

Liečivo dostarlimab (Jemperli) v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom na liečbu dospelých pacientov s primárne pokročilým alebo recidivujúcim endometriálnym karcinómom v prvej línii

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie

(Číslo žiadosti: 36697; ATC skupina: L01FF07; ŠÚKL kód: 7504D).

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

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 05.08.2025*

Autori: Mgr. Katarína Bratka Gáliková; Mgr. Viktor Varga, PhD; Mgr. Zuzana Katona, PhD; 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 dostarlimab (Jemperli) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z. z. je deň podania, t. j. 28.03.2025. V súlade s § 77 zákona 363/2011 Z. z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 29.03.2025), t. j. termín 05.08.2025. 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 Jemperli aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Jemperli je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Jemperli zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 05.08.2025** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (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/36697>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Jemperli. 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 výstelky maternice (endometriálny karcinóm) je celosvetovo šieste najčastejšie zhubné nádorové ochorenie u žien. Zvyčajne sa vyskytuje u žien po menopauze s priemerným vekom v čase diagnostiky ochorenia 60 rokov. Riziko ochorenia stúpa s vekom – najmä s dĺžkou reprodukčného života ženy. Rizikovými faktormi sú skorá menštruácia, neskorá menopauza, bezdetnosť, liečba hormónmi, niektoré ochorenia ako syndróm polycystických vaječníkov, ale tiež metabolický syndróm, obezita a zlá životospráva. Na dedičnom podklade vzniká len 5 – 10 % prípadov ochorenia.

Endometriálny karcinóm vzniká postupne z chorobného zhrubnutia sliznice maternice, ktoré je spôsobené nadmerným rastom jej buniek. Môže tiež vznikáť v neaktívnej časti tkaniva ako následok genetických zmien. Včasná štádiá ochorenia sa najmä u žien po menopauze prejavujú abnormálnym vaginálnym krvácaním, čo vedie k skorému rozpoznaní ochorenia až u 69 % pacientiek. V pokročilom štádiu ochorenia môže byť prítomná bolesť v oblasti panvy a spodnej časti chrbtice, hmatateľná masa v oblasti spodného brucha, nežiaduca strata hmotnosti, nafukovanie, zmeny vo frekvencii alebo charaktere stolice či močenia, nepriechodnosť čriev a bolesť pri sexuálnom styku.

Skoré štádiá sú liečiteľné chirurgickým odstránením maternice, no v asi 10 – 20 % prípadov dochádza k znovuoobjaveniu ochorenia (rekurencia), kedy sa miera 5-ročného prežívania pohybuje na úrovni 20 – 25 %. Podobné prežívanie je aj v prípade, že je ochorenie diagnostikované neskoro, t. j. v pokročilých štádiách. Pokročilý alebo rekurentný endometriálny karcinóm je vo veľkej časti prípadov nevyliciteľné ochorenie. Cieľom liečby ochorenia v tomto štádiu je najmä zlepšenie kvality života, odstránenie príznakov ochorenia, oddialenie rozvoja metastáz, ako aj predĺženie celkového prežívania pacientov.

Držiteľ registrácie (DR) požiadal 28.03.2025 o úhradu lieku Jemperi (liečivo dostarlimab) pre balenie 500 mg (koncentrát na infúzny roztok) na liečbu dospelých pacientov s primárne pokročilým alebo recidivujúcim endometriálnym karcinómom v prvej línii s ďalšími podmienkami (viď Tabuľka 1). EMA¹ odporučila použitie lieku Jemperi v predmetnej indikácii v 12/2024.

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 dostarlimab (liek Jemperi) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii dospelých pacientov s primárne pokročilým alebo recidivujúcim endometriálnym karcinómom v prvej línii na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa liečivo dostarlimab (liek Jemperi) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva dostarlimab (liek Jemperi)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. Population)	Diagnóza: • Zhubný nádor tela maternice • MKCH-10²: C-54. Populácia podľa EMA: • JEMPERLI je indikovaný v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom na liečbu prvej línie dospelých pacientok s primárne pokročilým alebo recidivujúcim karcinómom endometria (endometrial cancer, EC), a ktoré sú indikované na systémovú liečbu. Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom na liečbu prvej línie dospelých pacientok s primárne pokročilým alebo recidivujúcim karcinómom endometria (endometrial cancer, EC), a ktoré sú indikované na systémovú liečbu. Liečba je hradená do progresie ochorenia alebo do uplynutia 3 rokov. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ). MeSH³: Endometrial Neoplasms
Intervencia (z angl. Intervention)	Kombinovaný režim: Dostarlimab (DOS) + karboplatina (KPT) + paklitaxel (PAK) ➤ Kombinovaná liečba (6 cyklov, 1 cyklus = 3 týždne) • DOS je humanizovaná monoklonálna protilátka, podtriedy imunoglobulín G4 (IgG4) proti proteínovému receptoru programovanej bunkovej smrti-1 (z angl. programmed cell death protein-1, PD-1), ktorá je vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v cicavčích bunkách vaječníkov čínskeho škrečka. DOS zosilňuje odpovede T-lymfocytov vrátane protinádorových imunitných odpovedí tým, že blokuje väzbu PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2. Uvedeným mechanizmom má DOS degradovať nádorové bunky. Odporúčaná dávka je 500 mg DOS raz za 3 týždne v kombinácii s KPT+PAK raz za 3 týždne počas 6 cyklov, po ktorých nasleduje udržiavacia liečba (viď nižšie). • KPT je chemoterapia na báze platiny patriaca medzi cytostatiká. KPT inhibuje syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb, čím má brániť replikácii DNA a priebehu bunkového delenia. Podľa SPC (Súhrn charakteristických vlastností lieku, z angl. Summary of Product Characteristics) lieku s obsahom KPT nie je KPT indikovaná na liečbu karcinómu endometria, podávanie preto považujeme za off-label a dávkovanie preberáme podľa DR zo žiadosti lieku Jemperli. DR uvádza jednorazovú intravenóznú dávku určenú podľa Calvertovho vzorca⁴ s cieľom dosiahnutia AUC (z angl. area under curve, plocha pod krivkou) 5 mg/ml x min, podanú infúzne počas 15 až 60 minút, raz za 3 týždne počas 6 cyklov. • PAK je cytostatikum, ktorého hlavný protinádorový efekt spočíva v blokade bunkového delenia. PAK sa viaže na β-tubulín v mikrotubuloch – útvaroch esenciálnych v bunkovom delení, čím zabraňuje ich depolymerizácii. Bunka tak uviazne v metafáze následkom čoho má byť indukovaná apoptóza bunky.

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

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

⁴ Dávka (mg) = cieľová AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25].

	Podľa SPC lieku s obsahom PAK nie je PAK indikovaný na liečbu karcinómu endometria, podávanie preto považujeme za off-label a dávkovanie preberáme podľa DR zo žiadosti lieku Jemperi. DR vo farmako-ekonomickom rozbere uvádza dávku 175 mg/m² intravenózne v priebehu 3 hodín. ➤ Udržiavacia liečba (max. 3 roky, 1 cyklus = 6 týždňov) • DOS v monoterapii podávaný v dávke 1 000 mg raz za 6 týždňov do progresie/neprijateľnej toxicity/po dobu 3 rokov. SPC obmedzuje maximálnu dĺžku podávania na max. 3 roky. MeSH: pembrolizumab, carboplatin, paclitaxel
Komparátor (z angl. Control)	Chemoterapeutický režim PAK + KPT • Mechanizmus účinku je popísaný v časti intervencia. DR predpokladá rovnaké dávkovanie, ako keď sú liečivá podávané v rámci kombinovaného režimu intervencie. Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných režimov endometriálneho karcinómu na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi. MeSH: carboplatin, paclitaxel
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	Mortalita • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidity • PFS (z angl. progression-free survival; prežívanie do progresie) Kvalita života • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁵ a dotazníky špecifické pre ochorenie Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.
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 Množstvo 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 EBM⁶
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie

⁵ 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.

⁶ EBM – medicína založená na dôkazoch, z angl. Evidence-Based Medicine

	Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované ESMO⁷, NCCN⁸ a odporúčania UpToDate.
- NIHO hodnotenie lieku Keytruda L182 v rovnakej indikácii.
- 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 (NICE⁹, SÚKL¹⁰).
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC¹¹, IQWiG¹², CDA¹³, HAS¹⁴, ZIN¹⁵).
- 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, CDA, 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.

⁷ [ESMO](#) z angl. European Society for Medical Oncology

⁸ [NCCN](#) z angl. National Comprehensive Cancer Network

⁹ [NICE](#) z angl. National Institute for Health and Care Excellence

¹⁰ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

¹¹ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

¹² [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

¹³ [CDA](#) z angl. Canada's Drug Agency

¹⁴ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

¹⁵ [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.