

Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemorádioterapiou na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým cervikálnym karcinómom v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014, ktorí v minulosti nedostávali definitívnu liečbu

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:

37851

ATC skupina:

L01FF02

ŠÚKL kód:

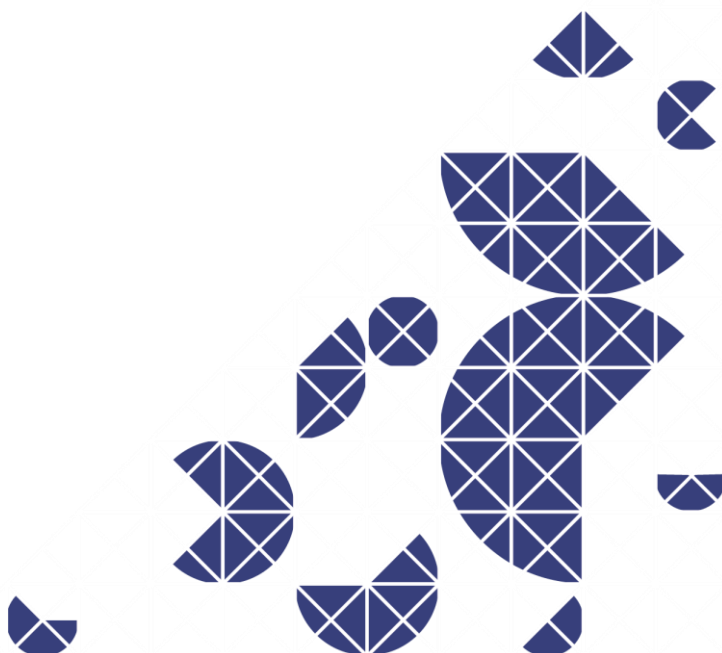
0975C

Publikované dňa:

26.03.2026

Link:

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



Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **vyhovieť žiadosti o rozšírenie indikačného obmedzenia lieku Keytruda (liečivo pembrolizumab)** o indikáciu liečby v kombinácii s chemorádioterapiou u dospelých pacientov s lokálne pokročilým cervikálnym karcinómom v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014, ktorí v minulosti nedostávali definitívnu liečbu. Hodnotená výška úhrady ■■■ € za balenie spĺňa podmienku nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona č. 363/2011 Z. z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti, preto odporúčame zvážiť požadovanie adekvátnej zľavy od DR, ktorá zníži túto neistotu.

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

- „Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 1.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Rakovina krčka maternice (cervikálny karcinóm, CK) je závažné malígne ochorenie, ktoré vytvára veľkú záťaž na pacientky po fyzickej aj psychickej stránke a skracuje ich očakávané prežívanie. CK predstavuje štvrtú najčastejšie diagnostikovanú malignitu u žien vo svete s vrcholom incidencie v 3. a 4. dekáde ich života, čím predstavuje významný problém vo verejnom zdravotníctve. Priamou príčinou CK je sexuálne prenosná infekcia ľudským papilomavírusom – HPV (z angl. Human Papillomavirus), pričom sa predpokladá, že približne 75 % žien v reprodukčnom období svojho života bolo infikovaných HPV. Lokálne pokročilé štádium CK, resp. LACC (z angl. Locally Advanced Cervical Carcinoma) je charakterizované rozšírením nádoru do okolitých tkanív cervixu, pričom pacientky môžu vykazovať symptómy ako zapáchajúci alebo krvavý vaginálny výtok, úbytok na hmotnosti či hydronefróza. U pacientiek s LACC existuje vyššie riziko rekurencie, nižšieho prežívania a horšia kontrola ochorenia v porovnaní s nižšími štádiami. Pre pacientky s touto diagnózou je v súčasnosti na Slovensku dostupná liečba v podobe konkomitantnej chemorádioterapie (CCRT; z angl. Concomitant Chemo-Radiotherapy). Odborníci očakávajú, že podávanie hodnotenej liečby v slovenskej praxi by malo v porovnaní so súčasne dostupnou liečbou významný klinický prínos.

- Hodnotený liečebný režim:

- **PEM + CCRT:**

- **PEM** = pembrolizumab
- **CCRT** = konkomitantná chemorádioterapia pozostávajúca z chemoterapie na báze cisplatiny (CPT), externej lúčovej rádioterapie (EBRT; z angl. External Beam Radiotherapy) a brachyterapie (BT).

Liek Keytruda nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP; z angl. Advanced Therapy Medicinal Product).

- Komparátorom je režim:

- **CCRT** (CPT + EBRT + BT)

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Pridanie PEM k CCRT preukázalo štatisticky a klinicky významný prínos v liečbe pacientiek s LACC v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014, ktoré v minulosti nedostávali definitívnu liečbu v porovnaní so samostatne podávaným liečebným režimom CCRT.** Prínos bol preukázaný v parametroch OS a PFS na základe randomizovanej kontrolovanej štúdie KEYNOTE-A18, ktorá porovnávala liečebný režim intervencie PEM + CCRT voči komparačnému ramenu placebo (PLA) + CCRT. Pre účely tohto hodnotenia považujeme za relevantnú populáciu pacientiek v štádiách III – IVA podľa FIGO 2014 bez ohľadu na postihnutie lymfatických uzlín. Pacientky zaradené do klinickej štúdie mali ECOG výkonnostný stav 0 –

1. Uvedené ukazovatele vo finálnej analýze (FA; z angl. Final Analysis, DCO 01/2025) boli vyhodnotené zaslepeným skúšajúcim lekárom.

- **Celkové prežívanie (OS, z angl. Overall Survival):** medián OS v ramene PEM + CCRT nebol dosiahnutý ani v jednom z liečebných ramien. Pomer rizík (HR; z angl. Hazard Ratio) OS bol **HR = [redacted]** (95 % interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval, CI) [redacted] až [redacted]; p = [redacted]). Podiel pozorovaných OS udalostí bol [redacted] % v ramene PEM + CCRT a [redacted] % v ramene PLA + CCRT. Miera prežívania v 4. roku po začiatku liečby bola [redacted] % v ramene PEM + CCRT a [redacted] % v ramene komparátora.
- **Prežívanie bez progresie (PFS, z angl. Progression-Free Survival):** medián PFS v ramene PEM + CCRT [redacted] a v ramene komparátora [redacted], **HR = [redacted]** (95 % CI: [redacted] až [redacted]; p = [redacted]). Podiel pozorovaných PFS udalostí bol [redacted] % v ramene PEM + CCRT a [redacted] % v ramene PLA + CCRT. Odhadovaná miera PFS v 3. roku od začiatku liečby je [redacted] % v ramene PEM + CCRT a [redacted] % v ramene komparátora.
- **Kvalita života:** v ramene PEM + CCRT [redacted] kvality života v celom analyzovanom súbore pacientiek (FAS; z angl. Full-Analysis Set) v porovnaní s komparačným ramenom. Prínos prídavnej liečby PEM v kvalite života v relevantnej subpopulácii pacientiek v štádiách III – IVA považujeme tiež za nepreukázaný.
- **Bezpečnosť:** pridanie PEM k liečebnému režimu CCRT je spojené s vyšším výskytom nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou (TRAE; Treatment-Related Adverse Events) stupňa 3+ ([redacted] v ramene PEM + CCRT, [redacted] v ramene komparátora). Najčastejšie sa vyskytujúcimi TRAE stupňa 3+ v oboch ramenách boli [redacted].
Vzhľadom na mechanizmus účinku PEM bol v ramene PEM + CCRT zaznamenaný vyšší výskyt imunitne podmienených AE.
- **Hlavnými limitáciami štúdie KEYNOTE-A18 na úrovni validity** sú využitie klasifikačného systému FIGO 2014, ktorý je v súčasnosti nahradený klasifikačným systémom FIGO 2018; vyhodnotenie ukazovateľov v predmetnej subpopulácii III – IVA podľa FIGO 2014 pomocou post-hoc analýzy; zaradenie pacientiek výhradne vo výkonnostnom stave ECOG 0 – 1.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **PEM pri požadovanej výške úhrady [redacted] € za balenie spĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol režim PEM + CCRT voči samotnej CCRT ICUR vo výške 68,5-tis. €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení bola 72,0-tis. €/QALY. V modeli sme identifikovali viacero nedostatkov. Neočakávame, že odstránenie týchto nedostatkov by viedlo k prekročeniu prahovej hodnoty. **Akceptujeme výsledky základného scenára DR** bez zmien.
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s vysokou mierou neistoty**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je modelovanie OS na základe dát PFS zo štúdie KEYNOTE-A18 a využitie externých dát PPS (z angl. Post-Progression Survival) zo štúdie KEYNOTE-826, v ktorej je populácia tvorená pacientkami nepredliečenými imunoterapiou. Neistotu odráža aj skutočnosť, že modelované OS nereflektuje priebeh pozorovaných KM dát pre OS v ramene intervencie v štúdiu K-A18.

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Keytruda v kombinácii s chemorádioterapiou (hrubý dopad) pri požadovanej úhrade v tretí rok od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške [redacted] € (z toho náklady na liek Keytruda vo výške [redacted] €) a čistý dopad liečby liekom Keytruda v kombinácii s chemorádioterapiou vo výške [redacted] €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov a odhadu vývoja penetrácie v jednotlivých rokoch.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO navrhuje zväziť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku výkonnostného stavu pacientov, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Keytruda sú dostupné iba pre pacientky s ECOG skóre 0 – 1, nakoľko ECOG 0 – 1 bol jedným z inklúzyčných kritérií štúdie KEYNOTE-A18.

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.).

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	5
Časový priebeh hodnotenia	9
Informácie o dokumente	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	14
2.1. Výskumné podotázky	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	14
2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie	15
2.4. Metodické limitácie	15
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	17
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	17
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	22
3.3. Opis intervencie (B0001)	24
3.4. Registrácia technológie (A0020)	25
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	26
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	27
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	27
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	28
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	30
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	30
4.2. Výsledky účinnosti	34
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	38
4.4. Výsledky bezpečnosti	38
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	40
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	44
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	44
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	52
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)	52
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	54
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO	54
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	57
7.1. Etická analýza	57
7.2. Organizačné aspekty	58
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	58
7.4. Právne aspekty	60
8. Zdroje	61
9. Apendix	65
9.1. Vstupy odborných organizácií s konfliktom záujmov	65
9.2. Vstup odborných organizácií bez konfliktu záujmov	70
9.3. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov	72
9.4. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	72
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	73

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	11
Tabuľka 2: Klasifikácia CK podľa FIGO 2014	20
Tabuľka 3: Klasifikácia CK podľa TNM a FIGO 2018 s označenými zmenami oproti FIGO 2014	21
Tabuľka 4: Zastúpenie liečebných režimov u dospelých pacientiek s LACC štádia III – IVA podľa FIGO 2014 podľa DR	24

Tabuľka 5: Zastúpenie chemoterapeutických liečebných režimov v liečbe dospelých pacientiek s LACC štádia III – IVA podľa FIGO 2014 podľa DR.....	24
Tabuľka 6: Zastúpenie rádioterapeutických liečebných režimov v liečbe dospelých pacientiek s LACC štádia III – IVA podľa FIGO 2014 podľa DR.....	24
Tabuľka 7: Percentuálny podiel pacientiek v 2. línii liečby LACC v štádiu III-IVA podľa FIGO 2014 po zlyhaní liečby PEM + CCRT a CCRT pri skorej i neskorej progresii ochorenia podľa DR.....	24
Tabuľka 8: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	30
Tabuľka 9: OS v štúdiu KEYNOTE-A18, subpopulácia III – IVA podľa FIGO 2014, FA (DCO 01/2025)	35
Tabuľka 10: OS v štúdiu KEYNOTE-A18, subpopulácia III-IVA podľa FIGO 2014, FA (01/2025)	36
Tabuľka 11: Súhrn a analýza dát z dotazníkov EQ-5D-5L pre FAS, FA (DCO 01/2025)	37
Tabuľka 12: Zmena v EQ-5D-5L VAS v 36. týždni pre FAS, FA (DCO 01/2025)	37
Tabuľka 13: IMAE, ktoré sa vyskytli pacientiek v ITT, IA2 (DCO 01/2024)	39
Tabuľka 14: Výskyt IMAE ≥ 3 v subpopulácii III – IVA podľa FIGO 2014, IA2 (DCO 01/2024)	40
Tabuľka 15: Prechody medzi jednotlivými zdravotnými stavmi s príslušným zdrojom.....	45
Tabuľka 16: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa základného scenára DR	52
Tabuľka 17: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	52
Tabuľka 18: Výpočet cieľovej populácie NIHO	55
Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky	56
Tabuľka 20: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	56

Obrázky

Obrázok 1: Odporúčania liečby LACC v štádiu IIB-IVA podľa NCCN (2.2026)	23
Obrázok 2: Dizajn štúdie KEYNOTE-A18	31
Obrázok 3: Charakteristiky subpopulácie III - IVA podľa FIGO 2014, FA (DCO 01/2025)	33
Obrázok 4: KM dáta pre OS v štúdiu KEYNOTE-A18, subpopulácia III-IVA podľa FIGO 2014, FA (DCO 01/2025)	35
Obrázok 5: KM dáta pre PFS v štúdiu KEYNOTE-A18, subpopulácia III-IVA podľa FIGO 2014, FA (DCO 01/2025)	36
Obrázok 6: Priemerná zmena kvality života podľa EQ-5D-5L pre FAS v štúdiu KEYNOTE-A18, FA (DCO 01/2025)	37
Obrázok 7: Výskyt TRAE stupňa 3+ s incidenciou $\geq 5\%$ u pacientiek s LACC v štádiu III - IVA podľa FIGO 2014, FA (DCO 01/2025)	39
Obrázok 8: Výskyt TRAE stupňa 3+ s incidenciou $> 0\%$ u pacientiek s LACC v štádiu III - IVA podľa FIGO 2014, FA (DCO 01/2025)	39
Obrázok 9: Schéma farmako-ekonomického modelu predloženého DR	44
Obrázok 10: Vybrané krivky extrapolácií a KM dáta PFS (K-A18) v ramene PEM + CCRT	47
Obrázok 11: Vybrané krivky extrapolácií a KM dáta PFS (K-A18) v ramene PLA + CCRT	47
Obrázok 12: Vybrané krivky extrapolácií a KM dáta PFS (K-A18) v ramene PEM + CCRT a v ramene PLA + CCRT	48
Obrázok 13: Modelované OS a KM-dáta OS, pri PEM + CCRT extrapolácia gen. gama rozdel. pre PFS/TTP *	49
Obrázok 14: Alternatívny scenár - modelované OS a KM-dáta OS, pri PEM + CCRT lognormál. extrapolácia pre PFS/TTP *	49

Použité skratky

AE	Nežiaduca udalosť (angl. Adverse Event)
AIDS	Syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (angl. Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ALK	Anaplastická lymfómová kináza (angl. Anaplastic Lymphoma Kinase)
ALT	Alanínaminotransferáza
AST	Aspartátaminotransferáza
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (angl. Advanced Therapy Medical Product)
ATZ	Atezolizumab
BEV	Bevacizumab
BICR	Zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie (angl. Blinded Independant Centralized Reviewer)

BSA	Povrch tela (angl. Body Surface Area)
BT	Brachyterapia
CCRAN	Sieť zdrojov a opatrení v oblasti kolorektálneho karcinómu (angl. The Colorectal Cancer Resource & Action Network)
CCRT	Konkomitantná chemorádioterapia (angl. Concomitant Chemo-Radio Therapy)
CDA-AMC	Kanadská agentúra pre lieky (angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada)
CE	Označenie európskej zhody (fran. Conformité Européenne)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (angl. Confidence Interval)
CIT	Chemo-imunoterapia
CK	Cervikálny karcinóm
CPS	Kombinované pozitívne skóre (angl. Combined Positive Score)
CPT	Cisplatina
CTCAE	Spoločné terminologické kritériá pre AE (angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DCO	Čas zberu dát (angl. Data cut-off)
dMMR	Deficiencia opravy chybné spárovaných báz (angl. Mismatch Repair Protein deficient)
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
DR	Držiteľ registrácie
EBM	Medicína založená na dôkazoch (angl. Evidence-Based Medicine)
EBRT	Externá lúčová rádioterapia (angl. External Beam Radiation Therapy)
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina (angl. Eastern Cooperative Oncology Group)
EFRT	Rádioterapia rozšíreného poľa (angl. Extended Field Radiotherapy)
EGFR	Receptor epidermálneho rastového faktora (angl. Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Európska lieková agentúra (angl. European Medicines Agency)
EMEA	Geografický región Európa, Stredný Východ a Ázia
EORTC QLQ-C30	Dotazník kvality života Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny obsahujúci 30 otázok (angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Quality of Life Questionnaire - Core 30)
EQ2D	Ekvivalentná dávka v 2 Gy dávkach (angl. Equivalent Dose in 2 Gy Fractions)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (angl. The EuroQoL 5 Dimensions)
ESGO/ESTRO/ESP	Európska spoločnosť gynekologickej onkológie (angl. European Society of Gynecological Oncology)/ Európska spoločnosť pre rádioterapiu a onkológiu (angl. European Society for Radiotherapy and Oncology)/ Európska spoločnosť patológie (angl. European Society of Pathology)
ESMO	Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (angl. European Society for Medical Oncology)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (angl. European Network for Health Technology Assessment)
FA	Finálna analýza (angl. Final Analysis)
FAS	Kompletná analyzovaná populácia (angl. Full-Analysis Set)
FEM	Farmako-ekonomický model
FER	Farmako-ekonomický rozbor
FIGO	Medzinárodná federácia gynekológov a pôrodníctva (fran. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
FU	Fluóruracil
HDP	Hrubý domáci produkt
HIV	Ľudský vírus imunitnej nedostatočnosti (angl. Human Immunodeficiency Virus)
HPV	Ľudský papilomavírus (angl. Human Papillomavirus)
HR	Pomer rizika (angl. Hazard Ratio)
HR-CTV	Objem vysoko-rizikového klinického cieľa (angl. High-Risk Clinical Target Volume)
HR-HPV	Vysoko-rizikový ľudský papilomavírus (angl. High-Risk Human Papillomavirus)
HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (angl. Health Technology Assessment)
IA1	Prvá priebežná analýza (angl. Interim Analysis 1)
IA2	Druhá priebežná analýza (angl. Interim Analysis 2)
ICI	Inhibitor imunitných checkpointov (angl. Immune Checkpoint Inhibitor)
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IMAE	Imunitne podmienená nežiaduca udalosť (angl. Immune-Mediated Adverse Event)
IMRT	Radiačná terapia s modulovanou intenzitou (angl. Intensity - Modulated Radiation Therapy)
IO	Indikačné obmedzenie

IQWIG	Nemecký Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve (nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
ITT	Populácia, ktorú bol úmysel liečiť (angl. Intention To Treat)
KM	Kaplan-Meier
KPT	Karboplatina
LACC	Lokálne pokročilý cervikálny karcinóm (angl. Locally Advanced Cervical Carcinoma)
LR-HPV	Nízko-rizikový ľudský papilomavírus (angl. Low-Risk Human Papillomavirus)
LS	Metóda najmenších štvorcov (angl. Least Squares)
LU	Lymfatické uzliny
LY	Získané roky života (angl. Life Years)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (angl. Managed Entry Agreement)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
mOS	Medián celkového prežívania (angl. Median Overall Survival)
mPFS	Medián prežívania bez progresie (angl. Median Progression-Free Survival)
MSI-H	Vysoká nestabilita mikrosatelitu (angl. Microsatellite Instability - High)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCCN	Národná onkologická sieť (angl. National Comprehensive Cancer Network)
NCI	Národný onkologický inštitút (angl. National Cancer Institute)
NCT	Identifikátor štúdie (angl. National Clinical Trail)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NR	Nedosiahnutý ukazovateľ (angl. Not Reached)
ONK	Onkológ
OS	Celkové prežívanie (angl. Overall Survival)
PAK	Paklitaxel
PD1	Stav po 1. progresii (angl. Progressed Disease 1)
PD2	Stav po 2. a následných progresiách (angl. Progressed Disease 2)
PD-L1	Ligand programovanej smrti 1 (angl. Programmed Death-Ligand 1)
PEM	Pembrolizumab
PF	Stav bez progresie (angl. Progression - Free)
PFS	Prežívanie bez progresie (angl. Progression-Free Survival)
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PLA	Placebo
PPS	Prežívanie po progresii (angl. Post-Progression Survival)
PRO	Ukazovateľ reportovaný pacientom (angl. Patient-Reported Outcome)
PSM	Model rozdeleného prežívania (angl. Partitioned Survival Model)
Q3W	Dávkovací režim Keytruda 1x za 3 týždne
Q6W	Dávkovací režim Keytruda 1x za 6 týždňov
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (angl. Randomized Controlled Trial)
RECIST	Kritériá na hodnotenie odpovede solídnych nádorov na liečbu (angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
SAE	Závažná nežiaduca udalosť (angl. Serious Adverse Event)
SD	Štandardná odchýlka, smerodajná odchýlka (angl. Standard Deviation)
SE	Štandardná chyba (angl. Standard Error)
SMR	Štandardizovaný pomer úmrtnosti (angl. Standardized Mortality Ratio)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Český štátny ústav pre kontrolu liečiv (čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠDTP	Štandardný diagnostický a terapeutický postup
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TNM	Klasifikačný systém zhubných nádorov podľa veľkosti a charakteru primárneho nádoru (T), postihnutia regionálnych lymfatických uzlín (N) a prítomnosti metastáz (M) (angl. Primary Tumour, Nodal, distant Metastasis)
ToT	Čas strávený na liečbe (angl. Time on Treatment)

TPS	Skóre proporcionálneho zastúpenia nádoru (angl. Tumor Proportion Score)
TRAE	Nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou (angl. Treatment-Related Adverse Event)
TTD	Čas do ukončenia liečby (angl. Time To Treatment Discontinuation)
TTP	Čas do progresie (angl. Time To Progression)
VAS	Vizuálno-analógová stupnica
VMAT	Volumetrická modulovaná oblúčková terapia (angl. Volumetric Modulated Arc Therapy)
VZP	Verejné zdravotné poistenie
ZHL	Zrýchlené hodnotenie lieku
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	05.09.2025
Vydanie NIHO hodnotenia	26.03.2026
Celkové trvanie hodnotenia	203 dní

Informácie o dokumente

Autori

Ing. Erika Szomolaiová
Mgr. Katarína Bratka Gáliková
Lucia Grajcarová, M. Sc.

Rola autorov: ES je prvou autorkou hodnotenia; KBG dohliadala na vypracovanie medicínskych aspektov hodnotenia (najmä časti 3 a 4); LG dohliadala na vypracovanie ekonomických aspektov hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci:	Odborník A:	MUDr. Tomáš Minárik, PhD.
	Odborník B:	MUDr. Branislav Bystrický, PhD.
	Odborníčka C:	MUDr. Klaudia Gočárová, PhD.

Vydavateľ a zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Szomolaiová E., Bratka Gáliková K., Grajcarová L.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemorádioterapiou na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým cervikálnym karcinómom v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014, ktorí v minulosti nedostávali definitívnu liečbu. Štandardné hodnotenie lieku číslo L205; 2026, 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. 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® verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. 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.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť hodnotenej intervencie v porovnaní s relevantnými komparátormi na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splní hodnotená intervencia zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade hradenia hodnotenej intervencie?
4. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady hodnotenej intervencie?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokálne pokročilý cervikálny karcinóm (LACC; z angl. Locally Advanced Cervical Carcinoma). • MKCH-10¹: C53. <p>Populácia podľa EMA²:</p> <ul style="list-style-type: none"> • V kombinácii s chemorádioterapiou (externá lúčová rádioterapia nasledovaná brachyterapiou) indikovaná na liečbu lokálne pokročilého cervikálneho karcinómu v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014 u dospelých, ktorí v minulosti nedostávali definitívnu liečbu. <p>Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba je v kombinácii s chemorádioterapiou (externá lúčová rádioterapia nasledovaná brachyterapiou) indikovaná na liečbu lokálne pokročilého cervikálneho karcinómu v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014 u dospelých, ktorí v minulosti nedostávali definitívnu liečbu. Podáva sa počas 5 cyklov súbežne s chemorádioterapiou, nasledovaných pembrolizumabom v monoterapii v dávke 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov, po dobu maximálne 24 mesiacov. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Max. čas úhrady 24 mesiacov. • Návrh preskripčného obmedzenia: ONK (onkológ).
Intervencia (Intervention)	
	<p>Pembrolizumab (PEM) v kombinácii s konkomitantnou chemorádioterapiou (CCRT; z angl. Concomitant Chemo-Radiotherapy) = PEM + CCRT</p> <p>PEM je prídavná liečba pre režim CCRT. Podľa IO rozdelujeme liečebný režim PEM + CCRT na fázu kombinovanej liečby a fázu udržiavaciu (monoterapia PEM).</p> <p>Kombinovaná liečba</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEM je humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na PD-1 receptory T-buniek, čím odstraňuje inhibíciu protinádorovej imunitnej reakcie spôsobenú väzbou PD-1 na PD-L1 a PD-L2 ligandy na povrchu nádorových buniek. <p>Odporúčaná dávka u dospelých je buď 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút, pričom DR v tejto fáze predpokladá dávkovací režim</p>

¹ MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

² EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

	<p>200 mg 1x/3 týždne. V súlade s klinickým dôkazom sa v tejto fáze podáva 5 infúzií PEM.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CCRT pozostáva z 5 – 6 cyklov cisplatiny podávanej vo frekvencii 1x/týždeň a externej lúčovej rádioterapie (EBRT; z angl. External Beam Radiotherapy), po ktorej nasleduje brachyterapia (BT). <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatina (CPT) je intravenózne podávané cytostatikum, ktoré sa viaže na dusíkaté báze DNA v dôsledku čoho dochádza k vzniku tzv. cross-linkov, resp. k narušeniu dvojitých štruktúr a k následnej inhibícii delenia nádorových buniek. Podáva sa v dávke 40 mg/m² každý týždeň v 5 alebo 6 cykloch (6. cyklus podľa uváženia lekára) súbežne s EBRT. ○ Externá lúčová rádioterapia (EBRT) je externá forma rádioterapie, ktorej cieľom je eradikácia lokálneho ochorenia a redukcia nádoru, pre možnosť aplikácie následnej brachyterapie. Podľa ESGO/ESTRO/ESP³ by celková dávka EBRT mala dosahovať 45 Gy. ○ Brachyterapia (BT) je špecifická forma radiačnej terapie, ktorá je založená na umiestnení zdroja rádioaktívneho žiarenia do tesnej blízkosti nádoru, alebo priamo do neho, čím sa minimalizuje riziko nežiaducich účinkov na zdravých tkanivách. BT sa má prevádzať až po ukončení EBRT a celková dávka by podľa ESGO/ESTRO/ESP mala dosahovať 40 – 45 Gy. <p>Udržiavacia liečba</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEM podávaný v monoterapii. Odporúčaná dávka u dospelých je buď 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút, pričom DR v tejto fáze predpokladá dávkovací režim 400 mg 1x/6 týždne. V súlade s klinickým dôkazom sa v tejto fáze PEM podáva až do progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo maximálne po dobu 15 cyklov.
Komparátor (Comparator)	
	Samotný CCRT režim rovnaký ako v prípade kombinovanej liečby (opísaný vyššie).
Ukazovatele (Outcomes)	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Klinická účinnosť 	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. Overall Survival; celkové prežívanie) <p>Morbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (z angl. Progression Free Survival; prežívanie bez progresie) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. Health-Related Quality of Life) meraná cez dotazník EQ-5D-5L⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
<ul style="list-style-type: none"> ○ Bezpečnosť 	<p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

³ ESGO/ESTRO/ESP je Európska spoločnosť gynekologickej onkológie/Európska spoločnosť pre rádioterapiu a onkológiu/Európska spoločnosť patológie; z angl. European Society of Gynecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology

⁴ EQ-5D-5L 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 a svoje pocítované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

	Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (Study design)	
○ Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> <ul style="list-style-type: none"> • ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
○ Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu • Prospektívne observačné štúdie • 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

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

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti [1].
- Hodnotenie NIHO Keytruda L064, ID: 31533 [8].
- Klinické postupy vypracované NCCN⁵; ESGO/ESTRO/ESP⁶; ESMO⁷ a ŠDTP⁸.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku Keytruda (SPC).
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Dokumentácia EMA (Európska lieková agentúra; z angl. European Medicines Agency).
- Hodnotenia zahraničných HTA (z angl. Health Technology Assessment) inštitúcií (SÚKL⁹, CDA-AMC¹⁰, IQWiG¹¹).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti.
- Vstupy od klinických odborníkov; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti.
- Hodnotenie zahraničnej HTA agentúry (SÚKL).
- 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.

⁵ NCCN z angl. National Comprehensive Cancer Network.

⁶ ESGO/ESTRO/ESP z angl. European Society of Gynecological Oncology/ European Society for Radiotherapy and Oncology/ European Society of Pathology .

⁷ ESMO z angl. European Society For Medical Oncology.

⁸ ŠDTP zo slov. Štandardný diagnostický a terapeutický postup.

⁹ SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

¹⁰ CDA-AMC z angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada.

¹¹ IQWiG z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných agentúr pre hodnotenie zdravotníckych technológií (HTA):

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 už v minulosti hodnotila 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.
- Hodnotenia SÚKL 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. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Oslovenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 17.11.2025.

V rámci zapojenia odborníkov boli 17.11.2025 oslovení zástupcovia Slovenskej onkologickej spoločnosti, 2 krajskí odborníci MZ pre klinickú onkológiu a odborník, ktorý v minulosti poskytol vstup pre hodnotenie lieku Keytruda v liečbe cervikálneho karcinómu. Do hodnotenia sa zapojili obaja krajskí odborníci (odborník B a C) a primár oddelenia ambulancií klinickej onkológie Národného onkologického ústavu (odborník A). Vstupy pre hodnotenie sú súčasťou časti 9. Appendix. Poskytnutý dotazník bol oproti štandardnému doplnený o 2 otázky týkajúce sa predmetnej indikácie a liečiva.

Pacientska organizácia bola vyhľadaná ručne a prvotne kontaktovaná 17.11.2025. Oslovená pacientska organizácia neposkytla vstup pre hodnotenie lieku Keytruda.

2.4. Metodické limitácie

Pri príprave hodnotenia vykonávame nesystematický prehľad literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Z dôvodu časových a kapacitných obmedzení zvyčajne nevytvárame vlastné modely, ale kriticky hodnotíme podklady od držiteľa registrácie.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ SR. 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 príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poisťovní hrazené 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 (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). 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 hrazeným 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. 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 vyčernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií.

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?
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

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. Vaginálna časť cervixu sa označuje exocervix a vnútorná časť endocervix. Histologicky sa CK delí na spinocelulárny karcinóm (tvoriaci až 80 % všetkých histologických typov) a na adenokarcinóm (20%) [2]. 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 (oslabenie imunitného systému imunitnými ochoreniami či imunosupresívnou liečbou, užívanie hormonálnej antikoncepcie, fajčenie či rizikové sexuálne správanie), ktoré umožnia implementáciu vírusovej DNA (deoxyribonukleová kyselina; z angl. Deoxyribonucleic Acid) do hostiteľskej bunky [3].

Cervix je anatomická štruktúra, ktorá je dobre dostupná bežnými vyšetrovacími metódami. CK sa vyvíja relatívne dlhú dobu a predchádza mu ľahko liečiteľná prekanceróza. V rámci gynekologických prehliadok je vykonávaný skrining CK [3]. Lokálne pokročilé štádium CK (LACC; z angl. Locally Advanced Cervical Carcinoma) je charakterizované rozšírením nádoru do okolitých tkanív. Perzistentné ochorenie je spôsobené rakovinovými bunkami, ktoré majú zvyčajne pomalšiu proliferáciu, pomalší metabolizmus a tak prežívajú predchádzajúcu liečbu (napríklad rádioterapiu) [4]. Za rekurentné sa označuje ochorenie, ktoré sa objavuje po období remisie. Pri metastatickom štádiu ochorenia sa rakovinové bunky rozširujú do vzdialenejších častí organizmu vo forme metastáz [5].

V súčasnosti sú pre klasifikáciu, resp. určenie štádia cervikálneho karcinómu, používané 2 rôzne klasifikačné systémy:

- FIGO – Medzinárodná federácia gynekológov a pôrodnictva; z fran. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; v požadovanom indikačnom obmedzení (IO) zo strany držiteľa registrácie (DR) je používaná verzia 2014¹² (Tabuľka 2) [6], v súčasnosti je však v klinickej praxi používaná revidovaná verzia 2018 (Tabuľka 3) [7];

¹² DR predložil žiadosť o kategorizáciu s požadovaným IO zahŕňajúcim klasifikáciu podľa FIGO 2014, pričom uvádza, že táto bola najaktuálnejšou verziou v čase prípravy štatistického plánu analýzy registračnej štúdie KEYNOTE-A18, z ktorej žiadosť DR vychádza.

- TNM10 (z angl. Primary Tumour, Nodal, distant Metastasis) – Klasifikačný systém zhubných nádorov podľa veľkosti a charakteru primárneho nádoru (T: nadobúda hodnoty 0 – 4, vyššia hodnota T znamená pokročilejší nádor), postihnutia regionálnych lymfatických uzlín (N: nadobúda hodnoty 0 – 3, vyššia hodnota znamená zasiahnutie lymfatických uzlín vo väčšej vzdialenosti od primárneho nádoru) a prítomnosti metastáz (M: neprítomnosť metastáz označuje číslo 0 (M0) a číslom 1 (M1) sa označuje prítomnosť vzdialených metastáz) [8].

Štádium CK sa určuje klinicky na základe veľkosti nádoru a stupňa rozšírenia v panve. Pri určovaní štádia sa kombinujú fyzikálne vyšetrenia, endoskopické procedúry a zobrazovacie metódy. 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. Tkanivo je následne podrobené histologickému vyšetreniu.

V súčasnosti je najaktuálnejšou verziou FIGO klasifikácie verzia z roku 2018, ktorá sa oproti verzii z roku 2014 líši nasledovne [6; 7; 9]:

- * označuje štádiá, v ktorých došlo k zmene charakteristiky (popisu) štádia;
- + označuje štádiá, ktoré boli do klasifikácie pridané vrátane preskupenia charakteristiky alebo nového popisu daného štádia.

Príslušné zmeny sú uvedeným spôsobom označené v Tabuľka 2 a Tabuľka 3.

ESGO (Európska spoločnosť gynekologickej onkológie; z angl. European Society of Gynecological Oncology), ESTRO (Európska spoločnosť pre rádioterapiu a onkológiu; z angl. European Society for Radiotherapy and Oncology) a ESP (Európska spoločnosť patológie; z angl. European Society of Pathology) odporúčajú používanie systému FIGO 2018 doplneného o stanovenie štádia podľa TNM klasifikácie [9].

V roku 2020 bol CK svetovo štvrtým najčastejšie diagnostikovaným typom rakoviny u žien [10]. Pozorované sú výrazné rozdiely vo výskyte a úmrtnosti na CK, pričom najvyššia miera úmrtí je spojená s rozvojovými regiónmi sveta. Rozdiely súvisia s nedostatočným skríningom a obmedzeným prístupom k štandardnej liečbe [11]. V roku 2015 bola hrubá incidencia CK na Slovensku 18,7 prípadov na 100 000 obyvateľov. Podiel pacientiek diagnostikovaných v štádiu III bol 24,4 % a 15,8 % v štádiu IV [12]. Podľa Národného onkologického registra je odhad hrubej incidence na rok 2025 23,0 prípadov na 100 000 obyvateľov [13]. Najvyššia incidencia sa pozoruje v 3. a 4. dekáde života [2]. V súčasnosti nie sú dostupné štatistické údaje týkajúce sa počtu pacientiek v predmetných štádiách LACC III – IVA podľa FIGO 2014, oslovení odborníci odhadujú počet pacientiek vhodných na liečbu v počte 100 – 150.

Rizikové faktory ochorenia

Priamou príčinou 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 [14]. Cesta od infekcie onkogénnym HPV k rozvoju CK trvá viac než 10 rokov. 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 rizikovým sexuálnym správaním, prípadne u žien s takýmito partnermi [3; 14]. Riziko vzniku CK zvyšuje aj skorý vek pri prvom pohlavnom styku, skorá prvá gravidita a fajčenie [2].

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 i 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 [15].

V súčasnosti je najaktuálnejšou verziou FIGO 2018, z uvedeného dôvodu v hodnotení uvádzame obe (2014 a 2018) klasifikácie podľa FIGO.

Prognóza CK závisí od viacerých faktorov, konkrétne od:

- štádia ochorenia a faktorov súvisiacich s primárnym tumorom,
- charakteristiky nálezov v lymfatických uzlinách,
- histologického typu ochorenia,
- veku a zdravotného stavu pacientky,
- prítomných komorbidít,
- pozitivity HIV (vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti; z angl. Human Immunodeficiency Virus) alebo iných imunosupresívnych stavov [16].

NCCN (Národná onkologická sieť; z angl. National Comprehensive Cancer Network) (odporúčania verzia 2.2026) považuje za významný prognostický faktor mieru expresie PD-L1 (ligand programovanej smrti 1; z angl. Programmed Death-Ligand 1), ktorého laboratórne testovanie je odporúčané u pacientiek s rekurentným, progresívnym alebo metastatickým ochorením pre zlepšenie manažmentu liečby v prvej línii, druhej línii i následnej liečbe [17]. Stanovenie expresie PD-L1 môže pomôcť identifikovať pacientky, pre ktoré je liečba inhibítormi imunitných checkpointov (ICI; z angl. Immune Checkpoint Inhibitor, napr. liek Keytruda) vhodná [7], pričom PD-L1 pozitivita je zároveň asociovaná s nižším celkovým prežívaním u pacientiek s CK, a teda s horšou prognózou [9]. Hladina expresie PD-L1 je štandardne reportovaná ako kombinované pozitívne skóre (CPS; z angl. Combined Positive Score), ktorého výpočet vychádza z relatívneho pomeru buniek exprimujúcich PD-L1 a všetkých životaschopných buniek tumoru [18]. Vzorka tumoru s CPS rovným, alebo vyšším než 1 je považovaná za PD-L1 pozitívnu [7].

Závažnosť a symptómy

V počiatočných štádiách je CK zvyčajne asymptomatický a s najväčšou pravdepodobnosťou je identifikovaný až pri skriningových testoch. V pokročilejších štádiách (vrátane LACC) sa môže objaviť vaginálny výtok, krvácanie, zvlášť po pohlavnom styku. Ďalšími symptómami LACC sú úbytok hmotnosti a hydronefróza (zväčšenie obličkovej panvičky z dôvodu retencie moču) pri obštrukcii močových ciest [2].

Päťročné prežívanie pacientiek s CK diagnostikovaných vo včasnom štádiu (štádium I podľa FIGO) je 91 %, v štádiu II 50 – 60 % a v štádiu III 25 %. V IV. štádiu sa päťročné prežívanie pohybuje na úrovni 0 – 15 %. CK v tomto štádiu metastázuje najmä lymfatickým systémom do panvových a para-aortálnych uzlín, neskôr do pľúc, kostí a pečene [2]. CK je v raných štádiách považovaný za kurabilné ochorenie. U pacientiek s LACC alebo s pozitívnym nálezom v lymfatických uzlinách (LU) však existuje vyššie riziko rekurencie, nižšieho prežívania a horšej kontroly ochorenia [19].

Podľa aktuálnych ESGO/ESTRO/ESP odporúčaní sa LACC spája so štádiami podľa TNM od T1B3 až po T4A, t. j. IB3 až IVA podľa FIGO 2018 [20].

Tabuľka 2: Klasifikácia CK podľa FIGO 2014

Štádium FIGO 2014	Popis štádia podľa FIGO 2014
0	Karcinóm <i>in situ</i>
I	Cervikálny karcinóm obmedzený na cervix (extenzia do maternice by sa nemala brať do úvahy)
IA	Nádor diagnostikovaný výhradne mikroskopicky. Invázia je obmedzená na merateľnú stromálnu inváziu s maximálnou hĺbkou 5 mm ^a a šírkou najviac 7 mm.
IA1	Meraná invázia nádoru do hĺbky < 3 mm a horizontálne šírenie ≤ 7 mm.
IA2	Meraná invázia do hĺbky 3 – 5 mm a horizontálne šírenie ≤ 7 mm.
IB	Klinicky viditeľný tumor obmedzený na krček alebo mikroskopická lézia väčšia ako v štádiu IA.
IB1	Klinicky viditeľný tumor veľkosti ≤ 4 cm meraný v najväčšom rozmere.
IB2	Klinicky viditeľný tumor veľkosti > 4 cm.
II	Nádor sa šíri mimo maternice, nedosahuje však stenu panvy alebo dolnú tretinu pošvy.
IIA	Klinicky viditeľný tumor postihujúci horné 2/3 pošvy, bez šírenia do parametrií.
IIA1	Klinicky viditeľný tumor veľkosti ≤ 4 cm.
IIA2	Klinicky viditeľný tumor > 4 cm.
IIB	Nádor šíriaci sa do parametrií, bez rozšírenia na stenu panvy.
III	Nádor sa šíri k stene panvy. Pri rektálnom vyšetrení nie je medzi panvou a nádorom žiadny priestor bez nádoru. Nádor zasahuje do dolnej tretiny pošvy. Mali by byť zahrnuté všetky prípady hydronefrózy alebo afunkcie obličky, pokiaľ nie je známe, že sú spôsobené inými príčinami.
IIIA	Nádor postihujúci dolnú tretinu pošvy bez extenzie k stene panvy.
IIIB	Extenzia nádoru na stenu panvy, alebo hydronefróza/ afunkcia obličky.
IV	Nádor sa rozšíril mimo malej panvy alebo postihuje sliznicu močového mechúra a/alebo rekta.
IVA	Šírenie nádoru do okolitých panvových orgánov.
IVB	Šírenie nádoru vo vzdialených orgánov, vznik vzdialených metastáz.

^a Hĺbka invázie by nemala presiahnuť 5 mm od základu epitelu alebo povrchu žlazy, z ktorej pochádza. Invázia cievného priestoru by nemala ovplyvniť stanovenie štádia.

Zdroj: [6]

Tabuľka 3: Klasifikácia CK podľa TNM a FIGO 2018 s označenými zmenami oproti FIGO 2014

Štádium FIGO 2018	Štádium TNM	Popis štádia podľa FIGO 2018
0	T0	Karcinóm <i>in situ</i>.
I	T1	Cervikálny karcinóm obmedzený na cervix.
*IA ^a	T1A N0 M0	Nádor diagnostikovaný výhradne mikroskopicky, invázia maximálne do hĺbky ≤ 5 mm ^a .
*IA1	T1A1 N0 M0	Meraná invázia nádoru do hĺbky ≤ 3 mm.
*IA2	T1A2 N0 M0	Meraná invázia do hĺbky > 3 a ≤ 5 mm.
*IB ^b	T1B N0 M0	Invazívny karcinóm s najhlbšou meranou inváziou > 5 mm; limitovaný na cervix s veľkosťou meranou v najväčšom rozmere tumoru.
*IB1	T1B1 N0 M0	Invazívny karcinóm v hĺbke > 5 mm a ≤ 2 cm v najväčšom rozmere.
*IB2	T1B2 N0 M0	Invazívny karcinóm > 2 cm a ≤ 4 cm v najväčšom rozmere.
+IB3	T1B3 N M	Invazívny karcinóm > 4 cm v najväčšom rozmere.
II	T2	Nádor sa šíri mimo maternice, nedosahuje však po stenu panvy alebo dolnú tretinu pošvy.
IIA	T2A N0 M0	Klinicky viditeľný tumor bez šírenia do parametrií.
IIA1	T2A1 N0 M0	Klinicky viditeľný tumor veľkosti ≤ 4 cm prechádzajúci na horné dve tretiny pošvy.
IIA2	T2A2 N0 M0	Klinicky viditeľný tumor > 4 cm prechádzajúci na horné dve tretiny pošvy.
IIB	T2B N0 M0	Nádor šíriaci sa do parametrií.
*III	T3 N0 M0	Nádor sa šíri k stene panvy, postihuje dolnú tretinu pošvy, spôsobuje hydronefrózu či afunkciu obličky, postihuje para-aortálne alebo panvové lymfatické uzliny.
IIIA	T3A N0 M0	Nádor postihujúci dolnú tretinu pošvy.
*IIIB	T3B N0 M0	Nádor sa šíri k stene panvy, spôsobuje hydronefrózu alebo nefunkčnú obličku.
+IIIC	T3C	Postihnutie panvových alebo para-aortálnych uzlín (vrátane mikrometastáz) ^c bez ohľadu na veľkosť a rozsah nádoru ^d .
+IIIC1	T3C1 N1 M0	Metastázy v panvových lymfatických uzlinách.
+IIIC2	T3C2 N2 M0	Metastázy v para-aortálnych lymfatických uzlinách.
IV	T4	Nádor postihujúci oblasti mimo malej panvy alebo postihujúci sliznicu močového mechúra alebo rekta.
IVA	T4 akékoľvek N M0	Šírenie nádoru do okolitých panvových orgánov.
IVB	Akékoľvek T akékoľvek N M1	Šírenie nádoru vo vzdialených orgánoch, vznik vzdialených metastáz.

N0 – regionálne lymfatické uzliny bez metastáz, N1 – metastázy výhradne v panvových lymfatických uzlinách, N2 – metastázy v para-aortálnych lymfatických uzlinách bez alebo s pozitívnymi metastázami v panvových uzlinách. M0 – bez vzdialených metastáz, M1 – prítomnosť vzdialených metastáz.

^a Pre diagnostiku, ak je to možné, na doplnenie klinických nálezov týkajúcich sa veľkosti a rozsahu nádoru možno použiť zobrazovacie vyšetrenia a patológiu. Patologické nálezy majú prednosť pred zobrazovacími a klinickými nálezmi.

^b Zapojenie cievnych/lymfatických priestorov by nemalo ovplyvniť stanovenie štádia. Laterálny rozsah lézie sa už nezohľadňuje.

^c Izolované nádorové bunky neovplyvňujú zaradenie do štádia, ale ich prítomnosť by sa mala zaznamenať.

^d Pridanie označenia r (zobrazovacie vyšetrenie) a p (patológia) pre zaradenie do štádia IIIC. Ak zobrazovacie vyšetrenie indikuje metastázy v panvových lymfatických uzlinách, pacientka sa zaradiť do štádia IIICr. Vždy je nutné zaznamenať typ použitého zobrazovacieho vyšetrenia alebo patologickéj techniky. V prípade pochybností sa má priradiť nižšie štádium.

* Štádia, v ktorých došlo k zmene charakteristiky (popisu) štádia.

+ Štádia, ktoré boli do klasifikácie pridané vrátane preskupenia charakteristiky alebo nového popisu daného štádia.

Zdroj: [7]

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Aktuálne **NCCN** odporúčania z roku 2025 (verzia 2.2026) pre liečbu CK v štádiách IIIA, IIIB a IVA podľa FIGO 2014 (resp. v štádiách III – IVA podľa FIGO 2018) popisujú štandardnú liečbu vo forme konkomitantnej chemorádioterapie (CCRT; z angl. Concomitant Chemo-Radiotherapy). CCRT je v súčasnosti štandardnou formou liečby LACC v štádiu IIB – IVA aj podľa **FIGO** reportu za rok 2025 [7] a odporúčaní **ESMO** (Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu; angl. European Society for Medical Oncology) z roku 2017 [21].

CCRT pozostáva z rádioterapeutického režimu a súbežne podávaného (zvyčajne platinového) chemoterapeutického režimu. V štádiách, ktoré sú predmetom tohto hodnotenia, je podľa NCCN v súčasnosti odporúčaná aj liečba imunoterapiou – pembrolizumabom (PEM, liek Keytruda), a to vo forme konkomitantnej liečby s CCRT a následnej udržiavacej liečby PEM v monoterapii [17]. ESMO odporúčania z roku 2017 síce nezahŕňajú liečbu PEM [21], ale ESMO možnosť zahrnutia tohto liečebného režimu do štandardnej terapie eviduje [22].

Štandardný diagnostický a terapeutický postup (ŠDTP) pre komplexný manažment karcinómu krčka maternice bol na Slovensku vypracovaný v roku 2019. Podľa ŠDTP je štandardnou formou liečby v štádiách IB2, II, III a IVA konkomitantná chemorádioterapia, najčastejšie s chemoterapiou na báze cisplatiny (CPT) v dávke 40 mg/m² a frekvencii 1x za týždeň [23]. Nezahrnutie imunoterapie vo forme PEM do odporúčanej liečby ŠDTP je pravdepodobne následkom neaktuálnosti predmetných postupov.

NCCN odporúčania (verzia 2.2026) navyše uvádzajú pre štádium IIB – IVA možnosť využitia indukčnej chemoterapie založenej na kombinácii CPT a paklitaxelu (PAK), ktoré sú nasledované štandardnou chemorádioterapiou na báze CPT [17; 24].

Rádioterapeutický režim

Pozostáva z externej radiačnej terapie (EBRT; z angl. External Beam Radiotherapy) a následného vnútorného ožarovania – brachyterapie (BT; z angl. Brachytherapy).

- EBRT pokrýva anatomicky oblasť primárneho nádoru, paracervikálnych tkanív, vaginálneho postihnutia a oblasť lymfatickej drenáže. Štandardne využívanými technikami EBRT v liečbe CK sú volumetrická modulovaná oblúková terapia (VMAT; z angl. Volumetric Modulated Arc Therapy) a radiačná terapia s modulovanou intenzitou (IMRT; z angl. Intensity – Modulated Radiation Therapy). V porovnaní so štandardnou 3D konformačnou rádioterapiou majú tieto techniky výhodu v redukcii vplyvu žiarenia na normálne, nádorom nezasiahnuté tkanivo, vďaka čomu je významne obmedzený toxický účinok na okolité tkanivá [25].
- BT je charakterizovaná zavedením zdroja rádioaktívneho žiarenia do nádoru alebo jeho tesnej blízkosti. BT sa považuje za štandardný doplnok EBRT v štádiách ochorenia IB2 – IVA a vykonáva sa zavedením zdroja žiarenia do pošvovej klenby.
- Pri vykonaní radiačnej terapie je kľúčová jej následnosť (t. j. EBRT → BT), kedy zaradenie EBRT v dávke 45 – 50 Gy pred BT umožňuje dosiahnuť výrazné zmenšenie primárneho tumoru, čo uľahčuje následnú aplikáciu BT. Uvedená skutočnosť je hlavným dôvodom preferovanej aplikácie BT až po ukončení EBRT [26].

Chemoterapeutický režim

Najčastejšie využívaným chemoterapeutickým režimom v rámci CCRT je podávanie CPT vo frekvencii 1x za týždeň v dávke 40 mg/m² [úroveň dôkazu 1A] (ak nie je kontraindikované). V prípade kontraindikácie môže byť CPT nahradená karboplatinou (KPT) alebo neplatinovým činidlom [17; 20].

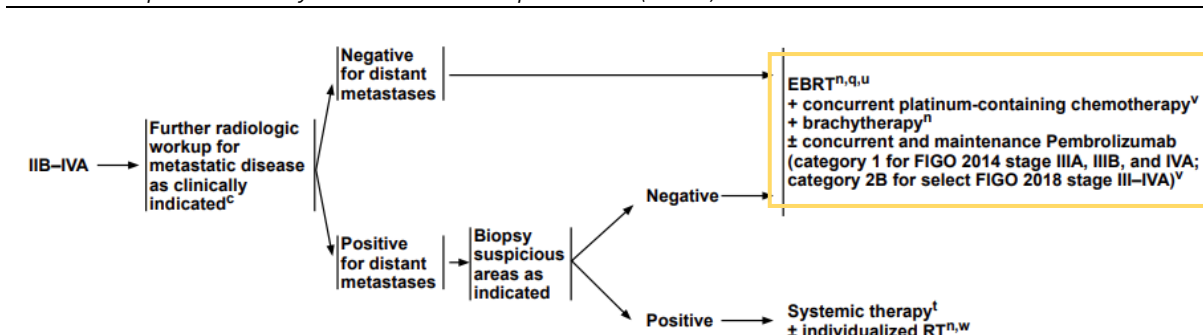
Chirurgická liečba je podľa medzinárodných odporúčaní indikovaná iba v skorých štádiách CK. V predmetných štádiách LACC III – IVA podľa FIGO 2014 sa chirurgická liečba neodporúča. FIGO report za rok 2025 uvádza, že v ojedinelých prípadoch štádium IVA, kedy tumor nedosahuje stenu panvy alebo nemá vzdialené šírenie, je možné zvážiť exenteráciu panvy (odstránenie panvových orgánov), ktorej prognóza je však zvyčajne nepriaznivá [7].

Za **definitívnu liečbu** je považovaná liečba, ktorá je vykonávaná s cieľom úplného odstránenia alebo kontroly malígneho ochorenia. V onkológii môže zahŕňať chirurgický zákrok, rádioterapiu, chemoterapiu, a taktiež

imunoterapiu. Za definitívnu liečbu LACC v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014 je podľa odborníkov oslovených NIHO považované podávanie CCRT.

Obrázok 1 uvádza schému liečby pre štádiá IIB – IVA podľa FIGO 2018, uvedená schéma zahŕňa liečbu z pohľadu IO relevantných štádií (III – IVA) v žltom rámečku.

Obrázok 1: Odporúčania liečby LACC v štádiu IIB-IVA podľa NCCN (2.2026)



^c Podľa princípov zobrazovacích metód pre CK podľa NCCN 2.2026.

ⁿ Podľa princípov radiačnej terapie pre CK podľa NCCN 2.2026.

^q Môže byť zvažovaná indukčná chemoterapia (karboplatina/paklitaxel) nasledovaná monoterapiou cisplatinou (alebo karboplatinou) a radiáciou podľa INTERLACE protokolu.

^t Podľa systematickej terapie pre CK podľa NCCN 2.2026.

^u Odporúča sa rádioterapia v rozšírenom poli (EFRT z angl. Extended-Field Radiotherapy) v prípade, že je patologicky alebo zobrazovacími metódami potvrdené postihnutie para-aortálnych uzlín. Tento postup môže byť aplikovaný aj u vybraných pacientov s pozitívnymi panvovými uzlinami napr. iliakálne metastázy.

^v Konkomitantná chemoterapia na báze platiny s EBRT využíva cisplatinu (alebo karboplatinu v prípade intolerancie cisplatinou). PEM môže byť pridaný nasledovne: cisplatina (alebo karboplatina)/radiačná terapia a PEM (pre FIGO 2014 IIIA, IIIB a IVA [úroveň dôkazu 1]); cisplatina (alebo karboplatina)/radiačná terapia a PEM (pre FIGO 2018 III-IVA, [úroveň dôkazu 2B]). Úroveň dôkazu 2B platí pre štádium IIIC podľa FIGO 2018, ktoré je charakterizované nodálnymi metastázami, ktoré nie sú definované vo FIGO 2014 IIIA - IIIB.

^w Zváženie ablatívnej terapie pre 1-5 metastatických lézií ak je primárna lézia pod kontrolou.

Zdroj: [17]

Následná liečba

Za následnú liečbu môže byť považovaná prvá línia liečby rekurentného, perzistentného alebo metastatického ochorenia. NCCN odporúčania uvádzajú niekoľko preferovaných liečebných režimov:

- PEM + CPT/KPT + PAK ± BEV, t. j. PEM v kombinácii s chemoterapiou (CPT/KPT + PAK) s bevacizumabom (BEV) alebo bez neho, pričom tento liečebný režim je podávaný výhradne PD-L1 pozitívnym pacientkam;
- CPT/KPT + PAK + atezolizumab (ATZ) + BEV, pričom tento režim je odporúčaný pre všetky pacientky, bez ohľadu na PD-L1 status;
- CPT/KPT + PAK + BEV, pričom tento režim je odporúčaný pre všetky pacientky, bez ohľadu na PD-L1 status [17].

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Na Slovensku je vypracovaný ŠDTP pre komplexný manažment karcinómu krčka maternice z roku 2019 [23]. Odborník B však uviedol, že v praxi sú využívané postupy definované ESMO a NCCN. Odborník A uviedol, že neeviduje existenciu ŠDTP.

DR na podklade dodaného kvalitatívneho prieskumu, do ktorého boli zaradení 3 odborníci špecializujúci sa na liečbu v predmetnej indikácii, uvádza, že najčastejšie využívaným liečebným režimom pre 1. líniu liečby LACC III – IVA podľa FIGO 2014 je CCRT. Zastúpenie liečebných režimov u dospelých pacientiek s LACC štádia III – IVA podľa FIGO 2014 podľa prieskumu DR sumarizuje Tabuľka 4. Pre chemoterapeutickú časť CCRT režimu je podľa prieskumu DR najpoužívanejším cytostatikom [redacted] (Tabuľka 5). V prípade rádioterapeutickej zložky liečebného režimu je podľa DR najväčší podiel pacientiek [redacted] (Tabuľka 6).

Odborníci oslovení NIHO potvrdili závery prieskumu DR. Podľa dvoch odborníkov oslovených NIHO majú prístup k liečbe CCRT všetky pacientky. PEM aktuálne nie je pre liečbu pacientiek s LACC v predmetných štádiách dostupný, pričom všetci odborníci oslovení NIHO očakávajú, že jeho pridanie k súčasne dostupnej liečbe by malo významný klinický prínos.

Následná liečba

Následnú liečbu podľa odborníka A v prípade metastatického ochorenia predstavuje paliatívna chemoterapia, v prípade lokalizovaného ochorenia je možné využiť ablačné techniky alebo chirurgický zákrok. Odborníci B a C uvádzajú, že u pacientiek po progresii je indikovaný liečebný režim platina + PAK +/- BEV (+/- PEM). Odborník C uvádza aj možnosť zaradenia topotekánu a gemcitabínu, či cielených liečiv napr. tisotumab vedotin. DR v dodanom prieskume uvádza formy následnej liečby v závislosti od liečby v 1L (PEM + CCRT alebo CCRT). V prípade 1L liečby s PEM + CCRT rozlišuje rôznu liečbu v následnej línii podľa toho, či nastala skorá alebo neskorá progresia (Tabuľka 7) [27].

Tabuľka 4: Zastúpenie liečebných režimov u dospelých pacientiek s LACC štádia III – IVA podľa FIGO 2014 podľa DR

Liečebný režim	Podiel pacientiek
CCRT	
Chemoterapia	
Rádioterapia	
Operácia	

Zdroj: [27]

Tabuľka 5: Zastúpenie chemoterapeutických liečebných režimov v liečbe dospelých pacientiek s LACC štádia III – IVA podľa FIGO 2014 podľa DR

Chemoterapia	Podiel pacientiek
Cisplatina podávaná v týždennej frekvencii	
Cisplatina podávaná vo frekvencii raz za 3 týždne	
Karboplatina podávaná v týždennej frekvencii	

Zdroj: [27]

Tabuľka 6: Zastúpenie rádioterapeutických liečebných režimov v liečbe dospelých pacientiek s LACC štádia III – IVA podľa FIGO 2014 podľa DR

Rádioterapia	Podiel pacientiek	Dávka
EBRT +		
BT		
EBRT		

Zdroj: [27]

Tabuľka 7: Percentuálny podiel pacientiek v 2. línii liečby LACC v štádiu III-IVA podľa FIGO 2014 po zlyhaní liečby PEM + CCRT a CCRT pri skoréj i neskoréj progresii ochorenia podľa DR

Liečivo	PEM + CCRT Skorá progresia	PEM+ CCRT Neskorá progresia	CCRT
PEM			
PAK			
KPT			
BEV			
CPT			

Zdroj: [27]

3.3. Opis intervencie (B0001)

PEM v kombinácii s CCRT (cisplatina + externá lúčová rádioterapia nasledovaná brachyterapiou)

Pembrolizumab (PEM) je humanizovaná monoklonálna protilátka produkovaná v bunkách ovárií čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej DNA. Mechanizmus účinku je daný väzbou PEM na receptor programovanej smrti PD-1 (z angl. Programmed Death 1), čím dochádza k zablokovaniu jeho interakcie s ligandami receptora programovanej smrti PD-L1 (z angl. Programmed Death Ligand 1) a PD-L2 na povrchu antigén prezentujúcich alebo nádorových buniek. Následkom toho je posilnená imunitná odpoveď sprostredkovaná T-bunkami. V predmetnej

indikácii ide o formu tzv. „add-on“ prídavnej liečby. PEM je podávaný intravenózne infúziou počas 30 minút, nesmie sa podávať formou rýchlej alebo bolusovej intravenózne injekcie. Pacienti s LACC majú byť liečení PEM súbežne s režimom CCRT, po čom nasleduje liečba PEM vo forme monoterapie. Pri podávaní v kombinovanej liečby s chemoterapiou sa má PEM podávať ako prvý (v daný deň podania liečby). Odporúčaná dávka PEM u dospelých v predmetnej indikácii je podľa SPC 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov do progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo po dobu 24 mesiacov [28]. Dávkovanie uvedené DR je v súlade s dávkovaním uvedeným v SPC.

Cisplatina (CPT) je intravenózne podávané cytostatikum, alkylačné činidlo, ktoré je indikované v liečbe niekoľkých malígných ochorení, vrátane CK. CPT, ako aj ďalšie platinové deriváty, je vo všeobecnosti považovaná za cytotoxické liečivo, ktoré usmrčuje nádorové bunky narušením štruktúry DNA, inhibíciou syntézy DNA, inhibíciou mitózy, či indukciou apoptózy [29].

CPT nie je v predmetnej indikácii kategorizovaná, je hradená nad rámec kategorizácie na základe súhlasov zdravotných poisťovní s úhradou nad rámec platnej kategorizácie [30; 31; 32].

SPC lieku uvádza, že v prípade kombinovanej terapie sa podáva dávka 40 mg/m² vo frekvencii 1x za týždeň po dobu 6 týždňov [33]. DR vo FER predpokladá dávkovanie, ktoré je v súlade s dávkovaním uvedeným v príslušnom SPC. DR v rámci klinickej časti žiadosti uvádza podávanie CPT v 5 cykloch s voliteľným 6 cyklom na základe rozhodnutia vyšetrujúceho lekára [1].

Podľa NCCN je odporúčaná dávka pre **EBRT** 40 – 50 Gy a je závislá na postihnutí LU [17]. Odporúčaná dávka EBRT podľa ESGO/ESTRO/ESP je 45 Gy podaných v 25 frakciách alebo 46 Gy podaných v 23 frakciách za využitia VMAT alebo IMRT techniky [20]. Podľa prieskumu DR dostáva väčšina pacientiek rádiologickú liečbu v CCRT vo forme

Brachyterapia (BT) je radiačná technika, ktorá pre liečbu LACC najčastejšie využíva aplikátor zložený z intrauterinného tandemu a vaginálneho kolpostatu. Intrauterinný tandem je tenká kovová trubička, ktorá sa zavádza do maternice a je pokračovaním kolpostatu, ktorý nesie zdroj rádiácie. Kolpostat môže byť zavedený vo forme ovoidov, prstenca alebo cylindra. Dávka BT by sa mala pohybovať od 40 do 45 Gy pre dosiahnutie celkovej odporúčanej dávky (BT + EBRT).

Celková dávka EBRT + BT by podľa NCCN mala byť ≥ 85 Gy pre HR-CTV (vysokorizikový klinický cieľový objem; z angl. High-risk Clinical Target Volume), ktorý predstavuje pozorovateľnú malignitu a/alebo sub-klinické mikroskopické malígne šírenie ochorenia [17]. Odporúčania ESGO/ESTRO/ESP rovnako uvádzajú celkovú dávku pre EBRT + BT 85 – 95 Gy [20]. Podľa prieskumu dodaného DR je v slovenskej praxi využívaná celková dávka ■■■, kedy BT je aplikovaná v dávke ■■■ [1].

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Liek Keytruda nemá v EMA status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (ATMP; z angl. Advanced Therapy Medicinal Product) [34].

Indikácia podľa aktuálneho SPC lieku Keytruda:

Keytruda je v kombinácii s chemorádioterapiou (externá lúčová rádioterapia nasledovaná brachyterapiou) indikovaná na liečbu lokálne pokročilého cervikálneho karcinómu v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014 u dospelých, ktorí v minulosti nedostávali definitívnu liečbu [35].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

V požadovanej indikácii DR doteraz nežiadal o kategorizáciu. Na Slovensku je Keytruda kategorizovaná podľa Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) pre 03/2026 nasledovne [1, 36]:

- a) v monoterapii indikovaná na liečbu pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu u dospelých
- b) v monoterapii indikovaná ako liečba prvej línie metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (Tumour Proportion Score, TPS) $\geq 50\%$, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách, po dobu maximálne 24 mesiacov.
- c) v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou platínu a 5-fluóruuracil (5-FU) indikovaná ako liečba prvej línie metastatického alebo neresekovateľného rekurentného skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku u dospelých, ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s hodnotou CPS ≥ 1 , po dobu maximálne 24 mesiacov.
- d) v kombinácii s chemoterapiou indikovaná ako neoadjuvantná liečba a následne s pokračovaním vo forme monoterapie ako adjuvantná liečba po chirurgickom zákroku dospelým s lokálne pokročilým trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka alebo trojnásobne negatívnym karcinómom prsníka v skorom štádiu s vysokým rizikom rekurencie.
- e) v monoterapii indikovaná v prvej línii metastatického kolorektálneho karcinómu u dospelých pacientov s MSI-H (Microsatellite Instability-High) alebo dMMR (Mismatch Repair deficient), maximálne po dobu 24 mesiacov.
- f) v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu indikovaná ako liečba prvej línie metastatického neskvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) $< 50\%$, bez pozitivity mutácií EGFR alebo ALK v nádorových bunkách, maximálne po dobu 24 mesiacov.
- g) v kombinácii s chemoterapiou a bevacizumabom alebo bez neho indikovaná na liečbu perzistentného, rekurentného alebo metastatického cervikálneho karcinómu v prvej línii u dospelých, ktorí neboli liečení chemoterapiou (s výnimkou jej súbežného použitia ako rádiosenzibilizačnej látky) a ktorých nádory vykazujú expresiu PD-L1 s CPS ≥ 1 , po dobu maximálne 24 mesiacov. Kombinácia pembrolizumabu so samotnou chemoterapiou je hradená iba pacientom nevhodným na liečbu bevacizumabom.
- h) v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom indikovaná ako liečba prvej línie metastatického skvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (tumour proportion score, TPS) 1-49 %, maximálne 35 cyklov liečby pembrolizumabom. Podmienkou hradenej liečby je výkonnostný stav pacienta ECOG 0-1.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

DR požaduje kategorizáciu lieku Keytruda v ďalších indikáciách v aktuálne prebiehajúcich konaniach:

- Karcinóm ezofágu (zmenová žiadosť v konaní ID 35033) – prebiehajúce konanie, vydané NIHO hodnotenie č. L137 [37].
- Adenokarcinóm žalúdka alebo gastroezofágového prechodu (zmenová žiadosť v konaní ID 35514) – prebiehajúce konanie, vydané NIHO hodnotenie č. L139 [38].
- Primárne pokročilý alebo rekurentný endometriálny karcinóm (zmenová žiadosť v konaní ID 36802) – prebiehajúce konanie, vydané NIHO hodnotenie č. L182 [39].
- Prvá línia liečby pokročilého karcinómu z renálnych buniek (zmenová žiadosť v konaní ID 38880) – prebiehajúce hodnotenie č. L229.

Liek Keytruda nie je zdravotnými poisťovňami hradený nad rámec kategorizácie [30; 31; 32] a neprebíha ani jeho centrálny nákup [40]. V dátach z účtu poistenca NCZI z roku 2023 evidujeme spotrebu lieku Keytruda v predmetnej indikácii (C53 podľa MKCH-10) pre 4 pacientky. Na základe týchto dát však nevieme s istotou potvrdiť, či ide o podanie PEM pacientkam podľa IO tohto hodnotenia, nakoľko PEM je podľa ZKL možné podávať aj pre rekurentnú, perzistentnú alebo metastatickú formu ochorenia [41].

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v rámci hodnotenej žiadosti navrhuje neverejnú úhradu za balenie lieku Keytruda 25 mg/ml (koncentrát na infúzny roztok, con inf 1x4 ml/100 mg (liek na injekciu)) pre predmetnú indikáciu vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % z maximálnej úhrady zdravotnej poisťovne uvedenej v ZKL platnom v 03/2026 [36] vo výške 2 626,55 €.

Navrhované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba je v kombinácii s chemorádioterapiou (externá lúčová rádioterapia nasledovaná brachyterapiou) indikovaná na liečbu lokálne pokročilého cervikálneho karcinómu v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014 u dospelých, ktorí v minulosti nedostávali definitívnu liečbu. Podáva sa počas 5 cyklov súbežne s chemorádioterapiou, nasledovaných pembrolizumabom v monoterapii v dávke 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov, po dobu maximálne 24 mesiacov.“

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Navrhované preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ).

Požadované IO je v porovnaní s indikáciou podľa EMA zúžené v zmysle obmedzenia doby podávania liečiva na maximálne 24 mesiacov, čo je v súlade s maximálnou dobou liečby podľa SPC. DR taktiež definuje presné dávkovanie, a to podávanie súbežne s chemorádioterapiou počas 5 cyklov, ktoré sú nasledované monoterapiou PEM v dávke 200 mg každé 3 týždne alebo 400 mg každých 6 týždňov, čo je taktiež v súlade s SPC [28].

Oslovení odborníci nemajú vedomie o využívaní hodnoteného liečiva nad rámec SPC tzv. off-label.

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Odporúčame zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:

„Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta charakterizovaný na ECOG škále (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 1.“

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantný komparátor v hodnotenej indikácii považujeme liečebný režim CCRT s chemoterapeutickým režimom na báze CPT (podávanej vo frekvencii 1x za týždeň) a rádioterapie pozostávajúcej z EBRT, ktorá je nasledovaná BT. Voľba komparátora podľa NIHO je v súlade s voľbou komparátora podľa DR. Liečivo PEM by podľa požadovaného IO malo byť indikované vo forme prídavnej liečby k CCRT.

Stanovisko k adekvátnosti výberu relevantných komparátorov

Diskusiu k výberu komparátora uvádzame v nasledujúcich bodoch:

- Výber komparátora podľa DR vychádza z kvalitatívneho prieskumu, ktorého sa zúčastnili 3 odborníci zo slovenských onkologických centier špecializujúcich sa na liečbu predmetnej indikácie [27]. Na základe prieskumu DR je percentuálny podiel pacientiek v predmetnej indikácii na liečbe CCRT ■■■ %. Samostatne podávaná chemoterapia, rádioterapia alebo operačný zákrok nedosahujú relevantné zastúpenie pre zahrnutie medzi komparátory. Bližšie výsledky prieskumu reportujeme v časti 3.2.2.
- Odborníci oslovení NIHO uviedli, že v súčasnosti sa na liečbu v predmetnej indikácii využíva CCRT, prípadne samotná rádioterapia, ktorú však nepovažujeme za relevantný komparátor (viac v časti 3.8).
- NIHO vybraný komparátor sa zhoduje s vyššie popisovanými medzinárodnými odporúčaniami (viac v časti 3.2.1), ktoré uvádzajú pre liečbu LACC v predmetných štádiách režim CCRT, ktorý je v NCCN odporúčaníach rozšírený o podanie PEM.
- Podľa prieskumu dodaného DR je majorite pacientiek v rámci chemoterapie CCRT podávaná ■■■. Medzinárodné odporúčania preferujú chemoterapeutický režim s CPT, v prípade kontraindikácie je možné podávanie KPT. Odborníci A a C oslovení NIHO potvrdili využívanie CPT chemoterapie a alternatívu KPT. Vzhľadom na ■■■ v rámci chemoterapie CCRT podľa prieskumu DR nepovažujeme režim CCRT zahŕňajúci KPT za relevantný komparátor.
- CDA – Kanadská agentúra pre lieky (angl. a fran. Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada) akceptovala CCRT na báze CPT ako relevantný komparátor. Kanadskí experti sa zároveň zhodli, že v prípade intolerancie CPT, je vhodnou alternatívou KPT alebo PAK [42; str. 12 a 13].

- SÚKL (Státní Ústav na Kontrolu Léčiv) v hodnotení lieku Keytruda pre liečbu LACC na podklade národných doporučených postupov zvolil za komparátor EBRT + chemoterapiu preferenčne na báze CPT + BT, t. j. režim CCRT [43].

Zložky liečebného režimu komparátora CCRT sú bližšie popísané v kapitole 3.3. DR pre CCRT bez PEM predpokladá rovnaké dávkovanie ako v prípade kombinovanej liečby PEM + CCRT.

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za relevantné komparátory nepovažujeme chemoterapeutickú liečbu v monoterapii, liečebný režim CCRT s chemoterapeutickým činidlom iným než CPT alebo s CPT podávaným v inej frekvencii než 1x za týždeň, rádioterapiu v monoterapii, CCRT s radiačnou zložkou liečby výhradne na báze EBRT, indukčnú chemorádioterapiu a ani chirurgický zákrok.

Chemoterapia v monoterapii

Za relevantný komparátor nepovažujeme samostatné podávanie chemoterapie, keďže podiel pacientiek na danej liečbe v klinickej praxi na Slovensku je v podľa kvalitatívneho prieskumu dodaného DR iba ■■■ % [27]. Neidentifikovali sme iné aspekty, ktoré by poukazovali na skutočnosť, že chemoterapia v monoterapii predstavuje relevantný komparátor.

CCRT režim s chemoterapeutickým činidlom iným než CPT

Vzhľadom na nízke zastúpenie chemoterapeutických liečiv iných než CPT v prieskume podľa DR, režim CCRT s iným cytostatikom než CPT nepovažujeme za relevantný komparátor. Za relevantný komparátor nepovažujeme ani liečebný režim, v ktorom je CPT podávaná vo frekvencii ■■■ (podiel pacientiek ■■■) [27].

Rádioterapia v monoterapii

Liečbu výhradne vo forme rádioterapie nepovažujeme za relevantný komparátor, keďže podiel pacientiek na tejto liečbe je podľa prieskumu dodaného DR iba ■■■ % [27]. Neidentifikovali sme iné skutočnosti, ktoré by poukazovali na to, že rádioterapia v monoterapii predstavuje relevantný komparátor. Navyše nepredpokladáme, že hodnotená intervencia (PEM + CCRT) bude v klinickej praxi nahrádzať rádioterapiu v monoterapii. Predpokladáme, že samotná rádioterapia je indikovaná len pacientkam nevhodným na kombinovaný režim CCRT, preto nebude režim PEM + CCRT nahrádzať samotné podávanie rádioterapie.

CCRT s radiačnou zložkou liečby len na báze EBRT

Rádioterapeutická zložka liečebného režimu CCRT môže byť podľa prieskumu DR indikovaná v 2 formách, a to EBRT v kombinácii s BT alebo samostatná EBRT, pričom podiel ich zastúpenia v slovenskej praxi je ■■■ % a ■■■ %, podľa uvedeného poradia [27]. CCRT bez zahrnutia BT nepovažujeme za relevantný komparátor, nakoľko požadované IO pre liečbu PEM podávanú vo forme prídavnej liečby k CCRT zahŕňa rádioterapiu vo forme EBRT + BT. V klinickej praxi preto nepredpokladáme, že hodnotený režim bude nahrádzať režim CCRT s radiačnou zložkou liečby výhradne na báze EBRT. BT je podľa medzinárodných odporúčaní štandardnou súčasťou predmetnej liečby.

Indukčná chemoterapia

Indukčná chemoterapia je založená na kombinácii CPT s PAK, ktoré sú podávané pred samotnou štandardnou chemorádioterapiou. Tento liečebný režim bol uvedený osloveným odborníkom B ako jedna z možných foriem definitívnej liečby, a taktiež NCCN odporúčania uvádzajú, že u pacientiek v štádiu IIB – IVA je možné zváženie indukčnej terapie. Táto forma terapie bola testovaná v štúdiu Interlace, ktorá má však niekoľko zásadných limitácií. Pacientky zaradené v tejto štúdiu mali nižší vek, lepší ECOG (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group performance status) status a menej pokročilé ochorenie v porovnaní s inými štúdiami zameranými na CK. Okrem toho rádioterapeutický režim využívaný v tejto štúdiu je z hľadiska efektívnosti oproti súčasnej rádioterapii založenej na zobrazovacích technikách sub-optimálny, z čoho plynú pochybnosti ohľadom možného prínosu takéhoto liečebného režimu [44; 45]. Vzhľadom na uvedené skutočnosti a absenciu uvedeného režimu v prieskume dodanom DR [27] ho nepovažujeme za relevantný komparátor.

Chirurgický zákrok

NCCN odporúča chirurgický zákrok prevádzať iba u pacientiek v skorých štádiách CK, v prípade požiadavky na zachovanie fertility a pri malých léziách typicky v štádiách IA, IB1, IB2 a výber štádia IIA1 [17]. Podľa prieskumu DR je podiel pacientiek v štádiu III - IVA podľa FIGO 2014 liečených chirurgickým zákrokom ■■■% [27]. Táto forma liečby nie je vzhľadom na uvedené skutočnosti považovaná za relevantný komparátor.

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?

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Klinická účinnosť PEM v kombinácii s CCRT na báze CPT pre liečbu pacientiek s LACC bola sledovaná v štúdiu KEYNOTE-A18 (K-A18).

Tabuľka 8: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT04221945	KEYNOTE-A18	CCRT + PEM	CCRT + PLA	ITT: 1060 (529 : 531); III - IVA FIGO 2014: 601 (296 : 305)	ukončená

NCT – identifikátor štúdie, z angl. *National Clinical Trial*; PLA – placebo; ITT – populácia, ktorú bol úmysel liečiť, z angl. *Intention-To-Treat*

Zdroj: [46]

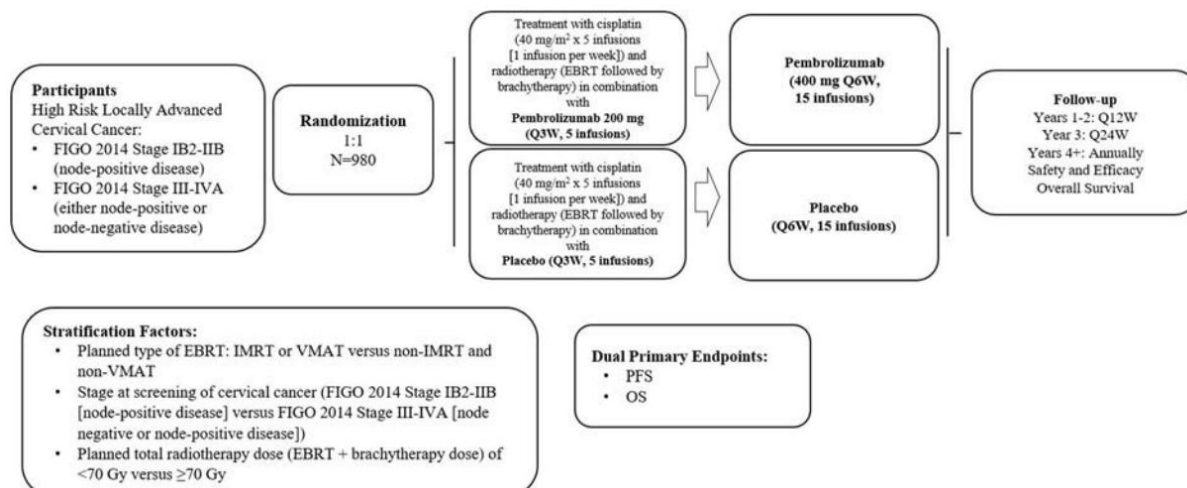
4.1.1 Základná charakteristika

Klinická štúdia KEYNOTE-A18 je dvojito zaslepená, randomizovaná, multicentrická štúdia fázy 3, ktorá porovnáva účinnosť a bezpečnosť PEM v kombinácii s CCRT voči samotnému režimu CCRT (+PLA). V ramene intervencie bol pacientkam počas 5 cyklov intravenózne podávaný PEM v dávke 200 mg a frekvencii 1x/3 týždne (Q3W) v kombinácii s CCRT. Následne počas 15 cyklov bol PEM podávaný v monoterapii v dávke 400 mg a frekvencii 1x/6 týždňov (Q6W). Režim dávkovania jednotlivých zložiek liečebného režimu podávaný počas Q3W (PEM/PLA + CCRT) pozostával z nasledovného:

- 5 infúzií PEM v dávke 200 mg a frekvencii 1x/3 týždne;
- 5 infúzií CPT v dávke 40 mg/m² a frekvencii 1x/týždeň (s voliteľnou 6. infúziou podľa zaužívanej praxe skúšajúceho lekára);
- EBRT podávané podľa príslušného manuálu rádioterapie;
- BT podávané podľa príslušného manuálu rádioterapie.

Podľa protokolu štúdie celková doba radiačnej terapie (EBRT + BT) nemala prekročiť 50 dní, resp. 56 dní v prípade neočakávaného predĺženia liečby. CPT mala byť podávaná v deň aplikácie EBRT, a to pred samotnou EBRT v príslušný deň. V prípade dní, kedy bola CPT podávaná súčasne s PEM, bolo preferované podanie CPT pred PEM, ale bolo tiež akceptované podanie CPT po PEM v prípade zaužívaného spôsobu podávania. Predtým, ako pacientky prešli na Q6W liečbu PEM bolo nutné podanie 5 infúzií PEM Q3W. V ramene komparátora bola forma liečebného režimu identická, pričom podávanie PEM bolo nahradené podávaním PLA. Pacientky dostávali liečbu do progresie ochorenia, neakceptovateľných nežiaducich účinkov alebo vysadenia liečby, maximálne však do podania 20 infúzií PEM (PLA) (približne 24 mesiacov) [47]. Dizajn štúdie KEYNOTE-A18 sumarizuje Obrázok 2.

Obrázok 2: Dizajn štúdie KEYNOTE-A18



Q3W – podávanie 1x za 3 týždne v dávke 200 mg; Q6W – podávanie 1x za 6 týždňov v dávke 400 mg; Q12W – 1x za 12 týždňov; Q24W – 1x za 24 týždňov, VMAT – objemovo modulovaná rádioterapia (z angl. Volumetric Modulated Arc Therapy); IMRT – intenzitou modulovaná rádioterapia (z angl. Intensity Modulated Radiotherapy).

Zdroj: [47]

Stratifikácia pacientiek prebehla na základe niekoľkých kritérií, a to:

- **Forma EBRT** – volumetrická modulovaná oblúčková terapia (VMAT)/rádioterapia s modulovanou intenzitou (IMRT) alebo ne-volumetrická modulovaná oblúčková terapia (non-VMAT)/rádioterapia s nemodulovanou intenzitou (non-IMRT);
- **Dávka celkovej plánovanej rádioterapie** (EBRT + BT) < 70 Gy alebo ≥ 70 Gy;
- **Štádium CK podľa FIGO 2014** – IB2 – IIB s pozitívnymi LU alebo III – IVA bez ohľadu na postihnutie LU. Pre účely tohto hodnotenia je relevantná subpopulácia III – IVA bez ohľadu na postihnutie LU.

Sponzorom štúdie bol Merck Sharp & Dohme, dcérska spoločnosť Merck & Co (MSD).

4.1.2 Hodnotené ukazovatele

Hodnotené ukazovatele OS a PFS ako primárne ciele boli vopred definované pre ITT. Pre predmetnú subpopuláciu III – IVA podľa FIGO 2014 hodnotené ukazovatele definované nie sú [47], výsledky uvedené v kapitole 4.2 sú teda výsledkami post-hoc analýzy.

Mortalita

OS (z angl. Overall Survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny. Mortalita bola protokolom štúdie stanovená ako primárny cieľ, sekundárnym ukazovateľom bolo OS po 3 rokoch [47].

Morbidity

PFS (z angl. Progression-Free Survival; prežívanie bez progresie) je čas od randomizácie po prvú dokumentovanú progresiu ochorenia alebo smrť (ktorékoľvek sa objaví ako prvé) z akejkoľvek príčiny. Pôvodný protokol štúdie definoval vyhodnotenie PFS zaslepeným nezávislým centralizovaným hodnotiteľom (BICR z angl. Blinded Independent Centralized Reviewer) podľa rádiologických kritérií RECIST 1.1, alebo (v prípade absencie rádiografického dôkazu) histopatologickým potvrdením suspektnej lokálnej progresie ochorenia. Stanovenie progresie ochorenia bolo neskôr predefinované, pričom túto úlohu z dôvodu zahrnutia ďalších klinických faktorov mimo zobrazovacích metód vykonával skúšajúci lekár (aktualizovaný protokol) [47].

Kvalita života

EORTC QLQ-C30 je dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny využívaný na zhodnotenie kvality života pacientov s rakovinou (z angl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire). EORTC QLQ-C30 sa skladá z 30 otázok a meria fyzické, psychologické a sociálne fungovanie pacientov s rakovinou [48]. Vyššie skóre pre funkčné škály (fyzické fungovanie, fungovanie v rámci spoločnosti, kognitívne, emočné a sociálne fungovanie) a celkový zdravotný stav indikuje lepšiu kvalitu života. Nižšie skóre na symptómových (únava, bolesť, nevoľnosť a zvracanie) a jednopoložkových škálach (celkový zdravotný stav, fyzické, kognitívne, sociálne a emočné fungovanie, fungovanie v rámci spoločnosti) naznačuje lepšiu kvalitu života [8]. Vyhodnotenie kvality života EORTC QLQ-C30 bolo protokolom štúdie definované ako sekundárny ukazovateľ [47].

EQ-5D-5L (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level) je štandardizovaný 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 päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D-5L sa pohybuje od 0 do 100 [49]. Vyhodnotenie kvality života pomocou EQ-5D-5L dotazníkov bolo protokolom štúdie definované ako exploratívny ukazovateľ [47].

Kvalita života je reportovaná vo FAS populácii (z angl. Full-Analysis Set), ktorá je protokolom štúdie definovaná ako populácia pacientov, ktorí poskytli aspoň 1 patientsky vstup (PRO; z angl. Patient-Reported Outcome) a ktorí zároveň dostali aspoň jednu dávku liečby definovanej protokolom [47].

4.1.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá [47]

Do štúdie boli **zaradené** novodiagnostikované dospelé (≥ 18 rokov) pacientky s vysoko rizikovým LACC, histologicky potvrdeným skvamóznym karcinómom, adenokarcinómom alebo adenoskvamóznym karcinómom v štádiách IB2 – IIB podľa FIGO 2014 s pozitívnymi LU alebo karcinómom v štádiách III – IVA FIGO podľa 2014 bez ohľadu na postihnutie LU. Do štúdie boli zaradené pacientky bez ohľadu na PD-L1 status. Pacientky zároveň museli spĺňať podmienku nepodstúpenia predchádzajúcej definitívnej chirurgickej, rádiologickej, systémovej či imunologickej liečby. Pre zaradenie do štúdie museli pacientky dosahovať ECOG výkonnostný stav 0 alebo 1, dostatočnú orgánovú funkciu [47].

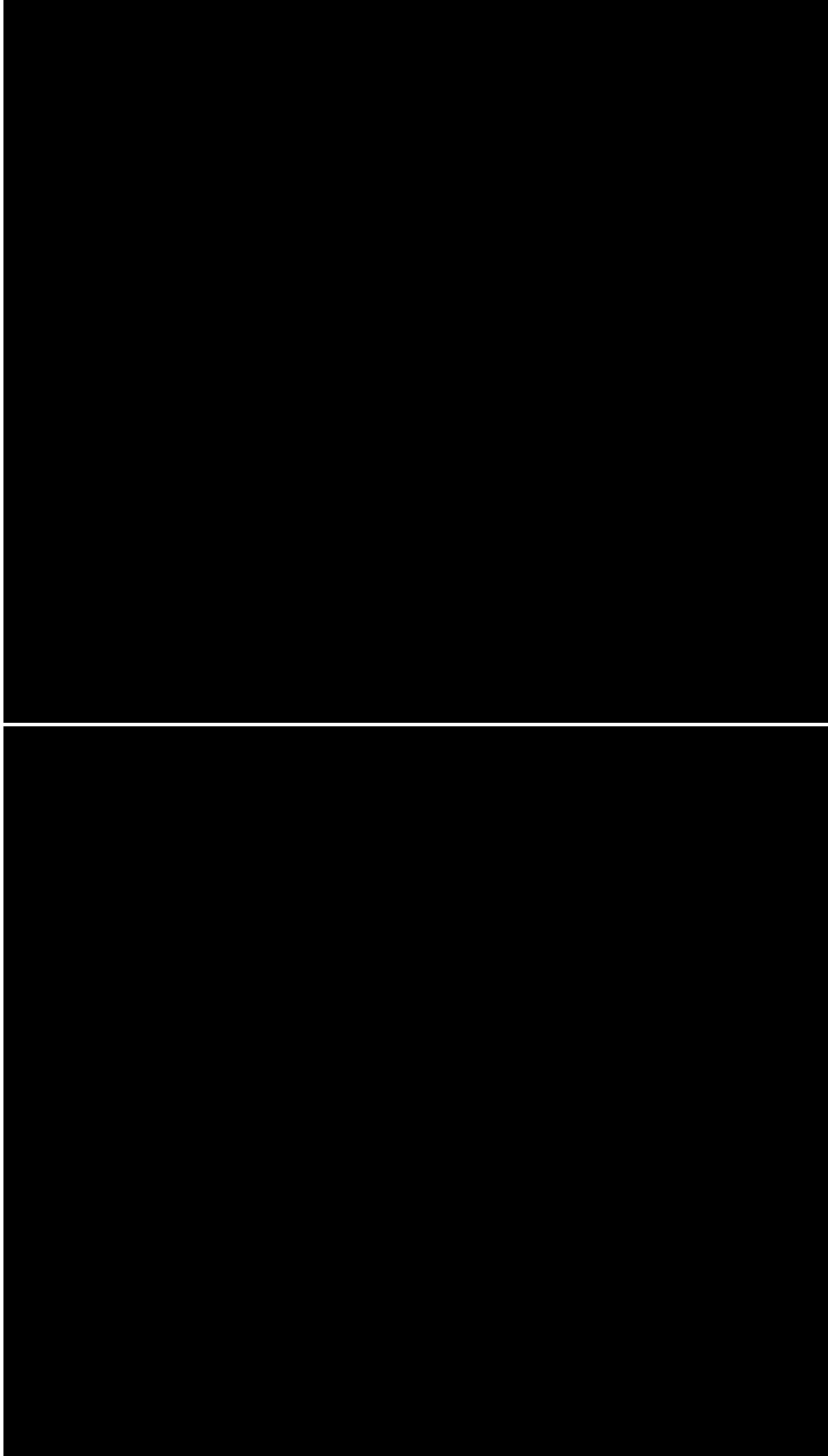
Kľúčovými **exklúznymi kritériami** boli iné histologické subtypy CK, štádium IVB podľa FIGO 2014, predchádzajúce podstúpenie hysterektómie, predchádzajúca systematická liečba, imunoterapia, definitívny chirurgický zákrok alebo rádioterapia. Pacientky, ktoré podstúpili čiastočnú hysterektómiu z iných dôvodov než CK, mohli byť do štúdie zaradené. Nezahrnuté boli taktiež pacientky kontraindikované pre podávanie CPT, alebo tie, ktoré mali závažnú hypersenzitivitu na PEM [47].

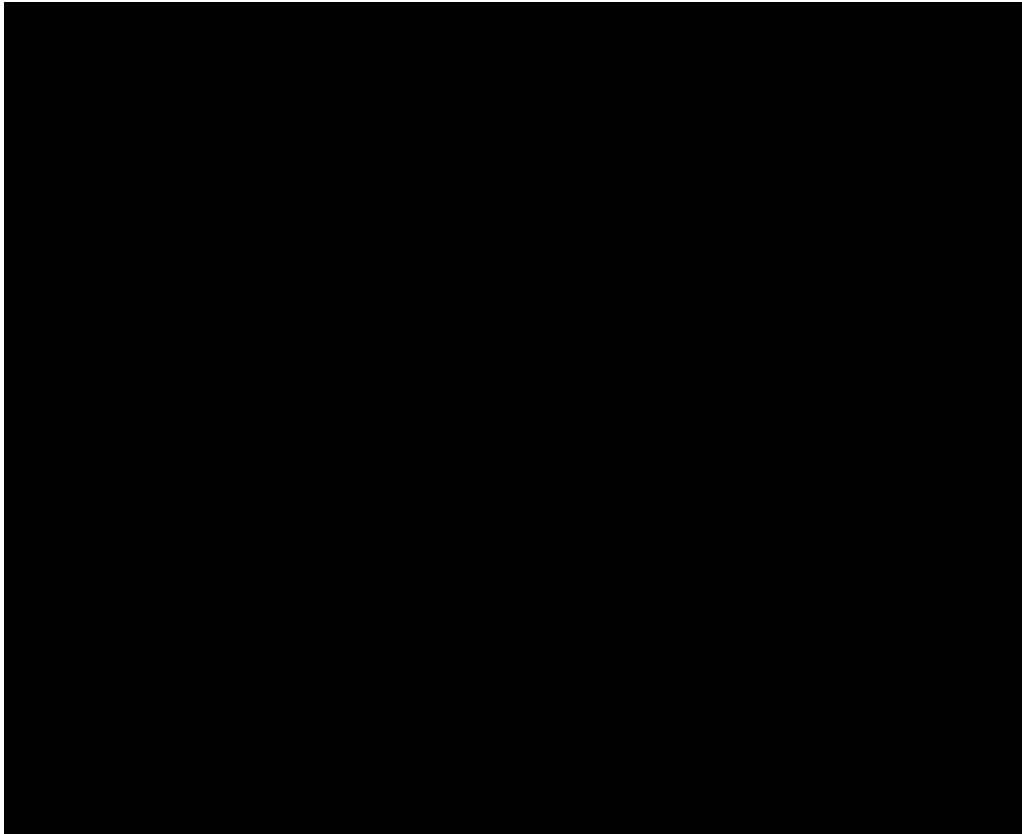
Opis populácie

Predmetnú subpopuláciu z pohľadu požadovaného IO vo finálnej analýze (FA; z angl. Final Analysis) tvorilo dokopy 601 pacientiek, 296 v ramene PEM + CCRT a 305 v ramene PLA + CCRT [1].

Informácie o charakteristikách predmetnej subpopulácie v FA, ktoré DR dodal v neverejnej časti žiadosti uvádza Obrázok 3.

Obrázok 3: Charakteristiky subpopulácie III - IVA podľa FIGO 2014, FA (DCO 01/2025)





Zdroj: [1]

4.1.4 Čas analýzy dát

Štatistická analýza dát bola rozplánovaná na dve priebežné analýzy a finálnu analýzu:

- Prvá priebežná analýza (IA1; z angl. Interim Analysis 1) bola naplánovaná približne po 28 mesiacoch od randomizácie prvej pacientky, resp. približne po 237 PFS udalostiach. Uzávierka zberu dát (DCO; z angl. Data cut-off) pre prvú priebežnú analýzu bola 09.01.2023 pri mediáne sledovania 17,9 mesiacov. Výsledky z 1. DCO boli publikované v roku 2024 [50].
- Druhá priebežná analýza (IA2; z angl. Interim Analysis 2) bola naplánovaná približne po 34 mesiacoch od randomizácie prvej pacientky, resp. po 304 PFS udalostiach. DCO pre druhú priebežnú analýzu bol 08.01.2024 pri mediáne sledovania 29,9 mesiacov. Výsledky z 2. DCO boli publikované v roku 2024 [51].
- FA bola naplánovaná približne po 42 mesiacoch od randomizácie prvej pacientky resp. po 240 OS udalostiach. DCO pre túto analýzu bol 07.01.2025 pri mediáne sledovania ■■■. Výsledky FA boli publikované v roku 2025 [52].

4.2. Výsledky účinnosti

V tejto časti reportujeme výsledky účinnosti pre subpopuláciu pacientiek s LACC v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014, ktorá je relevantná pre požadované IO a účely tohto hodnotenia. Uvedené sú výsledky z FA (DCO 01/2025), ktoré DR poskytol v neverejnej časti žiadosti [1].

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) [1]

Medián OS (mOS) pre subpopuláciu pacientiek s LACC v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014 nebol v FA dosiahnutý ani v jednom liečebnom ramene. Liečebný režim PEM + CCRT preukázal voči PLA + CCRT štatisticky významne lepší pomer rizík (HR; z angl. Hazard Ratio), HR = ■■■ (95 % CI: ■■■ až ■■■; p = ■■■■■). Krivky Kaplan Meierových (KM)

dát uvádza Obrázok 4. Miera OS v ramene PEM + CCRT [redacted] mieru OS v ramene PLA + CCRT v 36. [redacted] aj 48. mesiaci [redacted].

Tabuľka 9: OS v štúdiu KEYNOTE-A18, subpopulácia III – IVA podľa FIGO 2014, FA (DCO 01/2025)

Ukazovateľ	PEM + CCRT (N=296)	PLA + CCRT (N=305)
Udalosti OS, n (%)	[redacted]	[redacted]
Medián OS, mesiace (95% CI) ^a	[redacted]	[redacted]
HR (95% CI) ; p-hodnota ^b	[redacted]	[redacted]
Miera OS v 24. mesiaci, % (95% CI)	[redacted]	[redacted]
Miera OS v 36. mesiaci, % (95% CI)	[redacted]	[redacted]
Miera OS v 48. mesiaci, % (95% CI)	[redacted]	[redacted]

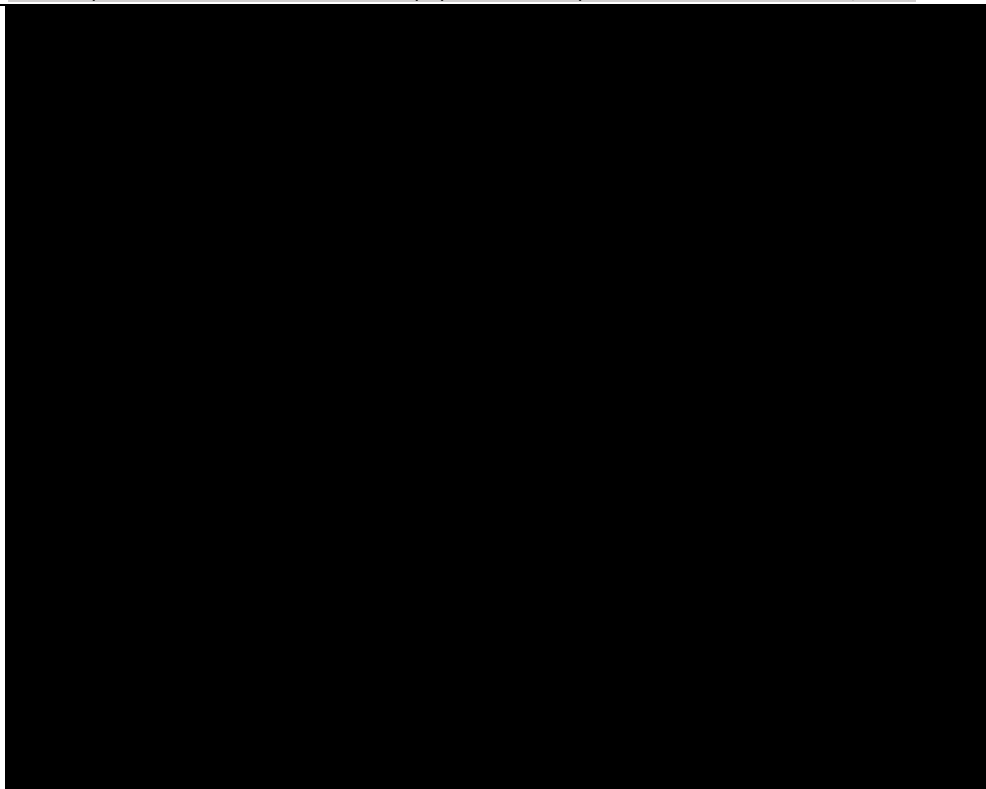
NR – nedosiahnutý; z angl. Not Reached; CI – konfidenčný interval; z angl. Confidence Interval

^a Z Kaplan-Meierovej metódy pre cenzurované dáta;

^b Jednostranná p-hodnota na základe log-rank testu.

Zdroj: [1]

Obrázok 4: KM dáta pre OS v štúdiu KEYNOTE-A18, subpopulácia III-IVA podľa FIGO 2014, FA (DCO 01/2025)



Zdroj: [1]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Prežívanie bez progresie [1]

Medián PFS (mPFS) pre subpopuláciu pacientiek s LACC štádia III – IVA podľa FIGO 2014 v FA [redacted] [redacted] v ramene PEM + CCRT a v ramene PLA + CCRT [redacted]. Liečebný režim PEM + CCRT preukázal v ukazovateli PFS štatisticky významné zlepšenie oproti režimu PLA + CCRT, HR = [redacted] (95 % CI: [redacted] až [redacted]; p = [redacted]). Krivky KM dát uvádza Obrázok 5.

Tabuľka 10: OS v štúdiu KEYNOTE-A18, subpopulácia III-IVA podľa FIGO 2014, FA (01/2025)

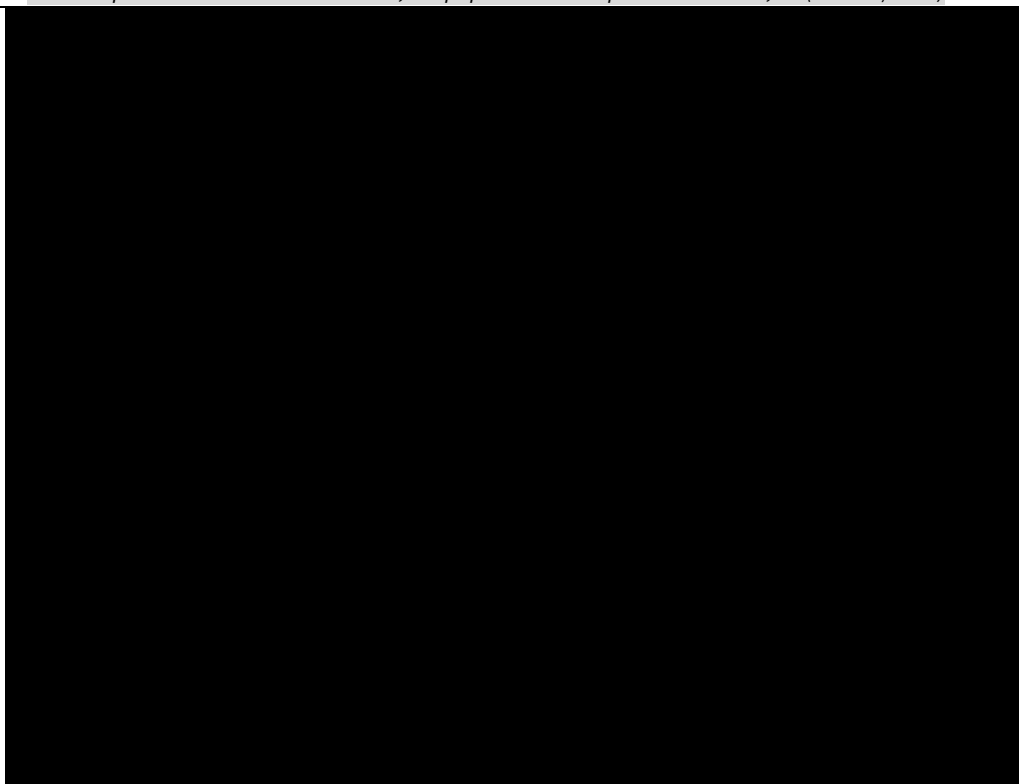
Ukazovateľ	PEM + CCRT (N=296)	PLA + CCRT (N=305)
Udalosti PFS, n (%)		
Medián PFS, mesiace (95% CI) ^a		
HR (95% CI) ; p-hodnota ^b		
Miera PFS v 24. mesiaci, % (95% CI)		
Miera PFS v 36. mesiaci, % (95% CI)		

^a Z Kaplan-Meierovej metódy pre cenzurované dáta;

^b Jednostranná p-hodnota na základe log-rank testu.

Zdroj: [1]

Obrázok 5: KM dáta pre PFS v štúdiu KEYNOTE-A18, subpopulácia III-IVA podľa FIGO 2014, FA (DCO 01/2025)



Zdroj: [1]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

EORTC QLQ-C30

Vyhodnotenie kvality života podľa EORTC QLQ-C30 dotazníka bolo protokolom štúdie definované ako sekundárny ukazovateľ, pričom DR výsledky z neho v rámci žiadosti nedodal.

EQ-5D-5L

Nižšie sú uvedené dáta pre FAS z FA, nakoľko nedisponujeme údajmi pre subpopuláciu III – IVA podľa FIGO 2014 z FA, a v čase vypracovania tohto hodnotenia nie sú ani verejne dostupné. Medzi ramenom intervencie a komparátora [redacted] (Tabuľka 11).

Zmeny na škále VAS od počiatočnej hodnoty do 36. týždňa boli podobné medzi oboma liečebnými ramenami, rozdiel zmeny skóre medzi ramenami bol [redacted]. Príslušné výsledky uvádza Tabuľka 12. Vývoj zmeny kvality života oproti východiskovej hodnote v čase uvádza Obrázok 6.

Tabuľka 11: Súhrn a analýza dát z dotazníkov EQ-5D-5L pre FAS, FA (DCO 01/2025)

HRQoL	PEM + CCRT (N=504)		PLA + CCRT (N=504)	
	n	% (95 % CI) ^a	n	% (95 % CI) ^a
Zlepšenie				
Rovnaký stav				
Zlepšenie + Rovnaký stav				
Zhoršenie				
Nepotvrdená				
Nehodnotená				
Rozdiel v zlepšení (%), (95 % CI)^b; p-hodnota ^b				
PEM + CCRT vs. PLA + CCRT				
Rozdiel v zlepšení + rovnaký stav (%), (95 % CI)^a; p-hodnota ^b				
PEM + CCRT vs. PLA + CCRT				

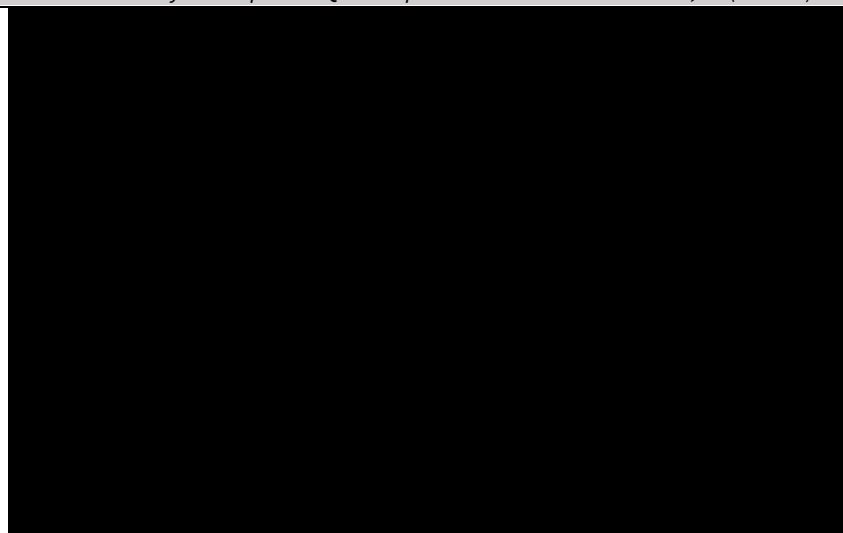
^a Na základe binominálnej exaktnej CI metódy;

^b Na základe Miettinen & Nurminen metódy s vážením populácie stratifikovanej podľa plánovaného typu EBRT (IMRT alebo VMAT vs. non-IMRT a non-VMAT), štádia pri skríningu (FIGO 2014 IB2-IIB vs. III-IVA) a plánovanej celkovej dávky rádioterapie (<70 Gy vs. ≥70 Gy) na základe predošlej špecifikácie v pláne štatistickej analýzy;

^c Jednostranná p-hodnota pre testovanie. H0: rozdiel v % = 0 vs. H1: rozdiel v % > 0.

Zdroj: [1]

Obrazok 6: Priemerná zmena kvality života podľa EQ-5D-5L pre FAS v štúdiu KEYNOTE-A18, FA (DCO 01/2025)



Zdroj: [1]

Tabuľka 12: Zmena v EQ-5D-5L VAS v 36. týždni pre FAS, FA (DCO 01/2025)

Liečba	Počiatočná hodnota		36. týždeň		Zmena od počiatočnej hodnoty do 36. týždňa	
	n	Priemer (SD)	n	Priemer (SD)	n	Priemer (95 % CI) ^a
PEM + CCRT						
PLA + CCRT						
Párové porovnanie: Rozdiel v priemere LS ^a (95 % CI); p-hodnota ^a						
PEM + CCRT vs. PLA + CCRT						

^a Na základe modelu Kombinovanej latentnej Dirichletovej alokácie so skóre hláseným pacientkami ako premennou odpovede na liečbu s kovariátmi pre liečbu podľa interakcie návštevy v štúdiu, stratifikácie plánovaného typu EBRT (IMRT alebo VMAT vs. non-IMRT a non-VMAT), štádia pri skríningu (FIGO 2014 IB2-IIB vs. III-IVA) a plánovanej celkovej dávky rádioterapie (<70 Gy vs. ≥70 Gy) na základe predošlej špecifikácie v pláne štatistickej analýzy. LS – priemer zistený metódou najmenších štvorcov; z angl. Least Squares

Zdroj: [1]

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Analýza bezpečnosti bola súčasťou klinickej štúdie KEYNOTE-A18 detailne popísanej v kapitole 4.1.1. Analýza bezpečnosti zahŕňala všetky randomizované pacientky, ktoré dostali aspoň jednu dávku liečiva.

Nižšie uvedené výsledky bezpečnosti boli analyzované v subpopulácii pacientiek v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014 v FA (DCO 01/2025). Pre subpopuláciu III – IVA podľa FIGO 2014 sme identifikovali údaje o výskyte imunitne podmienených nežiaducich udalostí len v IA2. Tieto údaje prevzaté z hodnotenia IQWIG [56] považujeme za dôležité, nakoľko ich výskyt je špecifický pre rameno PEM + CCRT, čo pravdepodobne súvisí s mechanizmom účinku hodnotenej intervencie. Príslušné výsledky uvádza Tabuľka 14.

Hodnotené ukazovatele

Nežiaduca udalosť (z angl. Adverse Event, **AE**) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [53] akýkoľvek škodlivý prejav u účastníka, ktorému sa podáva liek, ktorý nie je nevyhnutne zapríčinený touto liečbou. Podľa protokolu štúdie boli všetky AE reportované skúšajúcim lekárom od randomizácie až do 30 dní po ukončení liečby [47].

Závažná nežiaduca udalosť (z angl. Serious Adverse Events, **SAE**) bola podľa protokolu štúdie definovaná ako akákoľvek nežiaduca medicínska udalosť, ktorá pri akejkoľvek dávke spôsobí smrť, je život ohrozujúca, vyžaduje hospitalizáciu alebo predĺženie prebiehajúcej hospitalizácie, spôsobí trvalú alebo významnú nespôsobilosť/zdravotné postihnutie alebo je vrodenou anomáliou či postihnutím. Podľa protokolu štúdie boli SAE reportované vyšetrojúcim lekárom od randomizácie do 90 dní po ukončení liečby, alebo do 30 dní po ukončení liečby v prípade, že pacient nastúpil na následnú liečbu [47].

Nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou (z angl. Treatment-Related Adverse Events, **TRAE**) je definovaná ako nežiaduca udalosť, ktorú skúšajúci lekár vyhodnotil ako súvisiacu s liečbou a vyskytla sa počas liečby alebo do 30 dní po ukončení liečby (pri závažných nežiaducich udalostiach do 90 dní po ukončení liečby) [1].

Imunitne podmienená nežiaduca udalosť (z angl. Immune-Mediated Adverse Events, **IMAE**) bola stanovená skúšajúcim lekárom na základe zoznamu pojmov špecifikovaných DR, a to bez ohľadu na príslušnosť k liečebnému ramenu [47].

Klasifikácia stupňa intenzity AE

Stupeň intenzity AE bol hodnotený podľa Spoločných terminologických kritérií pre AE v 5.0 (CTCAE; z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events) [54] Národného onkologického inštitútu (NCI; z angl. National Cancer Institute) na päťbodovej stupnici (stupeň 1 až 5):

- Stupeň 1: mierne AE. Bez príznakov alebo mierne príznaky, len klinické alebo diagnostické pozorovanie, intervencia nie je indikovaná.
- Stupeň 2: stredne ťažké AE. Indikovaný je minimálny, lokálny alebo neinvazívny zásah; obmedzenie aktivít každodenného života je veku primerané.
- Stupeň 3: ťažké AE alebo medicínsky významné AE, ale nie bezprostredne život ohrozujúce. Je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; vyskytuje sa znefunkčnenie alebo obmedzenie sebaobsluhy pri aktivitách každodenného života.
- Stupeň 4: život ohrozujúce AE. Indikovaný je urgentný zásah.
- Stupeň 5: smrť súvisiaca s AE.

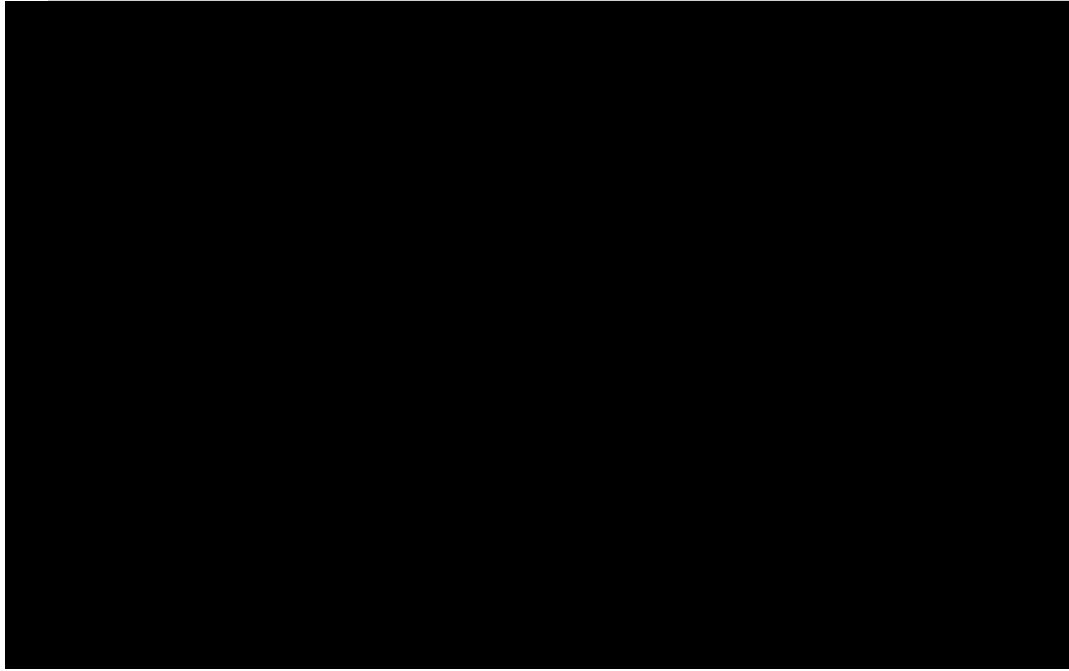
Ukončenie liečby v dôsledku AE.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

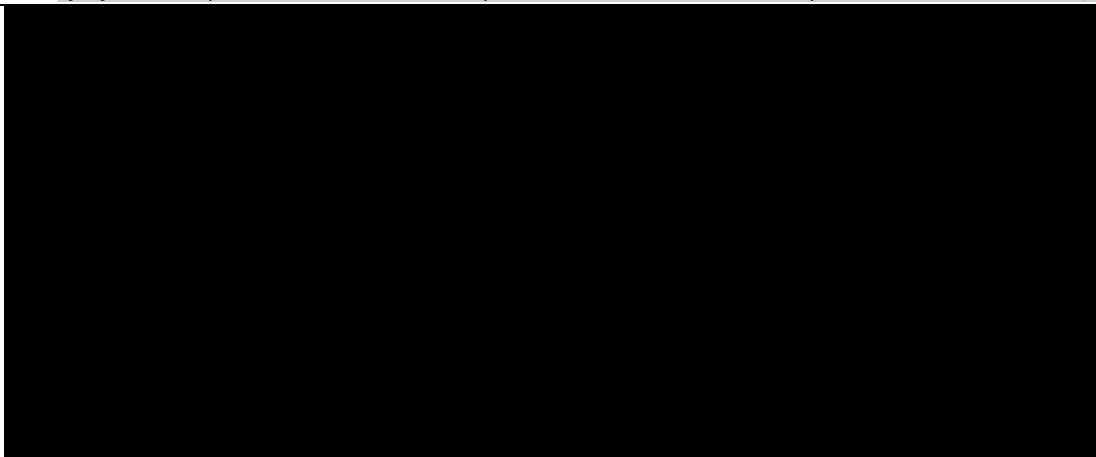
Výsledky týkajúce sa komparatívnej bezpečnosti reportujeme nižšie (Obrázok 7, Obrázok 8, Tabuľka 13, Tabuľka 14). V subpopulácii III – IVA bolo v rámci IA2 identifikované ukončenie liečby v dôsledku AE v ramene PEM + CCRT na úrovni 39,7 % v porovnaní s ramenom PLA + CCRT na úrovni 47,6 % [55].

Obrázok 7: Výskyt TRAE stupňa 3+ s incidenciou $\geq 5\%$ u pacientiek s LACC v štádiu III - IVA podľa FIGO 2014, FA (DCO 01/2025)



Zdroj: [1]

Obrázok 8: Výskyt TRAE stupňa 3+ s incidenciou $> 0\%$ u pacientiek s LACC v štádiu III - IVA podľa FIGO 2014, FA (DCO 01/2025)



Zdroj: [1]

Tabuľka 13: IMAE, ktoré sa vyskytli pacientiek v ITT, IA2 (DCO 01/2024)

Nežiaduca udalosť, n (%)	PEM + CCRT (N=528)		PLA + CCRT (N=530)	
	Všetky stupne závažnosti	Stupeň závažnosti ≥ 3	Všetky stupne závažnosti	Stupeň závažnosti ≥ 3
AE spolu	528 (100 %)	413 (78 %)	526 (99 %)	371 (70 %)
Imunitne podmienené AE	206 (39 %)	25 (5 %)	90 (17 %)	7 (1 %)
Hypotyreóza	119 (23 %)	3 (<1 %)	36 (7 %)	0
Hypertyreóza	64 (12 %)	2 (<1 %)	15 (3 %)	0
Gastritída	22 (4 %)	2 (<1 %)	20 (4 %)	0
Kolitída	16 (3 %)	4 (<1 %)	11 (2 %)	4 (<1 %)

Zdroj: [1]

Tabuľka 14: Výskyt IMAE ≥ 3 v subpopulácii III – IVA podľa FIGO 2014, IA2 (DCO 01/2024)

Nežiaduca udalosť	Počet pacientov n (%)	
	PEM + CCRT (N=295)	PLA + CCRT (N=304)
Imunitne podmienené nežiaduce udalosti	12 (4,1 %)	4 (1,3 %)

Zdroj: [56]

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.5.1 Validita klinických dát

Interná validita

Štúdiu KEYNOTE-A18 považujeme za vhodnú pre analýzu prínosu prídavnej liečby (tzv. add-on) vo forme PEM k liečebnému režimu CCRT. Pri hodnotení validity tejto klinickej štúdie sme vychádzali z hodnotenia kanadskej HTA agentúry CDA [42]. Zároveň popisujeme ďalšie, nami identifikované faktory znižujúce validitu.

Za zdroje neistoty považujeme:

- **Definované ukazovatele účinnosti pre ITT populáciu:** Výsledky predložené DR pre predmetnú subpopuláciu III – IVA podľa FIGO 2014 sú výsledkami **post-hoc analýz**, nakoľko parametre účinnosti OS a PFS neboli pre predmetnú subpopuláciu protokolom štúdie definované. Tieto výsledky je teda nutné interpretovať s ohľadom na riziká nedostatočného štatistického prispôsobenia analyzovaných dát na viacnásobné testovanie, pričom existuje potenciálne riziko falošnej štatistickej významnosti výsledkov. Výsledky pre cieľovú subpopuláciu III – IVA podľa FIGO 2014 boli v IA2 konzistentné s výsledkami pre ITT populáciu, čo by mohlo indikovať, že riziko falošnej štatistickej významnosti je nízke [42; str. 15 a 16].
- **Zmenu vyhodnotenia PFS:** Vyhodnotenie ukazovateľa účinnosti PFS malo byť podľa pôvodnej definície v protokole štúdie vykonané **BICR**, pričom vyššie reportované výsledky sú vyhodnotené **zaslepeným skúšajúcim lekárom**. K zmene postupu vyhodnotenia progresie došlo k 06.01.2024 (t. j. pred 2. DCO), pričom ako dôvod tejto zmeny je uvedená potreba zahrnutia iných klinických faktorov (symptómov, biopsie) než výsledkov zo zobrazovacích metód pre stanovenie progresie LACC. Podľa protokolu sú v prípade dostupnosti týchto dôkazov vyšetrujúci lekári schopní identifikovať progresiu s vyššou citlivosťou než BICR [47]. Výsledky vyhodnotené BICR v IA2 považuje CDA za konzistentné s výsledkami podľa vyšetrujúceho lekára, čo by mohlo indikovať, že rozdiely medzi ramenami v PFS pravdepodobne nie sú následkom subjektívneho skreslenia vyšetrujúceho lekára [42; str. 17]. Spôsob vyhodnotenia v tomto prípade nepovažujeme za problematický, hoci vo všeobecnosti považujeme vyhodnotenie BICR za objektívnejšie.
- **Vyhodnotenie kvality života:** Analýza kvality života bola vyhotovená na základe EQ-5D-5L dotazníka, pričom tento ukazovateľ bol protokolom štúdie definovaný ako **exploratívny ukazovateľ**. Vyhodnotenie kvality života podľa EORTC QLQ-C30 dotazníka bolo protokolom štúdie definované ako sekundárny ukazovateľ, pričom DR výsledky z neho v rámci žiadosti nedodal.
- **Nerovnomerné zastúpenie následnej liečby medzi ramenami:** Identifikovali sme diskrepanciu v zastúpení následnej liečby medzi porovnávanými ramenami, a to v prípade zastúpenia imunoterapie i v prípade zastúpenia chemoterapie.
 - V prípade imunoterapie bolo v IA2 v subpopulácii III – IVA podľa FIGO 2014 identifikované rozdielne zastúpenie pacientiek na imunoterapeutickej následnej liečbe, a to 11,4 % v ramene PEM + CCRT a 19,8 % v ramene PLA + CCRT [55].
 - V prípade chemoterapie bol identifikovaný rozdiel v IA2 v subpopulácii III – IVA na úrovni zastúpenia antineoplastických liečiv (cytostatík) v následnej liečbe: 15,9 % v ramene PEM + CCRT a 27,6 % v ramene PLA + CCRT [42; str. 17].

Heterogenita v následnej liečbe medzi ramenami môže byť zdrojom skreslenia a podhodnotenia benefitu intervencie v OS, pretože vyšší podiel následnej liečby v ramene PLA + CCRT zvyhodňuje rameno komparátora PLA + CCRT. Identifikovaný podiel následnej liečby vytvára pozitívnu neistotu pri vyhodnocovaní komparatívnej účinnosti v ukazovateli OS [42; str. 17].

Externá validita

Za zdroje neistoty považujeme:

- Klasifikáciu podľa FIGO 2014:** Štúdia KEYNOTE-A18 bola dizajnovaná pre analýzu prínosu v populácii pacientiek s diagnostikovaným LACC v štádiu IB2 – II podľa FIGO 2014 s pozitívnym nálezom v LU a pacientiek v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014 bez ohľadu na postihnutie LU. Ako problematické vnímame, že štúdia je založená na systéme FIGO 2014, ktorý je v súčasnosti z dôvodu jeho aktualizácie na FIGO 2018, považovaný za neaktuálny. V aktuálnej klinickej praxi sa podľa vyjadrení odborníkov NIHO používa klasifikácia štádií podľa FIGO 2018. DR požadované IO vychádza zo stanovenia štádia LACC podľa FIGO 2014, ktorý sa oproti aktuálnemu FIGO 2018 odlišuje charakteristikami popísanými v kapitole 3.1. Najvýznamnejšou zmenou je vytvorenie novej podskupiny IIIC, ktorá zahŕňa pacientky s postihnutím LU, ktoré podľa klasifikácie FIGO 2014 nemuseli patriť do štádia III. Odborník B zároveň predpokladá, že hodnotený liečebný režim je vhodný aj pre pacientky s pozitívnym nálezom v LU, ktoré by boli podľa FIGO 2018 zaradené v štádiu IIIC. Podľa DR požadovaného IO by časť pacientiek v štádiách III – IVA podľa FIGO 2018 (podskupina IIIC s pozitívnymi LU) nebola vhodná na liečbu. EMA uvádza, že hoci v čase začiatku štúdie existoval aktualizovaný systém pre klasifikáciu FIGO 2018, jeho zaradenie do štúdie by ovplyvnilo možnosti porovnania pacientiek podľa rozsahu ich ochorenia, pretože by došlo k vzniku veľmi heterogénnej skupiny IIIC [55]. V rámci podskupinovej analýzy pacientiek v štádiách IB2 – IIB s pozitívnymi LU (t. j. u pacientky, ktoré by podľa FIGO 2018 spadali do štádia IIIC) v IA2 nebol v ukazovateľoch OS a PFS identifikovaný štatisticky významný prínos pridania PEM k režimu CCRT (OS HR: 0,89 (95% CI: 0,55 – 1,44; p = 0,3213; PFS HR: 0,85 (95% CI: 0,62 – 1,16, p = 0,1529) [55; str. 62 a 64]. Napriek tomu však NCCN odporúčania uvádzajú PEM pre liečbu pacientiek vrátane podskupiny s pozitívnymi LU t. j. pre štádiá III – IVA podľa FIGO 2018, pričom sila dôkazu je v tomto prípade nižšia [17]. SÚKL [43] akceptoval IO s klasifikáciou štádií podľa FIGO 2014. Odborníci CDA sa zhodujú, že využívanie FIGO 2014 pre diagnostiku a následné nastavenie liečby by bolo náročné. Odporučili zvážiť použitie FIGO 2018 pre hradenie zdravotnými poisťovňami a tiež možnosť lekárskeho zváženia liečby aj pre vylúčenú skupinu IIIC, do ktorej by spadali aj pacientky v štádiách IB2 – IIB podľa FIGO 2014 s pozitívnym nálezom v uzlinách [42; str. 5 a 12].
- Výkonnosť statusu ECOG pacientiek zaradených do štúdie:** Do štúdie KEYNOTE A-18 boli zaradené iba pacientky s ECOG výkonnosťou 0 – 1, pričom DR v IO bližšie nedefinuje ECOG výkonnosť a teda existuje riziko zníženia prínosu v prípade liečby pacientiek s ECOG > 1. CDA odporúča, aby liečebný režim PEM + CCRT bol zvážený aj u pacientiek s výkonnosťou > 2 [42; str. 5].
- PD-L1 status:** Klinická štúdia preukázala účinnosť PEM + CCRT v populácii s vysokým podielom PD-L1 pozitívnych pacientiek. Napriek tomu, že do štúdie boli zaradené pacientky bez ohľadu na PD-L1 status, v subpopulácii III – IVA v FA bolo v ramene PEM + CCRT ■■■ % a v ramene PLA + CCRT ■■■ % pacientiek PD-L1 pozitívnych (na základe CPS ≥ 1) [1]. Pri zachovaní DR požadovaného IO existuje riziko, že PEM bude podávaný aj PD-L1 negatívnym pacientkam, čo by mohlo byť zdrojom určitej miery neistoty, nakoľko prínos v tejto subpopulácii je neistý. Podľa prieskumu dodaného DR odborníci predpokladajú, že podiel pacientiek s LACC, ktoré sú v súčasnosti testované na PD-L1 pozitivitu predstavuje iba ■■■, čo znamená, že vykonávanie takéhoto testovania v súčasnosti ■■■ [27]. Podľa SPC lieku Keytruda by malo testovanie expresie PD-L1 a výber pacientiek na liečbu PEM na základe stanovenia miery expresie prebiehať iba v prípade, že je tak stanovené v indikácii pre príslušné ochorenie [28]. SPC [28] ani medzinárodné odporúčania [17] neuvádzajú v predmetnej indikácii LACC potrebu testovania PD-L1. EMA uvádza, že hoci existuje biologická plauzabilita pre prediktívnu a prognostickú úlohu CPS PD-L1, nie je možné status PD-L1 do požadovaného IO zaradiť, pretože nebol stratifikačným faktorom v štúdiu K-A18 a počet pacientiek CPS < 1 je veľmi nízky na to, aby bolo možné usudzovať jasný záver. Vo všeobecnej populácii pacientiek s LACC je očakávané rovnako nízke zastúpenie PD-L1 negatívnych pacientiek. Odborníci sa domnievajú, že v súvislosti s uvedenou skutočnosťou by bol význam selekcie pacientiek na základe PD-L1 statusu malý [55; str. 75]. Pridanie potreby testovania expresie PD-L1 v predmetnom IO nepovažujeme za nákladovo efektívne.
- Chemoterapeutický režim využívaný v štúdiu:** V rámci podávanej liečby vymedzenej protokolom štúdie je pre chemorádioterapiu určené intravenózne podávanie CPT bez možnosti podávania alternatívnych cytostatík [47], čo nereflektuje podmienky v slovenskej praxi. Podľa osloveného odborníka C sa v klinickej praxi používa aj režim CCRT na báze KPT, čo je v súlade s prieskumom DR, podľa ktorého je v súčasnosti určitému podielu pacientiek podávaná KPT [27]. Medzinárodné odporúčania uvádzajú možnosť použitia KPT ako rádiosenzibilizačného činidla v prípade intolerancie alebo kontraindikácie pre podávanie CPT [17; 20]. Vzhľadom na nízke zastúpenie režimu s KPT podľa prieskumu DR nepovažujeme uvedenú

skutočnosť za významný problém, potenciálne je možný aj predpoklad podobnej účinnosti CPT a KPT [27].

4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Pridanie PEM vo forme prídavnej liečby k CCRT preukázalo v porovnaní s CCRT v štúdií KEYNOTE-A18 štatisticky a klinicky významný prínos v parametroch OS a PFS v populácii pacientiek s lokálne pokročilým cervikálnym karcinómom v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014. Sila dôkazu v predmetnej subpopulácii je však nižšia v porovnaní s ITT populáciou, pretože OS a PFS ukazovatele pre predmetnú subpopuláciu boli vyhodnotené post-hoc analýzou.

Prínos v OS považujeme za preukázaný. Pre ukazovateľ OS v subpopulácii III – IVA podľa FIGO 2014 s mediánom sledovania [redacted] mesiacov bolo pre liečebný režim PEM + CCRT oproti PLA + CCRT dosiahnuté HR = [redacted] (95 % CI: [redacted] až [redacted]; p = [redacted]) v prospech PEM + CCRT. Tento výsledok považujeme za štatisticky významný s potenciálom klinickej významnosti¹³ [57; str. 57]. Medián OS nebol dosiahnutý ani v jednom ramene. V poslednom DCO (FA, 01/2025) nastala udalosť OS u [redacted] % pacientiek v ramene PEM + CCRT a u [redacted] % pacientiek v ramene PLA + CCRT. OS dáta považujeme za nezrelé, ale dostatočné na preukázanie prínosu.

Prínos v PFS považujeme za preukázaný. Pre ukazovateľ PFS v subpopulácii III – IVA podľa FIGO 2014 s mediánom sledovania [redacted] mesiacov bolo pre liečebný režim PEM + CCRT oproti PLA + CCRT dosiahnuté HR = [redacted] (95 % CI: [redacted] až [redacted]; p = [redacted]) v prospech PEM + CCRT. Tento výsledok považujeme za štatisticky i klinicky významný [57; str. 57]. Medián PFS bol v ramene PEM + CCRT [redacted], v ramene PLA + CCRT [redacted]. V poslednom DCO (FA, 01/2025) nastala PFS udalosť u [redacted] % pacientiek v ramene PEM + CCRT a u [redacted] % pacientiek v ramene PLA + CCRT. PFS dáta považujeme za dostatočne zrelé na preukázanie prínosu.

Prínos v kvalite života považujeme za nepreukázaný. Údaje o kvalite života z FA sú dostupné iba pre FAS populáciu, výsledky z FA pre subpopuláciu III – IVA podľa FIGO 2014 DR neposkytol. Reportované sú výsledky dotazníka EQ-5D-5L, ktorý je protokolom štúdie definovaný ako exploratívny ukazovateľ. Komparatívne porovnanie kvality života v priebehu 4 rokov (210 týždňov) podľa dotazníka EQ-5D-5L nepreukázalo klinicky [redacted] rozdiel v kvalite života pacientiek na liečbe s PEM + CCRT voči PLA + CCRT. Zlepšenie v kvalite života bolo pozorované u [redacted] % [redacted] v ramene PEM + CCRT a u [redacted] % [redacted] v ramene PLA + CCRT, pričom celkový rozdiel v zlepšení medzi ramenami bol [redacted]. Zmena skóre od východiskovej hodnoty stanovená v 36. týždni podľa EQ-5D-5L VAS bola podobná medzi oboma ramenami. Vzhľadom na konzistentnosť výsledkov populácie FAS a subpopulácie III – IVA v IA2 nepredpokladáme, že by vo FA existoval významný rozdiel medzi predloženými výsledkami pre FAS a výsledkami pre predmetnú subpopuláciu III – IVA. Výsledky analýzy kvality života sú ukazovateľom, ktorý je založený na informáciách poskytnutých pacientami (PRO; z angl. Patient-Reported Outcome), teda sú subjektívne a nemusia korešpondovať s výsledkami účinnosti.

Výsledky komparatívnej bezpečnosti v štúdií KEYNOTE-A18 z FA preukázali v subpopulácii III – IVA podľa FIGO 2014, že v prípade väčšiny pozorovaných TRAE stupňa ≥ 3 bol ich výskyt vyšší v ramene intervencie, čo odráža skutočnosť, že PEM má formu prídavnej liečby k CCRT. Významnejší rozdiel medzi porovnávanými ramenami sme identifikovali v prípade [redacted] (Obrázok 7), ktorá sa v ramene PEM + CCRT vyskytla u [redacted] pacientiek ([redacted] %) a v ramene PLA + CCRT u [redacted] pacientiek ([redacted] %). Ďalšími najčastejšie sa vyskytujúcimi TRAE stupňa ≥ 3 v oboch ramenách boli: [redacted]

[redacted] Vzhľadom na mechanizmus účinku PEM bol v ramene PEM + CCRT zaznamenaný vyšší výskyt imunitne podmienených AE.

Hlavnou limitáciou internej validity je post-hoc analýza dát o účinnosti v relevantnej subpopulácii pacientiek v štádiu FIGO III – IVA z pohľadu požadovaného IO, resp. definícia ukazovateľov účinnosti pre ITT populáciu. Ďalšie problémy predstavuje zmena pôvodného protokolu z hľadiska vyhodnotenia PFS (z pôvodného BICR na

¹³ Oslovený odborník B považuje a klinicky relevantný prínos HR < 0,7; klinický odborníci CDA považovali v rámci IA2 OS s HR = 0,57 za klinicky významný prínos, ktorý je však spojený s rizikom istej nepresnosti v dôsledku širokého intervalu spoľahlivosti [57; str. 57]

vyhodnotenie zaslepeným skúšajúcim lekárom) a definícia reportovanej kvality života podľa EQ-5D-5L ako exploratívneho ukazovateľa.

Hlavnými limitáciami externej validity sú zaradenie pacientiek na základe klasifikácie podľa neaktuálneho klasifikačného systému FIGO 2014 resp. nesúlad medzi štúdiou a súčasnou klinickou praxou na Slovensku a podávanie chemoterapeutického režimu výhradne na báze CPT. Otázna je aj účinnosť u PD-L1 negatívnych pacientiek a pacientiek v stave ECOG viac ako 1.

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

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

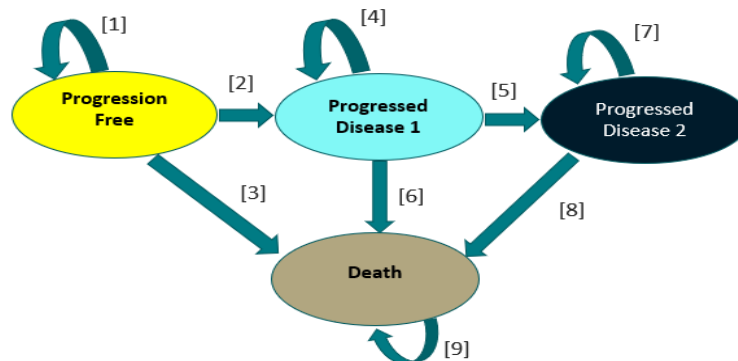
DR predložil globálny kohortový farmako-ekonomický model (FEM) s prechodovými pravdepodobnosťami medzi jednotlivými stavmi závislými od času (z angl. State Transition Model), resp. Markovov model. Zdrojovými dátami pre stanovenie ukazovateľov účinnosti boli klinické štúdie KEYNOTE-A18 (K-A18) s DCO 01/2025 a KEYNOTE-826 (K-826) s DCO 10/2022. Štúdia K-A18 je hlavným klinickým dôkazom tohto hodnotenia a štúdia K-826 porovnáva účinnosť a bezpečnosť chemo-imunoterapie (CIT) v kombinácii s PEM voči samotnej CIT v prvej línii liečby perzistentného, rekurentného alebo metastatického cervikálneho karcinómu s expresiou PD-L1. Pre predmetný model je štúdia K-826 „externým“ zdrojom dát, DR ho používa z dôvodu nezrelosti dát o OS zo štúdie K-A18.

Predložený model pozostáva zo 4 navzájom sa vylučujúcich stavov:

- bez progresie (PF z angl. Progression Free),
- po 1. progresii (PD1 z angl. Progressed Disease 1),
- po 2. alebo viacerých progresiách (PD2 z angl. Progressed Disease 2),
- smrť.

Schéma modelu je ilustrované na nižšie uvedenom obrázku (Obrázok 9). V kontexte predmetného hodnotenia vychádzajúceho z K-A18 sú stavy progresie PD1 a PD2 považované za štádiá s perzistentným, rekurentným a metastatickým ochorením. Vzhľadom na nedostatočnú zrelosť dát zo štúdie K-A18 boli použité dáta z K-826 pre modelovanie prechodov po progresii. Vysvetlenie prechodov, ich zdrojov a názvosloví sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 15).

Obrázok 9: Schéma farmako-ekonomického modelu predloženého DR



Čísla uvedené v zátvorkách reprezentujú prechody medzi zdravotnými stavmi modelu. Výpočet príslušných prechodových pravdepodobností uvádza Tabuľka 15.

Zdroj: [1]

Tabuľka 15: Prechody medzi jednotlivými zdravotnými stavmi s príslušným zdrojom

Číslo prechodu v schéme FEM*	Prechod	Označenie prechodu v modeli	Prechod medzi stavmi	Zdroj údajov	Odvodenie prechodu z danej štúdie
1	Prežívanie bez progresie	PFS	PF → PF	K-A18	PFS = PFS (z K-A18)
2	Čas do prvej progresie	TTP1**	PF → PD1	K-A18	TTP1 = TTP (z K-A18)
3	Zomieranie pred progresiou	-	PF → Smrť	K-A18	Zomieranie pred progresiou = PFS (z K-A18) mínus TTP (z K-A18)
4	Prežívanie po prvej progresii	PPS1**	PD1 → PD1	K-826	PPS1 = PFS (z K-826)
5	Čas medzi prvou a druhou progresiou	TTP2**	PD1 → PD2	K-826	TTP2 = TTP (z K-826)
6	Zomieranie po prvej progresii	-	PD1 → Smrť	K-826	Zomieranie po prvej progresii = PFS (z K-826) mínus TTP (z K-826)
7	Prežívanie po druhej progresii	PPS2**	PD2 → PD2	K-826	PPS2 = PPS (z K-826)
8	Zomieranie po druhej progresii	-	PD2 → Smrť	K-826	Zomieranie po druhej progresii = 1 mínus PPS (z K-826)
9	Zotrvanie v stave smrť	-	Smrť → Smrť	-	-

*Číslo prechodov nadväzujú na čísla v schéme na obrázku vyššie (Obrázok 9)

**TTP – z angl. Time to Progression, čas do progresie; PPS – z angl. Post-Progression Survival, prežívanie po progresii

Zdroj: [1] upravené NIHO

Komparátorom predmetnej intervencie (PEM + CCRT) je liečebný režim PLA + CCRT.

Pre modelovanie QALY v jednotlivých zdravotných stavoch DR využíva hodnoty LY (získané roky života; z angl. Life Years), faktor utility všeobecnej populácie a utilitu príslušného zdravotného stavu z vyššie uvedených klinických štúdií. Dlhodobý prínos DR modeluje extrapoláciami KM dát z vyššie uvedených štúdií. Do nákladov sú v modeli zahrnuté náklady na lieky, náklady na podanie liečby, náklady na nežiaduce udalosti a tiež náklady špecifické pre stavy po progresii (náklady na PD-L1 testovanie a zobrazovacie metódy). Výška nákladov na zdravotnú starostlivosť vychádza z prieskumu DR, pričom čas zotrvania na liečbe (ToT; z angl. Time On Treatment) vychádza z KM dát času do prerušenia liečby (z angl. Time to Discontinuation, TTD) zo štúdie K-A18. Pre zotrvanie na liečbe v ramene PLA + CCRT boli použité rovnaké TTD krivky ako v prípade CCRT režimu v ramene PEM + CCRT. Modelovanie následnej liečby vychádza z podielov jednotlivých liečebných režimov v slovenskej praxi, ktoré DR zvolil na základe kvalitatívneho prieskumu slovenských odborníkov. Dĺžka modelovaného cyklu je 7 dní (týždeň), korekcia na polovicu cyklu nie je použitá. V modeli bola zvolená perspektíva platcu, časový horizont 50 rokov a 5% diskontná sadzba pre náklady a QALY.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme s neistotou zvolený typ modelu. Tradične preferovaným typom modelu v onkológii je model rozdeleného prežívania (PSM; z angl. Partitioned Survival Model). DR predložil globálny kohortový model s prechodovými pravdepodobnosťami závislými od času resp. Markovov model, ktorý bol zvolený z dôvodu nedostatočnej zrelosti OS dát pre priame modelovanie a extrapoláciu OS. Neistotu predstavuje modelovanie OS ako sumy PFS a PPS (prežívanie po progresii; z angl. Post-Progression Survival).

Akceptujeme základné nastavenie modelu. Model obsahuje jediný relevantný komparátor. Použitá perspektíva, časový horizont a diskontná sadzba sú v súlade s legislatívnymi požiadavkami a Metodickou príručkou ku FER MZ SR (ďalej len metodická príručka) [58]. Absenciu korekcie na polovicu cyklu považujeme pri zvolenej dĺžke cyklu za adekvátne nastavenie.

SÚKL vypracoval hodnotenie lieku Keytruda v príslušnej indikácii s rovnakým typom modelu [43].

5.1.2 Populácia

Akceptujeme priemernú hmotnosť pacientiek. V modeli bola použitá priemerná hmotnosť pacientiek zo štúdie K-A18 ■■■ kg. Očakávame, že priemerná hmotnosť pacientiek s LACC vo veku ■■■ roka je vyššia než uvádza DR.

Uvedená hmotnosť nebola v SÚKL hodnotení akceptovaná a bola s ohľadom na priemernú hmotnosť žien českej populácie podľa veku a podobného typu karcinómu upravená na 73,0 kg [43]. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme s neistotou podiel pacientiek s PD-L1 statusom $CPS \geq 1$. Do klinickej štúdie K-A18 boli zaradené pacientky bez ohľadu na PD-L1 status, pričom podiel pacientiek s $CPS < 1$ a $CPS \geq 1$ bol v predmetnej subpopulácii nevyrovnaný s významnou prevahou pacientiek s $CPS \geq 1$ (■ % v ramene PEM + CCRT a ■ % v ramene PLA + CCRT). Problematiku zastúpenia pacientiek s $CPS \geq 1$ bližšie rozoberá kapitola 4.5.1 V predmetnej indikácii podľa SPC nie je pre podanie PEM nutné stanovenie CPS, no vysoký podiel pacientiek s $CPS \geq 1$ nemusí zodpovedať reálnym podmienkam v klinickej praxi.

5.1.3 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie

Akceptujeme s neistotou nepriame modelovanie OS ako súčtu PFS a PPS. Tento spôsob modelovania OS bol zvolený z dôvodu nezrelosti OS dát zo štúdie K-A18. PPS použité pre modelovanie OS vychádza z dát štúdie K-826, do ktorej boli zahrnuté pacientky, ktoré nepodstúpili predchádzajúcu imunoterapiu, čo v prípade štúdie K-A18 zodpovedá iba pacientkam v ramene PLA + CCRT. S ohľadom na túto skutočnosť nemusia modelované výsledky OS odrážať OS, ktoré by bolo pozorované v prípade využitia zrelých dát zo štúdie K-A18. K modelovaným výsledkom OS sa vyjadrujeme nižšie.

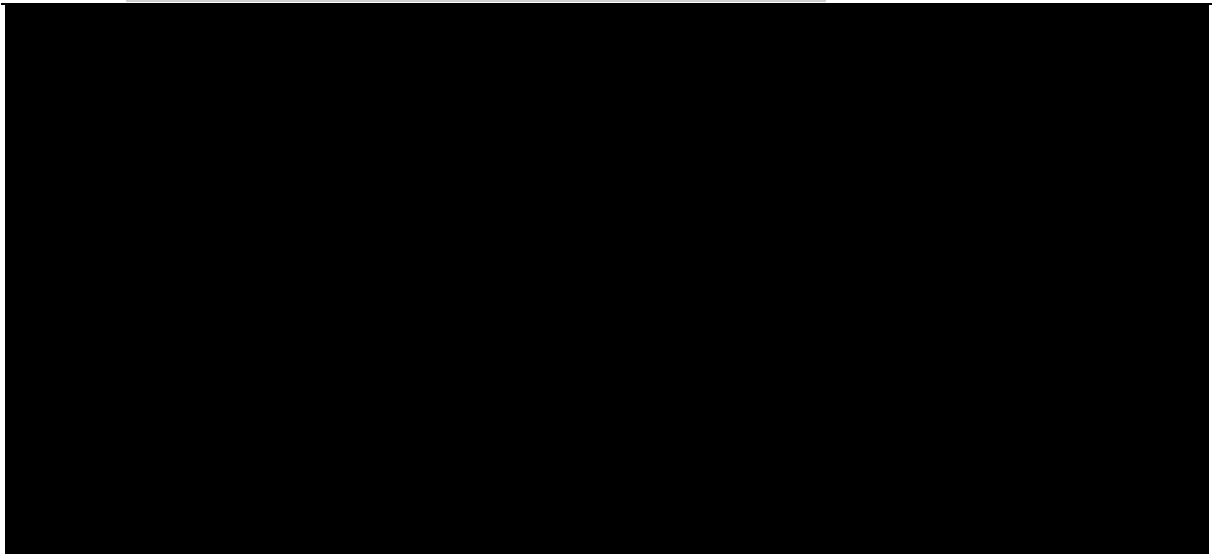
Prežívanie bez progresie

Akceptujeme s neistotou extrapolácie PFS a TTP1 (t. j. PFS a TTP zo štúdie K-A18). DR zvolil v ramene intervencie aj komparátora v oboch prípadoch samostatnú extrapoláciu pomocou generalizovaného gama rozdelenia. Po extrapolácii pomocou generalizovaného gama rozdelenia má ■ fit podľa AIC a BIC log-normálna extrapolácia, pričom uvedené extrapolácie sa v dlhodobom horizonte významne odlišujú. K oddeľovaniu týchto kriviek dochádza približne v ■ mesiaci, pred týmto časovým bodom prebehol významnejší cenzoring, čo môže naznačovať, že výber DR nemusí byť založený na dôveryhodných dátach, a preto je nutné zvážiť využitie inej extrapolácie. Zmena PFS na log-normálnu extrapoláciu v ramene intervencie zvyšuje ICUR o 102-tis. €/QALY. V prípade tohto nastavenia by pre dodržanie nákladovej efektívnosti bola potrebná zľava ■ % z jednotkovej úhrady požadovanej DR. Dopad tohto nastavenia je vysoký z dôvodu využitia PFS pre modelovanie OS. Pri nastavení log-normálnej extrapolácie PFS v oboch ramenách sa ICUR zníži o 14,5-tis. €/QALY. Uvažované extrapolácie a KM dáta PFS uvádza Obrázok 10, Obrázok 11 a Obrázok 12.

V prípade TPP1 má log-normálna extrapolácia v ramene PEM + CCRT taktiež ■ fit podľa AIC a BIC, pričom jej nastavenie v tomto ramene zvyšuje ICUR o 38-tis. €/QALY. V prípade aplikovania log-normálnej funkcie v ramene PEM + CCRT by pre dodržanie nákladovej efektívnosti bola potrebná zľava ■ % z úhrady požadovanej DR. Pri nastavení log-normálnej extrapolácie v oboch ramenách TPP1 sa ICUR zníži o 15-tis. €/QALY. Extrapolácie TPP1 sú vizuálne veľmi podobné krivkám PFS. Nastavenie log-normálnej extrapolácie v oboch ramenách PFS a súčasne TTP znižuje ICUR o 3,9-tis. €/QALY.

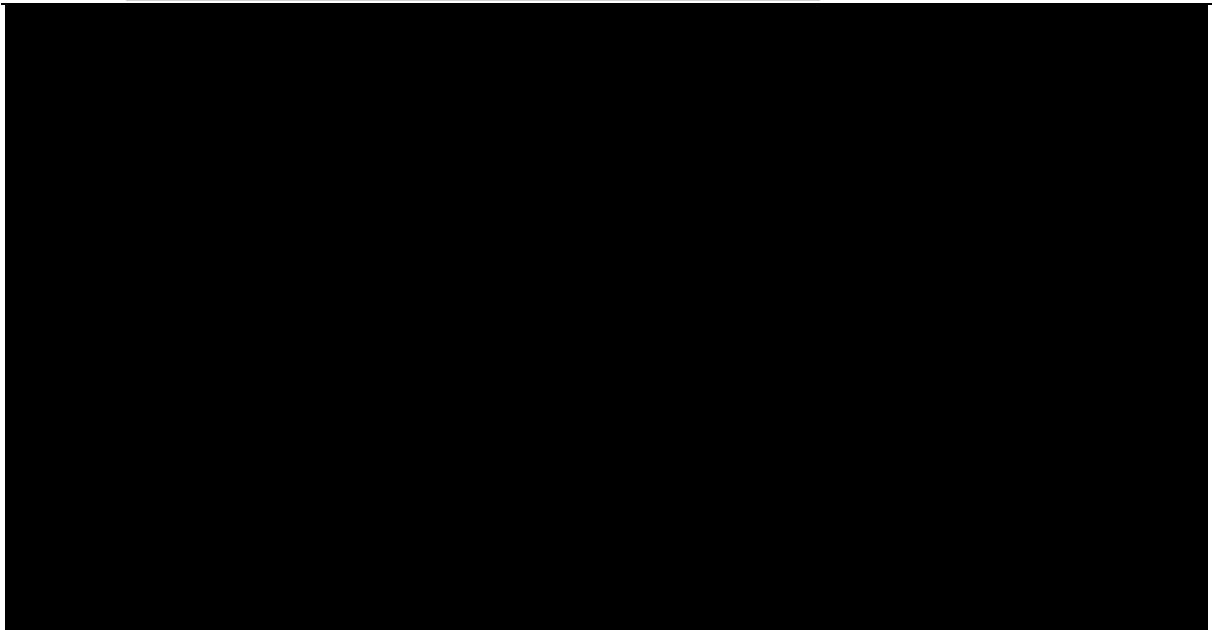
Akceptujeme s neistotou aplikovanie predpokladu vyliečenia ■ % pacientiek, ktoré zotrávajú v stave PF po istú časovú periódu. DR modeluje vyliečenie pacientiek medzi 5. a 7. rokom od začiatku liečby. V prípade nastavenia bez aplikovania predpokladu vyliečenia je ICUR zvýšený o 12-tis. €/QALY. Neistota tohto nastavenia je taktiež spojená so skutočnosťou, že príslušný podiel vyliečených pacientiek vychádza z návrhu klinických odborníkov z Veľkej Británie a nemusí zodpovedať podmienkam v slovenskej klinickej praxi. DR po žiadosti na súčinnosť vysvetlil predpoklad pre použitý podiel vyliečenia (časť 9.5). NICE vo svojom hodnotení toto nastavenie kritizoval vzhľadom na to, že ide o predpoklad, ktorý nevychádza z klinických dát a je spojený s neistotou, a preferoval modelovanie pomocou mixture-cure modelu [59].

Obrázok 10: Vybrané krivky extrapolácií a KM dáta PFS (K-A18) v ramene PEM + CCRT



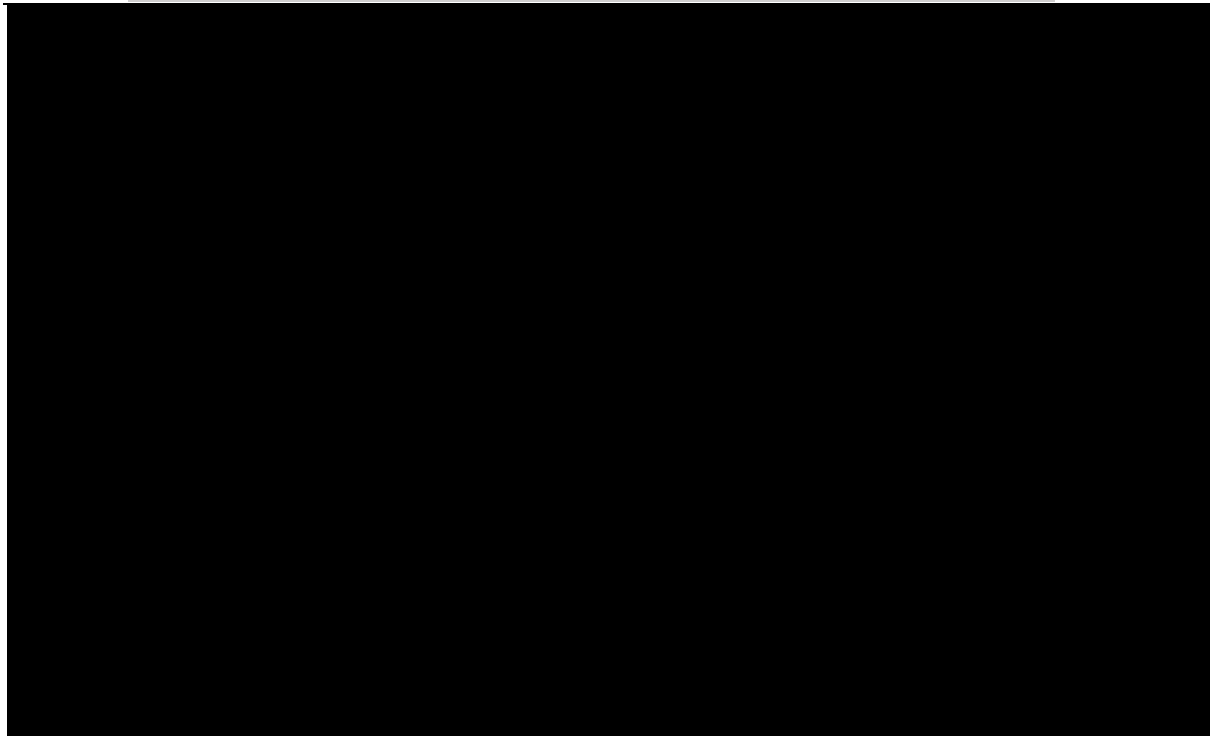
Zdroj: [1] doplnené o NIHO spracovanie

Obrázok 11: Vybrané krivky extrapolácií a KM dáta PFS (K-A18) v ramene PLA + CCRT



Zdroj: [1] doplnené o NIHO spracovanie

Obrázok 12: Vybrané krivky extrapolácií a KM dáta PFS (K-A18) v ramene PEM + CCRT a v ramene PLA + CCRT



Zdroj: [1] doplnené o NIHO spracovanie

Prežívanie po progresii

Akceptujeme s neistotou extrapoláciu krivky TTP2 (t. j. TTP zo štúdie K-826). DR zvolil v oboch ramenách extrapoláciu pomocou funkcií spline s 3 uzlami. Extrapolácia pomocou funkcií spline je v súlade s nastavením akceptovaným v hodnotení NIHO L064 [8]. Využitie metódy spline je zároveň spojené s rizikom overfittingu, čo znamená, že príslušná extrapolácia dobre reflektuje KM dáta v príslušnej vzorke pacientov. Tento stav však nemusí platiť pre inú vzorku pacientov, a teda existuje riziko, že extrapolácia pri využití funkcie spline modeluje všeobecný trend v patientskej populácii menej presne než štandardná extrapolácia. V prípade využitia štandardnej extrapolácie pomocou generalizovaná gama rozdelenia v oboch ramenách sa ICUR zníži o 2,7-tis. €/QALY.

Akceptujeme s neistotou modelovanie stavu PD2 výhradne na základe progresie po 2,5 roku. Stav PD1 je modelovaný na základe progresie do 2,5 roka a progresie po 2,5 roku. V prípade modelovania stavu PD2 nie je progresia do 2,5 roka zahrnutá, pričom uvedenú skutočnosť DR vo FER bližšie nevysvetľuje.

Vyprchanie prínosu (z angl. Waning Effect)

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Vyprchanie prínosu imunoterapie je všeobecne neisté vzhľadom na nedostatok klinických dát, avšak nastavenie DR považujeme za primerané, aj vzhľadom na obmedzenú dobu liečby PEM.

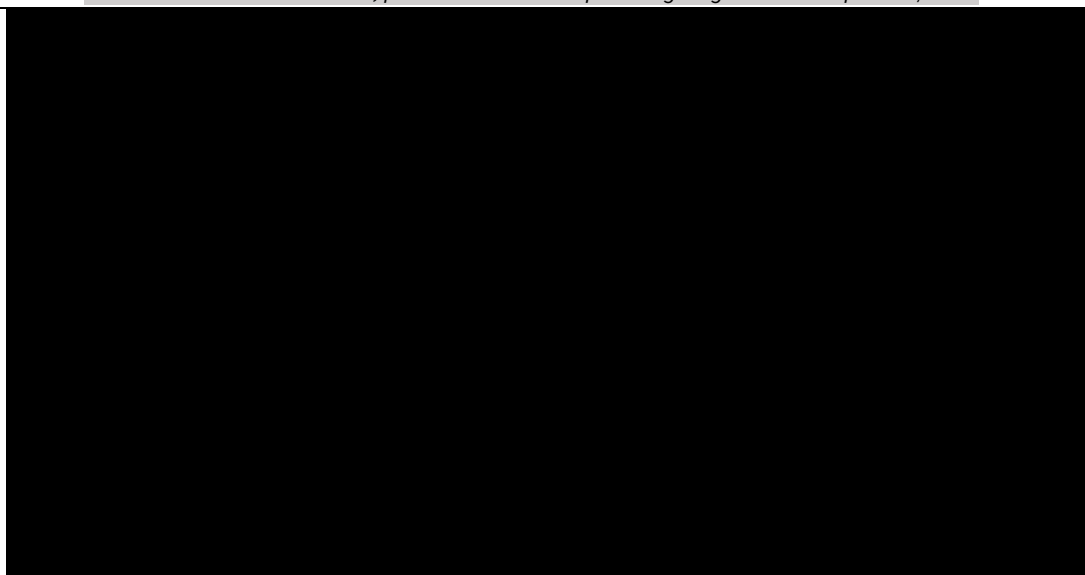
Modelované celkové prežívanie

Akceptujeme s neistotou výsledné modelované OS. DR vo FEM zahrnul KM dáta OS pre obe ramená zo štúdie K-A18 pre účely validácie. Vizuálne porovnanie modelovaných kriviek OS a KM dát ukazuje, že modelovaná krivka OS v ramene PEM + CCRT výraznejšie podhodnocuje pozorované KM dáta. V prípade komparátora je vizuálna zhoda modelovaného OS a KM dát lepšia (Obrázok 13). To môže naznačovať konzervatívny výsledok modelovania. Avšak modelované OS nereflektuje [redacted] ku koncu KM dát v ramene PEM + CCRT (medzi 40. a 48. mesiacom, v 48. mesiaci vyše [redacted] % pacientov v riziku) (Obrázok 4). Taktiež nezachytáva [redacted] ku koncu KM dát v ramene PLA + CCRT (medzi 36. a 45. mesiacom, v 45. mesiaci vyše [redacted] % pacientov v riziku). Pri

modelovaní OS intervencie pomocou druhej najvhodnejšej lognormálnej extrapolácie pre PFS/TTP (viac vyššie), by sa modelovaný prínos v OS v dlhodobom horizonte [redacted] (Obrázok 14). V tomto alternatívnom scenári by bola potrebná zľava [redacted] % z požadovanej úhrady a [redacted] % z maximálnej úhrady za balenie PEM v lekárni.

DR v žiadosti v Anglicku pre NICE predložil model, v ktorom modelované krivky OS kalibruje tak, aby dosiahli lepšiu zhodu s pozorovanými KM dátami, EAG tento postup akceptovala. Komisia NICE v návrhu usmernenia (z angl. draft guidance) z dôvodu mnohých neistôt ohľadom modelovania dlhodobého prínosu liečivo na danú indikáciu neodporúčala hradiť [59].

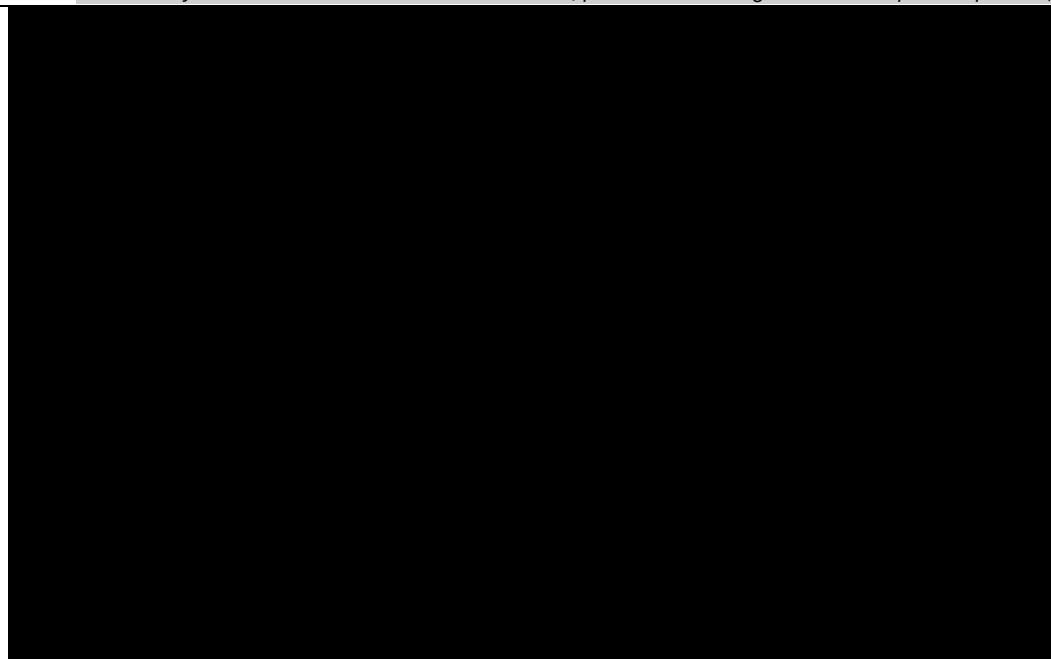
*Obrázok 13: Modelované OS a KM-dáta OS, pri PEM + CCRT extrapolácia gen. gama rozdel. pre PFS/TTP **



*Skrátená y-os v grafe s krátkym horizontom

Zdroj: [1] doplnené o NIHO spracovanie

*Obrázok 14: Alternatívny scenár - modelované OS a KM-dáta OS, pri PEM + CCRT lognormál. extrapolácia pre PFS/TTP **



*Skrátená y-os v grafe s krátkym horizontom

Zdroj: [1] doplnené o NIHO spracovanie

5.1.4 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme s neistotou využitý výskyt AE. DR vo FER uvádza, že do modelu boli zahrnuté AE ≥ 3 . stupňa, ktoré sa vyskytli u viac než 5 % pacientiek v ktoromkoľvek liečebnom ramene a hnačka ≥ 2 . stupňa. Výskyt príslušných AE použitých v modeli sa zhoduje s výskytom uvedeným vo FER, no príslušné údaje sa nezhodujú s DR dodanými dokumentami výsledkov štúdie K-A18. Percentuálne zastúpenie AE nevieme na základe dodaných zdrojov overiť.

Akceptujeme s neistotou nezahrnutie IMAE v modelovaní. Na základe výskytu AE s incidenciou ≥ 20 % v ITT IA2, ktoré DR uvádza vo FER, sme identifikovali rozdiel vo výskyte IMAE medzi ramenom PEM + CCRT a PLA + CCRT. DR výskyt IMAE pre predmetnú subpopuláciu FA neuvádza, ale deklaruje konzistentnosť výsledkov z IA2 a FA. Na podklade tohto tvrdenia a skutočnosti, že liečebný režim PEM + CCRT je formou imunoterapie, považujeme IMAE za dôležité pre preukázanie komparatívnej bezpečnosti, no akceptujeme ich nezahrnutie nakoľko, ich incidencia bola v oboch ramenách IA2 < 5 % (Tabuľka 14).

5.1.5 Údaje o kvalite života

Akceptujeme využitie utilít pre zdravotné stavy získaných z dotazníkov EQ-5D-5L. Preferovaným dotazníkom je EQ-5D-3L, resp. cross-walk na tento typ dotazníka, ktorý bol použitý v hodnotení SÚKL [43]. Utility v hodnotení SÚKL sa zároveň mierne odlišujú od utilít uvedených DR v predmetnom FEM, pričom ich zmena na hodnoty podľa SÚKL nemá významný dopad [43]. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme s neistotou aplikovanie hodnoty štandardného pomeru úmrtnosti (SMR; z angl. Standardized Mortality Ratio) ■■■ pre príslušnú diagnózu. DR po výzve na súčinnosť doložil príslušný dokument, na základe ktorého odvodil aplikovanú hodnotu SMR (kapitola 9.5). Neistota je spojená so skutočnosťou, že dáta použité pre stanovenie SMR vychádzajú z anglickej populácie.

5.1.6 Náklady

Čas na liečbe (z angl. Time on Treatment, TOT)

Akceptujeme s neistotou predložené nastavenie DR. KM dáta TTD pre PEM uvedené vo FEM čiastočne súhlasia s KM dátami uvedenými v dokumentoch dodaných DR v neverejnej časti žiadosti. Dáta sa navzájom líšia počtom pacientov v riziku aj prežívaním v istých časových bodoch.

Náklady na intervenciu a komparátory

Akceptujeme modelovanie podávania CPT (v liečebnej stratégii 1x za týždeň) v 7 cykloch. Klinický dôkaz štúdie K-A18 vychádza z podávania CPT v kombinovanej fáze liečby v 5 cykloch s možnosťou voliteľného 6. cyklu podľa lokálnej medicínskej praxe [47]. Na základe prieskumu DR je priemerný počet podaných cyklov CPT v slovenskej klinickej praxi (v prípade liečebnej stratégie podania 1x/ týždeň) ■■■ [27]. Nastavenie akceptujeme, keďže nepredpokladáme, že by jeho zmena mala významný vplyv na výsledok.

Náklady na následnú liečbu

Akceptujeme dávkovanie CPT a vinorelbínu v následnej liečbe. Uvedené dávkovanie sa líši od dávkovania v hodnotení NIHO L064 [8]. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme zastúpenie liečebných režimov v následnej liečbe po 2. progresii. Zastúpenie jednotlivých liečiv sa významne odlišuje od následnej liečby v hodnotení NIHO L064 [8]. Zároveň DR predpokladá opakovanú liečbu (z angl. retreatment) imunoterapiou, hoci je neisté, v akej miere by bola na Slovensku schvaľovaná. V štúdií K-826, ktorej dáta sú využité v modelovaní následnej liečby, bolo zároveň užívanie liečby anti-PDL1 exklúznym kritériom, čo nezodpovedá situácii podávania retreatmentu. Externá hodnotiacia skupina (EAG; z angl. External Assessment Group), ktorá vypracovala hodnotenie pre NICE, taktiež vníma značnú neistotu v možnosti využitia retreatmentu, ako aj jeho klinických výsledkov a prínosu. Pohľady klinických odborníkov EAG sú v otázke využitia retreatmentu PEM pre liečbu LACC zmiešané, nakoľko v súčasnosti neexistujú dôkazy o jeho prínose. Odborníci sa však zhodli, že by u pacientov, ktorí podstúpili retreatment, očakávali horšie výsledky než u pacientov, ktorí v následnej liečbe

dostanú PEM a v predchádzajúcej línii ho nedostali [60; str. 615]. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena (vrátane vypnutia opakovanej liečby) nemá významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme s výhradou úhradu zdravotnej poisťovne (ÚZP) liečiva bevacizumab 25 mg/ml infúzny koncentrát (con inf 1x4 ml/100 mg (liek. inj. skl.)). V priebehu hodnotenia bola v rámci ZKL (03/2026) [36] aktualizovaná príslušná ÚZP, pričom aktuálna hodnota oproti ÚZP podľa DR poklesla o 15,02 €. BEV je v rámci predmetného modelu podávaný výhradne v následnej liečbe. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Ostatné náklady

Akceptujeme náklady na podanie CPT. Náklady na podanie CPT sú modelované spoločne s nákladmi na podanie PEM, pričom podanie PEM počas kombinovanej fáze liečby prebehne 5-krát, zatiaľ čo liečba CPT je modelovaná na 7 cyklov. Nastavenie akceptujeme, nepredpokladáme, že by jeho zmena mala významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme nezahrnutie nákladov na miešanie do nákladov na podanie CPT. Nastavenie akceptujeme, nepredpokladáme, že by jeho zmena mala významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme náklady na testovanie PD-L1 statusu v následnej línii liečby. Nemáme k dispozícii zdrojové údaje, z ktorých vychádza DR. Uvedené náklady sa oproti hodnoteniu L064 [8] významne navýšili. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme zahrnutie nákladov na testovanie PD-L1 do nákladov na stav PF v ramene komparátora. PD-L1 testovanie prebieha v súlade s IO až v zdravotných stavoch po progresii ochorenia. V ramene intervencie sú náklady na testovanie správne zahrnuté v nákladoch na stav PD1. Nastavenie akceptujeme, nepredpokladáme, že by jeho zmena mala významný vplyv na výsledok.

5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Model dodaný DR obsahoval makrá, pri zmene nastavenia modelu sa model prepočítava automaticky bez nutnosti ich spustenia.

DR vo FER uviedol, že medián sledovania pre finálny DCO (01/2025) relevantný pre toto hodnotenie bol 41,9 mesiaca, pričom nie je jasne definované, či ide o medián sledovania pre ITT populáciu alebo predmetnú subpopuláciu III – IVA podľa FIGO 2014. V základnom nastavení FEM je uvedený medián sledovania ■■■ mesiaca pre predmetnú subpopuláciu. Ani jeden z týchto údajov sa nezhoduje s mediánom sledovania, ktorý je uvedený vo výstupoch klinickej štúdie K-A18 dodaných DR v neverejnej časti podania.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Tabuľka 16: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa základného scenára DR

Výsledky	PEM + CCRT	PLA + CCRT
Roky života (nediskontované)		
PF		
PD1		
PD2		
Spolu		
QALY		
PF		
PD1		
PD2		
Spolu		
Náklady (€) podľa kategórie		
Lieky		
Podanie		
Lieky následnej liečby		
Podanie následnej liečby		
Nežiaduce udalosti		
Iné náklady		
Koniec života		
Spolu (celkové náklady)		
PEM + CCRT vs. PLA + CCRT		
Inkrementálne prínosy (QALY)		
Inkrementálne náklady (€)		
ICUR (€/QALY)		68 450
Prahová hodnota (€/QALY)		72 043

Zdroj: NIHO spracovanie na základe farmako-ekonomického modelu dodaného DR

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Akceptujeme s neistotou model predložený DR a jeho výsledky. Bližšia diskusia k neistote je uvedená v nasledujúcej kapitole 5.3. DR požadovanú úhradu považujeme za nákladovo efektívnu.

5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)

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 £/QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 17: 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 zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Vysoká	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Extrémna	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy

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 zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy z nákladovo-efektívnej úhrady. Diskusiu uvádzame nižšie.

Model obsahoval viaceré zdroje neistoty, na základe ktorých môže byť výsledok nákladovej efektívnosti optimistický:

- Extrapolácia PFS a TTP1 pomocou generalizovaného gama rozdelenia namiesto log-normálnej extrapolácie.

Model obsahoval viaceré zdroje neistoty, ktorých vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti je nejasný:

- Nepriame modelovanie OS ako sumy PFS zo štúdie K-A18 (hlavný klinický dôkaz) a PPS zo štúdie K-826 (externé dáta), v ktorej bola populácia tvorená pacientkami bez predchádzajúcej imunoterapeutickej liečby.
- Modelované OS nereflektuje priebeh pozorovaných KM dát pre OS v ramene intervencie v štúdi K-A18.
- Vysoký podiel PD-L1 pozitívnych pacientiek v populácii.
- Zvolený Markovov model namiesto PSM.
- Nízka priemerná hmotnosť pacientiek.
- Aplikovaný výskyt AE, ktorý sa nezhoduje so zdrojovými údajmi dodanými DR v neverejnej časti podania.
- Nezahrnutie IMAE v modelovaných AE.
- Modelovanie stavu PD2 výhradne na základe progresie po 2,5 roku.
- Neaktuálna ÚZP BEV podávaného v následnej liečbe.

V modeli zostávajú aj niektoré zdroje pozitívneho rizika, že výsledok nákladovej efektívnosti je konzervatívny:

- Extrapolácia TPP2 funkciou spline s 3 uzlami namiesto štandardnej extrapolácie.

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. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.1.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR

Neakceptujeme použité predpoklady v scenári predloženom DR o počte pacientov a penetrácii trhu. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Neakceptujeme** odvodenie populácie pacientiek v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) a pacientiek v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL), ktoré DR odvodzuje na základe dát Národného onkologického registra [13]. DR populáciu zužuje na pacientky v štádiu III (■ %) a IV (■ %) podľa FIGO 2014, pričom populácia IV je ďalej zúžená na pacientky v štádiu IVA (■ %). Zastúpenie pacientiek v týchto subpopuláciách preberá DR z prieskumu, do ktorého sa zapojili traja klinickí odborníci, pričom uvedené podiely pacientiek sa výrazne odlišujú od údajov NCZI - štádium III 24,4 % a štádium IV 15,8 % [12]. DR bol v príslušnej veci vyzvaný na súčinnosť. V odpovedi na výzvu na súčinnosť DR uviedol, že najväčší nesúlad výsledkov prieskumu a dát NCZI vníma v prípade zastúpenia IV. štádia, ktorý je pravdepodobne dôsledkom skutočnosti, že oslovení odborníci prieskumu pôsobia v centrách s vyšším počtom pacientiek v tomto štádiu. DR tento nesúlad nepovažuje v súvislosti s aplikovanou penetráciou za zásadný. Aplikovanie nižšej penetrácie trhu pre vyrovnanie možného nadhodnotenia počtu pacientiek nepovažujeme za metodicky správny prístup a odpoveď DR **neakceptujeme**. Populáciu sme upravili nasledovne:

 - Upravili sme podiel pacientiek v štádiu III a štádiu IV podľa údajov NCZI (MKCH-10 kód: C53 – Zhubný nádor krčka maternice) [12].
 - Podiel pacientiek v štádiu podľa FIGO sme nahradili podielom pacientiek v klinickom štádiu podľa TNM-7 klasifikácie, nakoľko klasifikácia podľa FIGO 2014 a TNM sa v štádiu III a IV úplne prekrýva (TNM 3 zodpovedá FIGO III; TNM 4 zodpovedá FIGO IV) [61].
 - Ostatné nastavenia výpočtu cieľovej populácie **akceptujeme**.
- Neakceptujeme** DR odhadovanú penetráciu trhu. S ohľadom na aktuálnu nenaplnenú potrebu liečby predpokladáme, že by maximálna penetrácia mala byť vyššia než 56 % uvedená DR (napr. aj podľa logiky v hodnotení NIHO L064 [8]). Aplikovaná penetrácia vychádza z prieskumu odborníkov a zodpovedá odhadu DR o počte pacientiek potenciálne vhodných na liečbu. DR bol v príslušnej veci vyzvaný na súčinnosť, pričom predložil vysvetlenie na základne prieskumu odborníkov. Akceptujeme vyjadrenie odborníkov o možnom nadhodnotení epidemiologických údajov. Obmedzenie populácie vhodnej na liečbu prostredníctvom úpravy penetrácie trhu však nepovažujeme za metodicky správny prístup, daný faktor by mal byť zohľadnený už vo výpočte cieľovej populácie. Penetráciu trhu sme upravili nasledovne:

 - Aplikovali sme maximálnu penetráciu 80 % (od 3. roku) s ohľadom na možnú nevhodnosť časti pacientiek na podstúpenie imunoterapie. V podaní SÚKL DR aplikoval maximálnu penetráciu trhu 95 %.
 - Predpokladali sme počiatočnú penetráciu 56 % (v 1. roku) a penetráciu v 2. roku 68 %.
 - Výsledný počet pacientiek, u ktorých sa predpokladá liečba intervenciou po aplikovaní NIHO predpokladanej penetrácie trhu je v rozsahu očakávaného počtu pacientiek podľa NIHO odborníkov B a C.

Tabuľka 18: Výpočet cieľovej populácie NIHO

Spôsob výpočtu		Podiel	Rok 0	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
	Medziročný nárast		-	-0,2%	0,2%	0,3%	0,2%	0,0%
a	Počet novodiagnostikovaných pacientiek s CK	-	649	648	649	651	652	652
PSVL								
b = % podiel * a	Štádium III *	24,40%	158					
c = % podiel * a	Štádium IV *	15,80%	103					
d = % podiel * c	z toho štádium IVA podľa FIGO 2014	■	■					
e = d + b	Počet pacientiek v štádiu III + IVA	-	■					
f = % podiel * e	z toho nepredliečené pacientky	■	■					
g = podiel * f	z toho podiel pacientiek vhodných na chemorádioterapiu	■	■					
h = g	PSVL – cieľová populácia	-	■	-	-	-	-	-
i	Penetrácia trhu pre PSQL	-	-	80,00%	-	-	-	-
j = h * i	Počet PSQL začínajúcich liečbu intervenciou	-	-	■	-	-	-	-
PBVL								
k = % podiel * a	Štádium III *	24,40%	-	158	158	159	159	159
l = % podiel * a	Štádium IV *	15,80%	-	102	103	103	103	103
m = % podiel * l	z toho z toho štádium IVA podľa FIGO 2014	■	-	■	■	■	■	■
n = k + m	Počet pacientiek v štádiu III + IVA	-	-	■	■	■	■	■
o = % podiel * n	z toho podiel pacientiek vhodných na chemorádioterapiu	■	-	■	■	■	■	■
p = o	PBVL – cieľová populácia	-	-	■	■	■	■	■
r	Penetrácia trhu pre PBVL	-	-	56%	68%	80%	80%	80%
s = p * r	Počet PBVL začínajúcich liečbu intervenciou	-	-	■	■	■	■	■
t = j + s	Pacienti, u ktorých sa predpokladá liečba intervenciou	-	-	■	■	■	■	■

* V prípade nastavenia podielu pacientiek podľa scenára DR sa štádiom myslí štádium podľa klasifikácie FIGO 2014.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet dodaného DR

6.1.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Keytruda v kombinácii s chemorádioterapiou (hrubý dopad) pri požadovanej úhrade v treťom roku od rozšírenia indikačného obmedzenia vo výške ■ € (z toho náklady na liek Keytruda vo výške ■ €) a čistý dopad liečby liekom Keytruda v kombinácii s chemorádioterapiou vo výške ■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov a odhadu vývoja penetrácie v jednotlivých rokoch. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 19 a Tabuľka 20).

Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2026	2027	2028	2029	2030
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■	■	■
Náklady na liek Keytruda pri požadovanej = nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■	■	■
Náklady na CCRT (v kombinovanej liečbe s PEM)	■	■	■	■	■
Hrubý dopad pri požadovanej = nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu CCRT	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej = nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■

*Predpokladaný dátum vstupu 01.10.2026

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

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

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet začínajúcich pacientov	■	■	■
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■
Náklady na liek Keytruda pri požadovanej = nákladovo efektívnej úhrade (■ €)	■	■	■
Náklady na CCRT (v kombinovanej liečbe s PEM)	■	■	■
Hrubý dopad pri požadovanej = nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu CCRT	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej = nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný 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?
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?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania 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?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
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)

Výsledky klinickej štúdie K-A18 preukázali štatisticky a klinicky významný prínos pridania PEM k štandardne používanému režimu CCRT v ukazovateľoch OS a PFS, čo má priaznivý dopad na zlepšenie zdravotného stavu pacientiek, ich rodiny a celý spoločenský okruh. Neboli identifikované výrazné potenciálne straty na zdraví v dôsledku pridania PEM k štandardnej forme liečby. Na úrovni kvality života nebol medzi ramenom intervencie a komparátora identifikovaný štatisticky významný rozdiel. Výskyt nežiaducich udalostí bol v oboch ramenách podobný, s mierne vyšším výskytom v ramene PEM + CCRT. Pacientky boli do klinickej štúdie zaradené za využitia klasifikačného systému FIGO 2014, čo môže v praxi spôsobiť komplikácie pri identifikácii pacientiek vhodných na liečbu, pretože v súčasnosti je využívaný klasifikačný systém FIGO 2018 (podrobnosti v kapitole 4.5.1). Pacientky

zaradené do štúdie mali lepší výkonnostný stav, než je bežne pozorované v klinickej praxi. V prípade nezahnutia dobrého výkonnostného stavu podľa ECOG statusu do IO pozorované prínosy v praxi nemusia zodpovedať výsledkom štúdie (podrobnosti v kapitole 4.5.1). Iné špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie neboli identifikované.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Klinický odborník A uviedol, že aktuálna nedostupnosť lieku Keytruda pre liečbu pacientiek v danej indikácii je pre lekárov výrazným etickým problémom. Potvrdený prínos v zlepšení celkového prežívania pacientiek s LACC v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014 a súčasná nemožnosť poskytnutia predmetnej liečby podľa odborníka A výrazne zhoršujú vzťah lekár – pacient. K uvedenej skutočnosti prispieva najmä značná edukovanosť pacientiek v problematike liečebných možností vyúsťujúca v ich následnú nespokojnosť.

7.1.3 Rovnosť (F0012)

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-neeefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, C0002, B0004, B0008)

Liečivo PEM je indikované onkológom, podľa SPC sa podáva formou intravenózneho infúzie trvajúcej 30 minút každé 3 alebo každých 6 týždňov v závislosti od fázy liečby a jej dávkovania. Odborníci oslovení NIHO uviedli, že podanie PEM v konkomitantnej fáze liečby prebieha v špecializovaných priestoroch určených na podávanie protinádorovej liečby špecializovaným personálom tzn. v aplikačnej miestnosti na oddelení ambulantnej chemoterapie. Eventuálne môže podanie prebiehať počas hospitalizácie na lôžkovom oddelení. PEM je v udržiavacej fáze liečby podávaný ambulantne.

Pridanie PEM k štandardnej CCRT je spojené so zlepšením prežívania pacientiek, preto je očakávaná celková vyššia organizačná záťaž pri dlhodobom sledovaní pacientiek. Prídavná liečba vo forme PEM k súčasnému štandardnému liečebnému režimu CCRT by mala významný dopad najmä na celkovú dĺžku liečby, vzhľadom na to, že PEM je v udržiavacej fáze podávaný po dobu 15 6-týždňových cyklov po ukončení CCRT.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Podľa návrhu preskripčného obmedzenia môže liek predpísať onkológ. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Pred začiatkom liečby je nutné stanovenie štádia ochorenia podľa klasifikačného systému FIGO 2014. Podľa požadovaného indikačného obmedzenia nie je nutné stanovenie ECOG výkonnostného stavu, hoci najväčší prínos sa očakáva pre pacientky s ECOG 0-1. Odborníci CDA sa vyjadrili, že napriek tejto skutočnosti je vhodné zvážiť administráciu liečiva aj pre pacientky s ECOG 2 a viac (podrobnosti v kapitole 4.5.1).

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

Oslovená pacientska organizácia neposkytla vstup pre hodnotenie predmetnej intervencie. Nižšie uvedené kapitoly vychádzajú z výstupu pacientskej organizácie Sieť zdrojov a opatrení v oblasti kolorektálneho karcinómu (CCRAN; z angl. The Colorectal Cancer Resource & Action Network) [62], ktorá poskytla vstup pre hodnotenie predmetnej intervencie v indikácii CK pre agentúru CDA [42].

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

Všetky respondentky CCRAN veria, že PEM im ponúka zlepšenie, ktoré hľadajú a to najmä vo forme silnej odozvy na liečbu, krátkych podaní infúzie a minimálnych vedľajších účinkov. Od lieku Keytruda očakávajú najmä udržanie kvalitného života, prístup k novej forme liečby, zníženie AE spojených s aktuálnou liečbou a oddialenie nástupu symptómov ochorenia. Pacientky, ktoré liekom Keytruda už boli liečené očakávajú zlepšenie kvality a dĺžky života či zastavenie šírenia ochorenia. Z vyjadrenia pacientiek tiež vyplýva, že plná kontrola šírenia nádorového ochorenia je pre väčšinu z nich hlavnou prioritou.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Oslovení odborníci A a B sa vyjadrili, že v súčasnosti majú všetky pacientky dostupnú liečbu vo forme štandardnej CCRT. Oslovený odborník C naopak uviedol, že existujú skupiny, ktoré v súčasnosti nemajú prístup k dostupnej liečbe.

V prípade kategorizácie PEM podľa DR požadovaného IO t. j. (podľa klasifikácie FIGO 2014) existuje riziko vylúčenia časti pacientiek z možnosti tejto liečby. Príslušný problém bližšie popisujeme v kapitole 4.5.1. Oslovený odborník B sa v tejto veci vyjadril, že očakáva, že liečivo PEM by bolo vhodné a efektívne aj pre pacientky s pozitívnym nálezom v LU t. j. podskupina IIIC podľa FIGO 2018, ktorá je z DR požadovaného IO vylúčená.

Pacientky CRRAN sa vyjadrili, že pandémia COVID-19 mala významný dopad na včasné určenie ich diagnózy, resp. z dôvodu nemožnosti dostať sa k adekvátnej zdravotnej starostlivosti bola ich diagnostika oddialená.

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

Väčšina respondentiek CCRAN naznačila, že AE asociované s aktuálne dostupnou štandardnou liečbou významne narúšajú kvalitu života počas liečby, zatiaľ čo pacientky, ktoré majú skúsenosti s liečbou PEM uviedli, že vnímajú lepšiu kontrolu symptómov, menej AE a jednoduchšiu administráciu. Pacientky sa vyjadrili, že podstúpenie terapie PEM im umožnilo návrat do bežného života, do práce a spoločnosti ako takej. Liečba PEM pacientkam pomohla uľaviť od bolesti, redukovala významnú mentálnu záťaž a pomohla im navrátiť sa k bežným aktivitám. Medzi najčastejšie sa vyskytujúce AE medzi respondentkami na liečbe PEM patrili nevoľnosť, únava, hnačka, vyrážka, bolesť kĺbov, horúčka a intersticiálna nefritída. Na druhej strane radiačná terapia, ktorú pacientky štandardne podstupujú, je často asociovaná s významnou toxicitou, vrátane únavy, straty chuti do jedla, úbytku váhy a v neposlednom rade s poruchami sexuálnej a vaginálnej funkcie v dôsledku ožiarenia panvovej oblasti.

PEM sa podáva formou intravenózneho infúzie, za ktorou musí pacientka v pravidelných intervaloch cestovať, čo môže negatívne ovplyvniť každodenný život a kariéru.

Neidentifikovali sme potenciálne ovplyvnenie pracovnej schopnosti pacienta predmetnou technológiou.

7.3.4 Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pre zlepšenie adherencie na liečbu je nevyhnutné, aby pacientky porozumeli príznakom ochorenia, nežiaducim účinkom liečby, dĺžke i podstate liečby. Pre pacientky liečené liekom Keytruda je dostupná Karta pacienta, ktorá zhŕňa dôležité informácie o liečbe a jej vedľajších účinkoch [63].

Odborník A sa vyjadril, že aktuálna nedostupnosť predmetnej liečby v slovenskej klinickej praxi významne zhoršuje vzťah lekár – pacient, pretože pacientky sú v otázkach možnosti liečby značne edukované v dôsledku čoho môže vzniknúť istá frustrácia z nemožnosti podstúpenia želaných liečby.

7.3.5 Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

PEM sa podáva dospelým pacientkam. Použitie lieku je spojené s viacerými rizikami popísanými v SPC v časti 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní [35]. Pacientky sú vystavené zvýšenému riziku IMAE a samotné podanie infúzie je spojené s rizikom neželaných reakcií. U pacientov liečených PD-L1 inhibítormi existuje zvýšené

riziko rejekcie solídneho transplantovaného orgánu a taktiež komplikácie pri transplantácii hematopoetických kmeňových buniek. Liečba PEM v kombinácii s chemoterapiou sa má u pacientiek vo veku ≥ 75 rokov používať s opatrnosťou po dôkladnom zvážení možného prínosu/rizika na individuálnom základe.

PEM sa nemá používať počas gravidity pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu PEM. Inhibícia dráhy PD-L1/PD-1 môže viesť k poškodeniu plodu počas gravidity, vrátane zvýšenej miery potratov a narodenia mŕtveho plodu. Je známe, že ľudský imunoglobulín G4 (IgG4) prechádza placentárnou bariérou a PEM patrí medzi IgG4; preto prichádza do úvahy, že PEM bude prechádzať z matky na vyvíjajúci sa plod [8].

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

8. Zdroje

- [1] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Keytruda a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 37851– typ ZM –Keytruda (pembrolizumab). Dostupné 11/2025 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/37851>
- [2] Tomáš Büchler, et al. Speciální onkologie, druhé aktualizované a doplněné vydání. Maxdorf jessenius, 2020, ISBN 978-80-7345-651-1, s. 290.
- [3] Redecha, Ma., Korbel, M., Redecha, Mi. Karcinóm krčka maternice a HPV infekcia. In Ambulantná terapia, 2007, 5(3-4):176-180. Dostupné 12/2025 z: <https://www.solen.sk/storage/file/article/2338625e303b26f76075680448c0bdc3.pdf>
- [4] Shen S., Vagner S., Robert C.: Persistent Cancer Cells: The Deadly Survivors. Dostupné 12/2025 z: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)31391-X?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS009286742031391X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)31391-X?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS009286742031391X%3Fshowall%3Dtrue)
- [5] Mayo clinic; When cancer returns: How to cope with cancer recurrence. Dostupné 11/2025 z: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cancer/in-depth/cancer/art-20044575>
- [6] FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2014 May;125(2):97-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.02.003. Epub 2014 Feb 22. PMID: 24630859. Dostupné 12/2025 z: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.ijgo.2014.02.003>
- [7] Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D. N., & Sankaranarayanan, R. (2025). Cancer of the cervix uteri: 2025 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 171, 87-108. Dostupné 12/2025 z: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.70277>
- [8] 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.
- [9] Supplemental data – Summary of evidence. Supplement to: Cibula D., Raspollini M. R., Planchamp F., et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023*, International Journal of Gynecological Cancer, Volume 33, Issue 5, 2023, Pages 649-666, ISSN 1048-891X. Dostupné 11/2025 z: <https://www.international-journal-of-gynecological-cancer.com/cms/10.1136/ijgc-2023-004429/attachment/462e5f28-fe7f-4cc6-86e1-bbebfd29c54/ijgc-2023-004429-DC2-inline.pdf>
- [10] WHO; Cervical cancer. Dostupné 11/2025 z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
- [11] Pimple, S., & Mishra, G. (2022). Cancer cervix: Epidemiology and disease burden. *Cytojournal*, 19, 21. Dostupné 12/2025 z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35510109/>.
- [12] NCZI, Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2015. Dostupné 12/2025 na: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Onkologia/Incidencia_registrovanых_nadorovych_ochoreni_NOR_SR/Pages/Incidencia-zhubnych-nadorov.aspx
- [13] NOR; Odhad incidencie zhubných nádorov (podľa NCZI). Dostupné 11/2025 z: [https://iszi.nczisk.sk/nor/sr/incidencia/odhad/summary-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22gross%22,%22pohlavie%22:\[%22Z%22,%22M%22\],%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:\[%22SPOLU%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor/sr/incidencia/odhad/summary-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22gross%22,%22pohlavie%22:[%22Z%22,%22M%22],%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:[%22SPOLU%22]})
- [14] Vojtaššák J., Sadovský O. Etiopatogenéza rakoviny krčka maternice. In *Onkológia*, 2010, 5(5): 278-281.
- [15] Weismanová E., Weisman P. HPV a krčok maternice: genetická podstata malígnej transformácie bunky. In *Onkológia*, 2008, 3(6):389- 392.
- [16] NCI; Cervical Cancer Prognosis and Survival Rates. Dostupné 11/2025 z: <https://www.cancer.gov/types/cervical/survival>
- [17] NCCN; Clinical Practice Guidelines in Oncology – Cervical Cancer ver. 2.2026. Dostupné 11/2025 na: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1426>
- [18] keytrudahcp.com; Understanding PD-L1 Testing. Dostupné 12/2025 na: <https://www.keytrudahcp.com/biomarker-testing/pd-l1/>
- [19] Monk, B. J., Tan, D. S., Chagüi, J. D. H., Takyar, J., Paskow, M. J., Nunes, A. T., & Pujade-Lauraine, E. (2022). Proportions and incidence of locally advanced cervical cancer: a global systematic literature review. *International Journal of Gynecological Cancer*, 32(12), 1531-1539. Dostupné 02/2026 na: [https://www.international-journal-of-gynecological-cancer.com/article/S1048-891X\(24\)00746-1/fulltext](https://www.international-journal-of-gynecological-cancer.com/article/S1048-891X(24)00746-1/fulltext)

- [20] Cibula D., Raspollini M. R., Planchamp F., et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023*, International Journal of Gynecological Cancer, Volume 33, Issue 5, 2023, Pages 649-666, ISSN 1048-891X. Dostupné 11/2025 na: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-004429>.
- [21] Marth, C., Landoni, F., Mahner, S., McCormack, M., Gonzalez-Martin, A., Colombo, N., & ESMO Guidelines Committee. (2017). Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28, iv72-iv83. Dostupné 12/2025 na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881916/>
- [22] ESMO; Pembrolizumab Plus Chemoradiotherapy Significantly Improves OS in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer. Dostupné 02/2026 na: <https://www.esmo.org/oncology-news/pembrolizumab-plus-chemoradiotherapy-significantly-improves-os-in-patients-with-locally-advanced-cervical-cancer>
- [23] Špánik S, Lengyel T, Lukačko P, Masák L, Mlynček M, Pobjiaková M, Sadovský O.: Štandardný diagnostický a terapeutický postup pre komplexný manažment karcinómu krčka maternice. MZSR. 2019. Dostupné 11/2025 na: <https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>
- [24] McCormack, M., Eminowicz, G., Gallardo, D., Diez, P., Farrelly, L., Kent, C., ... & Powell, M. (2024). Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GIG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *The Lancet*, 404(10462), 1525-1535. Dostupné 12/2025 na: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)01438-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)01438-7/fulltext)
- [25] Li, M., Wu, X., Liu, X., & Wen, M. (2025). Effects of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT) on survival benefits and poor prognostic factors in patients with cervical cancer. *BioMedical Engineering OnLine*, 24(1), 96. Dostupné 12/2025 na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40759943/>
- [26] Kaušitz J., Ondruš d., a kol. Špeciálna onkológia. Solen, 2020. ISBN: 9788089858187
- [27] Ondrušová M., Bónová M., Vándor Svidová S. Vybraný manažment liečby a nákladovost vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelé pacientky s lokálne pokročilým cervikálnym karcinómom podľa štúdie KN-A18 na Slovensku. Bratislava, Pharm-In 2025. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2025.
- [28] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Kyetruda. Dostupné 11/2025 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_sk.pdf
- [29] Dasari, S., & Tchounwou, P. B. (2014). Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *European journal of pharmacology*, 740, 364-378. Dostupné 12/2025 na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299914005627>
- [30] VŠZP; Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie. Dostupné 11/2025 na: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>
- [31] Union; Úhrada neregistrovaných liekov povolených MZ SR. Dostupné 12/2025 na: <https://www.union.sk/uhrada-neregistrovanych-liekov-povolenych-mz-sr/>
- [32] Dôvera; Predchádzajúci súhlas. Dostupné 12/2025 na: <https://www.dovera.sk/lekar/predchadzajuci-suhlas>
- [33] Accord; SmPC – Cisplatin 1 mg/ml Concentrate for solution for infusion. Dostupné 12/2025 na: <https://www.accord-healthcare-products.co.uk/products/c/cisplatin-solution>
- [34] EMA; Keytruda. Dostupné 12/2025 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
- [35] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Keytruda. Dostupné 11/2025 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_sk.pdf
- [36] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.3.2026 – 31.3.2026. Dostupné 03/2026 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202603>
- [37] Jančíková A., Šeliga L., Tomek F., Palenčár M.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou na liečbu 1. línie pokročilého karcinómu ezofágu u dospelých. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L137; 2024; Bratislava: NIHO.
- [38] Vagač B., Katona Z., Šeliga L., Kozák D., Palenčár M.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou na liečbu dospelých pacientov v prvej línii s pokročilým HER-2 negatívnym adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofágového prechodu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo L139; 2025; Bratislava: NIHO.
- [39] Medová V., Grjarcarová L., Katona Z., Piovarči I., Tomek F.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom na liečbu dospelých pacientov s primárnym pokročilým alebo rekurentným endometriálnym karcinómom v prvej línii. Štandardné hodnotenie lieku číslo L182; 2025; Bratislava: NIHO.

- [40] VŠZP; Centrálné nakupované lieky. Dostupné 11/2025 na: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/centralny-nakup/>
- [41] NCZI; Účet poistenca – humánne lieky, zdravotnícke pomôcky a dietetické potraviny hradené z verejného zdravotného poistenia v SR. Dostupné 11/2025 na: 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
- [42] CDA; Recommendation and reasons: Reimbursement Recommendation (2025). Pembrolizumab (Keytruda) for indication: Treatment of adult patients with FIGO 2014 Stage III – IVA cervical cancer, in combination with chemoradiotherapy. Dostupné 12/2025 na: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0411-Keytruda_FINAL_Recommendation.pdf
- [43] SÚKL; Hodnotící zpráva hodnotenie o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady léčivého přípravku KEYTRUDA. Správní řízení sp. zn. SUKLS114552/2025. Dostupné 12/2025 na: https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=936782617
- [44] Petric, P., Lindegaard, J. C., Schmid, M. P., Jürgenliemk-Schulz, I., Mahantshetty, U., Kirisits, C., & Pötter, R. (2025). INTERLACE: not a new standard for cervical cancer chemoradiation. *The Lancet*, 406(10505), 806-807. Dostupné 12/2025 na: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(25\)01114-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(25)01114-6/fulltext)
- [45] Lindegaard, J. C., Petric, P., Tan, L. T., Hoskin, P., Schmid, M. P., Jürgenliemk-Schulz, I., ... & Pötter, R. (2024). Are we making progress in curing advanced cervical cancer—again?. *International Journal of Gynecological Cancer*, 34(12), 1940-1945. Dostupné 12/2025 na: [https://www.international-journal-of-gynecological-cancer.com/article/S1048-891X\(24\)22181-2/fulltext](https://www.international-journal-of-gynecological-cancer.com/article/S1048-891X(24)22181-2/fulltext)
- [46] ClinicalTrials; Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) For The Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047). Dostupné 11/2025 na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221945?cond=Cervical%20Cancer&intr=Pembrolizumab&aggFilters=ages:adult,phase:3,sex:f&rank=1>
- [47] Protokol štúdie; Supplementary appendix 2 to: Lorusso, D., Xiang, Y., Hasegawa, K., Scambia, G., Leiva, M., Ramos-Elias, P., ... & Duska, L. R. (2024). Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 404(10460), 1321-1332. Dostupné 12/2025 na: [Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer \(ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18\): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial - The Lancet](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00317-9/abstract)
- [48] Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., ... & Takeda, F. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365-376. Dostupné 12/2025 na: <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/85/5/365/972260?redirectedFrom=fulltext>
- [49] EUROQOL; EQ-5D-5L. Dostupné 11/2025 na: <https://euroqol.org/information-and-support/euroqol-instruments/eq-5d-5l/>
- [50] Lorusso D, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2024 Apr 6;403(10434):1341-1350. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00317-9. Dostupné 12/2025 na: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)00317-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00317-9/abstract)
- [51] Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2024 Oct 5;404(10460):1321-1332. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01808-7. Dostupné 12/2025 na: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)01808-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)01808-7/abstract)
- [52] Duska L. R., Xiang Y. et al. Pembrolizumab with chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced cervical cancer: Final analysis results of the phase 3, randomized, double-blind ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study. *JCO* 43, LBA5504-LBA5504(2025). Dostupné 12/2025 na: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA5504.
- [53] Úradný vestník Európskej únie, L 158, zväzok 57, 27. mája 2014. Slovenské vydanie. ISSN 1977-0790.
- [54] U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017. Dostupné 11/2025 na: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
- [55] EMA; Assessment report: Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0145. Dostupné 01/2026 na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0145-epar-assessment-report-variation_en.pdf

-
- [56] IQWiG; Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Pembrolizumab (new therapeutic indication: cervical cancer (stage III to IVA), first-line, combination with chemoradiotherapy). 2025 May. Dostupné 11/2025 na: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-7205/2025-05-15_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1123_EN.pdf
- [57] CDA; Clinical and Pharmacoeconomic Combined Report: Reimbursement Review. Dostupné 02/2026 na: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/PC0411-Keytruda-Cervical_Combined_Review.pdf
- [58] MZ SR; Metodická príručka k vyhláške MZ SR č. 422/2011 z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Dostupné 01/2026 na: <https://health.gov.sk/?kategorizacia-liekov-1>
- [59] NICE; Draft guidance consultation; Pembrolizumab with chemoradiotherapy for untreated high-risk locally advanced cervical cancer; 02/2026. Dostupné 03/2026 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA11215/documents/draft-guidance>
- [60] NICE; Committee papers – External Assessment Group Report for Pembrolizumab with chemoradiation for untreated high-risk locally advanced cervical cancer [ID6138]; 02/2026. Dostupné 03/2026 na: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11215/documents/committee-papers>
- [61] Frenel, J. S., Roynard, T., Loaec, C., Ray-Coquard, I., Chargari, C., & Ferron, G. (2025). Pocket guide based on the TNM and FIGO staging systems for classifying patients with locally advanced cervical cancer: a practical tool from the GINECO group for quick and easy management. *International Journal of Gynecological Cancer*, 35(6). Dostupné 02/2026 na: [https://www.international-journal-of-gynecological-cancer.com/article/S1048-891X\(25\)01027-8/abstract](https://www.international-journal-of-gynecological-cancer.com/article/S1048-891X(25)01027-8/abstract)
- [62] CDA-AMC; Reimbursement review: Patient and Clinician Group Input (pembrolizumab). Dostupné 02/2026 na: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0411_Keytruda_Patient_Clinician_Input.pdf
- [63] ŠÚKL, Karta pacienta pre liek Keytruda. Dostupné online 01/2026 na: https://www.sukl.sk/buxus/docs/Keytruda_Karta_pacienta.pdf

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií s konfliktom záujmov

Liečivo **Pembrolizumab (Keytruda)** v kombinácii s chemoterapiou (externá lúčová rádioterapia nasledovaná brachyterapiou) na liečbu lokálne pokročilého cervikálneho karcinómu v štádiu III-IVA podľa FIGO 2014.

Vstup klinického odborníka A


<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	Tomas Minarik
Názov organizácie	NOU
Pracovná pozícia	Primár oddelenia
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uveďte):
Konflikt záujmov	[REDACTED]
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. Dynamika nalezu na zobrazovacích vyšetreniach, haldín nádor markerov, nežiadúce účinky 2. PERT /CT nález regresie po 3 mes od ukončenia radioterapie 3. ano, jednoznačne pridanie tohto lieku predlžuje prežívanie pacientok
A0023	1. 100

<p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>2. Pravdepodobne účinnejšie vo vyšších štádiách lokálne pokročilého Ca krčka</p>
<p>A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	<p>V SR žiadna indikácia</p>
<p>A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniách nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p>	<p>1. Gynekologické, vyšetrenie.. biopsia...histolg. vy,.....CT,MR.....</p> <p>2. Konkomitantná chemo-radioterapia</p> <p>3. Nie</p> <p>4. Ak diseminované ochorenie. Paliatívna chemoterapia Ak lokalizované ochorenia- možné ablačné techniky, chirurgia</p>
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>1 aplikuje sa na oddelení mabulatnej chemmoterapie-aplikačná miestnosť 2 evngt. Počas hospitalizácie v nemocničnom lôžkovom . oddelení</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Ak dostupna terapia= radioterapia+konkomitantná CHT, k nej majú prístup všetci pacienti</p>
<p>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.</p>	<p>Kedže doteraz nedostupný liek-pembrolizumab-v indikácii lokálne pokročilý Ca krčka zlepšuje celkové prežívanie pacientok, jeho súčasná nedostupnosť je výrazným etickým problémom pre lekárov, zhoršuje vzťah s pacientom, keďže v súčasnosti sú pacienti výrazne edukovaní (internet chat GDP)</p>
<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Klinický onkolog</p>
<p>Ďalšie otázky</p>	
<p>Čo považujete v predmetnej indikácii za štandardnú formu definitívnej liečby?</p>	<p>Štandardná liečba: radioterapia konkomitantne s csipltnou a pembrolizumabom, po ukončení RYAT zaistovacia liečba pambrolizumabom</p>

Aké ďalšie formy definitívnej liečby sú využívané?	
Aká verzia FIGO klasifikácie je v slovenskej praxi využívaná pre stanovenie štádia ochorenia?	FIGO 2022/2018-revizia
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • - • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • V súčasnosti dostupná liečba je nedostacujúca • Pembrolizumab ma potenciál výrazne zlepšiť prognózu pacientok v tomto štádiu ochorenia • Dostupnosť tohto lieku výrazne zlepšuje vzťahy pacient-lekár, • 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Vstup klinického odborníka B

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>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.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nekladajte 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. • Neužívajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	MUDr Branislav Bystrický
Názov organizácie	Onkologická klinika FN Trenčín Slovenská onkologická spoločnosť
Pracovná pozícia	Primár a prednosta podpredsa
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uvedte):

Konflikt záujmov	
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. PFS, resp. DFS, OS 2. HR < 0,7 3. áno
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. Neviem, viď dáta z dávok ZP ohľadom rádioterapie a brachyterapie pri C53 - do 100-150? 2. Vhodné aj pri pozitívite LU
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Off- label asi žiadne, skôr u nekatégorizovaných indikácii, ale registrovaných EMA (GIT, endometrium, etc)
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. Gynekológ, resp. onkogynekológ, multidisciplinárny míting, oper vs. chemoRT 2. chemoRT u týchto štádií 3. používame ESMO a NCCN 4. adjuvancia u nemetastatického Ca cervixu nieje, potom až 1.línia u pacientok kt. sprogredujú – eg. Platina/paklitaxel +/- bevacizumab +/- pembrolizumab
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Ambulantne – i.v. liečba onkológ
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Súčasná chemoRT je dostupná ChemoRT + pembrolizumab nieje dostupná
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne	nie

<p>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.</p>	
<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Onkológ – klinický, príp. radiačný</p>
<p>Ďalšie otázky</p>	
<p>Čo považujete v predmetnej indikácii za štandardnú formu definitívnej liečby? Aké ďalšie formy definitívnej liečby sú využívané?</p>	<p>chemoRT (s cisplatinou weekly) chemoRT po indukčnej weekly chemo (karbo/paklitaxel - ako v Interlace štúdii)</p>
<p>Aká verzia FIGO klasifikácie je v slovenskej praxi využívaná pre stanovenie štádia ochorenia?</p>	<p>FIGO staging 2018</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • v štádiu III – IVA podľa FIGO 2014 bolo 70% aj LU pozit (t.j. FIGO IIIC podľa 2018) • •
<p>Hlavná správa</p>	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pridanie pembrolizumabu zlepšuje PFS a OS u pacientok liečených chemoRT pre lokálne pokročilý Ca cervicis uteri • ESMO MCBS „A“ – najvyššie v adjuvancií • Bezpečnostný profil je známy, bez vyššej toxicity počas chemoRT • • • 	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

9.2. Vstup odborných organizácii bez konfliktu záujmov

Vstup klinickej odborníčky C

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>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.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nekladajte 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 o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať Vás alebo inú osobu. Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	MUDr. Klaudia Gočárová, PhD
Názov organizácie	Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o.
Pracovná pozícia	Primárka I. onkologickej kliniky LF UK a OÚSA
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> 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. Dosiahnutie významnej odpovede (CR,PR), dosiahnutie predĺženia prežívania bez progresie pri nízkej/akceptovateľnej toxicite liečby, zlepšené celkové prežívanie, dobrá kvalita života, bezpečnosť liečby 2. Štatisticky signifikantné predĺženie prežívania bez progresie ako aj celkového prežívania pri zachovanej kvalite života, dlhodobá kontrola ochorenia, dlhodobé remisie 3. Áno
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. Odhadujem 90-160 2. Najväčší prínos sa očakáva u žien s FIGO III-IVA, v dobrom výkonnostnom stave (ECOG 0-1), ktoré sú schopné absolvovať chemorádioterapiu s cisplatinou. Menej výrazný efekt bol pozorovaný vo veku ≥ 65 rokov, ale stále bol prítomný. Faktory limitujúce podanie cisplatiny znižujú možnosť kuratívnej chemorádioterapie, čím klesá benefit A18 režimu.

A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	Na Slovensku nie sú schvaľované indikácie nad rámec SPC.
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. Klinické vyšetrenie gynekológom, zobrazovacie vyšetrenia danej lokality, prípadne iných oblastí v rámci určenia štádia (CT, MR, PET/CT), histologizácia 2. Chemorádioterapia s cisplatinou alebo len rádioterapia 3. Áno, ale z roku 2018, tam táto liečba nie je uvedená z časových dôvodov (ešte neboli výsledky štúdie) 4. Následná liečba závisí od dostupnosti liekov, základom je chemoterapia +-bevacizumab (paklitaxel+cisplatina/karboplatina, topotecan, gemcitabín). Niekde sú dostupné nové cielené liečivá ako napr. tisotumab vedotin. Ak pacientka dostala pembrolizumab v rámci primárnej liečby, ďalšie použitie imunoterapie pri progresii je obmedzené. Do úvahy prichádza aj klinická štúdia s inými checkpoint inhibítormi (nivolumab, cemiplimab) alebo kombináciami imunoterapie
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Liečivo je indikované klinickým onkológom, podáva sa v špecializovaných priestoroch určených na podávanie protinádorovej liečby špecializovaným personálom, tzv. aplikárne v ambulantnom trakte, eventuálne v prípade rádioterapie aplikovanej formou hospitalizácie sa konkomitantná liečba podáva na lôžku alebo v aplikárni (závisí od zvyklostí pracoviska). Udržiavacia fáza po skončení rádioterapie ide ambulantnou cestou.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	áno
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 Splnenie indikačných kritérií podľa SPC daného lieku
Ďalšie otázky	
Čo považujete v predmetnej indikácii za štandardnú formu definitívnej	Za štandardnú formu definitívnej liečby sa považuje konkomitantná chemorádioterapia s cisplatinou v kombinácii s externou rádioterapiou a brachyterapiou, prípadne len samotná rádioterapia

liečby? Aké ďalšie formy definitívnej liečby sú využívané?	alebo v kombinácii s karboplatinou. Vo svete je už štandardom pridanie imunoterapie pembrolizumab.
Aká verzia FIGO klasifikácie je v slovenskej praxi využívaná pre stanovenie štádia ochorenia?	Verzia 2014 je zaužívaná v slovenskej klinickej praxi a je uvedená aj v oficiálnom ŠDTP. Verzia 2018 zaviedla podrobnejšie členenie štádia IB podľa veľkosti tumoru a nové štádium IIIC na základe postihnutia lymfatických uzlín, presnejšie definuje rozsah postihnutia. Používa sa v niektorých medzinárodných odporúčaniach, lepšie odráža prognózu pacientok.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • • •
Hlavná správa	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Za štandardnú definitívnu liečbu lokálne pokročilého karcinómu sa donedávna považovala konkomitantná chemorádioterapia s cisplatinou v kombinácii s externou rádioterapiou a brachyterapiou • Pridanie pembrolizumabu k štandardnej chemorádioterapii podľa výsledkov štúdie KEYNOTE-A18 predstavuje významný posun v liečbe lokálne pokročilého karcinómu krčka maternice • Kombinácia imunoterapie s CRT preukázala jasné zlepšenie prežívania a stala sa novým medzinárodne uznávaným štandardom • V slovenskej praxi by jej implementácia znamenala modernizáciu liečby a vyššiu šancu na dlhodobé vyliečenie pre desiatky pacientok ročne 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácii s konfliktom záujmov

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

9.4. Vstupy patientskych organizácii bez konfliktu záujmov

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva pembrolizumab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Pribeh komunikácie je popísaný v tabuľke nižšie. Kompletnú e-mailovú konverzáciu je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 19.01.2026	Dátum odpovede: 26.01.2026 (body 1, 3 a 4) 27.01.2026 (bod 2)	
Žiadame o dodanie zdroja hodnoty SMR [] uvedenej vo farmako-ekonomickom modeli.	DR dodal príslušný zdroj a vysvetlil výpočet hodnoty použitej vo farmako-ekonomickom modeli.	Odpoveď akceptujeme .
Žiadame o dodanie príslušného zdroja/dokumentu s predpokladaným maximálnym podielom pacientov, u ktorých dôjde k vyliečeniu ([]) s uvedením konkrétnej strany a o dodanie vysvetlenia a dôkazu, že rovnakú mieru vyliečenia možno predpokladať i v podmienkach klinickej praxe na Slovensku.	DR vysvetlil dôvody pre použitie príslušnej miery vyliečenia. DR dodal, že zdrojové dokumenty nie je možné na základe interných pravidiel poskytnúť.	Odpoveď akceptujeme .
Žiadame o uvedenie a vysvetlenie dôvodov predpokladov pre hodnoty penetrácie trhu v BIA (v 1. roku 39 %, v 2. roku 52 % a v 3. roku 56 %) a o uvedenie liečob, ktoré majú pokrývať zvyšok trhu (44 %) u daných pacientov, ktorí spĺňajú IO lieku Keytruda.	DR ozrejmil zdroj využívaných hodnôt. DR neuviedol liečby, ktoré by podľa neho mali pokrývať zvyšok trhu.	Odpoveď neakceptujeme . Aplikovali sme penetráciu podľa interného odhadu NIHO.
Žiadame o vysvetlenie rozdielu medzi podielmi pacientiek v jednotlivých štádiách FIGO 2014 vychádzajúcich z prieskumu DR a podielmi pacientiek v štádiách CK podľa Incidence zhubných nádorov 2015 (NCZI) s dôrazom na zvýšený podiel pacientiek v štádiu IV.	DR vysvetlil, možný dôvod identifikovaného rozdielu. DR sa vyjadril, že uvedený nesúlad nepovažuje za zásadný.	Odpoveď neakceptujeme . Aplikovali sme podiely pacientiek v jednotlivých TNM štádiách podľa NCZI.