel liečiť (ITT, z angl. intention-to-treat), medián OS [redacted] v ramene s CEM ([redacted] mesiaca) ako v ramene s TPC ([redacted] mesiaca). Pomer rizík (HR, z angl. hazard ratio) bol [redacted] (95 % CI: [redacted]), čo predstavuje [redacted] % zníženie rizika úmrtia pri liečbe CEM v porovnaní s TPC (Obrázok 3).

Obrázok 3: Výsledky klinickej štúdie EMPOWER CERVICAL-1 v ukazovateli OS pre populáciu ITT (DCO 01/2022)



CI – interval spoľahlivosti, IC – výber klinického skúšajúceho (z angl. investigator's choice), chemotherapy – rameno komparátora, t.j. TPC

* [redacted] z 304 pacientiek prešlo do ramena CEM ([redacted] z dôvodu progresie, [redacted] z osobného dôvodu)

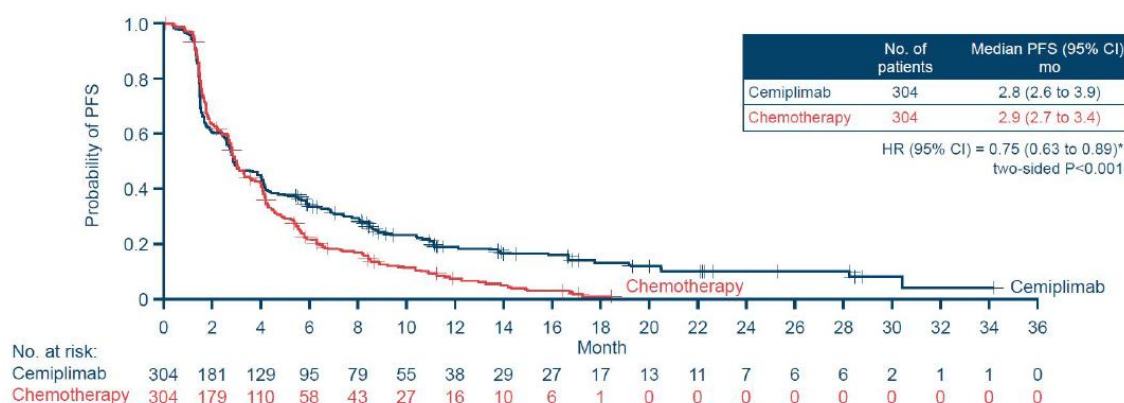
Zdroj: [28]

4.3.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Prežívanie bez progresie (PFS) [29]

K DCO 01/2021 bol medián PFS v populácii ITT podobný v ramenách s CEM (2,8 mesiaca; 95 % CI: 2,6 – 3,9) aj s TPC (2,9 mesiaca; 95 % CI: 2,7 – 3,4). CEM dosiahol štatisticky významný prínos v PFS v porovnaní s TPC s hodnotou HR 0,75 (95 % CI: 0,63 – 0,89; $p < 0,001$). Kaplan-Meierove krivky pre PFS celkovej populácie ukázali trvalé oddelenie kriviek po 4 mesiacoch liečby (Obrázok 4).

Obrázok 4: Výsledky klinickej štúdie EMPOWER CERVICAL-1 v ukazovateli PFS pre populáciu ITT (DCO 01/2021)



Zdroj: [30]

Objektívna miera odpovede (ORR) [29]

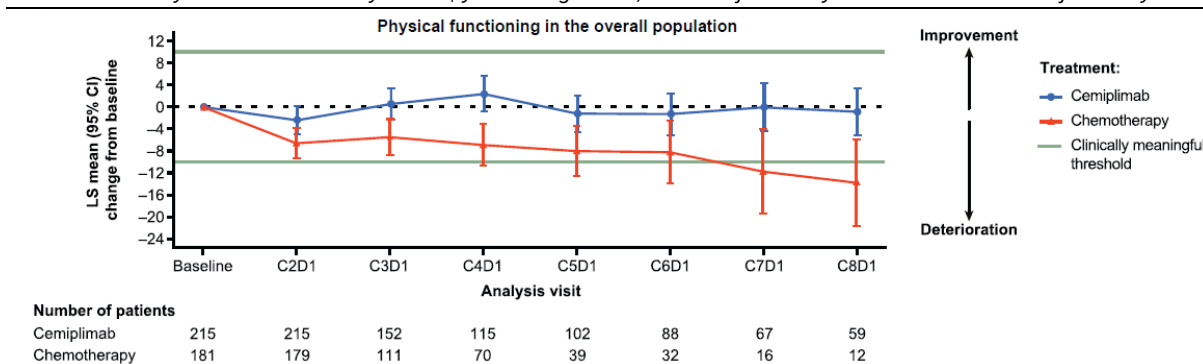
V čase DCO 01/2021 bola ORR podľa vyhodnotenia klinického skúšajúceho štatisticky signifikantne lepšia v ramene s CEM s podielom 16,4 % (95 % CI: 12,5 – 21,1) v porovnaní s ramenom s TPC s podielom 6,3 % (95 % CI: 3,8 % – 9,6 %). Pomer šancí (Odds ratio, OR) CEM v porovnaní s TPC bol 2,98 (95 % CI: 1,71 – 5,22, p=0,00004).

4.3.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Kvalita života na základe dotazníka EORTC QLQ-C30 [17, 31]

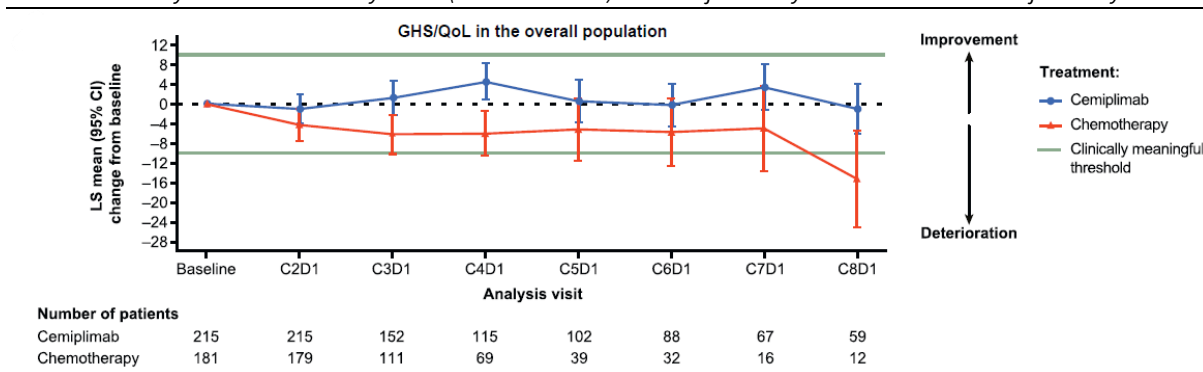
EORTC QLQ-C30 vyplňali pacientky pri skriningovej návšteve v deň 1 každého cyklu počas cyklu 1 až 16 (alebo do progresie ochorenia) a potom dvakrát po ukončení liečby. Rozdiel v rozsahu ± 10 bodov bol považovaný za klinicky významnú zmenu kvality života pacientky. QoL sa počas štúdie zlepšila alebo udržala u pacientok liečených CEM, zatiaľ čo pacientky, ktoré dostávali TPC, vykazovali vo všeobecnosti zhoršenie skóre QoL. Pokiaľ ide o GHS/QoL a fyzické fungovanie, podiel pacientok s klinicky významnou zmenou kvality života bol v ramene CEM vyšší v porovnaní s ramenom s TPC. V prípade GHS/QoL bol pozorovaný numerický rozdiel v prospech CEM bez štatistickej signifikancie na rozdiel od ukazovateľa fyzické fungovanie, kde bol pozorovaný klinicky významný rozdiel v prospech CEM. Klinicky významný rozdiel bol pozorovaný aj v iných doménach, ako napr. zvládanie rolí, emocionálne fungovanie a sociálne fungovanie.

Obrázok 5: Zmeny ukazovateľa kvality života (fyzické fungovanie) v časoch jednotlivých návštev od základnej hodnoty



Zdroj: [31]

Obrázok 6: Zmeny ukazovateľa kvality života (celkové zdravie) v časoch jednotlivých návštev od základnej hodnoty



Zdroj: [31]

4.4. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť CEM bola hodnotená na základe štúdie EMPOWER CERVICAL-1 popísanej v časti 4.2. DR reportované výsledky v ukazovateli bezpečnosti pochádzajú z DCO 01/2021 [29] a neverejných podkladov z DCO 01/2022 [28].

Hodnotené ukazovatele [33]

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

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

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

SAE boli definované ako AE spĺňajúce jednu alebo viacero z nasledujúcich charakteristík: smrť; ohrozenie života; spôsobenie postihnutia; potreba hospitalizácie alebo jej predĺženia; vrodená abnormalita; iné AE, ak vyžadovali lekárske alebo chirurgické zákroky, aby sa zabránilo jednému z vyššie uvedených dôsledkov.

TEAE (nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby; z angl. treatment-emergent adverse events) boli definované ako akékoľvek AE, ktoré začali alebo sa zhoršili na začiatku alebo po začatí podávania liečiva.

TRAE boli definované ako AE vyhodnotené skúšajúcim ako súvisiace s liečbou.

4.5. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [17, 28, 29]

K DCO 01/2021 bolo zaznamenaných 88,3 % AE v ramene s CEM a 91,4 % v ramene TPC bez ohľadu na závažnosť, z toho v 45 % prípadov v ramene CEM a v 53,4 % prípadov v ramene TPC išlo o AE ≥ 3 . stupňa. K mierne vyššiemu počtu SAE ≥ 3 . stupňa došlo v ramene s CEM (23 %) v porovnaní s TPC (22,1 %). K prerušeniu liečby došlo v 8,7 % prípadov v ramene CEM a v 5,2 % prípadov v ramene TPC. K AE, ktoré viedli k úmrtiu došlo v 1,7 % prípadov v ramene CEM a v 0,7 % prípadov v ramene TPC. Žiadne z úmrtí nebolo podľa klinického skúšajúceho spojené s užívaním CEM. Najčastejšie vyskytujúce sa AE (v ≥ 10 % miere) boli anémia, nevoľnosť, únava, horúčka a zvracanie. Podrobne sú ukazovatele bezpečnosti z DCO 01/2021 uvedené na obrázku nižšie (Obrázok 7).

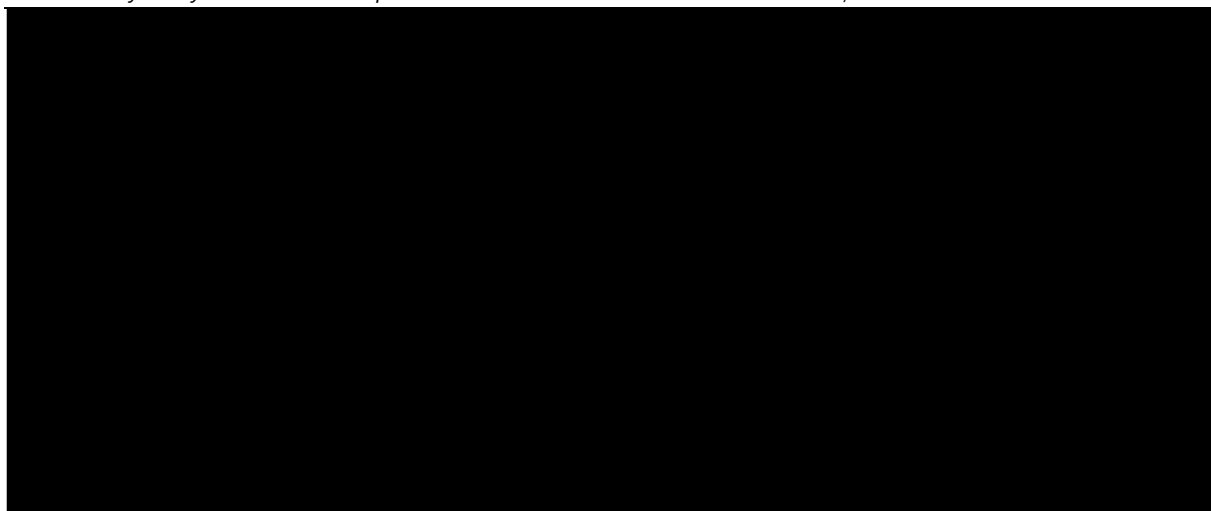
Obrázok 7: Výsledky ukazovateľov bezpečnosti v štúdií EMPOWER CERVICAL-1 z DCO 01/2021

Adverse Event	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any	265 (88.3)	135 (45.0)	265 (91.4)	155 (53.4)
Serious	89 (29.7)	69 (23.0)	78 (26.9)	64 (22.1)
Led to treatment discontinuation	26 (8.7)	20 (6.7)	15 (5.2)	11 (3.8)
Led to death	5 (1.7)	5 (1.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
Occurred in ≥10% in either group†				
Anemia	75 (25.0)	36 (12.0)	129 (44.5)	78 (26.9)
Nausea	55 (18.3)	1 (0.3)	97 (33.4)	6 (2.1)
Fatigue	50 (16.7)	4 (1.3)	45 (15.5)	4 (1.4)
Vomiting	48 (16.0)	2 (0.7)	68 (23.4)	7 (2.4)
Decreased appetite	45 (15.0)	1 (0.3)	46 (15.9)	2 (0.7)
Constipation	45 (15.0)	0	59 (20.3)	1 (0.3)
Pyrexia	35 (11.7)	1 (0.3)	61 (21.0)	0
Urinary tract infection	35 (11.7)	15 (5.0)	25 (8.6)	8 (2.8)
Asthenia	33 (11.0)	7 (2.3)	44 (15.2)	3 (1.0)
Back pain	33 (11.0)	4 (1.3)	25 (8.6)	2 (0.7)
Diarrhea	32 (10.7)	3 (1.0)	39 (13.4)	4 (1.4)
Arthralgia	31 (10.3)	1 (0.3)	8 (2.8)	0
Abdominal pain	29 (9.7)	3 (1.0)	33 (11.4)	3 (1.0)
Neutropenia	6 (2.0)	3 (1.0)	44 (15.2)	26 (9.0)

Zdroj: [29]

Výsledky analýzy ukazovateľov bezpečnosti z DCO 01/2022 ukázali, že došlo k [redacted] počtu AE s [redacted] profilom a mierou zaznamenaných AE ako v prípade DCO 01/2021. Miera TEAE bola v čase DCO 01/2022 [redacted] % v ramene CEM vs. [redacted] % v ramene TPC. Miera TRAE bola výrazne [redacted] v ramene s TPC ([redacted] %) ako v ramene s CEM ([redacted] %). Podrobné výsledky analýzy bezpečnosti z DCO 01/2022 sú uvedené na obrázku nižšie (Obrázok 8).

Obrázok 8: Výsledky ukazovateľov bezpečnosti v štúdií EMPOWER CERVICAL-1 z DCO 01/2022



Zdroj: [28]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [22]

Pacientky je potrebné sledovať z hľadiska prejavov a príznakov reakcií súvisiacich s infúziou a liečiť upravením liečby CEM a kortikosteroidmi. Pri miernych alebo stredne závažných reakciách súvisiacich s infúziou sa má podávanie CEM prerušiť alebo znížiť rýchlosť podávania infúzie. Pri závažných (3. stupeň) alebo život ohrozujúcich (4. stupeň) reakciách súvisiacich s infúziou sa má zastaviť podávanie infúzie a liečba CEM sa má natrvalo ukončiť. Reakcie súvisiace s infúziou sa vyskytli u 94 (7,3 %) z 1 281 pacientok liečených CEM podávaným ako monoterapia vrátane 2 (0,2 %) pacientok s reakciami súvisiacimi s infúziou 3. alebo 4. stupňa. Reakcia súvisiaca s infúziou viedla k trvalému ukončeniu liečby CEM u 1 (<0,1 %) pacienta. Časté príznaky reakcie súvisiacej s infúziou zahŕňajú nevoľnosť, pyrexiu a vracanie. V čase ukončenia analyzovania údajov sa 93 z 94 pacientok (98,9 %) zotavilo z reakcie súvisiacej s infúziou.

4.6. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.6.1 Validita klinických dát

Interná validita

Randomizovanú kontrolovanú klinickú štúdiu EMPOWER CERVICAL-1 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu CEM voči liečbe TPC. Kvalita dôkazu je postačujúca. EMA konštatuje [32, str. 99], že vzhľadom na rôznorodosť možností liečby v kontrolnom ramene bola otvorenosť štúdie považovaná za prijateľnú, rovnako ako výber primárnych a sekundárnych cieľových ukazovateľov hodnotenia, stratifikačné faktory a plán štatistickej analýzy. Neistotu vyvoláva fakt, že v protokole štúdie nebol cross-over povolený, napriek tomu došlo k prechodu 8 pacientok z ramena CEM do ramena TPC [33, str. 38]. DR poskytol z najnovšieho DCO 01/2022 iba dáta k ukazovateľu OS, pre ukazovateľ PFS sú dostupné iba dáta z DCO 01/2021, pričom novšie DR nedodal a nevidujeme, že by boli dostupné verejne.

Externá validita

Externú validitu štúdií považujeme vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte za dostatočnú. Inklúzne kritériá štúdie EMPOWER CERVICAL-1 boli vo všeobecnosti odôvodnené a vhodné zvolené pre danú populáciu pacientov. Inklúzne a exklúzne kritériá vhodne reflektujú populáciu, pre ktorú je CEM určený.

Zastúpenie používaných druhov terapií, ktoré boli súčasťou TPC v štúdii EMPOWER CERVICAL-1, sa v klinickej praxi, podľa prieskumu dodaného DR, na Slovensku mierne líši. DR predpokladá najväčšie zastúpenie v klinickej praxi TOP (73 %) a menej GEM (18 %), v štúdii bol podaný v najväčšej miere GEM (40 %), pemetrexed (37 %), vinorelbín (11 %), topotekán (7 %) a irinotekán (6 %). Zároveň evidujeme diskrepanciu medzi dávkovaním TOP medzi SPC a štúdiou EMPOWER CERVICAL-1 (SPC - 3 dávky s 0,75 mg/m² každých 21 dní a v štúdii - 5 dávok s 1 mg/m² každých 21 dní, resp. v prípade absencie AE dávka v štúdii zvýšená na 1,25 mg/m²).

V dôsledku toho, že u pacientok s ECOG > 1 nebol klinický prínos preukázaný, keďže v dôsledku inklúzneho kritéria neboli zaradené do štúdie, odporúčame túto skutočnosť adresovať v navrhovanom IO (časť 4.6.4).

V štúdii bolo tiež identifikované exklúzne kritérium u pacientok na liečbe s inhibítormi PD-1/PD-L1. Odborníčka A sa vo svojom vstupe tiež vyjadrila, že je liečivo CEM vhodné pre pacientky, ktoré v predchádzajúcej liečbe nedostali liečbu s PEMBRO. Kvôli nedostatku dôkazov účinnosti CEM v tejto populácii a vyjadreniu odborníčky, požadujeme z IO vylúčiť pacientky s predchádzajúcou liečbou PD-1/PD-L1. (časť 4.6.4).

4.6.2 Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný.

4.6.3 Limitácie hodnotenia

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

4.6.4 Sumár výsledkov a ich interpretácia

CEM na základe výsledkov štúdie EMPOWER CERVICAL-1 preukázal prínos v porovnaní s komparátorom TPC.

V najnovšom dostupnom DCO 01/2022 bol medián sledovania ■■■ mesiacov a zaznamenaný medián OS bol ■■■ v ramene s CEM (■■■ mesiaca) ako v ramene s TPC (■■■ mesiaca). HR bol ■■■ (95 % CI: ■■■; $p < 0,00001$). K poslednému DCO prešlo ■■■ z 304 pacientiek do ramena CEM (■■■ z dôvodu progresie, ■■■ z osobného dôvodu), čo predstavuje pomerne malý podiel a preto nepredpokladáme, že by mal významne ovplyvniť výsledky analýzy prínosu CEM v štúdiu.

V sekundárnom ukazovateli PFS dosiahol v čase DCO 01/2021 CEM štatisticky signifikantný prínos s hodnotou HR 0,75 (95 % CI: 0,63 – 0,89; $p < 0,001$). Medián PFS bol v oboch ramenách podobný, pričom v ramene s CEM predstavoval 2,8 mesiaca (95 % CI: 2,6 – 3,9) a v ramene s TPC predstavoval 2,9 mesiaca (95 % CI: 2,7 – 3,4). Podľa K-M krivky prvé 4 mesiace nebol prínos pozorovaný a dochádza dokonca ku kríženiu kriviek. Teda aj interpretácia HR vedúca k dôkazu štatisticky signifikantného prínosu CEM je spojená s neistotou. Novšie výsledky v ukazovateli PFS neboli DR dodané a tiež nebola identifikovaná verejná publikácia, ktorá by ich zahŕňala.

V ďalšom sekundárnom ukazovateli ORR, ktorého dostupné výsledky pochádzajú z DCO 01/2021, bol tiež preukázaný prínos u pacientok v ramene CEM. V ukazovateli ORR bola odpoveď v ramene CEM 16,4 % (95 % CI: 12,5 – 21,1) a v ramene s TPC 6,3 % (95 % CI: 3,8 % – 9,6 %). OR CEM v porovnaní s TPC bol 2,98 (95 % CI: 1,71 – 5,22, $p = 0,00004$).

V ukazovateli kvality života za klinicky významnú zmenu kvality života pacientky považovaný rozdiel v rozsahu ± 10 bodov. Z výsledkov analýzy QoL vyplýva, že sa počas štúdie u pacientok liečených CEM QoL zlepšila alebo nezmenila, zatiaľ čo pacientky, ktoré dostávali TPC, vykazovali vo všeobecnosti zhoršenie skóre QoL. V prípade ukazovateľa GHS/QoL (celkové zdravie) bol pozorovaný numerický rozdiel v prospech CEM bez štatistickej signifikancie na rozdiel od ukazovateľa fyzické fungovanie, kde bol pozorovaný klinicky významný rozdiel v prospech CEM. Klinicky významný rozdiel bol pozorovaný aj v iných doménach, ako napr. zvládanie rolí, emocionálne fungovanie a sociálne fungovanie. Na základe dizajnu zberu dát o kvalite života a z predložených údajov nie je možné konštatovať rozdiel v kvalite života počas liečby a po progresii ochorenia. Rozdiel medzi intervenciou a komparátorom je náročné interpretovať v kontexte nezaslepeného dizajnu štúdie.

Analýza bezpečnosti nepreukázala výrazný rozdiel vo výskyte AE medzi ramenami. K DCO 01/2021 bolo zaznamenaných 45 % prípadov AE ≥ 3 . stupňa v ramene CEM a v 53,4 % prípadov v ramene TPC. K mierne vyššiemu počtu SAE ≥ 3 . stupňa došlo v ramene s CEM (23 %) v porovnaní s TPC (22,1 %). K prerušeniu liečby došlo v 8,7 % prípadov v ramene CEM (akéhokoľvek stupňa) a v 5,2 % prípadov v ramene TPC (akéhokoľvek stupňa). K AE, ktoré viedli k úmrtiu došlo v 1,7 % prípadov v ramene CEM a v 0,7 % prípadov v ramene TPC. Žiadne z úmrtí nebolo podľa klinického skúšajúceho spojené s CEM. Z neverejných výsledkov poskytnutých DR je zrejmé, že miera TEAE bola v čase DCO 01/2022 ■■■, konkrétne ■■■ % v ramene CEM vs. ■■■ % v ramene TPC. Miera TRAE bola výrazne ■■■ v ramene s TPC (■■■ %) ako v ramene s CEM (■■■ %).

Z hľadiska internej validity považujeme štúdiu EMPOWER CERVICAL-1 za vhodnú pre analýzu prínosu CEM voči TPC. Neistotu vyvoláva nezaslepený dizajn štúdie, ktorý mohol ovplyvniť predovšetkým výsledky kvality života a fakt, že v štúdiu došlo ku cross-overu, napriek tomu, že v protokole štúdie nebol povolený. DR zároveň poskytol dáta z najnovšieho DCO 01/2022 iba k ukazovateľu OS. Medzi inklúznymi kritériami štúdie EMPOWER CERVICAL-1 sme identifikovali podmienku výkonnostného statusu podľa ECOG 0 – 1. V dôsledku toho, že u pacientok s ECOG > 1 nebol klinický prínos preukázaný, keďže v dôsledku inklúzneho kritéria neboli zaradené do štúdie, odporúčame zväžiť zaradenie medzi indikačné obmedzenie aj výkonnostný status podľa ECOG 0 – 1.

Taktiež sme identifikovali medzi exklúznymi kritériami podmienku, že pacientky, ktoré v minulosti podstúpili liečbu liečivom, ktoré blokuje dráhu PD-1/PD-L1, neboli v štúdiu zahrnuté. Odborníčka A sa vo svojom vstupe vyjadrila, že je liečivo CEM vhodné pre pacientky, ktoré v predchádzajúcej liečbe nedostali liečbu s PEMBRO.

Kvôli nedostatku dôkazov účinnosti CEM v populácii pacientok s ECOG >1 odporúčame zvážiť úpravu IO a kvôli vyjadreniu odborníčky v kontexte prechádzajúcej liečby s PEMBRO požadujeme upraviť IO nasledovne:

„Hradená liečba sa môže indikovať v monoterapii u dospelých pacientok s rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice v druhej a vyššej línii po progresii ochorenia počas chemoterapie na báze platiny alebo po nej a súčasne predchádzajúca liečba nezahŕňala liečbu inhibítormi PD-1/PD-L1. Liečba je hradená pre pacientky s výkonnostným statusom ECOG 0-1.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Návrh preskripčného obmedzenia: ONK, GYN.“

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

5.1. Zhrnutie nákladovej efektívnosti

CEM pri požadovanej výške úhrady ■■■ € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol CEM voči TPC ICUR vo výške ■■■-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 60,6-tisíc €/QALY. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré neadekvátne zvýhodňovali výsledok nákladovej efektívnosti CEM voči komparátoru. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje CEM voči TPC ICUR vo výške 79,1-tisíc € / QALY, pričom prahová hodnota je 60,6-tisíc €/QALY. CEM dosahuje klinický prínos voči komparátoru TPC (+■■■ QALY). Aby bol CEM nákladovo-efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada môže byť maximálne vo výške ■■■ € za balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 4 106 €, resp. ■■■ % voči navrhovanej úhrade DR vo výške ■■■ €.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame požadovať od DR adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu. Neistota vyplýva z nezahrnutia najnovších dostupných KM dát OS vo farmako-ekonomickom modeli (FEM), diskrepancie v nákladoch na manažment ochorenia po progresii a z nekonzistentnosti nastavení vo FER a FEM.

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

DR predložil v žiadosti ekonomický model s výsledkami štúdie EMPOWER CERVICAL-1 z dvoch rôznych DCO. V žiadosti o súčinnosť č. 3 upresnil, že za základný scenár považuje farmako-ekonomický model (FEM) s výsledkami OS pri 18,2-mesačnom mediáne sledovania. Tieto výsledky OS pochádzajú z DCO 01/2021, reportované aj v časti 4 hodnotenia. FEM s dátami OS z DCO 01/2021 považujeme za základný scenár DR. Vzájomnú komunikáciu s DR prostredníctvom žiadosti o súčinnosť č. 3 v kontexte výberu dát OS diskutujeme nižšie v časti 5.2.3.

5.2.1 Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil farmako-ekonomický model (FEM) rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM). Model má 3 stavy – pred progresiou, po progresii a smrť. Dĺžka jedného cyklu je 7 dní. V rámci stavu pred progresiou pacienti absolvujú liečbu CEM. Presuny medzi stavmi sú dané krivkami PFS a OS, ktoré sú odvodené z výsledkov štúdie EMPOWER CERVICAL-1 pri mediáne sledovania 18,2 mesiacov. Porovnanie s komparátorom TPC (vo forme chemoterapie v zložení GEM a TOP) je založené na výsledkoch uvedenej štúdie, ktorá priamo porovnávala účinnosť CEM s komparátorom TPC.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu a výber komparátorov **akceptujeme**. K zdroju údajov o prínose sa viac vyjadrujeme v časti 5.2.3.

5.2.2 Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Za priemerný počiatkový vek DR vo FEM predpokladá 51,1 roka (prebrané zo štúdie EMPOWER CERVICAL-1). Zvolený bol časový horizont 35 rokov a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady. Model predpokladá 100 % zastúpenie žien.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie ekonomického modelu **akceptujeme**. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** 100 % zastúpenie žien vo FEM, keďže to zodpovedá charakteru analyzovaného ochorenia.
- **Akceptujeme** neaplikovanie doživotného horizontu, keďže v modelovaných krivkách OS v nastavení NIHO po 35 rokoch už nie sú žiadni pacienti nažive. Časový horizont 35 rokov preto považujeme za postačujúci.

5.2.3 Údaje o účinnosti a bezpečnosti

DR vo FER uvádza, že v modeli aplikuje výsledky PFS, OS a času na liečbe (z angl. time on treatment, ToT) prevzaté zo štúdie EMPOWER CERVICAL-1 z najnovšieho DCO 01/2022, ktoré nie sú verejne publikované. DR predložil uvedené výsledky z DCO 01/2022 prostredníctvom neverejnej časti portálu kategorizácie. Vo FEM sú v základnom scenári aplikované KM dáta OS, PFS a ToT z DCO 01/2021.

Do FEM podľa DR vstupujú AE odvodené z výsledkov štúdie EMPOWER CERVICAL-1 z DCO 01/2022. Do úvahy DR berie nežiadúce účinky stupňa 3 a viac, ak sa vyskytli u > 1 % pacientok.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie DR **neakceptujeme**, model sme upravili. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** údaje o účinnosti v základnom scenári DR v ukazovateli OS (dáta z DCO 01/2021).
 - Napriek tvrdeniu DR vo FER, že dáta OS použité vo FEM vychádzajú z najnovšieho DCO (01/2022), výpočty OS v základnom scenári FEM pracujú s KM dátami z DCO 01/2021, publikovanými v štúdiu Tewari et al. (2022) [29]. DR tieto dáta z DCO 01/2021 použité v základnom scenári FEM nesprávne označuje ako „Extended data cut (2022)“, napriek tomu, že v základnom scenári FEM posledná udalosť v ramene s CEM nastala približne v 30. mesiaci a nie približne v 37. mesiaci (ako naznačujú neverejné KM dáta OS z DCO 01/2022, poskytnuté DR a ktoré uvádzame v časti 4.3.1). Pre lepšiu zrozumiteľnosť označujeme dáta z DCO 01/2021 používané DR v základnom scenári ako „kratšie dáta“.
 - Okrem „kratších dát“ DR vo FEM uvádza aj možnosť výberu KM dát OS, ktoré označuje ako „Original data cut. Tieto KM dáta majú dlhšie sledovanie ako „kratšie dáta“, keďže podľa nich posledná udalosť OS v ramene CEM nastala v približne v 36. mesiaci. Tieto dáta pre lepšiu zrozumiteľnosť ďalej v texte označujeme ako „dlhšie dáta“.
 - Zároveň, z porovnania „dlhších dát“ vo FEM s KM krivkou OS z DCO 01/2022 poskytnutou DR neverejne (uvádzame v časti 4.3.1) vyplýva, že „dlhšie dáta“ majú kratšie sledovanie ako najnovšie známe KM dáta OS z DCO 01/2022 (poskytnutých DR neverejne), pri ktorých posledná udalosť OS v ramene CEM nastala približne v 37. mesiaci, teda o mesiac neskôr. Súhrn uvádzame v tabuľke nižšie (Tabuľka 3).
 - Keďže takýto postup považujeme za neštandardný a zavádzajúci, DR bol v kontexte týchto nezrovnalostí oslovený prostredníctvom žiadosti o súčinnosť č. 3 a požiadany o vysvetlenie, ktorý scenár považuje za základný, pretože si vo FER a v základnom scenári FEM rozporuje.
 - DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 3 uviedol, že za základný scenár považuje (tie, ktoré sú v modeli nazvané Extended data cut (2022), čo zodpovedá „kratším dátam“, ako uvádzame v bode vyššie.
 - Zároveň v odpovedi DR uviedol, že disponuje FEM so zapracovanými KM dátami z doteraz najnovšieho DCO 10/2023, o ktorom NIHO do tohto času nemalo vedomosť.

DR v odpovedi ďalej uviedol, že v prípade ich vyžiadania zo strany NIHO prostredníctvom Výzvy na opravu je pripravený ich poskytnúť.

- Z dôvodu, že v čase odpovede DR na Výzvu na súčinnosť č. 3 bol už proces hodnotenia nákladovej efektívnosti v pokročilom štádiu, sme vo FEM aplikovali KM dáta v ukazovateli OS, ktoré boli najbližšie tým z DCO 01/2022 (t.j. „dlhšie dáta“ - nastavenie vo FEM s poslednou udalosťou v ramene CEM v približne 36. mesiaci a v ramene TPC v približne 32. mesiaci). Použitie najdlhších KM dát OS, ktoré boli vo FEM uvedené, avšak ktoré sú stále kratšie, než toho času najnovšie dostupné údaje z DCO 01/2022, generuje výraznú neistotu. Zmena nastavenia z „kratších dát“ na „dlhšie dáta“ viedla k navýšeniu ICUR voči TPC o približne 18,1-tisíc €/QALY.
- Zároveň dávame DR možnosť poskytnúť dáta z najnovšieho DCO v pripomienkach DR na hodnotenie NIHO, ktoré môže mať určitý vplyv na potenciálne zníženie neistoty aktuálne vyplývajúcej z absencie najdlhších možných KM dát OS.
- **Akceptujeme** údaje o účinnosti v základnom scenári DR v ukazovateli PFS (dáta z DCO 01/2021).
- **Neakceptujeme** percentuálne podiely AE podľa základného scenára DR, upravili sme ich podľa najnovších dostupných overiteľných zdrojov. Po porovnaní percentuálnych podielov AE vo FEM s AE z DCO 01/2021 uvedené v publikácii Tewari et al. (2022) [29] a z DCO 01/2022 poskytnutých neverejne DR [28] evidujeme diskrepanciu. DR bol v kontexte týchto nezrovnalostí oslovený prostredníctvom žiadosti o súčinnosť č.3 a požiadaný o vysvetlenie.
 - DR v odpovedi na žiadosť o súčinnosť č. 3 uviedol, že aktuálne nedisponuje zdrojom požadovaných údajov k proporciám nežiaducich udalostí uvedených v modeli. Zároveň dodatočne poskytol podiely AE z DCO 10/2023, ktoré po porovnaní stále nekorešpondovali s dátami uvedenými vo FEM.
 - Z dôvodu, že doplnenie akýchkoľvek údajov relevantných pre konanie je nutné jedine oficiálnou cestou cez portál kategorizácie a nie formou elektronickej komunikácie, sme k údajom AE z DCO 10/2023 neprihliadali. DR sme taktiež informovali, že doplnenie údajov o bezpečnosti z DCO 10/2023 nie je možné bez súčasného doplnenia aj údajov o účinnosti z 10/2023. DR do času publikácie hodnotenia žiadosť neaktualizoval.
 - Z dôvodu nedostatočného vysvetlenia zdroja údajov k AE použitých v základnom scenári DR sme vo FEM upravili dostupné percentuálne podiely AE podľa najnovších dostupných overiteľných dát, t.j. neverejných výsledkov štúdie EMPOWER CERVICAL-1 z DCO 01/2022 poskytnutých DR. Táto zmena viedla k navýšeniu ICUR voči TPC o približne 0,1-tisíc €/QALY.

Tabuľka 3: Súhrnná tabuľka s označením zdrojov KM dát OS v základnom scenári DR a NIHO nastavení

Scenáre	Označenie KM dát OS vo FEM	Posledná zaznamenaná udalosť v KM dátach OS v ramene CEM vo FEM	Posledná zaznamenaná udalosť v KM dátach OS v ramene CEM v publikácii / neverejných dátach DR	Označenie NIHO v hodnotení L83C
Základný scenár DR	„Extended data cut (2022)“	30. mesiac	30. mesiac (publikácia Tewari et al. (2022) [29] z DCO 01/2021)	„kratšie dáta“
NIHO zvolené nastavenie	„Original data cut“	36. mesiac	37. mesiac (neverejná dáta DR z DCO 01/2022)	„dlhšie dáta“

Zdroj: [NIHO]

5.2.4 Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

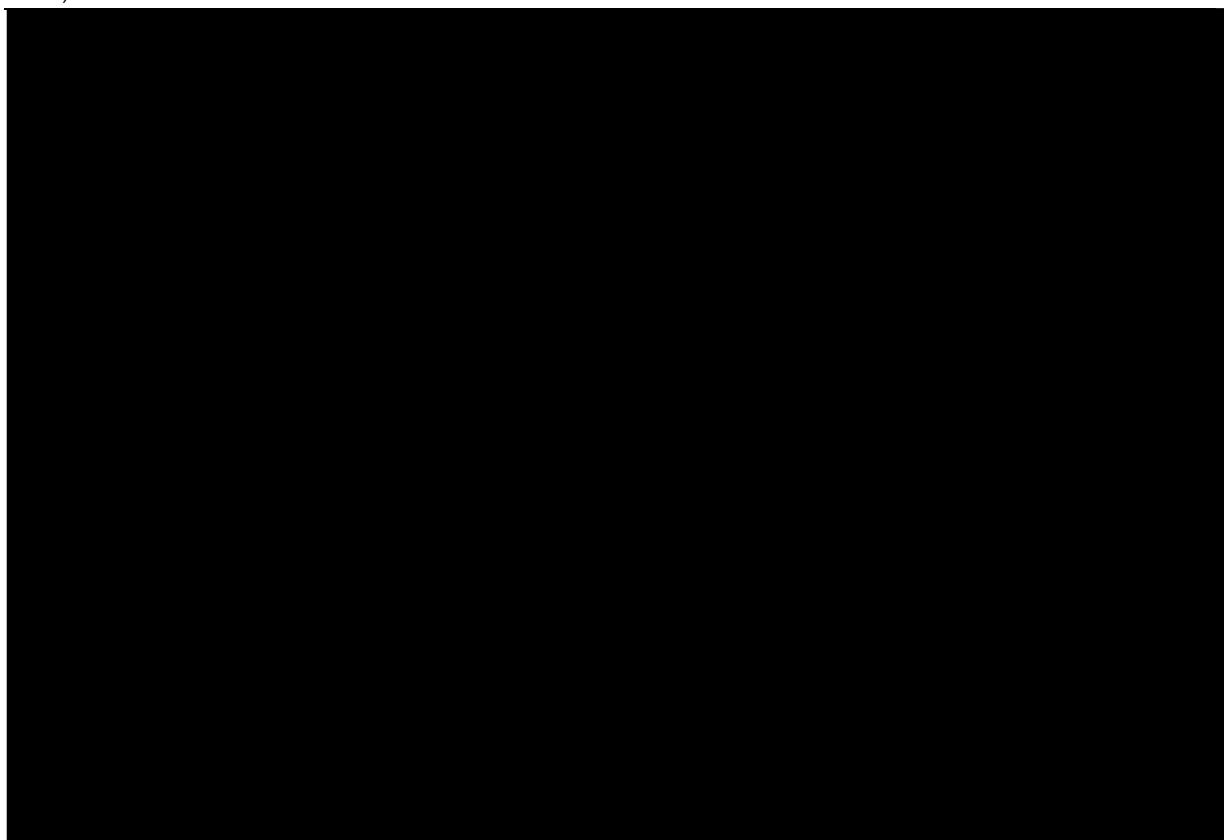
DR modeluje OS extrapoláciou KM dát zo štúdie EMPOWER CERVICAL-1 spôsobom one-piece (kedy je celá krivka modelovaná prostredníctvom extrapolácie na celom horizonte). Okrem one-piece umožňuje v modeli aj nastavenie modelovania OS spôsobom piecewise (na rozdiel od metódy one-piece, metóda piecewise kombinuje modelovanie

prežívania použitím KM dát od začiatku horizontu a od určitého bodu ich extrapoláciou až do konca horizontu). V prípade nastavenia piecewise nie je možné nastavenie časového bodu, do ktorého sú použité KM dáta a od ktorého je následne aplikovaná extrapolácia.

Pri OS DR v základnom scenári používa parametrizáciu v ramene CEM pomocou log-normálneho rozdelenia, z dôvodu najnižších hodnôt Akaikeho informačného kritéria (AIC) a Bayesianskeho informačného kritéria (BIC) a zároveň najvhodnejšieho vizuálneho fitu s KM dátami v štúdii EMPOWER CERVICAL-1. DR konštatuje, že voľbu log-normálnej funkcie uprednostnil aj z dôvodu očakávaní klinického experta (t.j. 0 - 10 % predpokladané prežívanie po 48 mesiacoch). V prípade ramena TPC zvolil DR parametrizáciu log-logistického rozdelenia, z dôvodu najnižších hodnôt AIC/BIC kritérií. Grafické znázornenie funkcií pri modelovaní OS v základnom scenári DR je uvedené na obrázkoch nižšie (Obrázok 9, Obrázok 10). AIC a BIC hodnoty pre ukazovateľ OS podľa základného scenára DR sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 4).

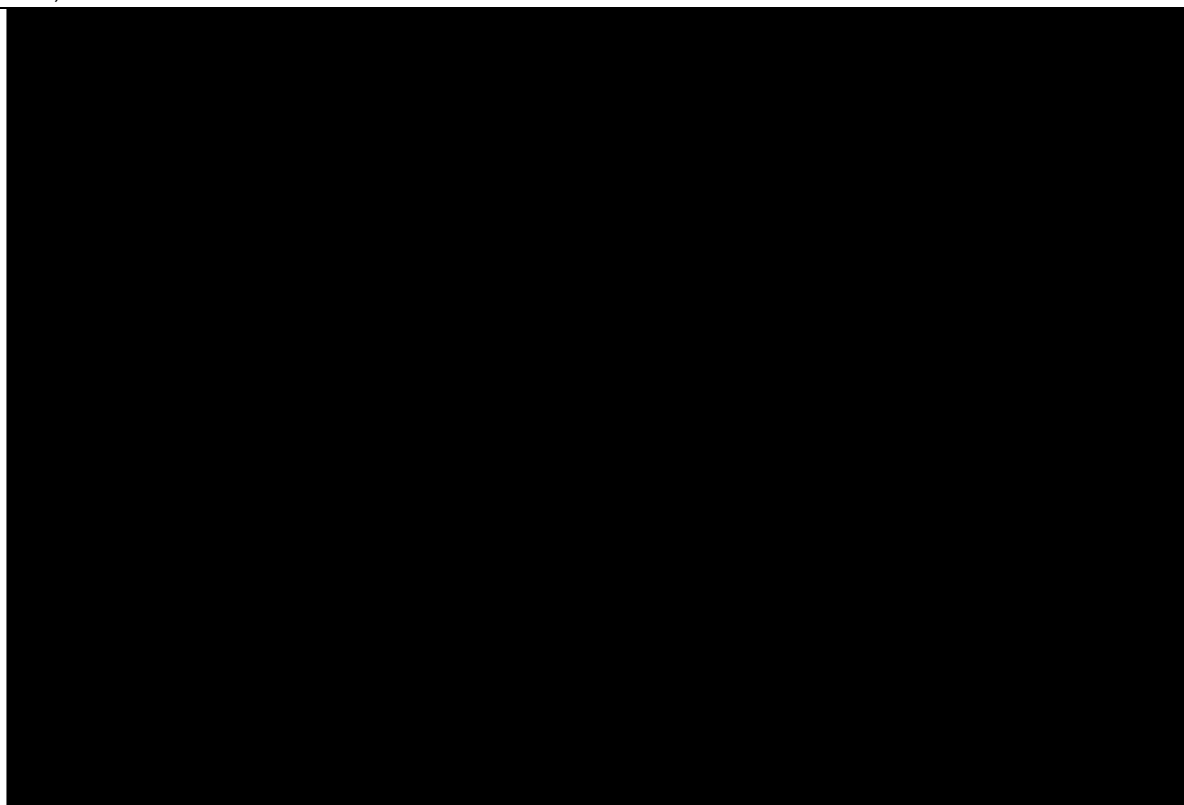
OS bolo upravené o všeobecnú mortalitu slovenskej populácie pomocou údajov za rok 2023 dostupných zo Štatistického úradu Slovenskej republiky [34].

Obrázok 9: Výber extrapolácie pri modelovaní OS v ramene CEM v základnom scenári DR (KM dáta z DCO 01/2021 – „kratšie dáta“)



Zdroj: [NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR]

Obrázok 10: Výber extrapolácie pri modelovaní OS v ramene TPC v základnom scenári DR (KM dáta z DCO 01/2021 - "kratšie dáta")



Zdroj: [NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR]

Tabuľka 4: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS spoločne pre obe ramená (KM dáta z DCO 01/2021 – „kratšie dáta“)

Parametrická funkcia	CEM		TPC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponenciálna				
Weibullova				
Log-normálna				
Log-logistická				
Gompertzova				
Generalizovaná gamma				

Tučným písmom zvýraznený výber rozdelenia v základnom scenári DR

Zdroj: [Odpoveď DR na žiadosť o súčinnosť č. 3]

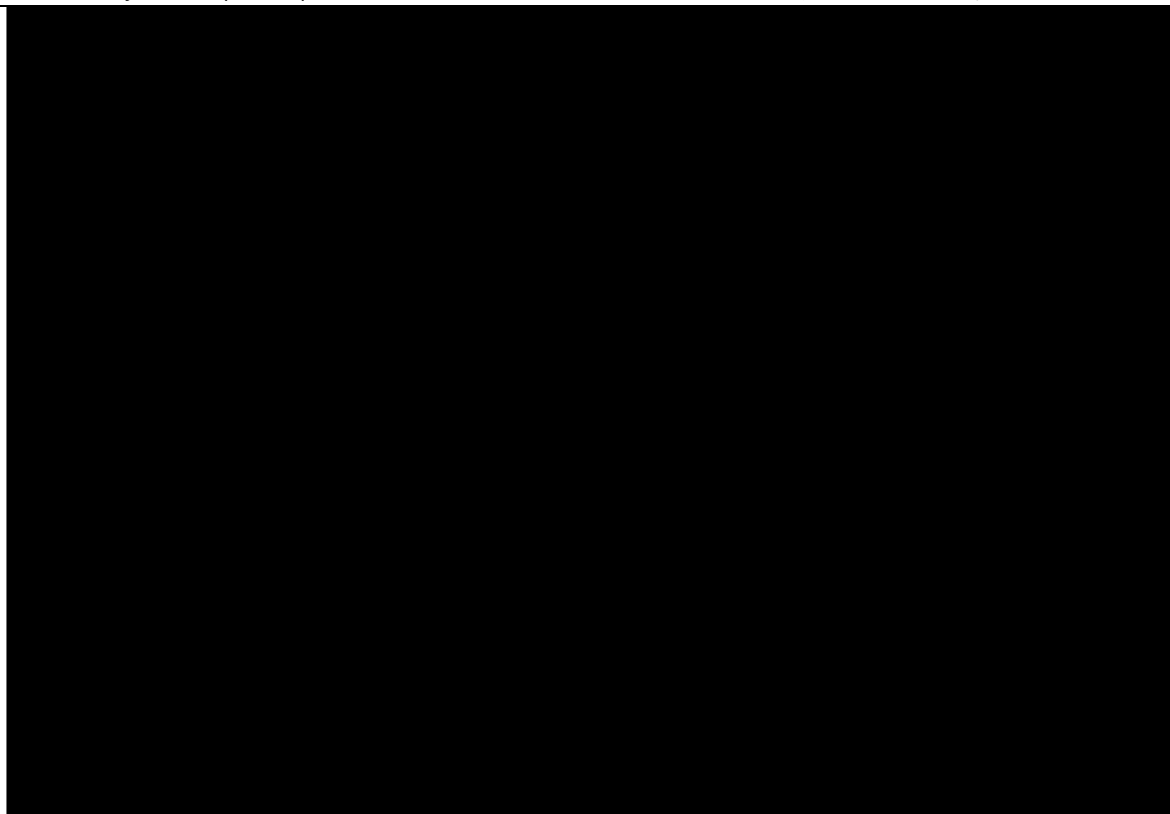
Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie DR **neakceptujeme**, model sme upravili. Diskusiu uvádzame nižšie:

- Z dôvodu, že **neakceptujeme** základný scenár DR v kontexte DCO (bližšie opísané vyššie v časti 5.2.3 - *Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia*), nižšie sú uvedené AIC/BIC dáta k zdroju OS preferovaného NIHO, označované ako „dlhšie dáta“ (Tabuľka 5).
- **Akceptujeme** limitáciu rizika úmrtia v OS rizikom všeobecnej mortality v súlade s Metodickou príručkou MZ SR [42].
- **Akceptujeme** výber log-normálnej extrapolácie v ramene CEM (Obrázok 11). DR však vo FER uvádza, že zdôvodnenie výberu danej extrapolácie na základe názoru odborníka poskytol ako „data on file“, avšak medzi dodanými zdrojmi ho neevidujeme.
- **Neakceptujeme** výber log-logistickej extrapolácie v ramene TPC. Napriek tomu, že má log-logistická aj log-normálna extrapolácia podobný vizuálny fit ku KM dátam, predpokladáme, že z dlhodobého hľadiska je log-logistická extrapolácia výraznejšie ovplyvnená poklesom na chvoste KM dát. Vzhľadom na nízky

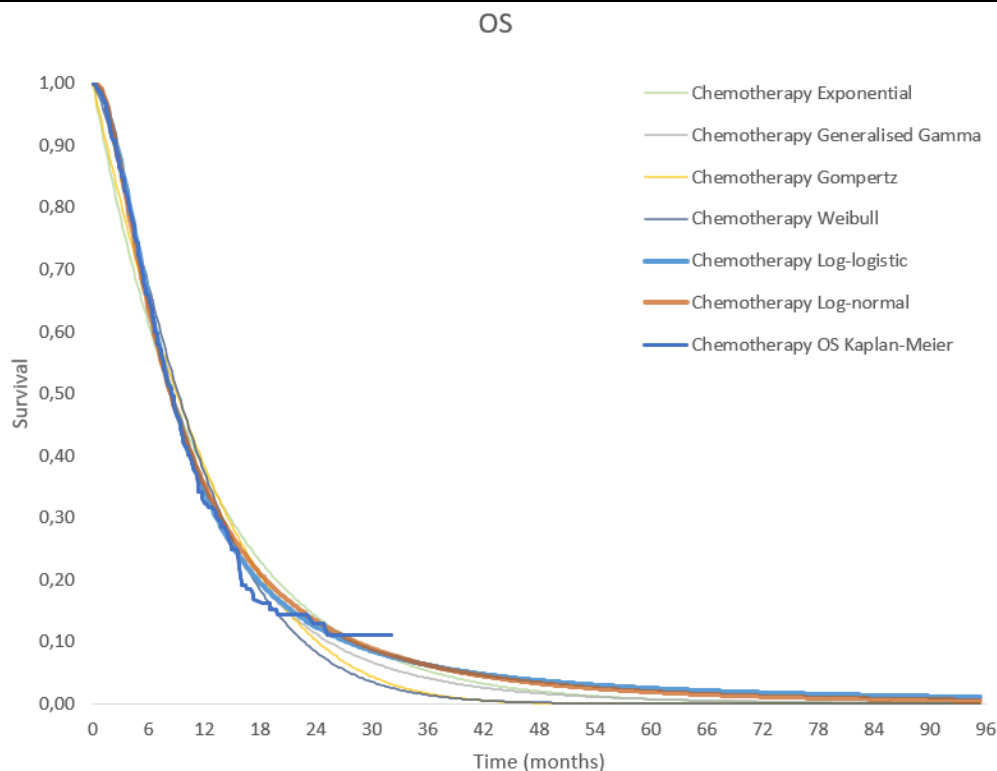
počet pacientov v riziku na chvoste KM dát považujeme výber danej extrapolácie za nepravdepodobne optimistický, čo môže podhodnocovať výsledný ICUR. Zároveň v súlade s dokumentom NICE DSU Technical Support Document 14 [35] preferujeme zvolenie rovnakých extrapolácií prežívania v oboch ramenách, pokiaľ nie je relevantný dôvod na výber rôznych extrapolácií. Z vyššie uvedených dôvodov preferujeme zvolenie log-normálnej extrapolácie (Obrázok 12). Táto zmena viedla k zníženiu ICUR voči TPC o približne 2,3-tisíc €/QALY.

Obrázok 11: Výber extrapolácie pri modelovaní OS v ramene CEM v NIHO nastavení (KM dáta z DCO 01/2022 - "dlhšie dáta")



Zdroj: [NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR]

Obrázok 12: Výber extrapolácie pri modelovaní OS v ramene TPC v NIHO nastavení (KM dáta z DCO 01/2022 - "dlhšie dáta")



Zdroj: [NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR]

Tabuľka 5: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli OS spoločne pre obe ramená (KM dáta z DCO 01/2022 - „dlhšie dáta“)

Extrapolácia	CEM		TPC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponenciálna				
Weibullova				
Log-normálna				
Log-logistická				
Gompertzova				
Generalizovaná gamma				

Tučným písmom zvýraznený výber rozdelenia v NIHO nastavení

Zdroj: [17]

Prežívanie bez progresie

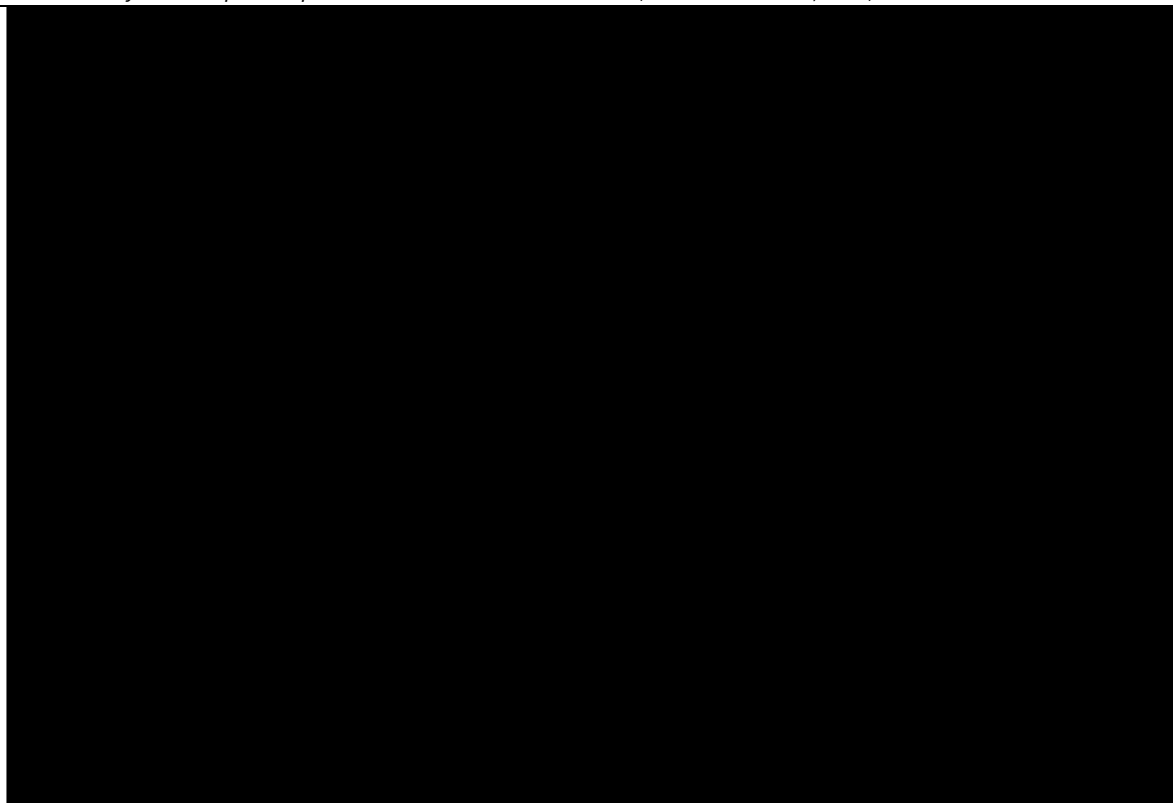
DR vo FEM zvolil spôsob modelovania PFS podobne ako pri OS, prostredníctvom modelovania spôsobom one-piece. V základnom scenári zvolil na extrapoláciu údajov PFS v oboch ramenách rozdelenie generalizovaná gamma z dôvodu vhodného štatistického fitu podľa AIC/BIC kritérií a tiež vizuálneho fitu s KM dátami (Tabuľka 6). PFS je v modeli modelované samostatne pre obe ramená a je limitované krivkou OS. Grafické znázornenie akceptovaných extrapolácií uvádzame na obrázkoch nižšie (Obrázok 13, Obrázok 14).

Tabuľka 6: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli PFS spoločne pre obe ramená

Extrapolácia	CEM		TPC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponenciálna				
Weibullova				
Log-normálna				
Log-logistická				
Gompertzova				
Generalizovaná gamma				

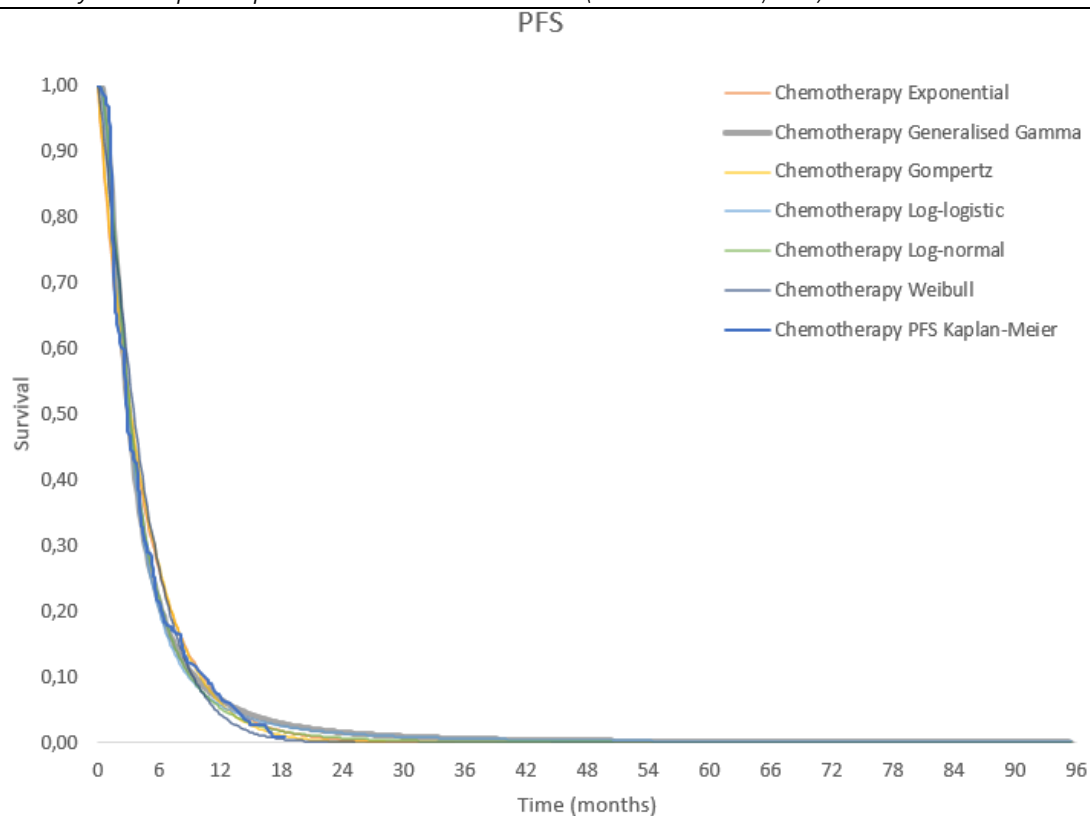
Zdroj: [17]

Obrázok 13: Výber extrapolácie pri modelovaní PFS v ramene CEM (KM dáta z DCO 01/2021)



Zdroj: [NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR]

Obrázok 14: Výber extrapolácie pri modelovaní PFS v ramene TPC (KM dáta z DCO 01/2021)



Zdroj: [NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Predložené nastavenie DR **akceptujeme**.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

DR v základnom scenári FEM predpokladá, že relatívny prínos CEM časom nevypchá.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:
Predložené nastavenie DR **akceptujeme**.

5.2.5 Údaje o kvalite života

DR používa údaje o kvalite života zo štúdie EMPOWER CERVICAL-1. Zdrojom hodnôt utilít bol podľa DR dotazník EQ-5D-3L. Utility v predloženej analýze sa priradujú na základe stavu pred progresiou alebo stavu po progresii (Tabuľka 7). Hodnoty a dĺžka trvania disutilít z dôvodu AE boli prebrané z externých publikácií, prípadne z NICE hodnotenia nivolumabu (TA581) [36]. Do modelu bola zapracovaná zhoršujúca sa kvalita života so zvyšujúcim sa vekom. Zohľadnenie vplyvu nárastu veku v utilitách bolo modelované podľa publikácie Ara, Brazier et al. (2010) [37].

Tabuľka 7: Prehľad kvality života podľa stavu v ekonomickom modeli

Zdravotný stav	Hodnota kvality života
Pred progresiou	0,6630
Po progresii	0,5940

Zdroj: [17]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie DR **neakceptujeme**, model sme upravili. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** DR predložené hodnoty kvality života v jednotlivých stavoch aj uvedené hodnoty disutilít.
- **Akceptujeme** zdroj údajov k znižovaniu kvality života podľa Ara, Brazier et al.
- **Neakceptujeme** spôsob zapracovania znižovania kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku, upravili sme ho podľa postupu používaného štandardne v hodnoteniach NIHO. Zmena zapracovania viedla k zvýšeniu ICUR voči TPC vo výške 2,2-tisíc €/QALY.

5.2.6 Náklady

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

K modelovaniu TOT boli použité dáta zo štúdie EMPOWER CERVICAL-1. Pacientky v oboch ramenách štúdie mohli kedykoľvek ukončiť liečbu z dôvodu AE, progresie ochorenia, nedodržania protokolu alebo z osobného rozhodnutia či rozhodnutia hodnotiteľa.

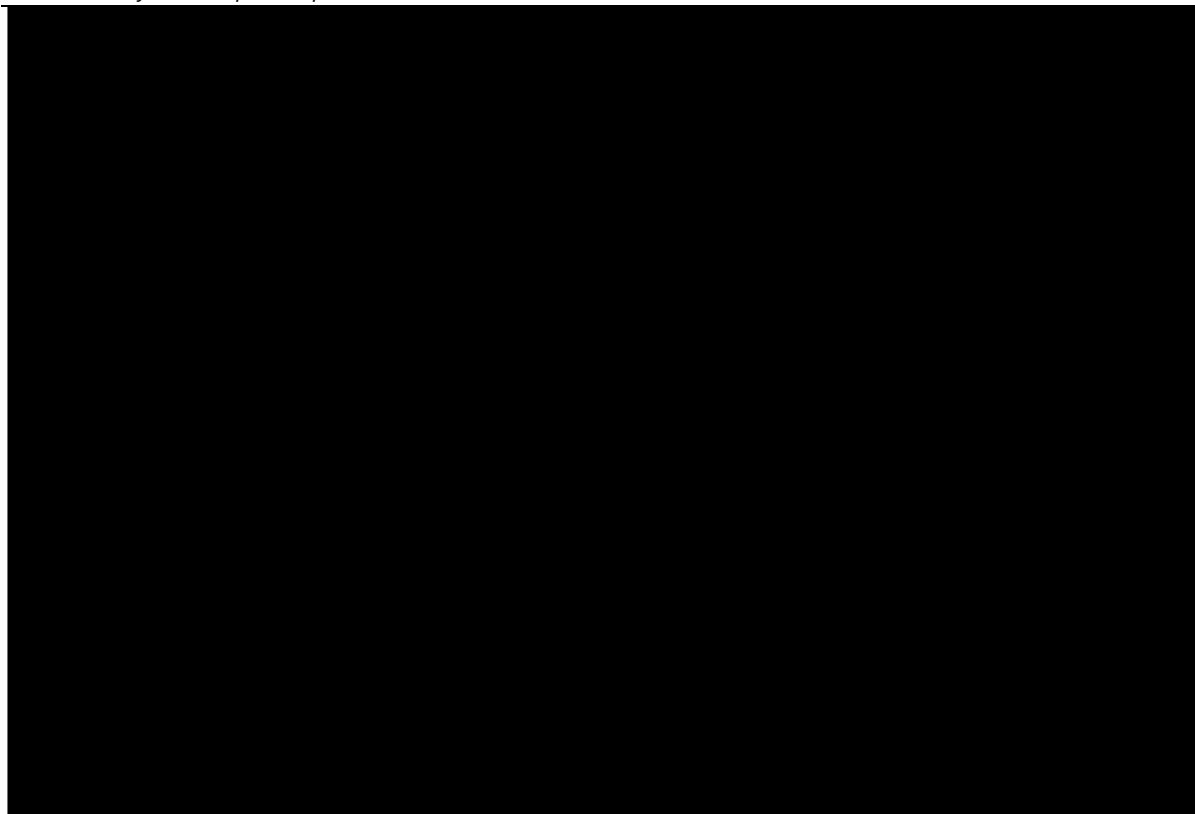
V základnom scenári bola k extrapolácii použitá v oboch ramenách log-normálna extrapolácia, z dôvodu najnižších hodnôt AIC/BIC a tiež dobrej vizuálnej zhody s KM dátami (Obrázok 15, Obrázok 16, Tabuľka 8).

Tabuľka 8: Prehľad AIC a BIC kritérií v ukazovateli TOT spoločne pre obe ramená

Extrapolácia	CEM		TPC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponenciálna				
Weibullova				
Log-normálna				
Log-logistická				
Gompertzova				
Generalizovaná gamma				

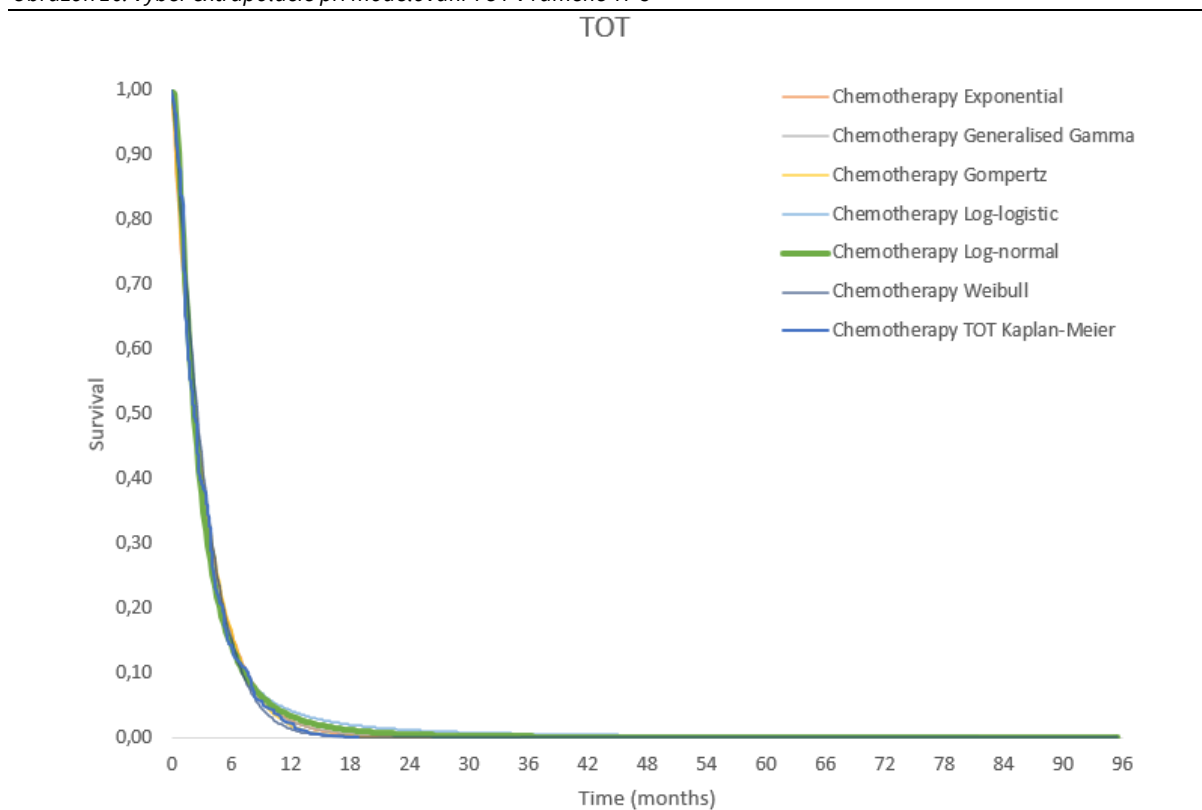
Zdroj: [17]

Obrázok 15: Výber extrapolácie pri modelovaní TOT v ramene CEM



Zdroj: [NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR]

Obrázok 16: Výber extrapolácie pri modelovaní TOT v ramene TPC



Zdroj: [NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie DR **akceptujeme**.

Náklady na lieky

DR použil náklady na balenia podľa ZKL platného v 06/2024 [38]. DR aplikuje v ramene komparátora terapeutický mix GEM a TOP s podielmi ■■■ % pre GEM a ■■■ % pre TOP. Hodnoty sú upravené váženým priemerom z dôvodu, že podľa prieskumu DR mali liečivá vinorelbín a irinotekán <■■■ % zastúpenie v klinickej praxi (viac v časti 3.9 - *Diskusia k výberu relevantných komparátorov*).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie DR **neakceptujeme**, model sme upravili. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** základný scenár DR. Jednotkové náklady za lieky sú v súlade so ZKL platným v 12/2024 [39].
- **Neakceptujeme** percentuálne podiely zloženia terapeutického mixu. V súlade s metodickou príručkou MZ SR [42] z dôvodu použitia terapeutického mixu aplikujeme v kontexte nákladov na celý mix jednotkové náklady najlacnejšieho liečiva z terapeutického mixu, t.j. GEM. Z toho dôvodu sme upravili podiel v terapeutickom mixe ramena komparátora v liečbe v predmetnej línii na 100 % GEM a 0 % TOP. Táto zmena viedla k zvýšeniu ICUR voči TPC o približne 1,8-tisíc €/QALY.
- Použitá frekvencia dávkovania TOP sa nezdá byť v súlade s SPC, avšak z dôvodu nastavenia 0 % podielu TOP v predmetnej línii považujeme túto diskrepanciu za nerelevantnú vzhľadom na ICUR (relevantné v následnej liečbe, diskutované nižšie).

Náklady na následnú liečbu

Náklady na následnú líniiu sú počítané ako vážený priemer nákladov jednotlivých liečob v tabuľke nižšie (Tabuľka 9). Zastúpenie následnej liečby u pacientok s CK bolo zisťované v rámci kvalitatívneho prieskumu na onkologických pracoviskách v SR [25]. Trvanie následnej liečby u pacientok v 3. línii CK bolo podľa DR prevzaté z Kantar CancerMPact. DR predpokladá, že následnú liečbu absolvuje 100 % pacientok. Percentuálne zastúpenie liečob v následnej línii je uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 9). Dávkovanie GEM a VIN aplikuje DR vo FEM podľa SPC. V prípade TOP aplikuje vo FEM dávkovanie 1,5 mg/m², 5 dní za sebou (opakovanie každých 21 dní). Každá pacientka, ktorá sa dostane do stavu progresie, sa náklady na následnú liečbu započítajú jednorazovo.

Tabuľka 9: Zastúpenie liečebných režimov v následnej línii v klinickej praxi v SR a trvanie liečby u pacientok s CK

Režim následnej línii	CEM	TPC	Trvanie liečby
Gemcitabín	■■■ %	■■■ %	4,8 mesiacov
Topotekán	■■■ %	■■■ %	5,6 mesiacov
Vinorelbín	■■■ %	■■■ %	5,1 mesiacov

Zdroj: [25]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie DR **neakceptujeme**, model sme upravili. Diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** podiely jednotlivých liečob v následnej liečbe podľa základného scenáru DR.
- **Neakceptujeme** dávkovanie TOP podľa základného scenára DR. Zároveň stále evidujeme prítomnú čiastočnú neistotu. Diskusiu uvádzame nižšie:
 - Evidujeme diskrepanciu medzi dávkovaním TOP podľa SPC (3 dávky s 0,75 mg/m² každých 21 dní) [40], dávkovaním v štúdiu EMPOWER-CERVICAL-1 (5 dávok s 1 mg/m² každých 21 dní, v prípade absencie AE dávka zvýšená na 1,25 mg/m²) [33] a dávkovaním v základnom scenári DR nastaveným vo FEM (5 dávok s 1,5 mg/m² každých 21 dní). Keďže DR pre toto nastavenie v jeho základnom scenári neuvádza zdroj, dávkovanie TOP sme upravili podľa štúdie EMPOWER CERVICAL-1 (t. j. 5 dávok s 1 mg/m² každých 21 dní), z dôvodu zosúladenia zdroja účinnosti a dávkovania liečby. Napriek tomu evidujeme stále prítomnú neistotu z dôvodu, že v štúdiu EMPOWER CERVICAL-1 bolo použité dávkovanie TOP v rozpore s SPC daného lieku. Táto zmena viedla k zníženiu ICUR voči TPC o približne 0,5-tisíc €/QALY.

- **Akceptujeme s neistotou** predpoklad DR, že následnú liečbu dostane 100 % pacientok, ktoré sprogredujú. Tento predpoklad považujeme za nepravdepodobný.
- **Akceptujeme** náklady za lieky v následnej liečbe podľa základného scenára DR. Náklady za lieky sú v súlade so ZKL platným v 12/2024 [39].

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli neaplikuje korekciu na polovicu cyklu pri nákladoch aj prínosoch.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie DR vzhľadom na dostatočne krátky cyklus **akceptujeme**.

Ostatné náklady

DR pre určenie nákladov na výkony použil neverejný prieskum spoločnosti Pharm-In s názvom „Manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelé pacientky s perzistentným, rekurentným alebo metastatickým cervikálnym karcinómom“ [25]. V metodike dokumentu je uvedené, že náklady na manažment pacienta vychádzajú z oficiálnej stránky Centra pre klasifikačný systém SR, a to konkrétne celoslovenská referenčná základná sadzba pre rok 2024 (3 047 €) - z aktualizovaného dokumentu s označením „Zakladne sadzby pre rok 2024“, a katalóg prípadových paušálov pre rok 2024 z aktualizovaného dokumentu s označením „KPP_2024_v1_2_zmeny“.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie DR **akceptujeme s neistotou**, evidujeme však neistotu z výrazného rozdielu v nákladoch na manažment pacienta po progresii medzi ramenami. Rozdiely v nákladoch medzi ramenami v niektorých aspektoch (napr. Klinická onkológia, RTG hrudníka, CT v oblasti hrudníka a MR v oblasti malej panvy) považujeme za neisté a predovšetkým neodôvodnené zo strany DR.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá, že nespotrebované zvyšky liekov sa vyhadzujú.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie DR **akceptujeme**.

5.2.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu

DR predložil FEM vo vyhovujúcej kvalite. Pri opakovaných zmenách prepočítanie trvalo 2 - 3 sekundy. Model obsahoval viacero hárkov, resp. informácií nerelevantných k žiadosti podanej v SR. Za mimoriadne neštandardné považujeme zamenené názvy nastavenia zdroja údajov o prežívaní („dlhšie dáta“ vs. „kratšie dáta“), bližšie opísané v časti 5.2.3 - *Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia*. Zároveň FER obsahoval údaje o modelovaní prežívania, ktoré neboli v modeli zvolené ako základný scenár DR. Z toho dôvodu sme oslovili DR so žiadosťou o vysvetlenie. V odpovedi DR uviedol, že používa novšie dáta, napriek tomu, že dodal grafické znázornenia odpovedajúce starším dátam. Overovanie takéhoto modelu je výrazne časovo náročnejšie a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom dosiahnuteľné objaviť.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Na základe odpovede DR na žiadosť o súčinnosť č. 3 považujeme za základný scenár DR model pri dátach s mediánom sledovania 18,2 mesiacov zo štúdie EMPOWER CERVICAL-1 z DCO 01/2021. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 10). CEM je v základnom scenári pri navrhovanej úhrade ■■■ €/balenie nákladovo-efektívny voči TPC s ICUR ■■■ €/QALY.

Tabuľka 10: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	CEM	TPC
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■
QALY		
pred progresiou (na liečbe)	■■■	■■■
pred progresiou (bez liečby)	■■■	■■■
po progresii	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
Náklady		
PFS lieky	■■■	■■■
PFS podanie liekov	■■■	■■■
Následná liečba	■■■	■■■
Manažment ochorenia	■■■	■■■
AE	■■■	■■■
Spolu	■■■	■■■
CEM vs.		TPC
Inkrementálne QALY		■■■
Inkrementálne náklady		■■■
ICUR		■■■
Prahová hodnota – násobok *		3
Prahová hodnota		60 622,43 €/QALY

* doplnené NIHO

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR]

5.3.2 Úpravy vykonané NIHO

Výsledok základného scenára DR ukazuje, že CEM nie je nákladovo-efektívny voči komparátoru TPC pri požadovanej úhrade.

Identifikovali sme viacero nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Upravili sme výber vstupných dát v ukazovateli OS na dáta s dlhším sledovaním ako v základnom scenári DR.
- Upravili sme extrapoláciu v ukazovateli OS v ramene komparátora z log-logistickej na log-normálnu.
- Upravili sme spôsob zapracovania znižovania kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku podľa Ara, Brazier et al. (2010) [37].
- Upravili sme podiel nákladov v terapeutickom mixe na 100 % pre GEM, keďže má v porovnaní s TOP nižšiu úhradu v ZKL.
- Upravili sme dávkovanie TOP v následnej liečbe podľa štúdie EMPOWER CERVICAL-1 [33].

5.3.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, CEM dosahuje ICUR voči TPC na úrovni **79 099 € / QALY**, a preto nie je nákladovo-efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s TPC je 60 622 € / QALY). Dosiahnutý klinický prínos CEM voči TPC je + **■** QALY.

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie Libtayo v indikácii pacientok s CK maximálne vo výške **■** €, čo znamená zľavu približne **■** % oproti navrhovanej úhrade DR vo výške **■** € a približne **■** % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 4 106,06 €.

Tabuľka 11: Výsledky základného scenára predloženého NIHO

Výsledky	CEM	TPC
Roky života (nediskontované)	■	■
QALY		
pred progresiou (na liečbe)	■	■
pred progresiou (bez liečby)	■	■
po progresii	■	■
Spolu	■	■
Náklady		
PFS lieky	■	■
PFS podanie liekov	■	■
Následná liečba	■	■
Manažment ochorenia	■	■
AE	■	■
Spolu	■	■
CEM vs.		TPC
Inkrementálne QALY		■
Inkrementálne náklady		■
ICUR		79 099,63 €
Prahová hodnota – násobok *		3
Prahová hodnota		60 622,43 €/QALY

* doplnené NIHO

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe FEM dodaného DR]

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30-tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 12: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizované neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Neistota vyplýva z diskrepancie v použitých KM dátach OS a ich označeniach vo FER a FEM. Viac v časti 5.2.3.
- Z dôvodu diskrepancie v dávkovaní TOP medzi štúdiou EMPOWER CERVICAL-1 a SPC liečiva topotekán evidujeme aj napriek úprave nastavenia v základnom scenári DR na dávkovanie podľa štúdie EMPOWER CERVICAL-1 neistotu.
- Neistotu evidujeme tiež z dôvodu predpokladu DR, že následnú liečbu absolvujú všetky pacientky po progresii ochorenia.
- Výraznú neistotu konštatujeme aj z dôvodu diskrepancie v nákladoch na manažment ochorenia po progresii medzi ramenami vo FEM.
- Neistota vyplýva aj z diskrepancie nastavenia opisovaných vo FER so zvolenými nastaveniami v základnom scenári DR vo FEM. Nekonzistentnosť v označovaní KM dát má za následok výrazne vyššiu časovú náročnosť v analyzovaní takéhoto typu FEM a vzniká dodatočná neistota, že model môže obsahovať aj nedostatky, ktoré nebolo kvôli zákonným termínom dosiahnuteľné objaviť.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Libtayo v tretí rok vo výške ■ mil. € a čistý dopad Libtayo vo výške ■ mil. €. Odhad je spojený s vysokou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade populácie vhodnej na liečbu liekom Libtayo.

Dopad na rozpočet môže byť výrazne nižší v prípade, že bude doplnené IO podľa požiadavky NIHO (liečba liekom Libtayo hrazená pre pacientky, ktorých predchádzajúca liečba nezahrňala liečbu inhibítormi PD-1/PD-L1) a súčasne by došlo ku kategorizácii lieku Keytruda v indikácii liečby pacientok s CK v 1. línii. Keďže predpokladáme, že na liečbu PD-1/PD-L1 v prvej línii je vhodný veľký podiel pacientok (cieľová penetrácia v 3. rok >90 %), IO lieku Libtayo by následne spĺňala už len relatívne malá skupina pacientok (bližšie diskutované v časti 4.6.4 a 6.3.1).

6.2. Základný scenár predložený DR

Za základný scenár DR považujeme aktualizovaný model dopadu na rozpočet (z angl. budget impact model, BIM) dodaný DR prostredníctvom elektronickej komunikácie.

- Dňa 8.11.2024 bol v kontexte konzultácie k výpočtu populácie vhodnej na liečbu liekom Libtayo v analýze dopadu na rozpočet (z angl. budget impact analysis, BIA) kontaktovaný dodávateľ výpočtu populácie v predmetnej indikácii podľa FER – spoločnosť Pharm-In (viac v časti 6.3.1 nižšie).
- Dňa 18.11.2024 spoločnosť Pharm-In aktualizovala výpočet populácie vhodnej na liečbu liekom Libtayo predmetnej indikácii.
- Dňa 6.12.2024 DR potvrdil, že aktualizovaný výpočet populácie akceptuje ako základný scenár DR a dodal aktualizovaný BIM.

6.2.1 Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

- DR predpokladal v modeli dopadu na rozpočet (z angl. budget impact model; BIM) rovnomerný postupný prírastok nových pacientok v jednotlivých rokoch, so začiatkom od 06/2025.
 - Z dôvodu zosúladenia nástupu na trh s NIHO nastavením (diskutované nižšie v časti 6.3.1) sme upravili aj základný scenár DR tak, aby zahŕňal nástup Libtayo na trh od 04/2025.
- DR používa prepočet na mesačné cykly.
- Do výpočtu vstupuje dávkovanie podľa SPC (v prípade TOP vyššie dávkovanie v súlade s FEM).
- Použité jednotkové náklady na lieky sú v súlade so ZKL z 12/2024 [39]. Náklady na CEM sú aplikované podľa navrhovanej verejnej úhrady DR vo výške ■ € za balenie.
- Podiel percentuálneho zastúpenia liečob v ramene komparátora je identický ako v základnom scenári FEM, t.j. ■ % GEM a ■ % v ramene TOP.
- DR v základnom scenári BIM aplikuje dávkovanie GEM podľa SPC a v prípade TOP aplikuje zvýšené dávkovanie oproti SPC, podobne ako v základnom scenári FEM.
- DR aplikuje zotrvanie na liečbe podľa TOT v súlade s FEM.

Výpočet populácie pacientok vhodnej pre liek Libtayo v predmetnej indikácii:

- Podrobný výpočet DR populácie pacientok je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 13).
- DR predpokladal celkovú penetráciu u prevalentných pacientok vo výške ■ % v 3. roku od kategorizácie a u novodiagnostikovaných pacientok vo výške ■ % v 4. roku (Tabuľka 15).

Tabuľka 13: Výpočet PSVL pre liek Libtayo v indikácii CK podľa základného scenára DR

Bod	Parameter	Výpočet	%	Počet pacientok
Výpočet PSVL				
1	Počet všetkých prevalentných pacientok so ZN krčka maternice v r. 2024	■	■	■
2	Podiel adenokarcinómu, adenoskvamózneho alebo skvamocelulárneho karcinómu	■	■	■
3	Pacientky v I. KŠ	■	■	■
4	Z toho pacientky s rekurentným nádorom	■	■	■
5	Pacientky v II.-III. KŠ	■	■	■
6	Z toho pacientky s rekurentným nádorom	■	■	■
7	Medzisúčet = Pacientky s rekurentným nádorom z I.-III. KŠ	■	■	■
8	Podiel pacientok aktuálne vhodných na 2L liečby	■	■	■
9	Podiel pacientok, ktoré reálne dostanú 2L liečbu	■	■	■
10	Pacientky v IV. KŠ	■	■	■
11	Z toho pacientky aktuálne vhodné na 2L liečby	■	■	■
12	Podiel pacientok, ktoré reálne dostanú 2L liečbu	■	■	■
13	Počet pacientok v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL)	■	■	■

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe aktualizovaného výpočtu populácie podľa DR]

Tabuľka 14: Výpočet PBVL pre liek Libtayo v indikácii CK podľa základného scenára DR

Bod	Parameter	Výpočet	%	Počet pacientok
14	Rekurentné z I.-III. KŠ prevalence, ktoré neboli vhodné na 2L liečbu (resp. ju nestihli) v predošlom roku	■	■	■
15	Z toho ročná miera progresíí do IV. KŠ	■	■	■
16	Počet všetkých novodiagnostikovaných pacientok so ZN krčka maternice v r. 2025	■	■	■
17	Podiel adenokarcinómu, adenoskvamózneho alebo skvamocelulárneho karcinómu	■	■	■
18	Pacientky v II.-III. KŠ	■	■	■
19	Z toho pacientky s rekurentným nádorom	■	■	■
20	Podiel pacientok, ktorí reálne dostanú 2L liečbu	■	■	■
21	Pacientky v IV. KŠ	■	■	■
22	Z toho podiel pacientok po 1L liečby ochorenia	■	■	■
23	Podiel pacientok, ktorí reálne dostanú 2L liečbu	■	■	■
24	Medzisúčet = Pacientky s rekurentným nádorom, ktoré reálne dostanú 2L liečbu	■	■	■
25	Počet pacientov v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL) v roku 1	■	■	■

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe aktualizovaného výpočtu populácie podľa DR]

Tabuľka 15: Sumárna tabuľka s cieľovou populáciou pacientok vhodných pre liek Libtayo v základnom scenári DR

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Cieľová populácia z prevalentného ramena	■				
Penetrácia prevalentných	■	■	■		
Počet pacientok začínajúcich liečbu z prevalentného ramena	■	■	■		
Cieľová populácia z ramena novodiagnostikovaných	■	■	■	■	■
Penetrácia novodiagnostikovaných	■	■	■	■	■
Počet pacientok začínajúcich liečbu z ramena novodiagnostikovaných	■	■	■	■	■
Počet pacientok po penetrácii ročne	■	■	■	■	■
Po zohľadnení penetrácie pacienti mesačne	■	■	■	■	■

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe BIM dodaného DR]

6.2.2 Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR sú odvodené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 16, Tabuľka 17).

Tabuľka 16: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2025*	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientok	■	■	■	■	■
Počet pacientok z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Náklady na CEM pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (TPC)	■	■	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■

*so začiatkom v 04/2025

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe BIM dodaného DR]

Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov	13 – 24 mesiacov	25 – 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientok	■	■	■
Počet pacientok z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Náklady na CEM pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu (TPC)	■	■	■
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ €)	■	■	■

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe BIM dodaného DR]

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

- **Neakceptujeme** predpokladaný čas uvedenia lieku Libtayo na trh od 06/2025. Za najskorší možný termín zaradenia do ZKL vzhľadom na zákonné lehoty považujeme už 04/2025. Z toho dôvodu sme upravili ako základný scenár DR, tak aj BIM v NIHO nastavení.
- **Akceptujeme** prepočet DR na mesačné cykly a tiež jednotkové náklady na lieky podľa DR.
- **Neakceptujeme** vyššie dávkovanie TOP v základnom scenári DR. Nastavenie dávkovania TOP v BIM sme upravili podľa NIHO nastavenia vo FEM (1 mg/m² x 5 dní za sebou – každých 21 dní).
- V NIHO nastavení BIM používame nákladovo efektívnu úhradu za liek Libtayo vo výške ■■■ €/balenie.
- **Akceptujeme** zotrvanie na liečbe podľa TOT v súlade s FEM a základným scenárom DR.

Neakceptujeme výpočet populácie pacientok vhodnej pre liek Libtayo v predmetnej indikácii. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Z dôvodu upresnenia viacerých aspektov vo výpočte populácie vhodnej pre liek Libtayo v predmetnej indikácii bola prostredníctvom elektronickej komunikácie oslovená spoločnosť Pharm-In, ktorá je autorom dokumentu *Epidemiologické ukazovatele rekurentného alebo metastatického zhubného nádoru krčka maternice na Slovensku a analýza veľkosti cieľovej populácie pacientok vhodných na liečbu cemiplimabom* [41], z ktorého vychádzal DR pri tvorbe analýzy dopadu na rozpočet (z angl. budget impact analysis; BIA).
 - Spoločnosť Pharm-In v odpovedi na komunikáciu dodala aktualizovaný výpočet populácie vhodnej pre liek Libtayo, upravený v zmysle formátu vyžadovaného v Metodickej príručke MZ SR [42]. Pacientska populácia je na základe Metodickej príručky MZ SR rozdelená nasledovne:
 - Pacienti v súčasnosti vhodní na liečbu (PSVL), teda pacienti spĺňajúce indikačné obmedzenie už v čase zaradenia intervencie do ZKL.
 - Pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu (PBVL), teda pacienti, ktorí v čase zaradenia lieku do ZKL nespĺňali indikačné obmedzenie (nemali ešte ochorenie alebo ochorenie mali a nespĺňali niektoré z kritérií IO), ale v priebehu daného obdobia začnú spĺňať indikačné obmedzenie (budú napríklad medziasom novodiagnostikovaní v predmetnom štádiu, sprogredujú do tohto štádia, zlyhá im predošlá liečba a pod.).
 - NIHO kontaktovalo DR v kontexte akceptovania aktualizovaného výpočtu populácie vhodnej na liečbu liekom Libtayo v predmetnej indikácii. DR označil aktualizovaný výpočet populácie za jeho základný scenár.
- **Akceptujeme** spôsob výpočtu PSVL pre lieku Libtayo podľa aktualizovaného základného scenára DR (Tabuľka 13).
- **Neakceptujeme** spôsob výpočtu PBVL pre liek Libtayo podľa aktualizovaného základného scenára DR (Tabuľka 14). Viaceré aspekty výpočtu považujeme za nepravdepodobné. Upravený výpočet uvádzame v diskusii a v tabuľke nižšie (Tabuľka 18).
 - **PBVL – v súčasnosti prevalentné pacientky, ktoré v budúcnosti sprogredujú do IV. klinického štádia (KŠ).** Pri výpočte počtu pacientok progredujúcich do IV. KŠ preferujeme vychádzať z bázy predstavujúcej všetky pacientky v I.-III. KŠ, t.j. ■■■ pacientok (Tabuľka 18, bod 14) a nie len pacientky v I.-III. KŠ s rekurentným CK, t.j. ■■■ pacientok (Tabuľka 14, bod 14). Rekurenciu nepovažujeme za podmienku toho, aby pacientky mohli sprogredovať do metastatického (IV.) KŠ. Z navrhovaného IO vyplýva, že Libtayo je vhodné pre pacientky s rekurentným alebo metastatickým CK. Z dôvodu konzistentnosti s výpočtom PSVL (Tabuľka 13) sme pri výpočte dodatočne zapracovali aj percentuálne podiely pacientok vhodných na 2L liečby (■■■ %) a tých, ktoré reálne dostanú 2L liečby (■■■ %) (Tabuľka 18, bod NIHO01 a NIHO02).
 - **PBVL – v súčasnosti prevalentné pacientky, ktoré budú rekurentné v ďalšom roku.** Keďže vo výpočte PBVL absentoval predpoklad budúcej rekurencie u pacientok v súčasnosti prevalentných nerekurentných, tento predpoklad sme zapracovali (Tabuľka 18, bod NIHO3 až NIHO13). Z dôvodu konzistentnosti s výpočtom PSVL sme pri výpočte zapracovali aj percentuálne podiely pacientok vhodných na 2L liečby (■■■ %) a tých, ktoré reálne dostanú 2L liečby (■■■ %).
 - **PBVL – v budúcnosti novodiagnostikované pacientky, ktoré budú rekurentné už v prvom roku.** V prípade výpočtu novodiagnostikovaných pacientok, ktoré sa stanú rekurentnými v prvom roku, v báze v predloženom výpočte chýbali pacientky s CK v I. KŠ (Tabuľka 14, bod 18). Tento predpoklad sme preto zapracovali podľa údajov z dokumentu Pharm-In [41] (Tabuľka 18,

bod NIHO14 až NIHO15). Percentuálny podiel pacientok z I. KŠ, ktoré sa stanú pacientkami s rekurentným CK, sme získali podielom rekurencie novodiagnostikovaných pacientok z II.–III. KŠ a prevalentných pacientok z II.–III. KŠ a následným prenasobením s podielom rekurencie prevalentných pacientok z I. KŠ, t.j. $(\text{■} \%) * \text{■} \% = \text{■} \%$ (bod NIHO15). Zároveň sme dodatočne zapracovali aj percentuálny podiel pacientok vhodných na 2L liečby ($\text{■} \%$) v súlade s údajom, ktoré Pharm-In použil pre **PBVL – v budúcnosti novodiagnostikované pacientky v IV. KŠ** (Tabuľka 14, bod 23).

- **Neakceptujeme** rozdelenie PBVL na 1. a nasledujúce roky v zmysle výpočtu populácie dodaného prostredníctvom elektronickej komunikácie. Súčasťou aktualizovaného výpočtu populácie vhodnej pre liek Libtayo bol rôzny výpočet PBVL pre 1. rok a pre 2. rok (ktorý sa následne aplikuje aj pre ďalšie roky). nasledujúce roky.
- **Neakceptujeme** spôsob odhadovania miery penetrácie. Napriek tomu, že akceptujeme najvyššiu mieru penetrácie navrhované DR, v súlade s Metodickou príručkou MZ SR predpokladáme dosiahnutie najvyššej miery penetrácie najneskôr v druhý rok od kategorizácie pre PSVL a najneskôr tretí rok od kategorizácie pre PBVL. Výsledný počet liečených pacientok v preferovanom nastavení NIHO je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 19).

V prípade kategorizácie lieku Keytruda v indikácii liečby pacientok s CK v 1. línii považujeme dopad na rozpočet v NIHO nastavení za výrazne nadhodnotený.

- NIHO publikovalo hodnotenie lieku Keytruda v indikácii liečby pacientok s CK v 1. línii prostredníctvom NIHO hodnotenia č. 64 [43] dňa 1.7.2024. V čase vypracovania hodnotenia lieku Libtayo ešte MZ SR nevydalo rozhodnutie o kategorizácii tohto lieku.
- NIHO požaduje doplnenie IO lieku Libtayo v predmetnej indikácii tak, aby liečba liekom Libtayo bola hrazená pre pacientky, ktorých predchádzajúca liečba nezahŕňala liečbu inhibítormi PD-1/PD-L1 (z dôvodu nezahrnutia pacientok s predchádzajúcou liečbou inhibítormi PD-1/PDL1 v štúdiu EMPOWER CERVICAL-1, bližšie diskutované v časti 4.6.4).
- Z dôvodu predpokladu vysokej penetrácie lieku Keytruda v 1. línii CK (cieľová penetrácia v 3. rok >90 %), predpokladáme v prípade kategorizácie lieku Keytruda výrazne nižšiu úroveň penetrácie lieku Libtayo, ako je uvedené v základnom scenári DR a v NIHO nastavení.

Tabuľka 18: Výpočet PBVL pre liek Libtayo v indikácii CK podľa NIHO nastavenia

Bod	Parameter	Výpočet*	%	Počet pacientok
Výpočet PBVL - v súčasnosti prevalentné pacientky, ktoré nespĺňajú IO, ale v budúcnosti ho budú spĺňať				
z toho pacientky, ktoré sprogredujú do IV. KŠ				
14	Pacientky v súčasnosti prevalentné I.-III. KŠ			
15	Z toho ročná miera progresií do IV. KŠ			
NIHO1	Podiel pacientok vhodných na 2L liečby			
NIHO2	Podiel pacientok, ktoré reálne dostanú 2L liečbu			
z toho pacientky, ktoré budú rekurentné v ďalšom roku				
NIHO3	Pacientky v I. KŠ			
NIHO4	Z toho pacientky s rekurentným nádorom			
NIHO5	Pacientky v I. KŠ, ktoré nie sú rekurentné			
NIHO6	Z nich pacientky, ktoré budú rekurentné v ďalšom roku			
NIHO7	Pacientky v II.-III. KŠ			
NIHO8	Z toho pacientky s rekurentným nádorom			
NIHO9	Pacientky v II. - III. KŠ, ktoré nie sú rekurentné			
NIHO 10	Z nich pacientky, ktoré budú rekurentné v ďalšom roku			
NIHO 11	Pacientky v I.-III. KŠ, ktoré budú rekurentné v ďalšom roku			
NIHO 12	Podiel pacientok vhodných na 2L liečby			
NIHO 13	Podiel pacientok, ktoré reálne dostanú 2L liečbu			
Výpočet PBVL - v budúcnosti novodiagnostikované pacientky				
z toho pacientky, ktoré budú rekurentné už v prvom roku				
16	Počet všetkých novodiagnostikovaných pacientok so ZN krčka maternice v r. 2025			
17	Podiel adenokarcinómu, adenoskvamózneho alebo skvamocelulárneho karcinómu			
NIHO 14	Pacientky v I. KŠ			
NIHO 15	Z toho pacientky s rekurentným nádorom			
18	Pacientky v II.-III. KŠ			
19	Z toho pacientky s rekurentným nádorom			
NIHO 16	Z toho podiel pacientok po 1L liečby ochorenia			
20	Podiel rekurentných pacientok v I. - III. KŠ, ktoré reálne dostanú 2L liečbu			
z toho pacientky, ktoré budú novodiagnostikované v IV. KŠ				
21	Pacientky v IV. KŠ			
22	Z toho podiel pacientok po 1L liečby ochorenia			
23	Podiel metastatických pacientok, ktorí reálne dostanú 2L liečbu			
24	Počet pacientok v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL)			

*Body 1 – 13 sa nachádzajú v Tabuľke č. 13 vyššie

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe aktualizovaného výpočtu populácie podľa DR]

Tabuľka 19: Výpočet populácie vhodnej pre liek Libtayo v indikácii CK podľa NIHO nastavenia

Výpočet počtu pacientok	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Počet pacientok PSVL					
Penetrácia pre rameno PSVL					
Počet pacientok začínajúcich liečbu intervenciou z ramena PSVL					
Počet pacientok PBVL					
Penetrácia pre rameno PBVL					
Počet pacientok začínajúcich liečbu intervenciou z ramena PBVL					
Pacientky, u ktorých sa predpokladá liečba liekom Libtayo					
Po zohľadnení penetrácie pacienti mesačne					

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe BIM dodaného DR]

6.3.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Z dôvodu požadovania zúženia IO lieku Libtayo v predmetnej indikácii o pacientky bez predchádzajúcej liečby inhibítormi PD-1/PD-L1 (bližšie diskutované v časti 4.6.4) považujeme nižšie uvedenú analýzu dopadu na rozpočet podľa NIHO za platnú iba za predpokladu, že v SR nie je kategorizovaný liek Keytruda v indikácii liečby pacientok s CK v 1. línii (Tabuľka 20, Tabuľka 21).

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., odhadujeme sumárnu úhradu VZP za Libtayo v tretí rok vo výške ■ mil. € a čistý dopad Libtayo vo výške ■ mil. €. Odhad je spojený s vysokou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade populácie vhodnej na liečbu liekom Libtayo. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie.

V prípade kategorizácie lieku Keytruda v indikácii liečby pacientok s CK v 1. línii považujeme BIA v NIHO nastavení uvádzaný nižšie za výrazne nadhodnotený (bližšie diskutované v časti 6.3.1 - *Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR*).

Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2025*	2026	2027	2028	2029
Počet začínajúcich pacientok					
Počet pacientok z predchádzajúceho obdobia					
Náklady na CEM pri požadovanej úhrade (■ €)					
Náklady na CEM pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)					
Náklady na nahrádzanú liečbu (TPC)					
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ €)					
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)					

*so začiatkom v 04/2025

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe BIM dodaného DR]

Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	0-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientok			
Počet pacientok z predchádzajúceho obdobia			
Náklady na CEM pri požadovanej úhrade (■ €)			
Náklady na CEM pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)			
Náklady na nahrádzanú liečbu (TPC)			
Spolu čistý dopad pri požadovanej úhrade (■ €)			
Spolu čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)			

Zdroj: [NIHO spracovanie na základe BIM dodaného DR]

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

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a 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

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

Klinické dáta zo štúdie EMPOWER CERVICAL-1 preukazujú prínos CEM oproti komparátoru TPC, čo môže mať pozitívny vplyv na zdravie pacientok. Do štúdie však z dôvodu inklúzných kritérií neboli zaradené pacientky s predchádzajúcou liečbou PD-1/PD-L1 inhibítormi a výkonnostným skóre ECOG ≥ 1 . V ukazovateli kvality života bol v niektorých doménach zaznamenaný klinicky významný prínos v ramene CEM, na rozdiel od ramena TPC, kde bolo zaznamenané skôr zhoršenie kvality života oproti základnej hodnote na začiatku štúdie. Vzhľadom na nezaslepený dizajn štúdie je však prínos v kvalite života odvodený z patientskych dotazníkov ťažko hodnotiteľný. Neboli identifikované výrazné potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie CEM. Bezpečnostný profil bol celkovo priaznivý, bez výrazného rozdielu medzi ramenami.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve úhrady CEM na profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti alebo zdravotníckych pracovníkov. Napriek tomu, že liečivo CEM má v predmetnej línii liečby danej indikácie v slovenskej klinickej praxi alternatívy, podľa odborníčky A sú s limitovanou účinnosťou a výraznými vedľajšími účinkami, zaradenie CEM do ZKL by bolo podľa nej prínosom.

7.1.3 Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie CEM ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Neidentifikovali sme iný zásah do rovnosti súvisiaci so zaradením lieku do ZKL. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

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

CEM je podávaný v i.v. forme a môže spôsobiť závažné alebo život ohrozujúce reakcie súvisiace s infúziou. Pacientky je potrebné sledovať z hľadiska prejavov a príznakov reakcií súvisiacich s infúziou a liečiť upravením liečby CEM a kortikosteroidmi. Pri miernych alebo stredne závažných reakciách súvisiacich s infúziou sa má podávanie CEM prerušiť alebo znížiť rýchlosť podávania infúzie, pri závažných (3. stupeň) alebo život ohrozujúcich (4. stupeň) reakciách súvisiacich s infúziou sa má zastaviť podávanie infúzie a liečba CEM natrvalo ukončiť [22].

Podľa odborníčky A administruje hodnotené liečivo klinický onkológ.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu IO môže CEM predpisovať iba špecialista (t.j. GYN, ONK).

Odborníčka A potvrdila, že by liečivo mal predpisovať klinický onkológ.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Neobdržali sme vstup od patientskej organizácie, ktorý by sa venoval danému liečivu.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Podľa odborníčky A v súčasnosti neexistujú skupiny pacientok, ktorí v hodnotenej indikácii nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám. Keďže by CEM mal byť podávaný v 2. línii liečby, existuje skupina pacientok, pre ktoré by na základe IO nebol dostupný, menovite pacientky s ECOG ≥ 2 a pacientky, u ktorých bol v 1. línii použitý PEMBRO.

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

V prípade podávania liečby CEM by pacientky museli stráviť určitý čas na mieste podania CEM, čo by tiež mohlo mať negatívny vplyv na potenciálnu starostlivosť o deti.

Odborníčka A uviedla, že ochorenie má významný symptomatický priebeh. Organizácia Jo's Cervical Cancer Trust (JCCT) z hodnotenia liečiva PEMBRO v predmetnej indikácii pre agentúru NICE uvádza, že aj liečba CK je spojená s život meniacimi následkami: poškodenie čriev/močového mechúra, vplyv na duševné zdravie, neplodnosť

a lymfedém [44]. Podľa odborníčky A majú súčasné alternatívy liečby v predmetnej línii viac negatívnych účinkov ako liečba CEM, jeho kategorizácia by mala priniesť potenciálne zlepšenie kvality života, čo by sa malo odzrkadliť na kvalite každodenného života pacientok. Výsledky štúdie EMPOWER CERVICAL-1, bližšie opísanej v časti 4, však nepreukazujú výrazný rozdiel vo výskyte AE medzi ramenami.

7.3.4 Komunikácia doktor- pacient (H0203)

V priebehu hodnotenia sme neidentifikovali špecifické informácie týkajúce sa komunikácie medzi doktorom a pacientom. Predpokladáme však, že na tejto úrovni bude prebiehať štandardné vysvetlenie prínosov a rizík liečiva zo strany doktora, rovnako aj potenciálnej dĺžky, míľnikov a cieľov liečby.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Liečba CEM je indikovaná dospelým pacientkam. U pacientok liečených CEM sa môžu vyskytnúť imunitne podmienené nežiaduce reakcie postihujúce viac ako jeden orgánový systém súčasne, ako napr. myozitída, myokarditída, myasténia gravis, nefritída, diabetes mellitus 1. typu, poruchy štítnej žľazy, hepatitída, hnačka alebo pneumonitída. Z toho dôvodu je potrebné sledovať prejavy a príznaky imunitne podmienených nežiaducich reakcií. Nie je známe, či sa CEM vylučuje do ľudského mlieka. Je známe, že protilátky (vrátane IgG4) sa do materského mlieka vylučujú, a preto nie je možné vylúčiť riziko pre dojčeného novorodenca/dieťa. Ak sa dojčiaca žena rozhodne liečiť CEM, má byť poučená, aby počas liečby CEM a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke nedojčila. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o možných účinkoch CEM na fertilitu [22].

Autori

Mgr. Viktor Varga, PhD.

Ing. Milan Piroš, PhD.

Mgr. Filip Tomek

Lucia Grajcarová, M.Sc.

Rola autorov: VV je prvým autorom hodnotenia; MP je druhým autorom hodnotenia; FT supervízoval medicínske aspekty hodnotenia (najmä časti 3, 4 a 7); LG supervízovala ekonomické aspekty hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinická odborníčka: MUDr. Marcela Tkáčová, PhD.

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

Varga V, Piroš M, Grajcarová L, Tomek F: Liečivo cemiplimab (Libtayo) na liečbu dospelých pacientok s rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice v 2. a vyššej línii. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L83C; 2024. Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

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

8. Zdroje

- [1] Tomáš Büchler, et al. Speciální onkologie, druhé aktualizované a doplněné vydání. *Maxdorf jessenius*, **2020**, ISBN 978-80-7345-651-1, s. 290.
- [2] Redecha, Ma., Korbel, M., Redecha, Mi. Karcinóm krčka maternice a HPV infekcia. In *Ambulantná terapia*, 2007, 5(3-4):176-180.
- [3] WHO; Cervical cancer. Dostupné online dňa 7.8.2024 na odkaze: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
- [4] Pimple, S., Mishra, G. Cancer cervix: Epidemiology and disease burden. In *Cytojournal*, 2022, 19: 21. doi: 10.25259/CMAS_03_02_2021.
- [5] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Keytruda a jeho prílohy. ID konania 31533.
- [6] NOR; Odhad incidencie zhubných nádorov (podľa NCZI). Dostupné online dňa 7.8.2024 na odkaze: [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/summary-prehľad?filter={%22ukazovateľ%22:%22gross%22,%22pohlavie%22:\[%22Z%22,%22M%22\],%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:\[%22C53%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/summary-prehľad?filter={%22ukazovateľ%22:%22gross%22,%22pohlavie%22:[%22Z%22,%22M%22],%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:[%22C53%22]})
- [7] Shen, S., Vagner, S., Robert, C. Persistent Cancer Cells: The Deadly Survivors. Dostupné online dňa 7.8.2024 na odkaze: <https://hal.science/hal-03493495>
- [8] Mayo clinic, When cancer returns: How to cope with cancer recurrence. Dostupné online dňa 7.8.2024 na odkaze: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cancer/in-depth/cancer/art-20044575>
- [9] Vojtaššák, J., Sadvorský, O. Etiopatogenéza rakoviny krčka maternice. In *Onkológia*, 2010, 5(5): 278-281.
- [10] Weismanová, E., Weisman, P. HPV a krčok maternice: genetická podstata malígnej transformácie bunky. In *Onkológia*, 2008, 3(6):389-392.
- [11] NCI, Cervical Cancer Prognosis and Survival Rates. Dostupné online dňa 7.8.2024 na odkaze: <https://www.cancer.gov/types/cervical/survival>
- [12] ESMO; Marth, C., Landoni, F., Mahner, S. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In *Annals of Oncology*, 2017, 28 (supl. 4):iv72-iv83. doi: 10.1093/annonc/mdx220
- [13] MayoClinic; HPV vaccine: Who needs it, how it works. Dostupné online dňa 8.8.2024 na odkaze: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hpv-infection/in-depth/hpv-vaccine/art-20047292>
- [14] Masák, L. Skrining karcinómu krčka maternice. In *Onkológia*, 2007, 2(2): 109-111.
- [15] MZ SR; Skrining rakoviny krčka maternice. Dostupné online dňa 9.8.2024 na stránke MZ SR: https://www.health.gov.sk/?rok-prevencie-skrining-rakoviny-krcka_maternice
- [16] ESMO; ESMO príručka pre pacientov – Karcinóm krčka maternice. Dostupné online dňa 9.8.2024 na odkaze: <https://www.esmo.org/content/download/236571/3978288/1/SK-Karcin%C3%B3m-Kr%C4%8Dka-Maternice-Pr%C3%ADru%C4%8Dka-pre-Pacientov.pdf>
- [17] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Libtayo a jeho prílohy. ID konania 34670.
- [18] Cibula, D., Raspollini, M. R., Planchamp, F. et al. ESGO,ESTRO,ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer-Update 2023. In *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2023, 33:649-666. doi: 10.1136/ijgc-2023-004429
- [19] MZ SR; Štandardný diagnostický a terapeutický postup pre komplexný manažment karcinómu krčka maternice. Dostupné online dňa 19.2.2024 na odkaze: https://health.gov.sk/Zdroje?Sources/dokumenty/SDTP/standardy/Klinicka_onkologia/SDTP_Ca_cervixu.pdf
- [20] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Cervical Cancer. Version 3.2024. Dostupné online dňa 9.8.2024 na odkaze: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
- [21] EMA; Libtayo (Cemiplimab). Dostupné online dňa 12.8.2024 na odkaze: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>
- [22] EMA; Libtayo (Cemiplimab) – Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné online dňa 12.8.2024 na odkaze: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>
- [23] IQWiG; [A23-36] Cemiplimab (cervical cancer) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostupné online dňa 12.8.2024 na odkaze: <https://www.iqwig.de/en/projects/a23-36.html>
- [24] HAS; LIBTAYO (cemiplimab) - Cervical cancer. Dostupné online dňa 12.8.2024 na odkaze: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3430191/en/libtayo-cemiplimab-cervical-cancer

- [25] Pharm-In; Ondrušová, M., Kyselicová, A., Bónová, M., Vándor Svidová, S.: Manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelé pacientky s rekurentným alebo metastatickým cervikálnym karcinómom. Bratislava, Pharm-In 2024. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2024.
- [26] NCZI, Účet poistenca – Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR (2022), Dostupné online dňa 13.8.2024 na odkaze: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [27] Clinicaltrials.gov; Study of Cemiplimab in Adults With Cervical Cancer. Dostupné online dňa 19.8.2024 na odkaze: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03257267>
- [28] Oaknin A, Monk BJ, Polastro L, et al. Phase 3 EMPOWER CERVICAL-1/GOG-3016/ENGOT-cx9 trial of cemiplimab in recurrent or metastatic (R/M) cervical cancer: Final survival analysis. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) 2022 Congress. 2022 Sep 9-13. 2022;.
- [29] Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, de Melo AC, Kim HS, Kim YM, Lisyanskaya A, Samouëlian V, Lorusso D, Damian F, Chang CL, Gotovkin EA, Takahashi S, Ramone D, Pikiel J, Mačkowiak-Matejczyk B, Guerra Alía EM, Colombo N, Makarova Y, Rischin D, Lheureux S, Hasegawa K, Fujiwara K, Li J, Jamil S, Jankovic V, Chen CI, Seebach F, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Lowy I, Mathias M, Fury MG, Oaknin A; Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):544-555. doi: 10.1056/NEJMoa2112187.
- [30] Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, de Melo AC, Kim HS, Kim YM, Lisyanskaya A, Samouëlian V, Lorusso D, Damian F, Chang CL, Gotovkin EA, Takahashi S, Ramone D, Pikiel J, Mačkowiak-Matejczyk B, Guerra Alía EM, Colombo N, Makarova Y, Rischin D, Lheureux S, Hasegawa K, Fujiwara K, Li J, Jamil S, Jankovic V, Chen CI, Seebach F, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Lowy I, Mathias M, Fury MG, Oaknin A; Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer – SUPPLEMENTARY MATERIAL. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):544-555. doi: 10.1056/NEJMoa2112187.
- [31] Oaknin A, et al. EMPOWER CERVICAL-1: Effects of cemiplimab versus chemotherapy on patient-reported quality of life, functioning and symptoms among women with recurrent cervical cancer. Eur J Cancer. 2022 Oct;174:299-309. doi: 10.1016/j.ejca.2022.03.016.
- [32] EMA; Assessment report – Libtayo. EMA/862705/2022. Dostupné online dňa 6.9.2024
- [33] Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, de Melo AC, Kim HS, Kim YM, Lisyanskaya A, Samouëlian V, Lorusso D, Damian F, Chang CL, Gotovkin EA, Takahashi S, Ramone D, Pikiel J, Mačkowiak-Matejczyk B, Guerra Alía EM, Colombo N, Makarova Y, Rischin D, Lheureux S, Hasegawa K, Fujiwara K, Li J, Jamil S, Jankovic V, Chen CI, Seebach F, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Lowy I, Mathias M, Fury MG, Oaknin A; Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer – PROTOCOL. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):544-555. doi: 10.1056/NEJMoa2112187
- [34] ŠÚ SR; Úmrtnostné tabuľky (roky 1996 - 2023). Dostupné dňa 26.11.2024 na odkaze: https://slovak.statistics.sk/wps/wcm/connect/0810aab1-9c47-4b87-9299-d40351cf49f6/Umrtnostne_tabulky_SR_1996-2023.zip?MOD=AJPERES&CVID=p06ydrd&CVID=p06ydrd&CVID=p06ydrd&CVID=p06ydrd&CVID=o-.8A9Z&CVID=o-.8A9Z&CVID=o-.8A9Z
- [35] NICE; Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011.
- [36] NICE; Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance – TA581. Dostupné dňa 27.10.2024 na odkaze: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta581>
- [37] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health. 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.
- [38] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 06/2024; Dostupné online na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202406>
- [39] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 12/2024; Dostupné online na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202412>
- [40] EMA; Topotecan Hospira (Topotekan) – Súhrn charakteristických vlastností lieku. Dostupné dňa 5.12.2024 na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/topotecan-hospira>
- [41] Pharm-In; Ondrušová, M., Kyselicová, A., Vándor Svidová, S.: Epidemiologické ukazovatele rekurentného alebo metastatického zhubného nádoru krčka maternice na Slovensku a analýza veľkosti cieľovej populácie pacientov vhodných na liečbu cemiplimabom. Bratislava, Pharm-In 2024. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2024.
- [42] MZ SR; Metodická príručka ku vyhláške Ministerstva zdravotníctva SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku; Dostupné dňa 18.11.2024 z https://health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/doku_kl/MP-podrobnosti-farmako-ekonomického-rozboru-lieku.docx.
- [43] NIHO; Schoeller M., Blahová J., Grajcarová L., Palenčár M.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou v prvej línii liečby dospelých pacientov s perzistentným, rekurentným alebo metastatickým cervikálnym karcinómom vykazujúcim expresiu PD-L1. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 64; 2024; Bratislava: NIHO.
- [44] NICE; Pembrolizumab plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer. Technology appraisal guidance TA939. Publikované dňa 13.12.2023. Dostupné online dňa 22.2.2024 na odkaze: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta939/chapter/1-Recommendations>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup klinickej odborníčky A

Liečivo **cemiplimab (Libtayo)** na liečbu dospelých pacientok s rekurentným alebo metastatickým karcinómom krčka maternice v 2. a vyššej línii po progresii ochorenia počas chemoterapie na báze platiny alebo po nej.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk. Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka: - Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. - Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). - Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. - Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O Vás	
Vaše meno	MUDr. Marcela Tkáčová, PhD
Názov organizácie	Onkologický ústav sv Alžbety s.r.o.
Pracovná pozícia	Sekundárny lekár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. Ústup klinických ťažkostí z onkolog. ochorenia, liečebná odpoveď, čas do progresie ochorenia, celkové prežívanie, kvalita života 2. Stabilizácia ochorenia, parciálna regresia a kompletná remisia 3. Áno, pretože možnosti nasledovnej liečby sú veľmi limitované s malou účinnosťou a väčšou toxicitou

A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. Nevieť to odhadnúť 2. Podľa klinickej štúdie je liek efektívnejší v podskupine s histológiou adenokarcinómov ako skvamocelulárnych karcinómov
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Nevieť sa k tomu vyjadriť
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	1. Ochorenie je diagnostikované pri gynekologickom vyšetrení, zobrazovacími vyšetreniami a odobratím vzorky na histologické vyšetrenie, je častokrát diagnostikované pokročilejšie 2. Chirurgická liečba, rádioterapia, chemoterapia, biologická liečba – v závislosti od štádia ochorenia 3. Áno z roku 2019 4. Chemoterapia: topotekan, navelbin, gemcitabin, platina
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Klinický onkológ
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	nie
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	nie
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Klinický onkológ, Ak ochorenie progreduje po štandardnej prvolíniovej liečbe ako je paklitaxel+platina+/-bevacizumab, ak nebol v prvej línii použitý pembrolizumab Ak bolo vylúčené vážne autoimunitné ochorenie Ak je výkonnostný stav pacientky ≤ 2 (nakolko je ochorenie veľmi symptomatické a symptómy ochorenia môže znižovať jeho výkonnostný stav)

Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	Máme málo efektívnych liečebných možností (chýba dostupnosť imunoterapie v danej diagnóze) pri metastatickom ochorení
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu: Liečba metastatického ochorenia nádoru krčka maternice po 1. línii má veľmi limitovanú účinnosť. Pacientky sú relatívne mladé medzi 30-50 rokov, majú silné príznaky onkologického ochorenia, kt ich výrazne limitujú pri ich dennej aktivite. Často majú následky prvej liečby, napr hnačky po rádioterapii alebo trpnutie končatín po 1. línii chemoterapie, ktoré sú ireverzibilné.	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

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

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva CEM v predmetnej žiadosti (3 indikácie) komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. a 3 žiadostí o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Pribeh komunikácie týkajúcej sa predmetného hodnotenia (indikácia C) je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Žiadosť o súčinnosť č. 3 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 25.10.2024	Dátum odpovede: 4.11.2024	
Vysvetliť, aké KM dáta OS, resp. aký DCO, považuje DR vo svojej žiadosti za základný scenár? Medzi FER a FEM evidujeme diskrepanciu. Tiež požadujeme vysvetliť k akým KM dátam patria hodnoty AIC/BIC uvedené vo FER.	DR považuje za základný scenár predloženej analýzy DCO zodpovedajúci označeniu Extended data cut (2022).	Odpoveď neakceptujeme. Viac v diskusii v časti 5.2.3.
Vysvetliť, z akého zdroja pochádzajú percentuálne podiely AE uvedené vo FEM?	DR odpovedal, že aktuálne nedisponuje zdrojom požadovaných údajov k proporciám nežiaducich udalostí uvedených v modeli.	Odpoveď neakceptujeme. Viac v diskusii v časti 5.2.3.
Dodanie literárneho zdroja ku predpokladu, že 95 % prevalentných pacientok má podtypy adenokarcinómu (AC), adenoskvamocelulárneho karcinómu (ASC) alebo skvamocelulárneho karcinómu (SC).	DR predložil požadované údaje.	Odpoveď akceptujeme.