

**Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou na liečbu dospelých pacientov v prvej línii s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým HER-2 negatívnym adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofágového prechodu**  
projektový protokol

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

(Číslo žiadosti: 35514; ATC skupina: L01FF02; ŠÚKL kód: 0975C).

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

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 07.03.2025\*

**Autori:** Bianka Vagač, M.Sc.; Mgr. Zuzana Katona, PhD.; Daniel Kozák, M.Sc; MUDr. Matej Palenčár; Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.

\* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z. z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo pembrolizumab (Keytruda) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z. z. je deň doplnenia podania, t. j. 28.10.2024. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z. z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 29.10.2024), t. j. termín 07.03.2025. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z. z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z. z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

**Upozornenie pre pacienta!**

Liek Keytruda aktuálne **nie je v danej indikácii** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Keytruda je v danej indikácii práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Keytruda v danej indikácii zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 07.03.2025** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu ([www.niho.sk](http://www.niho.sk)). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/common/Details/35514>.

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

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

## Problematika

Rakovina žalúdka a gastroezofágového prechodu (GEJ, spojenie medzi pažerákom a žalúdkom) je celosvetovo piate najčastejšie zhubné nádorové ochorenie a piatou najčastejšou príčinou úmrtí spojených s rakovinou pre obe pohlavia spolu. Vyskytuje sa zvyčajne u ľudí vo veku 50 až 70 rokov, približne dvakrát častejšie u mužov. Rizikové faktory zvyčajne spojené s vývinom karcinómu žalúdka a GEJ sú obezita, nezdravý životný štýl (nezdravá strava, fajčenie, konzumácia alkoholu), ochorenia ako dlhodobý zápal žalúdka a žalúdočné vredy, reflux, nezhubné výrastky (polypy) na sliznici žalúdka, infekcia *Helicobacter pylori* alebo dedičné genetické faktory.

Rakovina GEJ vzniká postupným procesom v dolnej časti pažeráku, ktorá sa napája na žalúdok. Rakovina žalúdka vzniká zo sliznice žalúdka v oblasti medzi gastroezofágovým prechodom do žalúdka a pylorom (časť, spájajúca žalúdok s tenkým črevom). Zvyčajne sa rozvíja pomaly cez niekoľko štádií chorobných zmien tkaniva v žalúdočnej sliznici. Približne 90 % až 95 % prípadov tejto rakoviny tvoria adenokarcinómy, vznikajúce zo žľazových buniek.

Včasné štádiá rakoviny žalúdka a GEJ sú často bez príznakov alebo majú nešpecifické prejavy, čo vedie k stanoveniu nesprávnej diagnózy alebo k oneskoreniu diagnózy. Medzi skoré symptómy môžu patriť poruchy trávenia, pálenie záhy, pocit plnosti po jedle, nafukovanie a bolesť žalúdka. Pokročilé štádiá sa môžu prejaviť úbytkom hmotnosti, krvou v stolici alebo vracaním krvi, slabosťou a únavou, bolesťami brucha, skorou sýtosťou, problémami s prehĺtaním, anorexiou. Včasné štádium ochorenia je potenciálne vyliečiteľné chirurgickým odstránením nádoru, avšak kvôli počiatočnému priebehu bez príznakov alebo nešpecifickým príznakom je väčšina pacientov diagnostikovaná v neskoršom štádiu, kedy je nádor neoperovateľný alebo rozšírený do iných častí tela. V týchto štádiách patrí rakovina žalúdka alebo GEJ k nevyliečiteľným ochoreniam. Cieľom liečby pokročilého štádia je najmä zlepšenie kvality života, odstránenie príznakov ochorenia ako aj predĺženie celkového prežívania pacientov.

Držiteľ registrácie požiadal 28.10.2024 o úhradu lieku Keytruda (liečivo pembrolizumab) pre balenie 25 mg/ml (koncentrát na infúzny roztok, con inf, intravenózne použitie, 1x4 ml/100 mg) v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou fluórpyrimidín a platínu na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastatickým adenokarcinómom žalúdka alebo GEJ s ďalšími podmienkami vid' Tabuľka 1. EMA<sup>1</sup> odporučila použitie lieku Keytruda v predmetnej indikácii v 10/2023.

## Cieľ

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

## Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva pembrolizumab (liek Keytruda) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického adenokarcinómu žalúdka alebo gastroezofágového prechodu na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa liečivo pembrolizumab (liek Keytruda) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva pembrolizumab (liek Keytruda)?

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

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zhubný nádor žalúdka alebo gastroezofágového prechodu</li> <li>MKCH-10<sup>2</sup>: C16.-</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>V kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou fluórpyrimidín a platínu indikovaná ako liečba prvej línie lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického adenokarcinómu žalúdka alebo gastroezofágového prechodu, negatívneho na HER-2, u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS <math>\geq</math> 1.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>V kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou fluórpyrimidín a platínu indikovaná ako liečba prvej línie lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického adenokarcinómu žalúdka alebo gastroezofágového prechodu, negatívneho na HER-2, u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS <math>\geq</math> 1, po dobu maximálne 24 mesiacov.</li> <li>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne</li> <li>Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).</li> </ul> <p>MeSH<sup>3</sup>: Adenocarcinoma, Stomach Neoplasms</p>
Intervencia (z angl. Intervention)	<p><b>Pembrolizumab v kombinácii s režimom FC (5-fluóruuracil + cisplatina)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Pembrolizumab (PEM)</b> je humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (PD 1) nachádzajúceho sa na povrchu T-buniek. PEM má po naviazaní sa na receptor PD-1 zosilňovať reakcie T-buniek, vrátane protinádorových reakcií, prostredníctvom blokády interakcie PD-1 s ligandmi PD-L1 a PD-L2, ktoré môžu byť exprimované nádormi alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru. Odporúčaná dávka je buď 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme intravenózne infúzie počas 30 minút. DR predpokladá podávanie v kombinovanej terapii v dávke 200 mg v trojtýždňových cykloch bez ohľadu na hmotnosť maximálne po dobu 24 mesiacov.</li> <li><b>5-fluóruuracil (5-FU)</b> je analóg uracilu, komponentu RNA, ktorý pravdepodobne pôsobí ako antimetabolit a inhibuje syntézu DNA, blokáciou premeny kyseliny deoxyuridylovej na kyselinu tymidylovú sprostredkovanú bunkovým enzýmom tymidylátsyntázou. DR predpokladá dávku 800 mg/m<sup>2</sup>/deň prostredníctvom kontinuálnej intravenózne infúzie 1. až 5. deň každé tri týždne ako súčasť režimu FC.</li> <li><b>Cisplatina (CPT)</b> je komplexná zlúčenina ťažkého kovu patriaca medzi cytostatiká. Má inhibovať syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb, čo má viesť až k bunkovej smrti. DR predpokladá dávku 80 mg/m<sup>2</sup>, podávaná infúziou v 1. deň trojtýždňového cyklu ako súčasť režimu FC.</li> </ul> <p><b>Pembrolizumab v kombinácii s režimom CAPOX (kapecitabín + oxaliplatina)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Pembrolizumab</b> je popísaný pri kombinácii s režimom FC.</li> <li><b>Kapecitabín</b> je necytotoxický karbamát fluórpyrimidínu, ktorý účinkuje ako perorálne podávaný prekurzor cytotoxickej funkčnej skupiny 5-FU. Odporúčaná dávka kapecitabínu v kombinovanej liečbe sa odporúča 800 – 1 000 mg/m<sup>2</sup>, ak sa podáva dvakrát denne počas 14 dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby alebo dávka 625 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne, ak sa podáva kontinuálne. DR predpokladá dávku 1 000 mg/m<sup>2</sup> perorálne dvakrát denne 1. až 14. deň každé tri týždne ako súčasť režimu CAPOX.</li> <li><b>Oxaliplatina</b> je antineoplastická účinná látka patriaca do novej skupiny platinových zlúčenín, ktorá má mať vďaka svojej štruktúre silnejší protinádorový účinok a má byť účinná aj pri rezistencii na cisplatinu. Aktívny metabolit oxaliplatiny</li> </ul>

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

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

	<p>sa kovalentne viaže na DNA a vytvára inter- aj intra- krížové väzby, čím dochádza k porušeniu syntézy DNA. DR predpokladá dávku 130 mg/m<sup>2</sup> intravenózne v 1. deň každé tri týždne ako súčasť režimu CAPOX.</p> <p>MeSH: pembrolizumab, 5-fluorouracil, cisplatin, capecitabine, oxaliplatin</p>
Komparátor (z angl. <b>Control</b> )	<p><b>Chemoterapeutický režim CAPOX (kapecitabín + oxaliplatin)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DR predpokladá rovnaké dávkovanie ako keď sú liečivá súčasťou intervencie.</li> </ul> <p><b>Chemoterapeutický režim FOLFOX (5-FU + leukovorín + oxaliplatin)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mechanizmus účinku je popísaný v časti intervencia. DR predpokladá pre 5-FU dávku 2800 mg/m<sup>2</sup> každé dva týždne a pre oxaliplatinu 85 mg/m<sup>2</sup> intravenózne v 1. deň každé dva týždne ako súčasť režimu FOLFOX.</li> <li><b>Leukovorín (kalciumfolinát)</b> je aktívny metabolit kyseliny folínovej a základný koenzým pre syntézu nukleovej kyseliny pri cytotoxickej terapii. Kalciumfolinát sa často používa pri biochemickej modulácii fluórpyridínu (5-FU) na zvýšenie jeho cytotoxického účinku. Podľa SPC sa používajú rôzne dávkovacie schémy a určenie počtu opakovaní terapeutických cyklov je ponechané na úvahe klinického lekára. DR uvádza pre leukovorín dávku 400 mg/m<sup>2</sup> každé dva týždne ako súčasť režimu FOLFOX.</li> </ul> <p>MeSH: capecitabine, oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin</p>
Ukazovatele (z angl. <b>Outcomes</b> )	
Klinická účinnosť	<p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p><b>Morbidita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>PFS</b> (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie)</li> </ul> <p><b>Kvalita života:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D<sup>4</sup> a dotazníky špecifické pre ochorenie (EORTC-QLQ C30<sup>5</sup> a EORTC-QLQ STO22<sup>6</sup>)</li> </ul>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> </ul> <p>Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>Study design</b> )	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:          Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie          Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu          Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:          Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie          Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu          Prospektívne observačné štúdie          Jednoramenné štúdie</p>

<sup>4</sup> [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.

<sup>5</sup> [EORTC-QLQ C30](#) (EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30) je dotazník zameraný na rôzne aspekty definujúce kvalitu života pacientov s rakovinou

<sup>6</sup> [EORTC QLQ-STO22](#) (gastric cancer modul) je dotazník kvality života ľudí s rakovinou žalúdka

Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia. Etická analýza pomocou revidovaného sokratovského prístupu <sup>7</sup>

<sup>7</sup> Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care. 2014 Jan;30(1):3-9. doi: 10.1017/S0266462313000688. PMID: 24499630.

## Metodický postup

### Úvod

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

### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov, PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>8</sup>, SÚKL<sup>9</sup>).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC<sup>10</sup>, IQWiG<sup>11</sup>, CADTH<sup>12</sup>, HAS<sup>13</sup>, ZIN<sup>14</sup>).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

### Ekonomické hodnotenie

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

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

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

---

<sup>8</sup> [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

<sup>9</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>10</sup> [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

<sup>11</sup> [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

<sup>12</sup> [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

<sup>13</sup> [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

<sup>14</sup> [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

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

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

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

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

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

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