

Liečivo sugemalimab (Cejemly) v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny na liečbu prvej lície dospelých pacientov s metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

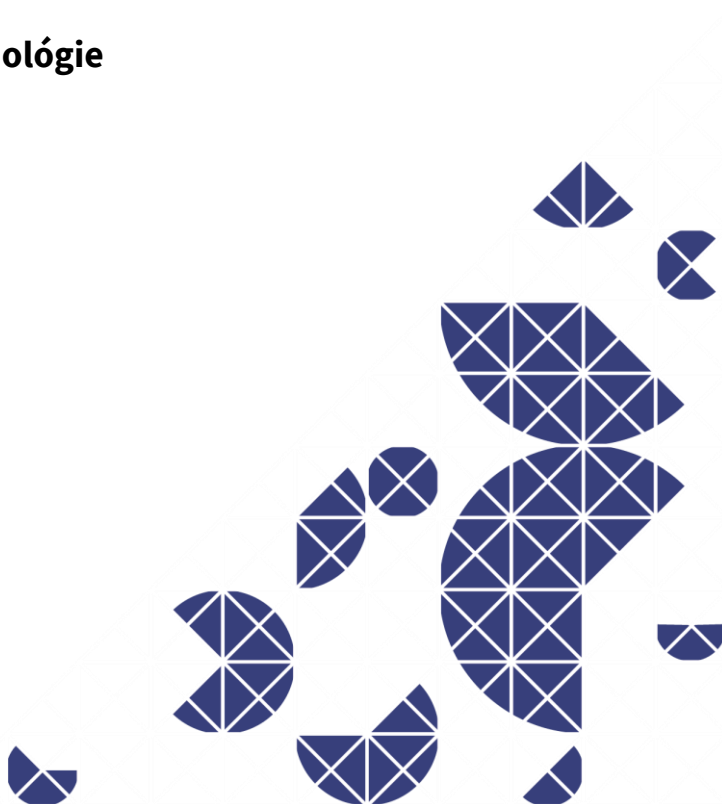
Číslo žiadosti:
38744

ATC skupina:
L01FF11

ŠÚKL kód:
7424E

Publikované dňa:
05.08.2026

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



Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

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

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Cejemly v indikácii na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc, **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 5 750 € a zľave ■■■ % oproti požadovanej výške úhrady vo výške ■■■ €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona č. 363/2011 Z. z. s ohľadom na prahové hodnoty pre rok 2026.

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

- Karcinóm pľúc (LC, z angl. Lung carcinoma) je závažné malígne ochorenie a celosvetovo predstavuje najčastejšie diagnostikovaný nádor a najčastejšiu príčinu úmrtia na onkologické ochorenia. Na Slovensku je druhým najčastejším zhubným ochorením u mužov a štvrtým u žien. Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC, z angl. Non-small cell lung cancer) tvorí prevažnú väčšinu všetkých prípadov karcinómu pľúc a vo veľkej časti je diagnostikovaný až v lokálne pokročilom alebo metastatickom štádiu, keď kuratívna liečba nie je možná. Pokročilé štádiá NSCLC sú spojené s nepriaznivou prognózou. Päťročné prežívanie dosahuje len približne 9 % pri metastatickom NSCLC.

Cieľom liečby je najmä spomalenie progresie ochorenia, predĺženie prežívania a zachovanie kvality života pacientov. Ochorenie je spojené s významnou symptomatickou záťažou, najmä pretrvávajúcim kašľom, dýchavičnosťou, únavou, bolesťou a úbytkom hmotnosti.

Podľa vyjadrení klinických odborníkov existuje podskupina pacientov, u ktorých sú dostupné liečebné možnosti obmedzené. Ide najmä o pacientov so skvamóznou histológiou a expresiou ligandu receptora programovanej bunkovej smrti 1 (PD-L1, z angl. Programmed cell death protein-1 ligand) < 1 %, pre ktorých nie je na Slovensku hradená liečba imunoterapiou. Zaradenie kombinácie imunoterapie s chemoterapiou predstavuje rozšírenie terapeutických možností a potenciál na zlepšenie klinických výsledkov u týchto skupín pacientov.

- Hodnotený liečebný režim:
 - **SUGE** (sugemalimab) + **PBC** ((chemoterapia na báze platiny, z angl. Platinum based chemotherapy) = **KPT** (karboplatina)/**CPT** (cisplatina) + **PEME** (pemetrexed)/ **PAXT** (paklitaxel))

Liek Cejemly nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Liek nie je považovaný za inovatívnu liečbu (ATMP, z angl. Advanced therapy medicinal product).

- Komparátormi sú režimy:
 - **PBC** pre podskupinu pacientov so skvamóznym (SQ) histologickým podtypom a expresiou PD-L1 < 1 %
 - **ATZ** = atezolizumab pre podskupinu pacientov: akýkoľvek histologický podtyp, expresia PD-L1 ≥ 50 %
 - **PEM** = pembrolizumab pre podskupinu pacientov: akýkoľvek histologický podtyp, expresia PD-L1 ≥ 50 %
 - **PEM + PBC** pre podskupiny pacientov: SQ histologický podtyp, expresia PD-L1 1 – 49 % a neskvamózny (NSQ) histologický podtyp, expresia PD-L1 1 – 49 %

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Kombinácia SUGE + PBC** v klinickej štúdii GEMSTONE-302 **preukázala v ukazovateli PFS štatisticky významný a klinicky relevantný prínos v porovnaní so samotnou chemoterapiou PBC u pacientov s metastatickým NSCLC s PD-L1 < 1 %**. Prínos SUGE + PBC v ukazovateli OS nebol u pacientov s PD-L1 < 1 % v klinickej štúdii **preukázaný**. Na základe výsledkov sieťovej metaanalýzy (NMA, z angl. Network meta-analysis) považujeme účinnosť SUGE + PBC a komparátorov ATZ, PEM a PEM + PBC za **podobnú**, avšak kvalita dôkazu je nízka a spojená so značnou neistotou vzhľadom na heterogenitu populácií.
- **Celkové prežívanie (OS, z angl. overall survival):**
Prínos SUGE + PBC voči PBC v OS považujeme za **preukázaný**. V relevantnej podskupine pacientov so SQ NSCLC PD-L1 < 1 % nie sú dostupné výsledky, možný prínos v tejto podskupine naznačujú:
 - výsledky v OS v širšej podskupine pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu, najmä relatívne nízka hodnota HR = 0,75 a hraničný interval spoľahlivosti,
 - prínos v prežívaní bez progresie (PFS, z angl. progression-free survival) v relevantnej podskupine SQ NSCLC PD-L1 < 1 % ako surogátnom ukazovateli,
 - vyššia účinnosť intervencie v OS pre SQ NSCLC v porovnaní s NSQ NSCLC bez ohľadu na mieru PD-L1 expresie.

Pre podskupinu pacientov so SQ NSCLC a PD-L1 < 1 %, u ktorých je relevantným komparátorom PBC, nie sú dostupné výsledky v ukazovateli OS. DR po vyzvaní výsledky analýzy predmetnej podskupiny nedodal. Pre účely hodnotenia používame výsledky *post-hoc* analýzy štúdie GEMSTONE-302 (dátum zberu údajov (DCO, z angl. Data Cut-Off) 15.5.2023) u podskupiny pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu. Medián OS v ramene SUGE + PBC bol 19,4 mesiaca (95 % interval spoľahlivosti (CI, z angl. confidence interval): 17,1 – 25,4), v ramene PBC bol 14,8 mesiaca (95 % CI: 9,9 – 19,8) a pomer rizík (HR, z angl. hazard ratio) pre OS = 0,75 (95 % CI 0,53 – 1,08), rozdiel nie je štatisticky významný. Prínos intervencie ďalej predpokladáme na základe výsledkov PFS pre podskupinu SQ NSCLC s PD-L1 < 1 % ako surogátneho ukazovateľa (viac nižšie v časti o PFS), a tiež rozdielov v účinnosti pre SQ a NSQ podtyp bez ohľadu na mieru PD-L1 expresie. V štúdii GEMSTONE-302 bola pozorovaná vyššia účinnosť SUGE + PBC v podskupine SQ NSCLC v porovnaní s podskupinou NSQ NSCLC (SQ: HR = 0,61 (95% CI 0,43 – 0,87), NSQ: HR = 0,72 (95% CI 0,53 – 0,98)). Výsledky v PD-L1 podskupinách však majú exploratívny charakter a sú spojené s nižším počtom pacientov v jednotlivých ramenách, čo znižuje štatistickú silu porovnania. Zrelosť dát pre hodnotenie OS považujeme za primeranú, Kaplan-Meierove (K-M) krivky mali stabilizovaný vývoj.

Prínos SUGE + PBC voči ATZ, PEM a PEM + PBC v OS považujeme za podobný, no značne neistý.

Pre populáciu pacientov s NSQ NSCLC a PD-L1 < 1 % sú v NMA, rovnako ako v porovnaní s PBC, používané výsledky pre PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu zo štúdie GEMSTONE-302. Výsledky HR pre OS v NMA sú numericky v prospech SUGE + PBC a bez dosiahnutia štatistickej významnosti (HR = 0,83 (CrI 0,25 – 2,74)). Účinnosť v ukazovateli OS je preto považovaná za podobnú. V tomto prípade však ide o neistotu, že v skutočnosti je výsledok SUGE + PBC horší. Dôvodom je v štúdii GEMSTONE-302 pozorovaná horšia účinnosť SUGE + PBC v populácii pacientov s NSQ NSCLC v porovnaní s populáciou, ktorú bol úmysel liečiť (ITT, z angl. Intention-To-Treat) v štúdii GEMSTONE-302. V prípade zohľadnenia histológie nepredpokladáme zmeny, ktoré by mali vplyv na výsledok. V porovnaní SUGE + PBC s komparátorom PEM + PBC v populácii pacientov s PD-L1 1 – 49 % bez ohľadu na histológiu boli výsledky NMA v ukazovateli OS numericky horšie pre SUGE + PBC, avšak bez dosiahnutia štatistickej významnosti (HR = 1,68 (CrI 0,31 – 8,90)). V porovnaní SUGE + PBC s ATZ monoterapiou (HR = 0,77 (CrI 0,29 – 2,03)) a PEM monoterapiou (HR = 0,89 (CrI 0,39 – 2,05)) v populácii pacientov s PD-L1 ≥ 50 % bez ohľadu na histológiu boli výsledky numericky v prospech hodnotenej intervencie, rovnako tiež bez dosiahnutia štatistickej významnosti.

- **Prežívanie bez progresie (PFS):**

Prínos SUGE + PBC voči PBC v PFS považujeme za preukázaný. Pre podskupinu pacientov so SQ NSCLC a PD-L1 < 1 %, u ktorých je relevantným komparátorom PBC, sú v rámci DCO 15.3.2021 dostupné výsledky podskupinovej analýzy v ukazovateli PFS (HR = 0,33 (95% CI 0,18 – 0,59)). Vzhľadom na absenciu tejto podskupinovej analýzy v ukazovateli OS sú pre účely hodnotenia používané výsledky *post-hoc* analýzy štúdie GEMSTONE-302 (DCO 15.5.2023) u podskupiny pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu. Použitie výsledkov pre populáciu pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu považujeme za vhodnejšie z dôvodu konzistentnosti s výsledkami použitými pre OS (použitie výsledkov pre rovnakú populáciu a rovnakého DCO). Pre podskupinu pacientov s PD-L1 < 1 % bez

ohľadu na histológiu bol medián PFS v ramene SUG + PBC 7,3 mesiaca (95 % CI: 6,8 – 9,0), v ramene PBC bol 4,9 mesiaca (95 % CI: 4,0 – 5,8) a HR = 0,58 (95 % CI: 0,42 – 0,80). Výsledky v ukazovateli PFS v podskupine PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu preukázali štatisticky významný rozdiel v prospech SUG + PBC. Podskupina obsahuje pacientov s oboma typmi histológie, čo považujeme za pozitívnu neistotu. Dôvodom je pozorovaná vyššia účinnosť SUG + PBC v podskupine pacientov so SQ (HR = 0,37 (95% CI 0,26 – 0,51)) v porovnaní s NSQ NSCLC (HR = 0,44 (95% CI 0,44 – 0,75)). Výsledky v PD-L1 podskupinách však majú exploratívny charakter (a sú spojené s nižším počtom pacientov v jednotlivých ramenách). Zrelosť dát pre hodnotenie PFS považujeme za primeranú, K-M krivky mali stabilizovaný vývoj.

Prínos SUG + PBC voči ATZ, PEM a PEM + PBC v PFS považujeme za podobný, no značne neistý.

Pre populáciu pacientov s NSQ NSCLC a PD-L1 < 1 % sú v NMA, rovnako ako v porovnaní s PBC, používané výsledky pre PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu. Podskupina pacientov obsahuje pacientov s oboma typmi histológie, čo považujeme za neistotu v dôsledku pozorovanej nižšej účinnosti SUG + PBC v podskupine pacientov s NSQ v porovnaní so SQ NSCLC v GEMSTONE-302 (vyššie). Výsledky HR pre PFS sú numericky v prospech SUG + PBC a bez dosiahnutia štatistickej významnosti. Účinnosť v ukazovateli PFS je preto považovaná za podobnú avšak spojenú s neistotou, že v skutočnosti je výsledok SUG + PBC horší. V porovnaní SUG + PBC s komparátorom PEM + PBC v populácii pacientov s PD-L1 1 – 49 % bez ohľadu na histológiu a v porovnaní SUG + PBC s ATZ monoterapiou a PEM monoterapiou v populácii pacientov s PD-L1 ≥ 50 % bez ohľadu na histológiu boli vo všetkých prípadoch výsledky PFS numericky v prospech hodnotenej intervencie, rovnako tiež bez dosiahnutia štatistickej významnosti.

- **Kvalita života:** Kvalita života nebola v štúdiu GEMSTONE-302 ani v NMA analýze hodnotená ani sledovaná, prínos považujeme za nepreukázaný.
- **Bezpečnosť:** V komparatívnej analýze bezpečnosti v štúdiu GEMSTONE-302 bol podiel pacientov reportujúcich nežiaduce udalosti (AE, z angl. Serious Adverse Event), závažné nežiaduce udalosti (SAE, z angl. Serious Adverse Event) a AE 3 – 5 stupňa medzi ramenami podobný. Nežiaduce udalosti boli sledované iba pre populáciu ITT a neposkytujú výsledky pre jednotlivé podskupiny pacientov. NMA analýzu bezpečnosti považujeme za nerelevantnú, NMA zahŕňala porovnanie len pre PEM + PBC a bol do nej zahrnutý obmedzený počet štúdií. V rámci NMA nie je dostupné porovnanie bezpečnosti intervencie s PEM monoterapiou a ATZ monoterapiou.
- **Validitu klinickej štúdie GEMSTONE-302 považujeme za adekvátnu pre zhodnotenie prínosu liečby SUG voči PBC.** Predložené výsledky sú zaťažené viacerými zdrojmi neistoty v internej a externej validite. Štúdiu GEMSTONE-302 považujeme za zdroj klinickej účinnosti pre priame porovnanie SUG + PBC vs. PBC. Pre toto porovnanie je v slovenskom kontexte relevantná populácia pacientov so SQ NSCLC a expresiou PD-L1 < 1 %. Táto podskupina nebola v štúdiu vopred špecifikovaná a nie sú pre ňu publikované výsledky ani neboli DR dodané po vyžiadaní vo výzve na opravu. Extrapolácia účinnosti SUG + PBC z výsledkov pre podskupinu PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histologický podtyp na túto podskupinu je spojená s pozitívnou neistotou vyplývajúcou z vyššej účinnosti SUG + PBC u pacientov so SQ NSCLC v porovnaní s NSQ podtypom. Neistota v externej validite štúdie GEMSTONE-302 vyplýva z rozdielov medzi populáciou štúdie a slovenskou klinickou praxou (vekový priemer, zastúpenie žien a mužov, telesná hmotnosť, etnicita). Štúdia neobsahuje výsledky pre špecifickú podskupinu pacientov s PD-L1 < 1 % a so SQ a NSQ NSCLC osobitne, čo je zdrojom neistoty v prenositeľnosti výsledkov. Následná liečba štúdie GEMSTONE-302 sa líši od slovenskej klinickej praxe. Dôkaz zo štúdie GEMSTONE-302 zahŕňa iba pacientov, ktorí boli v celkovom zdravotnom a výkonnostnom stave ECOG 0 – 1.

Validitu NMA analýzy pre zhodnotenie prínosu SUG + PBC voči ATZ, PEM a PEM + PBC považujeme za nízku. Odhady účinnosti z NMA sú spojené s vysokou mierou neistoty. V prípade porovnania s kombinovaným režimom PEM + PBC je jediným zdrojom porovnania uzol, v ktorom je porovnanie uskutočnené cez tretí imunoterapeutický režim. Výsledky NMA sú veľmi neisté a vyžadujú opatrnú interpretáciu aj kvôli heterogenite v populácii pacientov v porovnávaných štúdiách. Externá validita NMA vo veľkej miere odráža externú validitu štúdie GEMSTONE-302 a zároveň je ovplyvnená heterogenitou v populácii pacientov v porovnávaných štúdiách a očakávanou populáciou v slovenskej praxi.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

Sugemalimab pri požadovanej výške úhrady [REDACTED] € za balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.

- Držiteľ registrácie predložil spolu 5 samostatných výsledkov nákladovej efektívnosti v rámci štyroch farmakoekonomických modelov. Z dôvodu prehľadnosti reportujeme iba výsledok voči komparátoru PBC pre podskupinu pacientov so SQ a PD-L1 < 1 %, pri ktorom vychádza maximálna nákladovo efektívna úhrada. Za základný scenár sme považovali model, ktorý DR dodal v odpovedi na výzvu a v ktorom sme aplikovali požadovanú úhradu DR ([REDACTED] €).
- V nastavení modelu DR s požadovanou úhradou dosiahol režim intervencie SUGE + PBC voči komparátoru PBC ICUR vo výške 94,2-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 72,0-tisíc €/QALY. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje SUGE + PBC voči PBC ICUR vo výške [REDACTED] €/QALY, pričom prahová hodnota je 72,0-tisíc €/QALY. SUGE + PBC dosahuje klinický prínos voči PBC [REDACTED] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [REDACTED] €.

Aby bol liek Cejemly nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [REDACTED] €, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 5 749,83 € a zľavu [REDACTED] % voči požadovanej úhrade vo výške [REDACTED] €.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so miernou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty predstavuje akceptovanie prínosu SUGE + PBC v porovnaní s PBC v ukazovateli OS, ktoré predpokladá dosiahnutie štatistickej významnosti výsledku v populácii SQ a PD-L1 < 1 % na základe vyššej účinnosti SQ v porovnaní s NSQ bez ohľadu na histológiu. Neistota rovnako plynie aj z modelovania podobnej účinnosti medzi intervenciou a komparátormi ATZ, PEM a PEM + PBC na základe dodanej NMA. Pozitívnu neistotu predstavuje použitie výsledkov klinickej štúdie GEMSTONE-302 pre podskupinu pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu, čo môže podhodnocovať modelovaný prínos. Pozitívna neistota tiež plynie z nezahrnutia ATZ do modelovania následnej liečby.

- Nižšie uvádzame najpodstatnejšie úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR vo farmakoekonomickom modeli pre porovnanie voči komparátoru PBC pre pacientov so SQ a PD-L1 < 1 %. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy so zverejneným vplyvom v časti 5:

- Zmena parametrizácie v ukazovateli OS: nastavenie exponenciálnej parametrizácie (-27,6-tisíc €/QALY).
- Zmena populácie pre ukazovateľ PFS: aplikovanie výsledkov klinickej účinnosti pre populáciu PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu zodpovedajúcu najnovšiemu DCO (-13,0-tisíc €/QALY).
- Zmena zdrojových údajov pre utility (-9,9-tisíc €/QALY).
- Úprava nákladov na monitoring pred a po progresii ochorenia (-5,4-tisíc €/QALY).
- Zapnutie „stopping rule“ pre imunoterapiu po 2 rokoch liečby (35 cykloch) (+31,8-tisíc €/QALY).

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Cejemly (sugemalimab) v kombinácii s PBC (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od zaradenia do ZKL vo výške [REDACTED] € (z toho náklady na liek Cejemly vo výške [REDACTED] €) a čistý dopad v dôsledku liečby liekom Cejemly (sugemalimab) v kombinácii s PBC vo výške [REDACTED] €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou neistotou, ktorá vyplýva najmä z neistoty vo veľkosti cieľovej populácie.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- NIHO navrhuje zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o podmienku liečby pacientov s výkonnostným stavom definovaným ako ECOG skóre 0 – 1, pretože klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti lieku Cejemly sú dostupné iba pre pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0 – 1, čo je uvedené ako jedno z inklúzných kritérií štúdie GEMSTONE-302.

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 na nákladovo-nee efektívne 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	7
Použité skratky	9
Časový priebeh hodnotenia	12
Informácie o dokumente	13
1. Predmet hodnotenia	14
1.1. Výskumné otázky	14
1.2. Inklúzne kritériá	14
2. Metóda	17
2.1. Výskumné podotázky	17
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	17
2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie	18
2.4. Metodické limitácie	18
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	20
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	20
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	22
3.3. Opis intervencie (B0001)	27
3.4. Registrácia technológií (A0020)	29
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	29
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	29
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	30
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	32
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	34
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti	34
4.2. Výsledky účinnosti	43
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti	54
4.4. Výsledky bezpečnosti	57
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	60
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	66
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoeconomického modelu (E0012, E0013)	66
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoeconomického modelu (E0006)	77
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)	85
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	87
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO	87
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	93
7.1. Etická analýza	93
7.2. Organizačné aspekty	94
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	95
7.4. Právne aspekty	96
8. Zdroje	97
9. Apendix	101
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	101
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	101
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov	107
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov	107
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	107

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	14
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií	34
Tabuľka 3: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz	34
Tabuľka 4: Prehľad klinických štúdií zaradených do NMA a ich vybrané charakteristiky pre porovnanie s relevantnými komparátormi	37

Tabuľka 5: Porovnávacie siete NMA pre ukazovateľ mortality (OS) a morbiditu (PFS) pre rôzne populácie pacientov	37
Tabuľka 6: Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie GEMSTONE-302	40
Tabuľka 7: Prehľad časov analýzy dát a mediánov sledovanie relevantné klinické štúdie v NMA	43
Tabuľka 8: Výsledky sieťovej metaanalýzy (NMA) – model s náhodnými efektmi pre HR pre OS (relevantné populácie)	47
Tabuľka 9: Výsledky sieťovej metaanalýzy (NMA) – model s náhodnými efektmi pre HR pre PFS (relevantné populácie)	53
Tabuľka 10: Porovnávacia sieť liečebných režimov z NMA v hodnotení bezpečnosti	55
Tabuľka 11: Výsledky sieťovej metaanalýzy (NMA) – model s náhodnými efektmi pre OR bezpečnosti (akákoľvek AE, akákoľvek AE stupňa 3 – 5, akákoľvek závažná AE, akákoľvek AE vedúca k prerušeniu liečby, akákoľvek AE vedúca k úmrtiu, akákoľvek imunitne sprostredkovaná AE)	60
Tabuľka 12: Prehľad modelov dodaných DR	67
Tabuľka 13: Prehľad utilít použitých v jednotlivých modeloch a v NIHO nastavení	73
Tabuľka 14: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR v podskupine pacientov v aktualizovanom FEM1 a s použitím pôvodne požadovanej úhrady za SUGE	77
Tabuľka 15: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR v podskupine pacientov v pôvodnom FEM1	78
Tabuľka 16: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR v podskupine pacientov vo FEM2	79
Tabuľka 17: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR v podskupine pacientov vo FEM3	79
Tabuľka 18: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR v podskupine pacientov vo FEM4	80
Tabuľka 19: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu v podskupine pacientov vo FEM1 ..	82
Tabuľka 20: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu v podskupine pacientov vo FEM2 ..	82
Tabuľka 21: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu v podskupine pacientov vo FEM3 ..	83
Tabuľka 22: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu v podskupine pacientov vo FEM4 ..	84
Tabuľka 23: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	85
Tabuľka 24: NIHO spracovanie výpočtu cieľovej populácie pacientov pre SUGE + PBC	88
Tabuľka 25: Miera medziročného nárastu v NIHO nastavení	90
Tabuľka 26: Penetrácia trhu a počet pacientov začínajúcich liečbu v NIHO nastavení	90
Tabuľka 27: Trhové pomery komparátorov pre pacientov s expresiou PD-L1 $\geq 50\%$ bez ohľadu na histológiu	91
Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky	92
Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	92

Obrázky

Obrázok 1: Zaradenie NSCLC do štádií na základe TNM klasifikácie	21
Obrázok 2: ESMO odporúčania pre neskvamózny NSCLC bez kontraindikácie pre imunoterapiu	24
Obrázok 3: ESMO odporúčania pre skvamózny NSCLC bez kontraindikácie pre imunoterapiu	25
Obrázok 4: Liečebné postupy pri metastatickom NSCLC podľa Národných smerníc z roku 2016	26
Obrázok 5: Dizajn klinickej štúdie GEMSTONE-302	35
Obrázok 6: Sumarizácia následnej liečby	36
Obrázok 7: Počiatočné charakteristiky pacientov zo štúdie GEMSTONE-302	41
Obrázok 8: Počiatočné charakteristiky pacientov zo štúdií zahrnutých v NMA analýze	41
Obrázok 9: Počiatočné charakteristiky ochorenia u pacientov zahrnutých v NMA analýze	42
Obrázok 10: Výsledky v ukazovateli OS pre ITT populáciu hodnotené skúšajúcim	44
Obrázok 11: Výsledky v ukazovateli OS pre pacientov so SQ mNSCLC	44
Obrázok 12: Výsledky v ukazovateli OS pre pacientov s NSQ mNSCLC	45
Obrázok 13: Výsledky v ukazovateli OS pre pacientov s rôznou expresiou PD-L1	46
Obrázok 14: Analýza podskupín v ukazovateli OS	47
Obrázok 15: Analýza podskupín v miere celkového prežívania	47

Obrázok 16: Výsledky v ukazovateli PFS pre ITT populáciu hodnotené skúšajúcim.....	48
Obrázok 17: Výsledky v ukazovateli PFS pre pacientov so SQ mNSCLC	49
Obrázok 18: Výsledky v ukazovateli PFS pre pacientov s NSQ mNSCLC.....	49
Obrázok 19: Výsledky v ukazovateli PFS pre pacientov s expresiou PD-L1 $\geq 50\%$	50
Obrázok 20: Výsledky v ukazovateli PFS pre pacientov s expresiou PD-L1 $1 - 49\%$, $< 1\%$ a $\geq 1\%$	51
Obrázok 21: Analýza podskupín v ukazovateli PFS	52
Obrázok 22: Výsledky v ukazovateli PFS pre pacientov s expresiou PD-L1 $< 1\%$ rozdelené podľa typu histológie..	52
Obrázok 23: Výsledky v ukazovateli PFS pre pacientov s expresiou PD-L1 $< 1\%$ bez ohľadu na histológiu	53
Obrázok 24: Sumarizácia AE v populácii na hodnotenie bezpečnosti štúdie GEMSTONE-302	57
Obrázok 25: Sumarizácia TEAE zo štúdie GEMSTONE-302	58
Obrázok 26: Sumarizácia nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou (TRAE) štúdie GEMSTONE-302.....	59
Obrázok 27: Schéma FEM	68
Obrázok 28: Porovnanie informačných kritérií (AIC, BIC a AICC) pre rôzne parametrizácie OS pre SUGÉ + PBC v aktualizovanom FEM1	70
Obrázok 29: Porovnanie parametrizácie OS pre intervenciu v aktualizovanom FEM1	71
Obrázok 30: Porovnanie PFS a TTD pre PEM + PBC z interne dostupných dát z hodnotenia NIHO č. 56 a nastavenia NIHO v tomto hodnotení v modeli FEM3	74
Obrázok 31: Porovnanie PFS a TTD pre PEM + PBC z interne dostupných dát z hodnotenia NIHO č. 56 a nastavenia NIHO v tomto hodnotení v modeli FEM4	74

Použité skratky

ACS	Americká spoločnosť pre rakovinu (z angl. American Cancer Society)
ADCC	protilátkami závislá bunkami sprostredkovaná cytotoxicita (z angl. Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity)
AE	nežiaduce udalosti (z angl. Adverse Events)
AIC	Akaikeho informačné kritérium (z angl. Akaike Information Criterion)
AICC	korigované Akaikeho informačné kritérium (z angl. Corrected Akaike Information Criterion)
AJCC	Americkým spoločným výborom pre rakovinu (z angl. American Joint Committee on Cancer)
ALK	kináza anaplastického lymfómu (z angl. Anaplastic Lymphoma Kinase)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (z angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
ATZ	atezolizumab
AUC	plocha pod krivkou (z angl. Area under curve)
BEVA	bevacizumab
BIA	analýza dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Analysis)
BIC	Bayesovské informačné kritérium (z angl. Bayesian Information Criterion)
BICR	zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie (z angl. Blinded Independent Central Review)
BRAF	homológ vírusového onkogénu v-Raf myšieho sarkómu typu B (z angl. v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B – proto-onkogén)
BSA	telesný povrch (z angl. Body surface area)
BSC	najlepšia podporná liečba (z angl. best supportive care)
CE	označenie európskej zhody (z fr. Conformité Européenne)
CEMI	cemiplimab
CI	interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
CMA	analýza minimalizácie nákladov (z angl. Cost-Minimization Analysis)
CNS	centrálny nervový systém
CPT	cisplatina
CrI	interval kredibility (z angl. Credible Interval)
CUA	analýza užitočnosti nákladov (z angl. Cost-Utility Analysis)
DCO	zber údajov (z angl. Data Cut-Off)
DoR	trvanie odpovede (z angl. Duration of Response)
DR	držiteľ registrácie

DURV	durvalumab
EBM	medicína založená na dôkazoch (z angl. Evidence-Based Medicine)
ECOG	Východná kooperatívna onkologická skupina (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group)
EGFR	receptor epidermálneho rastového faktora (z angl. Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQoL five-dimensions)
ESMO	Európska spoločnosť pre lekársku onkológiu (z angl. European Society For Medical Oncology)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (z angl. European Network for Health Technology Assessment)
FDA	Úrad pre kontrolu potravín a liečiv (USA) (z angl. Food and Drug Administration)
FEM	farmakoekonomický model
FER	farmakoekonomický rozbor lieku
GFR	rýchlosť glomerulárnej filtrácie (z angl. Glomerular Filtration Rate)
HDP	hrubý domáci produkt
HER2	ľudský epidermálny rastový faktor 2 (z angl. Human Epidermal Growth Factor 2)
HR	pomer rizík (z angl. Hazard Ratio)
HRQoL	kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life)
HTA	hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. Health Technology Assessment)
ICI	inhibitor imunitných kontrolných bodov (z angl. Immune Checkpoint Inhibitor)
ICUR	pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IO	indikačné obmedzenie
IPI	ipilimumab
IQR	medzikvartilový rozsah (z angl. Interquartile Range)
irAE	imunitne sprostredkovaná nežiaduca udalosť (z angl. Immune-Related Adverse Event)
ITT	populácia, ktorú bol úmysel liečiť (z angl. Intention To Treat)
K-M	Kaplan-Meierove
KPT	karboplatina
KRAS	homológ vírusového onkogénu Kirstenovho sarkómu potkana (z angl. Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog)
LC	karcinóm pľúc (z angl. Lung Carcinoma)
MCBS	škála klinického prínosu (z angl. Magnitude of Clinical Benefit Scale)
MEA	Dohoda o riadenom vstupe, na Slovensku ide o zmluvu o podmienkach úhrady lieku (z angl. Managed Entry Agreement)
MET	mezenchýmovo-epitelový prechod – protoonkogén (z angl. Mesenchymal–Epithelial Transition – proto-oncogén)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
mNSCLC	metastatický nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. Metastatic non-small cell lung cancer)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCI	Národný onkologický inštitút (z angl. National Cancer Institute)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NHS	britská Národná zdravotná služba (z angl. National Health Service)
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NIVO	nivolumab
NMA	sieťová metaanalýza (z angl. Network Meta Analysis)
NOR	Národný onkologický register
NSCLC	nemalobunkový karcinóm pľúc (z angl. Non-Small Cell Lung Cancer)
NSQ	neskvamózny
NTRK	neurotrofná receptorová tyrozínkináza (z angl. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase)
ONK	onkológ
OR	pomer šancí (z angl. Odds Ratio)
ORR	objektívna miera odpovede (z angl. Objective Response Rate)
OS	celkové prežívanie (z angl. Overall survival)
PATX	paklitaxel
PBC	chemoterapia na báze platiny (z angl. Platinum-Based Chemotherapy)
PD	ochorenie po progresii (z angl. Progressed Disease)
PD-1	receptor programovej smrti (z angl. Programmed Death)
PD-L1	ligand programovanej bunkovej smrti 1 (z angl. Programmed Death Ligand 1)
PEM	pembrolizumab

PEME	pemetrexed
PF	bez progresie ochorenia (z angl. Progression-Free)
PFS	prežívanie bez progresie ochorenia (z angl. Progression Free Survival)
PICO	populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PLA	placebo
PO	preskripčné obmedzenie
PS	výkonnostný stav pacienta (z angl. Performance Status)
PSM	model rozdeleného prežívania (z angl. Partition Survival Model)
QALY	rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (z angl. Randomized Controlled Trial)
ROS1	c-ros onkogénu 1 (z angl. c-ros oncogene 1 – proto-onkogén)
SAE	závažné nežiaduce udalosti (z angl. Serious Adverse Events)
SCLC	malobunkový karcinóm pľúc (z angl. Small Cell Lung Cancer)
SPC	súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
SQ	skvamózný
SUGE	sugemalimab
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
SZU	Slovenská zdravotnícka univerzita
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TEAE	nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (z angl. Treatment-Emergent AE)
TISL	tislezumab
TNM	klasifikačný systém zhubných nádorov (z angl. Tumour, Node, Metastasis)
TRAE	nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (z angl. Treatment-Related Adverse Events)
TTD	čas do ukončenia liečby, z angl. Time to treatment discontinuation
UICC	Únia pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (z angl. Union for International Cancer Control)
UNB	Univerzitná nemocnica Bratislava
VŠZP	Všeobecná zdravotná poisťovňa
VZP	verejné zdravotné poistenie
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (z angl. World Health Organization)
ZHL	zrýchlené hodnotenie liekov
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	18.12.2025
Prerušenie konania č. 1 (počas NIHO hodnotenia)	09.04.2026 – 08.05.2026 (08.04.2026 bola zverejnená výzva, DR odpovedal na výzvu 08.05.2026)
Vydanie NIHO hodnotenia	05.08.2026
Celkové trvanie hodnotenia	201 dní

Informácie o dokumente

Autori

Mgr. Erika Mordačíková, PhD.

Mgr. Zuzana Katona, PhD.

Lucia Grajcarová, M.Sc.

Rola autorov: EM je prvou autorkou hodnotenia; ZK dohliadala na vypracovanie medicínskych aspektov hodnotenia (najmä časti 3, 4 a 7); LG dohliadala na vypracovanie ekonomických aspektov hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci:	Odborníčka A:	MUDr. Gabriela Chowaniecová, PhD.
	Odborníčka B:	MUDr. Milada Veselá, MPH.

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

Mordačíková E., Katona Z., Grajcarová L.: Liečivo sugemalimab (Cejemly) v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc. Štandardné hodnotenie lieku číslo L224; 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 č. 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 nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa 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)	
	Diagnóza: • Zhubný nádor priedušiek a pľúc. • MKCH-10¹: C34. Populácia podľa EMA²: • Cejemly je v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny indikovaný na liečbu prvej línie dospelým s metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NonSmallCell Lung Cancer, NSCLC) bez senzitivizujúcich mutácií <i>EGFR</i> alebo genómových nádorových aberácií <i>ALK</i>, <i>ROS1</i> alebo <i>RET</i>. Indikácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny na liečbu prvej línie dospelým pacientom s metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) bez senzitivizujúcich mutácií <i>EGFR</i> alebo genómových nádorových aberácií <i>ALK</i>, <i>ROS1</i> alebo <i>RET</i> • Maximálna dĺžka hradenej liečby je 35 cyklov liečby sugemalimabom. • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. • Návrh preskripčného obmedzenia (PO): ONK (onkológ).
Intervencia (Intervention)	
	Intervencia: Sugemalimab v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny. Liečivo sugemalimab: • Sugemalimab je plne humánna monoklonová protilátka triedy IgG4, ktorá sa špecificky viaže na ligand programovanej bunkovej smrti 1 (PD-L1, z angl. programmed death-ligand 1) čím má blokovat jeho väzbu na PD-1 receptor. PD-L1, exprimovaný na povrchu nádorových buniek a nádorom infiltrujúcich imunitných buniek, môže prispievať k inhibícii protinádorovej imunitnej odpovede. Väzba PD-L1 na receptory PD-1 a CD80 exprimované na T-lymfocytoch a bunkách prezentujúcich antigén má viesť k supresii cytotoxického aktivity T-lymfocytov, zníženiu proliferácie T-buniek a inhibícii produkcie cytokínov. Blokáda interakcií PD-L1/PD-1 a

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

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

	PD-L1/CD80 má uvoľňovať túto inhibíciu imunitnej odpovede bez indukcie protilátkami závislej bunkami sprostredkovanej cytotoxicity (ADCC). • Dávkovanie pre skvamózny a neskvamózny karcinóm: Sugemalimab 1 200 mg (pre osoby s telesnou hmotnosťou 115 kg alebo nižšou) alebo 1 500 mg (pre osoby s telesnou hmotnosťou vyššou ako 115 kg) sa podáva intravenóznou infúziou počas 60 minút, po ktorej nasleduje intravenózna infúzia karboplatiny a paklitaxelu (skvamózny) alebo karboplatiny a pemetrexedu (neskvamózny) v 1. deň počas maximálne 4 cyklov, každé 3 týždne. Následne sa sugemalimab 1 200 mg (pre osoby s telesnou hmotnosťou 115 kg alebo nižšou) alebo 1 500 mg (pre osoby s telesnou hmotnosťou vyššou ako 115 kg) podáva každé 3 týždne počas trvania liečby. Kombinovaná chemoterapia na báze platiny: • Karboplatina, podobne ako cisplatina, zasahuje do väzieb DNA a krížení väzieb v bunkách vystavených tomuto lieku. Reaktivita DNA korelovala s cytotoxicitou. • Paklitaxel je antimikrotubulárny liek, ktorý podporuje zoskupovanie mikrotubulov z tubulínových dimérov a stabilizuje ich zabránením ich depolymerizácie. Táto stabilita spôsobuje inhibíciu normálnej dynamickej reorganizácie mikrotubulárnej siete, ktorá je základom pre vitálnu interfázu a mitotické bunkové funkcie. Paklitaxel navyše indukuje tvorbu abnormálnych zhlukov mikrotubulov počas bunkového cyklu a viacpočetných mikrotubulárnych asterov počas mitózy. V kombinácii s cisplatinou je indikovaný na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC – non-small cell lung carcinoma) u pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na potencionálne liečebnú chirurgickú a/alebo radiačnú terapiu. Podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC, z angl. Summary of Product Characteristics), odporúčaná dávka paklitaxelu je 175 mg/m² podávaná počas 3 hodín, nasledovaná cisplatinou 80 mg/m², s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami. • Pemetrexed je antifolátové cytostatikum, cielené na viaceré enzymatické systémy. Pôsobí narušením rozhodujúcich metabolických procesov závislých na folátoch, ktoré sú nevyhnutné pre replikáciu buniek. V kombinácii s cisplatinou je indikovaný ako liečba prvej línie pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie. Odporúčaná dávka pemetrexedu je 500 mg/m² telesného povrchu (BSA, z angl. Body surface area) podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Podľa SPC, odporúčaná dávka cisplatiny je 75 mg/m² BSA, podávaná infúziou počas 2 hodín približne 30 minút po ukončení infúzie s pemetrexedom v prvý deň každého 21-dňového cyklu.
Komparátor (Comparator)	
	• Chemoterapia na báze platiny (PBC, z angl. Platinum-Based Chemotherapy) • Pembrolizumab + PBC • Pembrolizumab v monoterapii • Atezolizumab v monoterapii
Ukazovatele (Outcomes)	
○ Klinická účinnosť	Mortalita • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) Morbidita • PFS (z angl. progression free survival, prežívanie bez progresie ochorenia)

	Kvalita života HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D³ a dotazníky špecifické pre ochorenie
○ Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: - závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) - nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 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> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
○ Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> - Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie - Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu - Prospektívne observačné štúdie - Jednoramenné štúdie
○ Ekonomické hodnotenie	Farmakoeconomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

³ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí a svoje pociťované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

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

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmakoekonomický rozbor, publikácie, farmakoekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje) [1].
- Klinické postupy vypracované ESMO⁴.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Hodnotenie NIHO L207 [2], NIHO 56 [64].
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.

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 klávať zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

⁴ ESMO z angl. European Society for Medical Oncology.

2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 13.2.2026.

V rámci zapojenia odborníkov boli 13.2.2026 oslovení prezident Slovenskej onkologickej spoločnosti, prednosta II. onkologickej kliniky Národného onkologického ústavu, zástupkyňa prednostu Kliniky pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky SZU a UNB pre Pracoviská klinickej onkológie so zameraním na novotvary pľúc a zástupkyňa primára Oddelenia klinickej onkológie v Špecializovanej nemocnici sv. Svorada Zobor. Do hodnotenia sa zapojili dve klinické odborníčky.

Pacientska organizácia bola vyhľadaná ručne a prvotne kontaktovaná 13.2.2026. Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia.

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. Získané vstupy odborníkov a zahrnuté dáta nemusia dostatočne reprezentovať klinickú prax na celom Slovensku.

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 privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení 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 vyčíernením 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 [1, 2, 3, 4]

Karcinóm pľúc (LC, z angl. Lung carcinoma) je zhubný nádor pľúc, označovaný ako diagnóza C34 podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb, 10. revízie (MKCH-10), ktorý predstavuje závažné malígne ochorenie vznikajúce v dýchacích cestách alebo pľúcnom parenchýme. Podľa najaktuálnejších globálnych štatistík rakoviny Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO, z angl. World Health Organization) je LC opakovane najčastejšie diagnostikovaným nádorom (12,4 % zo všetkých nových nádorov) a zároveň vedúcou príčinou úmrtí na onkologické ochorenia (18,7 % všetkých úmrtí). U mužov zostáva najčastejšou nádorovou diagnózou, u žien je druhou najčastejšou [5, 6]. Na Slovensku bola podľa údajov Národného onkologického registra (NOR) rakovina pľúc podľa najaktuálnejších údajov z roku 2015 druhým najčastejším zhubným ochorením u mužov a štvrtým u žien (hrubá incidencia u mužov 69,1/100 000 a u žien 26,6/100 000 obyvateľov) [7]. Odhadovaná incidencia na rok 2022 je 3 154 nových prípadov rakoviny pľúc, z toho 2 191 (~ 69,5 %) prípadov u mužov a 963 (~ 30,5 %) prípadov u žien [8].

Približne 95 % všetkých pľúcnych nádorov sa dá z histopatologického hľadiska zaradiť do jednej z dvoch skupín, a to:

- nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC, z angl. Non-small cell lung cancer)
- malobunkový karcinóm pľúc (SCLC, z angl. Small cell lung cancer) [9]

Malobunkový karcinóm pľúc, pôvodom z nervových resp. hormonálne aktívnych buniek pľúc, získal svoj názov kvôli charakteristickému vzhľadu malých buniek pri mikroskopickom vyšetrení. Predstavuje približne 10 – 15 % všetkých karcinómov pľúc [10].

Nemalobunkový karcinóm pľúc je zhubný nádor, ktorý vzniká z buniek výstelky dýchacích ciest, teda z respiračného epitelu [10]. Z histologického hľadiska sa NSCLC delí na **skvamózny (SQ)** a **neskvamózny (NSQ)** typ, pričom do NSQ skupiny patrí najmä adenokarcinóm a veľkobunkový karcinóm [2].

Mutácie

U pacientov s ochorením NSCLC môžu byť prítomné rôzne onkogénne aktivujúce mutácie: 10 – 30 % pacientov s NSCLC vykazuje mutácie génu receptora epidermálneho rastového faktora (*EGFR*, z angl. Epidermal growth factor receptor), 1 – 2 % má mutácie v géne *RET* (z angl. Rearranged during transfection – proto-onkogén), 5 % má mutáciu

v protoonkogéne mezenchýmovo-epitelového prechodu (*MET*, z angl. Mesenchymal-epithelial transition proto-oncogene), 5 – 6 % má preskupenie v géne kinázy anaplastického lymfómu (*ALK*, z angl. Anaplastic lymphoma kinase), 2 – 4 % má mutáciu receptora 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (*HER2*, z angl. Human epidermal growth factor 2), 4 % má mutáciu v géne pre homológ vírusového onkogénu v-Raf myšieho sarkómu typu B (*BRAF*, z angl. v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B – proto-onkogén), 1 – 2 % má preskupenia c-ros onkogénu 1 (*ROS1*, z angl. c-ros oncogene 1 – proto-onkogén), 13 % má mutáciu *p.G12C* v homológu vírusového onkogénu Kirstenovho sarkómu potkana (*KRAS*, z angl. Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog) a 1 % má génové fúzie génu kódujúceho neurotrofnú receptorovú tyrozínkinázu (*NTRK*, z angl. neurotrophic tyrosine receptor kinase) [2, 11].

Ligandy PD-1

Pri nádoroch NSCLC je často prítomná expresia ligandu programovanej bunkovej smrti 1 (PD-L1, z angl. programmed death ligand 1) na povrchu nádorových buniek aj niektorých imunitných buniek v mikroprostredí nádoru. Tento proteín hrá kľúčovú úlohu v mechanizme, ktorým sa nádor vyhýba imunitnej odpovedi. Viazá sa na receptor programovej smrti (PD-1, z angl. Programmed death) na povrchu T-lymfocytov, tým potláča ich aktivitu a zabraňuje nadmernej imunitnej reakcii.

Klasifikácia karcinómu pľúc

Štádium ochorenia sa určuje podľa klasifikačného systému zhubných nádorov (TNM, z angl. Tumour, Node, Metastasis; Obrázok 1). V súčasnosti je aktuálna 9. verzia publikovaná Americkým spoločným výborom pre rakovinu (AJCC, z angl. American Joint Committee on Cancer) a Úniou pre medzinárodnú kontrolu rakoviny (UICC, z angl. Union for International Cancer Control) [12]. Klasifikačný systém TNM opisuje primárny tumor (T), zasiahnutie lymfatických uzlín (N) a vzdialené metastázy (M). T nadobúda hodnoty 0 – 4, vyššia hodnota T znamená pokročilejší nádor, N nadobúda hodnoty 0 – 3, vyššia hodnota znamená zasiahnutie lymfatických uzlín vo väčšej vzdialenosti od primárneho nádoru. Neprítomnosť metastáz označuje číslo 0 (M0), číslom 1 a písmenami a – c sa označuje prítomnosť, lokalizácia a početnosť metastáz (M1a – M1c) [13, 14].

Obrázok 1: Zaradenie NSCLC do štádií na základe TNM klasifikácie

TABLE TNM stage grouping according to the proposed 9 th edition of the TNM classification of lung cancers						
T/M	Label	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a ≤ 1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b > 1 to ≤ 2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c > 2 to ≤ 3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2a > 3 to ≤ 4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b > 4 to ≤ 5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3 > 5 to ≤ 7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Satellite nodules	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 > 7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Ipsilateral nodules	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a Contralateral nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Pleural, pericardial effusion	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Single extra-thoracic lesion	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 Multiple extra-thoracic lesions in a single organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2 Multiple extra-thoracic lesions in multiple organ systems	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

M – prítomnosť metastáz; N – kategorizácia podľa rozšírenia k lymfatickým uzlinám; NSCLC – nemalobunkový karcinóm pľúc; T – kategorizácia podľa veľkosti tumoru; TNM – klasifikačný systém zhubných nádorov

Zdroj: [13]

Rizikové faktory ochorenia

Najväčším rizikovým faktorom LC je aktívne, ale aj pasívne fajčenie. Podľa Americkej spoločnosti pre rakovinu (ACS, z angl. American Cancer Society) až 80 % úmrtí na LC je spôsobených dlhodobým fajčením. Medzi ďalšie rizikové faktory patrí inhalovanie väčšieho množstva radónu, čo je v prírode sa vyskytujúci rádioaktívny plyn. Riziko vzniká najmä u ľudí pracujúcich v baniach, ale tiež možným nahromadením radónu z pôdy, hornín alebo stavebných materiálov v priestoroch domov a pivníc. Ďalšími rizikovými faktormi býva vystavenie azbestu a arzénu, ku ktorému dochádza najmä v prostredí starších obytných budov a znečisťujúce látky pre domácnosť a životné prostredie, napr. spaľovanie uhlia. V neposlednom rade môže byť rizikovým faktorom vzniku LC aj genetická predispozícia [2, 3, 15].

Závažnosť a symptómy [3, 16]

NSCLC sa môže vyvíjať dlhý čas bez príznakov. Príznaky ochorenia sa prejavujú väčšinou až v pokročilom štádiu a zahŕňajú pretrvávajúci kašeľ, bolesť na hrudníku, problémy s dýchaním, dýchavičnosť (dyspnoe), vykašľavanie krvi, úbytok hmotnosti, stratu chuti do jedla, a únavu. Pri rozšírení ochorenia do iných orgánov (vzdialené metastázy), sa môže NSCLC prejavovať bolesťou kostí alebo žltým sfarbením kože (ikterus). Prítomnosť a množstvo symptómov má významný vplyv na kvalitu života pacientov, u cca 90 % pacientov sa vyskytujú dva a viac symptómov súvisiacich s ochorením, čo sa môže prejavovať aj psychickým stresom. Taktiež sa môžu vyvinúť metastázy v centrálnom nervovom systéme (CNS), ktoré významne zvyšujú riziko úmrtia pacientov [17].

Prognóza pacientov úzko súvisí so štádiom ochorenia (Obrázok 1). Väčšina prípadov karcinómu pľúc je diagnostikovaná až v pokročilom neresekovateľnom štádiu [9]. Podľa údajov z Národného onkologického registra (NOR) z roku 2015 bolo u pacientov s diagnózou C34 podľa MKCH-10 ochorenie v štádiu IV zistené u 52,4 % mužov a 50,0 % žien, zatiaľ čo štádium III bolo diagnostikované u 23,0 % mužov a 19,5 % žien [7].

V minulosti, keď ešte neboli dostupné cieleňé možnosti farmakologickej liečby, väčšina pacientov sa dožívala približne dvoch rokov a len zriedkavo viac ako päť rokov. [18, 19]. Karcinóm pľúc patrí v pokročilých štádiách k nevyliciteľným ochoreniam, podľa ACS je prognóza 5-ročného prežitia NSCLC pri lokálne pokročilom ochorení 37 % a metastatickom ochorení 9 % [15].

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Výber správnej liečby NSCLC závisí od typu diagnostikovaného nádoru (histologické vyšetrenie); miesta, kde presne sa nádor v pľúcach nachádza a či je rozšírený aj do iných častí tela (zobrazovacie vyšetrenia). Pre určenie správnej liečby je potrebné definovať štádium nádorového ochorenia, ktoré zahŕňa hodnotenie veľkosti, polohy a miery rozšírenia nádoru (Obrázok 1) [16].

Konvenčnými terapeutickými možnosťami v manažmente NSCLC sú:

- chirurgická liečba,
- rádioterapia,
- chemoterapia,
- cieleňá liečba a ich kombinácie.

Väčšina prípadov ochorenia je diagnostikovaná v lokálne pokročilom neresekovateľnom alebo metastatickom štádiu, kde neprichádza do úvahy kuratívna resekcia. V tejto situácii má rozhodujúcu úlohu systémová liečba: tradične chemoterapia a novšie cieleňá liečba – imunoterapia [9].

Pred voľbou režimu sa posudzuje histologický podtyp (SQ vs. NSQ), PD-L1 expresia a výkonnostný stav pacienta; pacienti s detegovanými „driving“ mutáciami sa riešia podľa samostatných algoritmov.

Okrem štádia, v ktorom sa pacient nachádza, je výber vhodnej liečby posudzovaný aj na základe veku pacienta, jeho všeobecného zdravotného stavu, predchádzajúcej anamnézy, či bol alebo je aktívnym fajčiarom a predovšetkým výsledkov laboratórneho vyšetrenia po biopsii tumoru (potvrdenie zvýšenej expresie onkogénov alebo mutácie cieľových génov). Dôležitú úlohu zohráva aj stanovenie expresie proteínu PD-L1 v nádorových bunkách, ktoré sa podľa odporúčaní Európskej spoločnosti pre lekársku onkológiu (ESMO, z angl. European Society

For Medical Oncology) má systematicky vykonávať u všetkých pacientov v pokročilých štádiách NSCLC [20]. Množstvo PD-L1 prítomného v nádore môže ovplyvniť rozhodnutie o liečbe nádoru imunoterapiou (anti PD-L1 protilátky) [3].

ESMO odporúčania pre 1. líniu liečby metastatického NSCLC (mNSCLC, z angl. Metastatic non-small cell lung cancer)

Vzhľadom na cieľovú populáciu tohto hodnotenia nižšie popisujeme odporúčania ESMO pre liečbu pacientov s metastatickým NSCLC (štádium IVA, IVB) v 1. línii liečby bez onkogénnej závislosti (tnz. pacientov bez mutácií v génoch *EGFR*, *ALK*, *ROS1* a iných) a bez kontraindikácie na imunoterapiu. Odporúčania sa líšia v závislosti od histologického typu (SQ/NSQ). Ako zdroj používame priebežne aktualizované odporúčanie [20], s poslednou aktualizáciou 01/2025 [21].

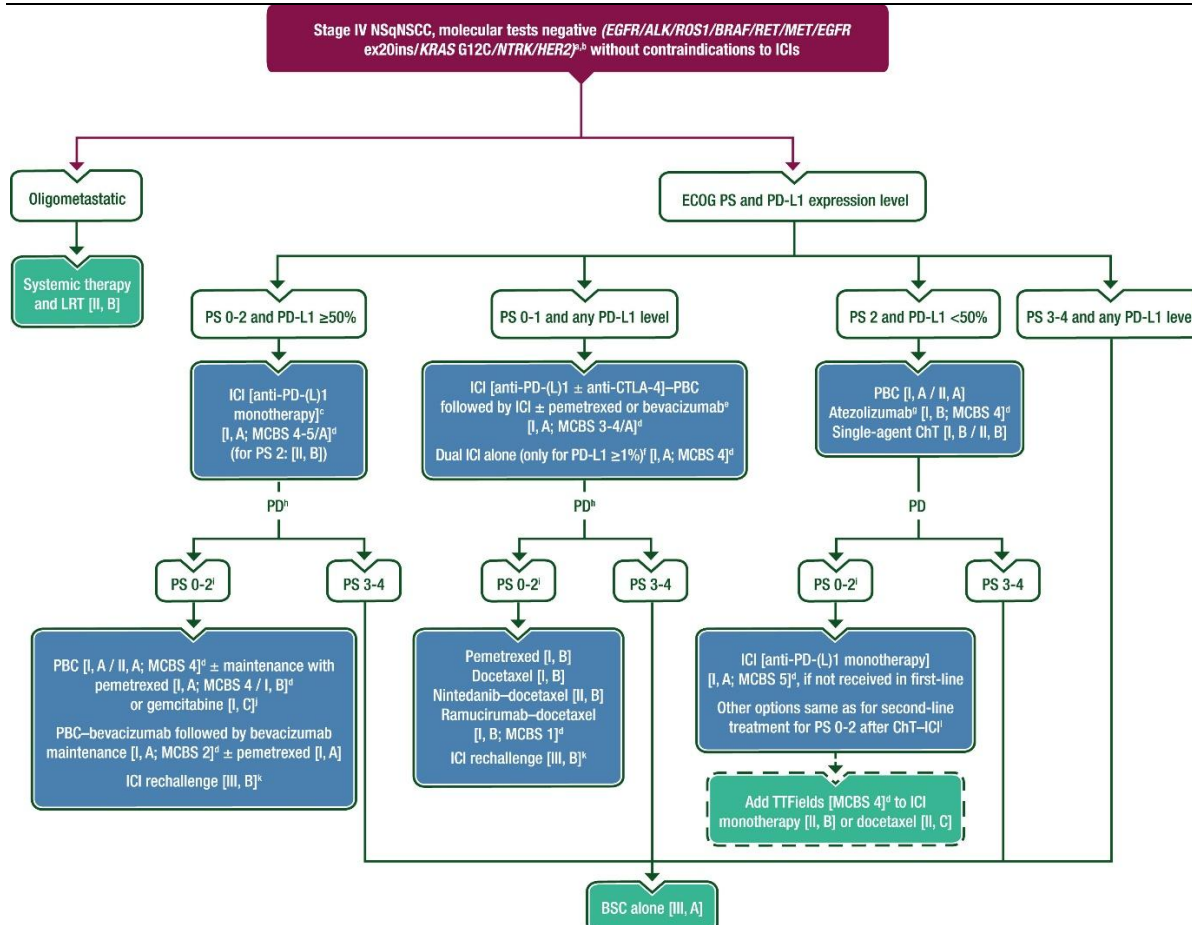
Neskvamózny mNSCLC bez kontraindikácie pre imunoterapiu (Obrázok 2):

- Pacienti s výkonnostným stavom (PS, z angl. Performance Status) 0 – 1 a PD-L1 $\geq$ 50 %: odporúčaná je monoterapia inhibítorom imunitných kontrolných bodov (ICI, z angl. immune checkpoint inhibitor; pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab) [I, A]; nivolumab + ipilimumab s dvoma cyklami chemoterapie na báze platiny (PBC, z angl. Platinum-Based Chemotherapy) [IV, B]; durvalumab + tremelimumab + PBC [IV, B]; tislelizumab + pemetrexed + PBC [IV, B].
- Pacienti s PS 0 – 1 bez ohľadu na PD-L1 expresiu: odporúčaná je kombinácia imunoterapie a PBC v zložení pembrolizumab + pemetrexed + PBC [I, A]; atezolizumab + bevacizumab + paklitaxel + karboplatina [I, A]; atezolizumab + karboplatina + nab-paklitaxel [I, A]; cemiplimab + PBC (iba pre pacientov s PD-L1 $\geq$ 1 %) [I, A]; sugemalimab + PBC [I, A].
- Pacienti s výkonnostným stavom PS 2 a PD-L1 $\geq$ 50 %: zváženie ICI monoterapie [II, B].
- Pacienti s PS 2 a PD-L1 < 50 %: preferovanou voľbou je PBC [I, A]; môže byť zvážené použitie atezolizumabu [I, B]; prípadne jednozložková chemoterapia [I, B].
- Pacienti s PS 3 – 4, bez ohľadu na PD-L1 expresiu: v 1. línii je indikovaná najlepšia podporná liečba (BSC, z angl. best supportive care); systémová protinádorová liečba je zvažovaná len výnimočne.

Skvamózny mNSCLC bez kontraindikácie pre imunoterapiu (Obrázok 3):

- Pacienti s výkonnostným stavom PS 0 – 1 a PD-L1 $\geq$ 50 %: odporúčaná je ICI v monoterapii (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab) [I, A], nivolumab + ipilimumab s dvoma cyklami PBC [IV, B]; durvalumab + tremelimumab + PBC [IV, B].
- Pacienti s PS 0 – 1 bez ohľadu na PD-L1 expresiu: štandardom prvej línie je chemoimunoterapia, t. j. kombinácia inhibítora imunitných kontrolných bodov (napr. pembrolizumab, kombinácia nivolumab + ipilimumab, cemiplimab) s dubletovou chemoterapiou na báze platiny nasledovaná imunoterapiou. Alternatívou u vybraných pacientov môže byť kombinácia dvoch imunoterapií (anti-PD-1/PD-L1 ± anti-CTLA-4).
- Pacienti s výkonnostným stavom PS 2 a PD-L1 $\geq$ 50 %: zváženie ICI monoterapie [II, B].
- Pacienti s PS 2 a PD-L1 < 50 %: preferovanou liečbou je systémová chemoterapia, najčastejšie platinová dvojkombinácia; u vybraných pacientov je možná aj imunoterapia v monoterapii (napr. atezolizumab), najmä ak nie sú vhodní na platinovú chemoterapiu, poprípade jednozložková chemoterapia.
- Pacienti s PS 3 – 4, bez ohľadu na PD-L1 expresiu: indikovaná je BSC; systémová protinádorová liečba je zvažovaná len výnimočne.

Obrázok 2: ESMO odporúčania pre neskvamózny NSCLC bez kontraindikácie pre imunoterapiu



modrá: systémová protinádorová liečba alebo jej kombinácia; zelená: nesystémové protinádorové terapie (napr. chirurgia, rádioterapia, lokálna CHT) alebo kombinácie liečebných režimov

BSC – najlepšia podporná liečba; CPG – odporúčania klinickej praxe; CTLA-4 – cytotoxický T-lymfocyty asociovaný antigén 4; EMA – Európska lieková agentúra; FDA – Úrad pre kontrolu potravín a liečiv (USA); IC – imunitná bunka; ICI – inhibítor imunitných kontrolných bodov (z angl. immune checkpoint inhibitor); LRT – lokálna radikálna terapia; ESMO MCBS – ESMO škála klinického prínosu (z angl. Magnitude of Clinical Benefit Scale); PBC – dubletová chemoterapia na báze platiny (z angl. platinum-based chemotherapy doublet); PD – progresia ochorenia; PD-1 – programovaná bunková smrť 1; PD-L1 – ligand PD-1; PS výkonnostný stav; NSCLC – nemalobunkový karcinóm pľúc; TC – nádorová bunka; TTF – „tumour treating field“ (liečba striedavým elektrickým poľom).

^a Fajčiar – fajčiaci akýkoľvek typ tabaku; nefajčiar – < 100 cigariet v priebehu života

^b Pozri odporúčania ESMO pre mNSCLC závislé od onkogénnych mutácií (MET/EGFR ex20ins/KRAS/NTRK/HER2)

^c Pre atezolizumab: PD-L1 ≥ 50 % na nádorových bunkách alebo ≥ 10 % na IC infiltrujúcich nádor

^d ESMO-MCBS v1.1

^e Cemiplimab–PBC: schválené FDA, EMA schválené u pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 1 % na nádorových bunkách

^f Schválené FDA, neschválené EMA.

^g Schválené EMA, neschválené FDA.

^h V prípade oligoprogrese zvážť lokálnu liečbu a pokračovanie systémovej liečby.

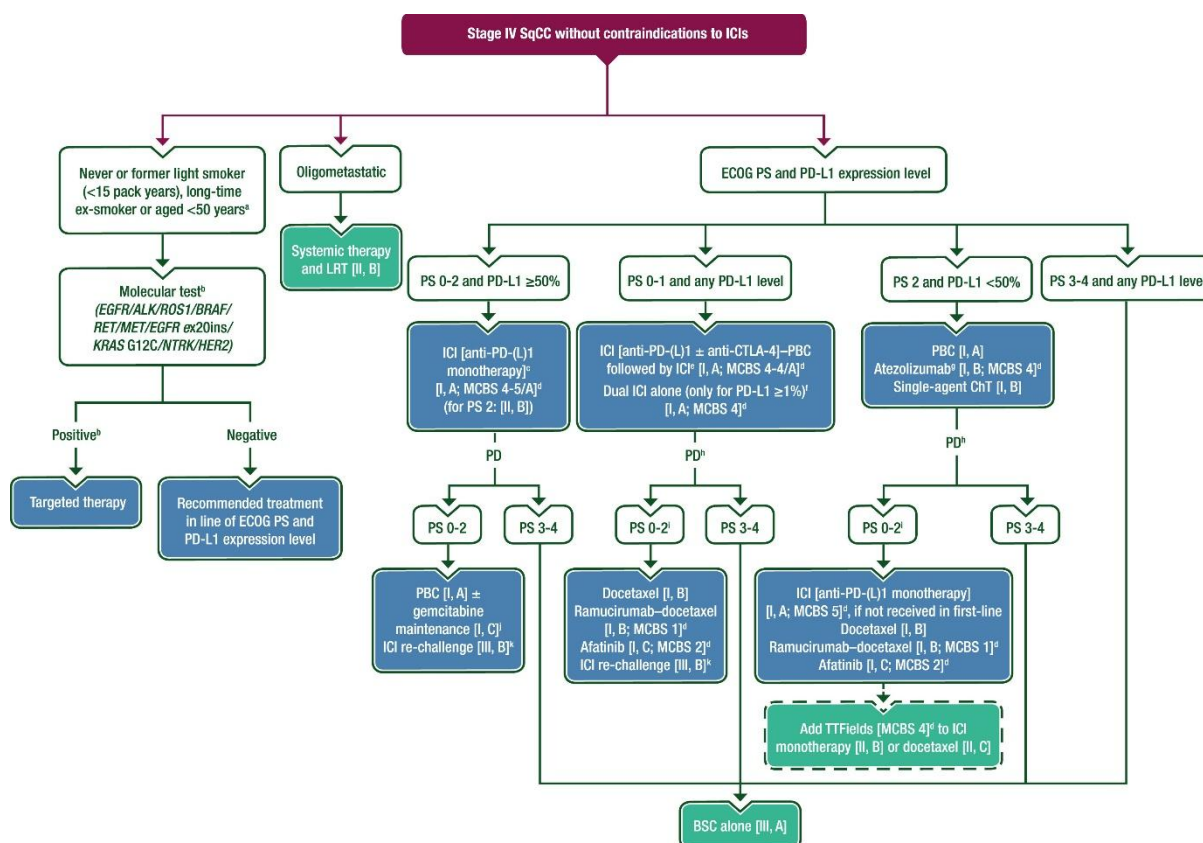
ⁱ Výber CHT závisí aj od liečby v 1. línii.

^j Udržiavacia liečba gemcitabínom je možnosťou u pacientov liečených 4 cyklami cisplatína–gemcitabín

^k Re-challenge (opätovné podanie) anti-PD-(L)1 možno zvážť

Zdroj: [21]

Obrázok 3: ESMO odporúčania pre skvamózny NSCLC bez kontraindikácie pre imunoterapiu



Vysvetlivky: vid' Obrázok 2

Zdroj: [21]

Na Slovensku sú v súčasnosti dostupné iba **Národné smernice pre optimálnu diagnostiku a liečbu bronchogénneho karcinómu** z roku 2016 [22], ktoré popisujeme nižšie. Sú vo viacerých ohľadoch neaktuálne, keďže vznikli ešte pred zavedením viacerých imunoterapií do klinickej praxe.

Podľa týchto smerníc sa pri liečbe karcinómu pľúc v IV. štádiu NSCLC sa terapeutická stratégia určuje podľa výkonnostného stavu pacienta (PS), histologického typu nádoru a prítomnosti onkogénnych mutácií. U pacientov s dobrým PS sa v 1. línii volí liečba podľa histológie:

- pri neskvamóznom type: kombinácia platina /pemetrexed ± bevacizumab (podľa vhodnosti),
- pri skvamóznom type: kombinácia platina /gemcitabín alebo iný chemoterapeutický režim.

U pacientov so zníženým výkonnostným stavom (PS 2, 3) sa preferuje monoterapia (gemcitabín, vinorelbín) [22 (str. 23)]. Liečba prvej línie prebieha do progresie ochorenia alebo do výskytu závažnej toxicity (stupeň 3 – 4), ktorá pretrváva aj po úprave dávkovania a výrazne zhoršuje kvalitu života pacienta. V pokračujúcej alebo udržiavacej liečbe sa pri NSQ nádoroch odporúča podávanie pemetrexedu (Obrázok 4) [22 (str. 22)].

Obrázok 4: Liečebné postupy pri metastatickom NSCLC podľa Národných smerníc z roku 2016

6.1 Chemoterapia bronchogénneho karcinómu – NSCLC – lokálne pokročilé a diseminované ochorenie

štádium	režim	dĺžka podávania	poznámka
IIIB	režimy na báze platiny + kombinácie s liekom s efektivitou pri NSCLC	4–6 cyklov	
IV	pemetrexed ± bevacizumab monoterapia gefitinib* erlotinib* afatinib* krizotinib**		neskvamózna histológia neskvamózna histológia *v prípade dokázanej aktivujúcej mutácie EGFR **v prípade pozitívnej ALK alebo ROS1 prestavby

6.2 Chemoterapia bronchogénneho karcinómu – pokračujúca alebo udržiavacia liečba NSCLC

štádium	režim	dĺžka podávania	poznámka
IIIB	bevacizumab	počas trvania odpovede	neskvamózna histológia – pokračujúca liečba
IV	pemetrexed	počas trvania odpovede	neskvamózna histológia – udržiavacia liečba po predchádzajúcej platinovej kombinácii
	erlotinib	počas trvania odpovede	v prípade stabilného ochorenia po 4 cykloch CHT v 1. línii a dokázanej aktivujúcej mutácie EGFR

ALK – anaplastická lymfómová kináza; EGFR – receptor epidermálneho rastového faktora; CHT – chemoterapia; NSCLC – nemalobunkový karcinóm pľúc; ROS1 – tyrozínkinázový receptor kódovaný génom ROS1

Zdroj: [22]

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Na národnej úrovni nie sú publikované špecifické slovenské smernice pre diagnostiku a liečbu NSCLC. Posledným oficiálnym dokumentom zostávajú „Národné odporúčania pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu“ z roku 2016 [22], ktoré však neodrážajú aktuálny pokrok v molekulovej diagnostike a imunoterapii. Preto sú v praxi štandardne aplikované aktualizované medzinárodné odporúčania.

DR aj obe klinické odborníčky sa zhodujú, že sa súčasná klinická prax na Slovensku riadi podľa ESMO odporúčaní s prispôbením k možnostiam kategorizovanej liečby.

Z vyjadrení odborníčov vyplýva, že základným liečebným postupom u pacientov s mNSCLC, ktorí nie sú kontraindikovaní na imunoterapiu by liečba prvej línie mala byť imunoterapia (okrem skupiny pacientov so SQ histológiou s PD-L1 < 1, pre ktorých nie je táto liečba kategorizovaná). Kombinácia imunoterapie pembrolizumabom a PBC sa používa u pacientov so SQ (PD-L1 1 – 49 %) aj NSQ (PD-L1 0 – 49 %) histológiou. U pacientov s PD-L1 ≥ 50 % je používaná imunoterapia v monoterapii (pembrolizumab alebo atezolizumab). V prípade pacientov, ktorí napríklad nespôsobujú pre zlé sociálne pomery alebo psychiatrické diagnózy alebo pri rapidnom zhoršení zdravotného stavu je týmto pacientom podávaná chemoterapia aj napriek tomu, že nie sú na imunoterapiu kontraindikovaní.

Obe klinické odborníčky vidia potrebu rozšírenia možnosti chemoimunoterapie aj pre pacientov, pre ktorých v súčasnosti nie je táto liečba v rámci ZKL kategorizovaná. Jedná sa o pacientov s PD-L1 ≥ 50 % akejkoľvek histológie a pacientov s PD-L1 < 1 % SQ histológie. Toto vyjadrenie je v súlade s vyjadreniami uvedenými

v riadenom interview poskytnutého DR, ktoré je konsenzom štyroch onkológov pracujúcich v rôznych centrách na Slovensku [1].

3.3. Opis intervencie (B0001)

Sugemalimab (SUGE) v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny (PBC)

Sugemalimab

SUGE (liek Cejemly) je plne ľudská monoklonálna protilátka (izotyp IgG4) proti ligandu programovanej bunkovej smrti 1 (PD-L1) produkovaná v bunkách ovárií čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej DNA. Viazá sa špecificky na ligand programovanej bunkovej smrti 1 (PD-L1), čím má blokovať jeho ligáciu s PD-1. Ak sa PD-L1 exprimuje na nádorových bunkách a imunitných bunkách infiltrujúcich nádor, môže prispievať k inhibícii protinádorovej imunitnej odpovede. Väzba PD-L1 na receptory PD-1 a CD80 (B7.1), ktoré sa nachádzajú na T-bunkách a bunkách prezentujúcich antigén má potláčať cytotoxickú aktivitu T-buniek, proliferáciu T-buniek a tvorbu cytokínov. Blokovanie interakcií PD-L1/PD-1 a PD-L1/CD80 má uvoľňovať inhibíciu imunitných odpovedí bez indukcie bunkami sprostredkovanej cytotoxicity závislej od protilátky (ADCC, z angl. Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity).

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, inhibítory PD-1/PD-L1 (proteín programovanej bunkovej smrti 1/ligand proteínu programovanej bunkovej smrti 1), ATC kód: L01FF11.

Odporúčané dávkovanie (liek Cejemly je vo forme koncentrátu na infúzny roztok. Jedna 20 ml injekčná liekovka koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 600 mg sugemalimabu):

- **Pre skvamózny karcinóm:** Sugemalimab 1 200 mg (pre osoby s telesnou hmotnosťou 115 kg alebo nižšou) alebo 1 500 mg (pre osoby s telesnou hmotnosťou vyššou ako 115 kg) sa podáva intravenóznou infúziou počas 60 minút, po ktorej nasleduje intravenózna infúzia karboplatiny a paklitaxelu v 1. deň počas maximálne 4 cyklov, každé 3 týždne. Následne sa sugemalimab 1 200 mg (pre osoby s telesnou hmotnosťou 115 kg alebo nižšou) alebo 1 500 mg (pre osoby s telesnou hmotnosťou vyššou ako 115 kg) podáva každé 3 týždne počas trvania liečby.
- **Pre neskvamózny karcinóm:** Sugemalimab 1 200 mg (pre osoby s telesnou hmotnosťou 115 kg alebo nižšou) alebo 1 500 mg (pre osoby s telesnou hmotnosťou vyššou ako 115 kg) sa podáva intravenóznou infúziou počas 60 minút, po ktorej nasleduje intravenózna infúzia karboplatiny a pemetrexedu v 1. deň počas maximálne 4 cyklov, každé 3 týždne. Následne sa sugemalimab 1 200 mg (pre osoby s telesnou hmotnosťou 115 kg alebo nižšou) alebo 1 500 mg (pre osoby s telesnou hmotnosťou vyššou ako 115 kg) a pemetrexed podávajú každé 3 týždne počas trvania liečby [1, 23].

PBC

Chemoterapia:

- **Paklitaxel (PATX)**

PATX (Antineoplastické látky, rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá, taxány, ATC kód: L01CD01) je antimikrotubulárna látka, ktorá má podporovať zoskupovanie mikrotubulov z tubulínových dimérov a stabilizovať ich tým, že zabraňuje ich depolymerizácii. Táto stabilita má spôsobovať inhibíciu normálnej dynamickej reorganizácie mikrotubulárnej siete, ktorá je esenciálna pre vitálnu interfázu a mitotické bunkové funkcie. Paklitaxel má navyše indukovať tvorbu abnormálnych zhlukov mikrotubulov počas bunkového cyklu a viacpočetných mikrotubulárnych astier pri mitóze [24].

IO podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC, z angl. Summary of Product Characteristics) (Paklitaxel nemá IO v zozname kategorizovaných liekov (ZKL)): Paklitaxel kombinovaný s cisplatinou je vhodný na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) u pacientov, u ktorých sa nedá uskutočniť potenciálne liečivý chirurgický zákrok a/alebo liečba ožarovaním [24].

Odporúčané dávkovanie: Liečba pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (non-small-cell lung carcinoma, NSCLC): Odporúčaná dávka paklitaxelu je 175 mg/m² podaná v priebehu 3 hodín, po ktorej

nasleduje cisplatina 80 mg/m², s trojtýždňovým intervalom medzi cyklami [24]. DR predpokladá rovnaké dávkovanie, ktoré je zároveň v zhode s dávkovaním v pivotnej klinickej štúdii GEMSTONE-302 [1].

- **Pemetrexed (PEME)**

PEME (Cytostatiká, Analógy kyseliny listovej, ATC kód: L01BA04) je antifolátové cytostatikum, cielené na viaceré enzymatické systémy. Pôsobí narušením rozhodujúcich metabolických procesov závislých od folátov, ktoré sú nevyhnutné pre replikáciu buniek [26].

Na základe aktuálne platného ZKL sú podmienky úhrady PEME v liečbe NSCLC podľa znenia IO nasledovné:

Hradená liečba je:

c) v prvej línii v kombinácii s cisplatinou na liečbu pacientov s neoperovateľným, lokálne pokročilým, alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamózneho histologického podtypu, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapeutickej liečbe tohto stavu.

d) v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pembrolizumab a platinu indikovaná ako liečba prvej línii metastatického neskvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých s expresiou PD-L1 v nádoroch, s proporčným skóre nádoru (TPS, z angl. tumour proportion score) < 50 %, bez pozitIVITY mutácií *EGFR* alebo *ALK* v nádorových bunkách, maximálne po dobu 24 mesiacov [25].

Odporúčaná dávka pemetrexedu je 500 mg/m² telesného povrchu (BSA, z angl. Body surface area) podávaná ako intravenózna infúzia počas 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Odporúčaná dávka cisplatiny je 75 mg/m² BSA podávaná infúziou počas 2 hodín približne 30 minút po ukončení infúzie pemetrexedu v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Pacientom musí byť podaná primeraná antiemetická liečba a primeraná hydratácia pred podaním cisplatiny a/alebo po jej podaní (špecifické odporúčané dávkovanie pozri tiež v súhrne charakteristických vlastností lieku obsahujúceho cisplatinu) [26]. DR predpokladá rovnaké dávkovanie, ktoré je zároveň v zhode s dávkovaním v pivotnej klinickej štúdii GEMSTONE-302 [1].

Zlúčeniny platiny:

Cisplatina a karboplatina sú podporné chemoterapie na báze platiny patriace medzi cytostatiká. Mechanizmus účinku sa podobá účinku bifunkčných alkylačných látok. Inhibujú syntézu DNA zasiahnutých buniek cez tvorbu medzireťazcových a vnútroreťazcových väzieb. To má viesť k inhibícii replikácie a bunkovej smrti.

Vzhľadom na to, že sa CPT a KPT podávajú v zdravotníckych zariadeniach, sú hradené cez paušálne platby, problémy s úhradou aj s prihladením k relatívne nízkej cene nepredpokladáme [2].

- **Cisplatina (CPT)**

CPT je komplexná zlúčenina ťažkého kovu určená na liečbu nádorov. Cisplatina v menšej miere inhibuje aj syntézu RNA a proteínov. Pôsobí nešpecificky na bunkový cyklus a ovplyvňuje tiež bunky vo fáze G₀. Podobne ako väčšina cytostatík inhibuje určité imunitné procesy, nestimuluje cytotoxicitu makrofágov. Len cis forma platiny má antineoplastický a protinádorový účinok [27]. Je indikovaná na liečbu NSCLC avšak na Slovensku nie je zaradená v ZKL [28] a je hradená nad rámec kategorizácie Všeobecnou zdravotnou poisťovňou (VŠZP) [29] a poisťovňou Dôvera [30] spôsobom mimoriadneho dovozu [31]. Zvyčajná dávka CPT podľa SPC je 20 mg/m² a viac, podávaná Q3W. Dávkovanie sa pri kombinovanej terapii musí prispôsobiť príslušnému terapeutickému režimu [27]. DR použitie CPT vo farmakoekonomickom rozbere lieku (FER) neuvádza, uvádza iba kombinované chemoterapeutické režimy obsahujúce karboplatinu [1].

- **Karboplatina (KPT)**

KPT (Cytostatiká, zlúčeniny platiny, ATC kód: L01XA02) nie je v zmysle SPC indikovaná na liečbu NSCLC. Jej použitie v danej indikácii môže byť riešené výnimkami udelenými Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Karboplatina, podobne ako cisplatina, zasahuje do väzieb DNA a krížení väzieb v bunkách vystavených tomuto lieku. Reaktivita DNA korelovala s cytotoxicitou. Odporúčaná dávka KPT u doteraz neliečených pacientov s normálnou funkciou obličiek je 400 mg/m² ako jednorazová intravenózna dávka, ktorá sa podá v infúzii počas 15 až 60 minút. Alternatívne možno použiť Calvertov vzorec⁵ na výpočet celkovej dávky

⁵ Calvertov vzorec: Dávka (mg)=cieľová AUC (mg/ml × min)×[GFR (ml/min)+25] sa používa na individualizovaný výpočet dávky karboplatiny podľa renálnej funkcie pacienta, kde dávka (mg) sa stanoví ako súčin cieľovej AUC a súčtu GFR (ml/min) a konštanty 25, ktorá reprezentuje mimorenálny klírens liečiva [32].

KPT v mg: Dávka (mg) = cieľová plocha pod krivkou (AUC, z angl. Area under curve)(mg/ml x min) x [rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR, z angl. Glomerular Filtration Rate) ml/min + 25] [32]. DR vo FER uvádza, že dávkovanie sa má nastaviť podľa SPC. V štúdii GEMSTONE-302 bola dávka karboplatiny AUC 5 mg/ml/min, i.v. [1].

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Liek Cejemly nemá v Európskej liekovej agentúre (EMA, z angl. European Medicines Agency) v predmetnej indikácii status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan dezignáciu) a nie je považovaný za liek na inovatívnu liečbu (ATMP, z angl. Advanced therapy medicinal product) [33].

Cejemly je v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny indikovaný na liečbu prvej línie dospelým s metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NonSmallCell Lung Cancer, NSCLC) bez senzitivizujúcich mutácií *EGFR* alebo genomových nádorových aberácií *ALK*, *ROS1* alebo *RET* [23].

Cejemly ako monoterapia je indikovaný na liečbu neresekovateľného NSCLC v štádiu III bez senzibilizujúcich mutácií *EGFR* alebo genomických aberácií *ALK*, *ROS1* u dospelých, ktorých nádory exprimujú PD-L1 na ≥ 1 % nádorových buniek a u ktorých ochorenie nedošlo k progresii po chemorádioterapii na báze platiny [23].

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Liek Cejemly nie je v súčasnosti na Slovensku kategorizovaný. Liek Cejemly nebol v minulosti posudzovaný v procese kategorizácie v predmetnej indikácii a podľa DR nebol zdravotnými poisťovňami hrađený v predmetnej indikácii na základe § 88 zákona č. 363/2011 Z. z. (tzv. výnimkový režim) [1].

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu úhradu zdravotnej poisťovne za balenie lieku Cejemly 600 mg koncentrát na infúzny roztok, intravenózne použitie, con inf 2x20 ml/600 mg (liek.inj.skl.) pre túto indikáciu vo výške ████████ €, čo predstavuje zľavu █████ % z maximálnej úhrady zdravotnej poisťovne vo výške 5 749,83 € očakávanej v ZKL.

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Hradená liečba sa môže indikovať v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny na liečbu prvej línie dospelým pacientom s metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) bez senzitivizujúcich mutácií *EGFR* alebo genomových nádorových aberácií *ALK*, *ROS1* alebo *RET*.

Maximálna dĺžka hradenej liečby je 35 cyklov liečby sugemalimabom.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Preskripčné obmedzenie: ONK (onkológ)“ [1].

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

- Navrhované indikačné obmedzenie je v plnom súlade s SPC. Hradenie liečby je v rámci indikačného obmedzenia zúžené na maximálne 35 cyklov (podľa SPC je trvanie liečby do progresie alebo neprijateľnej toxicity).
- DR podmienku „Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne“ uvádza v žiadosti aj návrhu znenia riadku, túto informáciu neuvádza vo FER.
- DR v žiadosti nešpecifikuje výkonnostný stav pacienta ako podmienku hradenej liečby. Dodaný klinický dôkaz je dostupný pre pacientov na ECOG škále (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group performance status) ako skóre 0 – 1 (viac v časti 4.5.1). Na základe aktuálne platných odporúčaní ESMO je kombinácia imunoterapie a chemoterapie odporúčaná pre pacientov s ECOG 0 – 1 [20, 21]. DR však pri modelovaní dopadu na rozpočet počíta iba s pacientmi s ECOG 0 – 1.
- Na základe vyjadrenia odborníkov nie je hodnotené liečivo v súčasnosti na Slovensku používané off label, ani s ním nemajú na Slovensku žiadne skúsenosti.

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantné komparátory považujeme chemoterapiu na báze platiny (PBC), pembrolizumab (PEM) v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny, PEM v monoterapii a atezolizumab (ATZ) v monoterapii. Voľba komparátora podľa NIHO je v súlade s voľbou podľa DR, avšak DR do PBC režimu nezahrnul CPT⁶ v rámci zlúčenín platiny. CPT a KPT pre potreby tohto hodnotenia považujeme za zameniteľné a akceptujeme použitie iba KPT. Diskusiu k výberu komparátorov uvádzame nižšie.

Za relevantné komparátory boli identifikované nasledujúce liečby:

Metastatický NSQ NSCLC:

- **Pembrolizumab v kombinácii s PBC (pemetrexed + platina)** u pacientov s PD-L1 < 50 %
- **Pembrolizumab v monoterapii** u pacientov s PD-L1 ≥ 50 %
- **Atezolizumab v monoterapii** u pacientov s PD-L1 ≥ 50 %

Metastatický SQ NSCLC:

- **Chemoterapia na báze platiny** u pacientov s PD-L1 < 1 %
- **Pembrolizumab v kombinácii s PBC (paklitaxel + platina)** u pacientov s PD-L1 1 – 49 %
- **Pembrolizumab v monoterapii** u pacientov s PD-L1 ≥ 50 %
- **Atezolizumab v monoterapii** u pacientov s PD-L1 ≥ 50 %

Pembrolizumab (PEM) (cytostatiká, inhibítory), ATC kód: L01FF02) je humanizovaná monoklonálna protilátka proti PD-1 (IgG4/izotyp kapa so stabilizujúcou úpravou sekvencie v Fc regióne) produkovaná v bunkách ovárií čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej DNA [34].

Na základe aktuálne platného ZKL sú podmienky úhrady PEM v liečbe NSCLC podľa znenia IO nasledovné:

Hradená liečba je:

- 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) ≥ 50 %, bez pozitivity mutácií *EGFR* alebo *ALK* v nádorových bunkách, maximálne po dobu 24 mesiacov. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne,
- v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platinu 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,
- 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 vo všetkých menovaných indikáciách podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne [25].

Odporúčaná dávka pembrolizumabu je podľa SPC buď 200 mg každé 3 týždne, alebo 400 mg každých 6 týždňov podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 minút [34].

Atezolizumab (ATZ) (cytostatiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, inhibítory PD-1/PD-L1, ATC kód: L01FF05) je upravená, humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy IgG1 proti PD-L1, ktorá má Fc oblasť upravenú technológiou génového inžinierstva, a ktorá je vytvorená technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka [35].

⁶ DR vo FER v časti 3.9 venovanej komparátorom uvádza v rámci PBC iba použitie KPT. V rámci farmakoekonomického modelu (FEM) v časti 5 však v niektorých prípadoch uvažuje aj použitie CPT. Do modelu, ktorý obsahuje porovnanie SUGÉ + PBC vs. PBC, do modelovania vstupuje iba KPT, čo je v súlade so štúdiou GEMSTONE-302, z ktorej sú čerpané zdroje účinnosti v oboch ramenách. V prípade kombinácie PEM + PBC sú ako súčasť PBC modelované CPT (28 %) aj KPT (72 %).

Na základe aktuálne platného ZKL sú podmienky úhrady ATZ v liečbe NSCLC podľa znenia IO nasledovné:

Hradená liečba sa môže indikovať:

- ako monoterapia na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC), u ktorých je v nádore expresia PD-L1 ≥ 50 % TC alebo ≥ 10 % nádor infiltrujúcich imunitných buniek (tumour-infiltrating immune cells, IC), ktorí nemajú NSCLC s mutáciami *EGFR* alebo s pozitivitou *ALK*.

Terapia je hradená do potvrdenia progresie, verifikovanej opakovaným rádiologickým vyšetrením v odstupe 4-8 týždňov, alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne [25].

Odporúčaná dávka je buď 840 mg, ktorá sa podáva intravenózne každé dva týždne, alebo 1 200 mg, ktorá sa podáva intravenózne každé tri týždne, alebo 1 680 mg, ktorá sa podáva intravenózne každé štyri týždne [35].

Kombinovaná chemoterapia na báze platiny (PBC)

PBC predstavuje kombinovaný chemoterapeutický režim pozostávajúci zo zlúčeniny platiny (KPT alebo CPT) v kombinácii s ďalším chemoterapeutikom, pemetrexedom (PEME) alebo paklitaxelom (PATX). DR nezahrnul CPT do PBC režimu.

Paklitaxel

Mechanizmus účinku, dávkovanie a stav úhrady sú opísané v časti 3.3.

Pemetrexed

Mechanizmus účinku, dávkovanie a stav úhrady sú opísané v časti 3.3.

Cisplatina

Mechanizmus účinku, dávkovanie a stav úhrady sú opísané v časti 3.3.

Karboplatina

Mechanizmus účinku, dávkovanie a stav úhrady sú opísané v časti 3.3.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

Súhlasíme s výberom PEM + PBC, PEM v monoterapii, ATZ v monoterapii a chemoterapie ako komparátor pre liečbu v indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia. Neakceptujeme chemoterapiu ako komparátor pre skupiny pacientov, pre ktoré je na Slovensku dostupná imunoterapia. Akceptujeme nezahrnutie CPT držiteľom registrácie do režimu PBC, nakoľko CPT a KPT považujeme pre potreby hodnotenia za zameniteľné. Zdôvodnenie výberu jednotlivých komparátorov a širšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Režimy PEM + PBC, PEM v monoterapii a ATZ v monoterapii sú pre celú cieľovú populáciu odporúčané v ESMO odporúčaníach (kategória odporúčania I,A, viď Obrázok 2 a Obrázok 3).
- V Slovenskom kontexte nie je pre pacientov so skvamóznou histológiou a PD-L1 < 1% dostupná hradená imunoterapia. Z toho dôvodu je pre túto skupinu pacientov za relevantný komparátor považovaná chemoterapia aj napriek tomu, že pacienti nie sú na imunoterapiu kontraindikovaní.
- Chemoterapiu (okrem populácie spomenutej v bode vyššie) nepovažujeme za relevantný komparátor. Hodnotená intervencia je imunoterapia a je určená pre pacientov, ktorí nie sú kontraindikovaní na liečbu imunoterapiou.
- Oslovené odborníčky zhodne uviedli, že v súčasnosti sú na Slovensku pre pacientov s PD-L1 ≥ 50 % používané PEM v monoterapii a ATZ v monoterapii. Pre populáciu pacientov PD-L1 0 – 49 % (NSQ) a PD-L1 1 – 49 % (SQ) je používaná kombinácia PEM + PBC. Pre populáciu, pre ktorú nie je dostupná hradená imunoterapia (PD-L1 < 1%, SQ) je používaná chemoterapia.
- Aj keď nie je karboplatina primárne určená na liečbu NSCLC, v kombinácii s pemetrexedom/ paklitaxelom je jej použitie v tejto indikácii zaužívané. Na základe chemoterapeutického protokolu britskej Národnej zdravotnej služby (NHS, z angl. National Health Service) je používaná v kombinácii s pemetrexedom na liečbu NSCLC počas 4 cyklov (podávaná každých 21 dní) [36]. Karboplatina je indikovaná na liečbu 1L NSCLC aj v kombinácii s paklitaxelom avšak na základe aktuálne platného ZKL nie je v tejto indikácia priamo hradená z VZP (lieky Abraxane 5 mg/ml prášok na infúziu suspenziu a Apexelsin 5 mg/ml prášok na infúziu disperziu).

- V rámci hodnotenia NIHO L207, oslovené odborníčky (zároveň aj odborníčky v tomto hodnotení) zhodne uviedli CPT ako súčasť PBC režimov s prevažným zastúpením v liečbe NSCLC na Slovensku. Obe odborníčky sa zhodli, že CPT a KPT sú v predmetnej indikácii klinicky zameniteľné, pričom ich použitie je determinované predovšetkým profilom toxicity a charakteristikami pacienta. Podľa odborníčky A je KPT preferovaná najmä u pacientov s vyšším rizikom nefrotoxicity alebo s významnými komorbiditami a je výhodná aj z hľadiska jednoduchšieho podávania, zatiaľ čo CPT môže byť využívaná u selektovaných pacientov s dobrou renálnou funkciou. V súlade s názorom odborníčok považujeme režimy CPT a KPT za klinicky zameniteľné [2].
- Klinickú zameniteľnosť CPT a KPT podporujú aj dôkazy zo systematického prehľadu Cochrane, ktorý nepreukázal rozdiel v OS medzi režimami založenými na CPT a KPT v liečbe NSCLC [37], čo je reflektované aj v odporúčaníach ESMO [20].
- CPT a KPT sú uvedené ako súčasť PBC režimov v ESMO odporúčaníach [20, 21].

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

NIHO nepovažuje za relevantné komparátory, v indikácii, ktorá je predmetom tohto hodnotenia, nasledujúce režimy kombinovanej liečby:

Odporúčané ESMO v hodnotenej indikácii [21]:

PBC

- Vzhľadom na to, že hodnotená intervencia je kombinovaný imunoterapeutický režim, nepovažujeme PBC za relevantný komparátor. Výnimkou je populácia pacientov s metastatickým NSCLC so skvamóznou histológiou a PD-L1 < 1 %, pre ktorých nie je na Slovensku hradená žiadna imunoterapia. V rámci ESMO odporúčaní je PBC odporúčaná u pacientov, ktorí sú kontraindikovaní na liečbu imunoterapiou (pacienti s ECOG 0 – 1 bez ohľadu na PD-L1 expresiu a s ECOG 2 s PD-L1 $\geq$ 50 %) a pre pacientov s ECOG 2 a PD-L1 < 50 %. Pre týchto pacientov zároveň nie je podľa ESMO odporúčaná hodnotená intervencia. Z toho dôvodu PBC pre ostatné populácie pacientov nepovažujeme za relevantný komparátor.

Atezolizumab

- v kombinácii s nab-paklitaxelom a karboplatinou je indikovaný na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým neskvamóznym NSCLC, ktorí nemajú NSCLC s mutáciami *EGFR* alebo s pozitivitou *ALK* [35]. Na Slovensku nie je v tejto indikácii hradený [25].
- v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou je indikovaný na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým neskvamóznym NSCLC. U pacientov s NSCLC s mutáciami *EGFR* alebo s pozitivitou *ALK* je Tecentriq v kombinácii s bevacizumabom, paklitaxelom a karboplatinou indikovaný len po zlyhaní všetkých vhodných možností cielej liečby [35]. Na Slovensku nie je v tejto indikácii hradený [25].
- oslovené odborníčky dané kombinácie neuviedli ako relevantné komparátory.

Cemiplimab

- v monoterapii indikovaný v prvej línii na liečbu dospelých pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC, non-small cell lung cancer) exprimujúcim PD-L1 (vo $\geq$ 50 % nádorových buniek) bez *EGFR*, *ALK* alebo aberácií *ROS1*, ktorí majú:
 - lokálne pokročilý NSCLC a ktorí nie sú kandidátmi na definitívnu chemoradiáciu, alebo
 - metastatický NSCLC [38].
 Na Slovensku nie je v tejto indikácii hradený [25].
- v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny indikovaný na prvú líniu liečby dospelých pacientov s NSCLC exprimujúcim PD-L1 (vo $\geq$ 1 % nádorových buniek) bez *EGFR*, *ALK* alebo *ROS1* aberácií, ktorí majú:
 - lokálne pokročilý NSCLC a ktorí nie sú kandidátmi na definitívnu chemoradiáciu, alebo
 - metastatický NSCLC [38].
 Na Slovensku nie je v tejto indikácii hradený [25]. V rámci žiadosti o kategorizáciu bolo vydané hodnotenie NIHO L207 [2].
- oslovené odborníčky dané kombinácie neuviedli ako relevantné komparátory. Podľa najaktuálnejších dostupných dát Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) z účtu poistenca za rok 2023 neužíval cemiplimab žiaden pacient s Dg. C34.- [43].

Nivolumab

- v kombinácii s ipilimumabom a 2 cyklami chemoterapie založenej na platine je indikované dospelým v prvej línii liečby metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc, ktorých tumory nemajú senzitivizujúce mutácie *EGFR* alebo translokáciu *ALK* [39]. Na Slovensku nie je v tejto indikácii hrađený [25]. Oslovené odborníčky dané kombinácie neuviedli ako relevantné komparátory. Podľa najaktuálnejších dostupných dát NCZI z účtu poistenca za rok 2023 užívali nivolumab 3 pacienti s Dg. C34.- [43].

Durvalumab

- v kombinácii s tremelimumabom a chemoterapiou na báze platiny indikované dospelým na liečbu prvej línii metastatického NSCLC bez senzitivizujúcich mutácií *EGFR* alebo pozitivity mutácií *ALK* [40]. Na Slovensku nie je v tejto indikácii hrađený [25]. Oslovené odborníčky dané kombinácie neuviedli ako relevantné komparátory. Podľa najaktuálnejších dostupných dát NCZI z účtu poistenca za rok 2023 užívalo durvalumab 42 pacientov s Dg. C34.- [43].

Tislelizumab

- v kombinácii s pemetrexedom a chemoterapiou s obsahom platiny je indikovaný na prvolíniovú liečbu dospelých pacientov s neskvamóznym NSCLC, ktorých nádory majú expresiu PD-L1 vo $\geq 50\%$ nádorových buniek bez pozitívnych mutácií *EGFR* alebo *ALK* a ktorí majú:
 - lokálne pokročilý NSCLC a nie sú kandidátmi na chirurgickú resekciu alebo chemorádioterapiu na báze platiny alebo
 - metastatický NSCLC.
- v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom alebo karboplatinou a nab-paklitaxelom je indikovaný na prvolíniovú liečbu dospelých pacientov so skvamóznym NSCLC, ktorí majú:
 - lokálne pokročilý NSCLC a nie sú kandidátmi na chirurgickú resekciu alebo chemorádioterapiu na báze platiny alebo
 - metastatický NSCLC [41].

Tislelizumab je na Slovensku registrovaný ŠÚKL [42], avšak nie je kategorizovaný v rámci ZKL [25].

- oslovené odborníčky dané kombinácie neuviedli ako relevantné komparátory. V rámci najaktuálnejších dostupných dát NCZI z účtu poistenca za rok 2023 nie sú dostupné informácie o spotrebe liečiva tislelizumab.

Kategorizované v rámci ZKL a hrađené v hodnotenej indikácii [25]:

Bevacizumab je na základe IO v ZKL hrađený v kombinácii s platinovým derivátom (cisplatinou alebo karboplatinou) v prvej línii metastatického, neresekovateľného alebo recidivujúceho nemalobunkového, okrem epidermoidného (skvamózneho) karcinómu pľúc. Podmienkou hradenej liečby je dobrý výkonnostný stav pacienta (Karnofského skóre viac ako 80 alebo ECOG 1). Ak dôjde k progresii ochorenia po troch mesiacoch liečby alebo v jej ďalšom priebehu, ďalšia liečba nie je hrađenou liečbou. Zhodnotenie stavu nádorovej choroby sa vykonáva raz za tri mesiace. Za dôkaz progresie sa považuje rast existujúcich alebo objavenie sa nových metastáz [25].

Podľa najaktuálnejších dostupných dát NCZI z účtu poistenca za rok 2023 užívalo bevacizumab 51 pacientov s Dg. C34.- [43]. Predpokladáme nedostatočné zastúpenie v klinickej praxi tohto režimu, nakoľko hodnotená indikácia tvorí iba podskupinu diagnózy C34.-. Oslovené odborníčky spomenutý režim za komparátor neoznačili. Na základe týchto skutočností bevacizumab v kombinácii s platinovým derivátom za komparátor nepovažujeme.

Gemcitabín v kombinácii s cisplatinou je indikovaný ako liečba prvej voľby u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC). Monoterapia gemcitabínom sa môže zväžiť u starších pacientov alebo u pacientov s výkonnostným stavom 2 [44]. V tejto indikácii je na Slovensku aj hrađený. Podľa odporúčaní ESMO [20] sa gemcitabín používa ako súčasť prvej línii chemoterapie u pacientov, ktorí nie sú vhodní na liečbu imunoterapiou alebo majú jej kontraindikáciu, čo nezodpovedá predmetu tohto hodnotenia zameraného na pacientov vhodných na liečbu imunoterapiou SUGÉ + PBC. Podľa najaktuálnejších dostupných dát NCZI z účtu poistenca za rok 2023 užívalo gemcitabín 349 pacientov s Dg. C34.- [43]. Oslovené odborníčky spomenutý režim za komparátor v danej indikácii neoznačili. Na základe uvedeného gemcitabín nepovažujeme za relevantný komparátor pre predmetné hodnotenie.

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 a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia. DR v žiadosti a vo FER preukazuje účinnosť a bezpečnosť SUGE v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny (PBC) v porovnaní s placebom (PLA) v kombinácii s PBC v randomizovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdii GEMSTONE-302.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03789604	GEMSTONE-302	SUGE + PBC	PLA + PBC	479(320:159)	neukončená*

PBC – chemoterapia na báze platiny; PLA – placebo; SUGE – sugemalimab

* predpokladané ukončenie štúdie 06/2027

Zdroj: [1, 45, 46, 47]

Vzhľadom na absenciu priameho porovnania SUGE + PBC so zvyšnými relevantnými komparátormi, predložil DR na posúdenie komparatívnej účinnosti a bezpečnosti lieku nepriame porovnanie vo forme sieťovej metaanalýzy (NMA, z angl. Network Meta Analysis) [1, 48, 49].

Tabuľka 3: Prehľad použitých nepriamych porovnaní a metaanalýz

Názov publikácie	Intervencia a relevantné komparátory	Čas publikácie	Zdroj financovania	Ref.
Cejemly (sugemalimab) for the first line treatment of metastatic non-small cell lung cancer	SUGE + PBC	júl 2025	Ewopharma Group	DR Cejemly NMA
Technical report on systematic literature review and network meta-analysis	Pembrolizumab terapie (PEM; PEM + PBC)			
	Atezolizumab (ATZ) PBC (podľa GEMSTONE-302)			

ATZ – atezolizumab; DR – držiteľ registrácie; NMA – sieťová metaanalýza; PBC – chemoterapia na báze platiny; PEM – pembrolizumab; PLA – placebo; SUGE – sugemalimab

Zdroj: [49]

4.1.1 Základná charakteristika

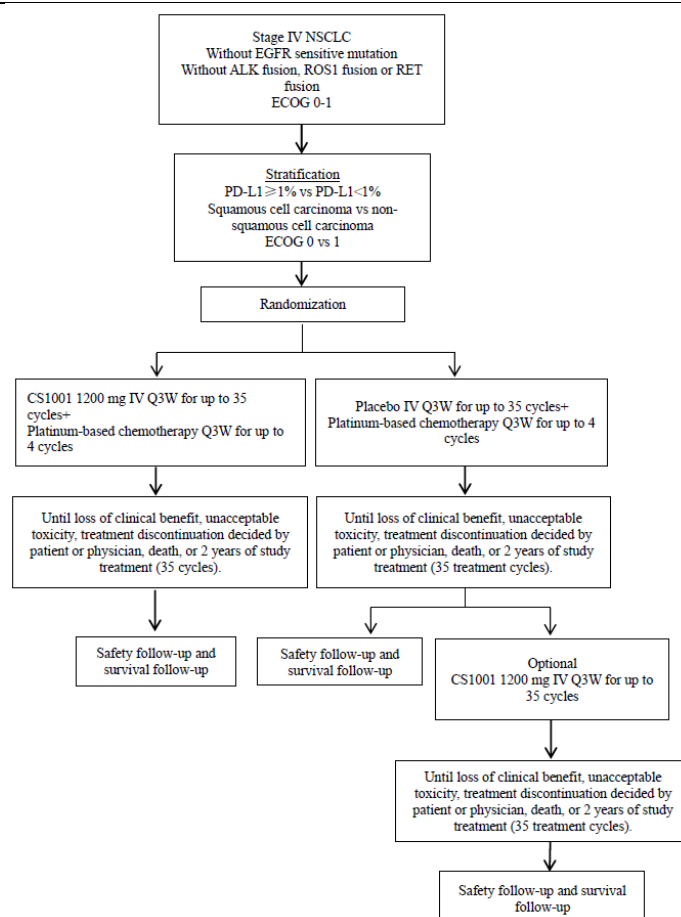
Klinická štúdia GEMSTONE-302 [1, 46, 47]

GEMSTONE-302 je multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, PLA kontrolovaná klinická štúdia 3. fázy uskutočnená v Číne (Obrázok 5). Štúdia sleduje účinnosť a bezpečnosť liečiva sugemalimab v kombinácii chemoterapiou na báze platiny (SUGE + PBC) v porovnaní s PLA v kombinácii s PBC (PLA + PBC). V rámci štúdie bolo 479 pacientov s metastatickým NSCLC randomizovaných v pomere 2:1 do ramena intervencie a komparátora na základe vybraných stratifikačných faktorov (ECOG 0/1; histológia skvamózna/neskvamózna; PD-L1 < 1/≥ 1). Dávkovanie sa líšilo v závislosti od histologického podtypu mNSCLC:

- **neskvamózny typ:** pacienti užívali 1 200 mg SUGE + CPT AUC5 mg/ml/min + PEME 500 mg/m² intravenózne vždy 1. deň 21-dňového cyklu počas 4 cyklov. Následne liečba pokračovala užívaním pemetrexedu a sugemalimabu 1. deň 21-dňového cyklu do maximálne 24 mesiacov (35 cyklov) alebo do progresie alebo neakceptovateľnej toxicity.
- **skvamózny typ:** pacienti užívali 1 200 mg SUGE + CPT AUC5 mg/ml/min + PATX 175 mg/m² intravenózne vždy 1. deň 21-dňového cyklu počas 4 cyklov. Následne liečba pokračovala užívaním sugemalimabu 1. deň 21-dňového cyklu do maximálne 24 mesiacov (35 cyklov) alebo do progresie alebo neakceptovateľnej toxicity.

Pacienti z ramena komparátora mohli po progresii prejsť na užívanie imunoterapie v monoterapii do maximálne 35 cyklov liečby. Zo 159 pacientov v ramene komparátora 71 (45 %) prešlo na imunoterapiu, z ktorých 46 (29 %) užívalo sugemalimab a 32 (20 %) inú imunoterapiu (Obrázok 6). Sponzorom štúdie bol DR (CStone Pharmaceuticals).

Obrázok 5: Dizajn klinickej štúdie GEMSTONE-302



ALK – anaplastická lymfómová kináza; EGFR – receptor epidermálneho rastového faktora; NSCLC – nemalobunková karcinóm pľúc; RET – protoonkogén RET; ROS1 – tyrozínkinázový receptor kódovaný génom ROS1

Zdroj: [46, (suppl. app. 2)]

Obrázok 6: Sumarizácia následnej liečby

	Sugemalimab+Chemotherapy N=320	Placebo+Chemotherapy N=159
All patients (non-squamous +squamous NSCLC)	320	159
≥1 new ACT ^a	172 (53·8%)	110 (69·2%)
At Least One Non-study PD-L1/PD-1 Medication or Open Label sugemalimab	65 (20·3%)	71 (44·7%)
Non-study anti-PD-L1/PD-1 ACT ^b	48 (15·0%)	32 (20·1%)
Open Label sugemalimab	19 (5·9%)	46 (28·9%)
Others	163 (50·9%)	94 (59·1%)
Non-Squamous NSCLC	191	96
≥1 new ACT ^a	96 (50·3%)	65 (67·7%)
At Least One Non-study PD-L1/PD-1 Medication or Open Label sugemalimab	35 (18·3%)	42 (43·8%)
Non-study anti-PD-L1/PD-1 ACT ^b	25 (13·1%)	23 (24·0%)
Open Label sugemalimab	11 (5·8%)	25 (26·0%)
Others	92 (48·2%)	56 (58·3%)
Squamous NSCLC	129	63
≥1 new ACT ^a	76 (58·9%)	45 (71·4%)
At Least One Non-study PD-L1/PD-1 Medication or Open Label sugemalimab	30 (23·3%)	29 (46·0%)
Non-study anti-PD-L1/PD-1 ACT ^b	23 (17·8%)	9 (14·3%)
Open Label sugemalimab	8 (6·2%)	21 (33·3%)
Others	71 (55·0%)	38 (60·3%)

ACT – protirakovinová liečba, z angl. anti-cancer therapy; NSCLC – nemalobunková karcinóm pľúc; PD-1 – receptor programovej smrti 1; PD-L1 – ligand programovanej bunkovej smrti 1

^a Pacienti mohli užívať viac ako jednu terapiu

^b anti-PD-1/PD-L1 ACT zahŕňajúca sintilimab, cemrelizumab, KN046, tislelizumab, pembrolizumab, nivolumab, toripalimab, atezolizumab

Zdroj: [47, (suppl. app. 2)]

NMA [49]

DR prostredníctvom neverejnej zóny predložil NMA, ktorá vychádza zo systematického prehľadu literatúry klinických štúdií hodnotiacich liečbu 1. línie pre pacientov s mNSCLC bez EGFR, ALK a ROS1 aberácií. Boli vyhladávané štúdie, ktoré obsahovali terapeutické režimy so sugemalimabom (SUGE + PBC), pembrolizumabom (PEM; PEM + PBC), atezolizumabom (ATZ; ATZ + BEVA + PBC), cemiplimabom (CEMI; CEMI + PBC), tislelizumabom (TISL + PBC), durvalumabom (DURV + TREM + PBC). Následne boli výsledky systematického prehľadu použité na odhad komparatívnej účinnosti a bezpečnosti SUGE + PBC v porovnaní s uvedenými komparátormi. Pre účely hodnotenia ďalej popisujeme len porovnania voči komparátorom, ktoré sú relevantné pre slovenskú prax. Prehľad použitých klinických štúdií a ich vzájomné prepojenie sú uvedené nižšie (Tabuľka 4 a Tabuľka 5).

NMA boli vykonané na základe bayesovského modelu s použitím modelov s fixným aj náhodným efektom na základe pomeru rizík (z angl. hazard ratio, HR) alebo pomeru šancí (z angl. odds ratio, OR) pre ukazovatele OS, PFS a ORR (objektívna miera odpovede na liečbu, z angl. objective response rate). Pre účely hodnotenia reportujeme výsledky OS a PFS s použitím modelu náhodných efektov.

Tabuľka 4: Prehľad klinických štúdií zaradených do NMA a ich vybrané charakteristiky pre porovnanie s relevantnými komparátormi

Study	Phase & study type	Region	PD-L1	Histology type	Interventions (N)	Comparator (N)
GEMSTONE-302	Ph. III, DB	China	All (any)	Mixed	SUGE + CHT (n = 320)	PBC (n = 159)
KEYNOTE-024	Ph. III, OL	multinational	≥ 50 %	Mixed	PEM (n = 154)	PBC (n = 151)
KEYNOTE-042	Ph. III, OL	multinational	≥ 1 %	Mixed	PEM (n = 637)	PBC (n = 637)
KEYNOTE-189	Ph. III DB	multinational	All (any)	Non-squamous	PEM + PBC (n = 410)	PBC (n = 206)
KEYNOTE-407	Ph. III, DB	not reported	All (any)	squamous	PEM + PBC (n = 278)	PBC (n = 281)
Checkmate 9LA	Ph. III, OL	multinational	All (any)	Mixed	NIVO + IPI + PBC (n = 503)	PBC (n = 216)
NIPPON	Ph. III, OL	Japan	All (any)	Mixed	NIVO + IPI + PBC (n = 148)	PEM + PBC (n = 147)
IMPOWER110	Ph. III, OL	multinational	≥ 1 %	Mixed	ATZ (n = 277)	PBC (n = 277)

ATZ – atezolizumab; DB – dvojito zaslepená, z angl. double-blind; PD-L1 – ligand programovanej bunkovej smrti 1; PEM – pembrolizumab; PBC – chemoterapia na báze platiny; OL – otvorená štúdia, z angl. open-label

Zdroj: [1, 49, str. 27 – 28]

Tabuľka 5: Porovnávacie siete NMA pre ukazovateľ mortality (OS) a morbidity (PFS) pre rôzne populácie pacientov

(A) ITT (OS + PFS)	(B) SQ (OS + PFS)
(C) NSQ (OS + PFS)	(D) PD-L1 ≥ 50 % (OS + PFS)

(E1) PD-L1 1 – 49 % (OS)	(E2) PD-L1 1 – 49 % (PFS)
(F) PD-L1 < 1 % (OS + PFS)	(G) PD-L1 ≥ 1 % (OS + PFS)

(A): OS a PFS pre ITT; (B) OS a PFS pre SQ; (C): OS a PFS pre NSQ; (D): OS a PFS pre PD-L1 ≥ 50 %; (E1): OS pre PD-L1 1 – 49 %; (E2): PFS pre PD-L1 1 – 49 %; (F): PD-L1 < 1 %; (G): PD-L1 ≥ 1 %

ChT – chemoterapia na báze platiny; NSQ – neskvamózna histológia; PD-L1 – ligand programovanej bunkovej smrti 1; PEMB – pembrolizumab; PFS – prežívanie bez progresie; PLC – placebo; SQ – skvamózna histológia; SUGE – sugemalimab; OS – celkové prežívanie;

Zdroj: [49]

4.1.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita [46]

OS (z angl. overall survival) je celkové prežívanie pacientov definované ako čas od randomizácie po smrť z akejkoľvek príčiny (sekundárny koncový ukazovateľ štúdie GEMSTONE-302) [46 (study protocol str. 162)].

Morbidita

GEMSTONE-302 [46]

PFS (z angl. progression free survival), prežívanie bez progresie, je čas od randomizácie do potvrdennej progresie ochorenia alebo úmrtia podľa RECIST v1.1. hodnotené skúšajúcim (primárny koncový ukazovateľ). PFS bolo v štúdiu GEMSTONE-302 sledované ako primárny ukazovateľ. PFS môže slúžiť ako potenciálny surogátny ukazovateľ celkového prežívania (OS) v klinických štúdiách pacientov s pokročilým NSCLC liečených kombinovanou terapiou založenou na inhibítoroch PD-L1 alebo v štúdiách hodnotiacich imunoterapiu v prvej línii. Analýza 27 randomizovaných klinických štúdií s 15 590 pacientmi preukázala signifikantnú asociáciu medzi PFS a OS. V celej populácii bola korelácia medzi liečebným efektom na PFS a OS stredne silná ($R = 0,63$; $R^2 = 40\%$), pričom najsilnejšia bola v štúdiách hodnotiacich imunoterapiu v prvej línii ($R = 0,79$; $R^2 = 62\%$) [50].

PFS-BICR, prežívanie bez progresie, je čas od randomizácie do potvrdenej progresie ochorenia alebo úmrtia podľa RECIST v1.1 hodnotené prostredníctvom zaslepeného nezávislého centrálného hodnotenia (BICR, z angl. blinded independent central review; sekundárny koncový ukazovateľ).

PFS v podskupine PD-L1 ≥ 1 % je čas od randomizácie do potvrdenej progresie ochorenia alebo úmrtia podľa RECIST v1.1 hodnotené skúšajúcim, stanovený na základe imunohistochemického vyšetrenia SP263 (sekundárny koncový ukazovateľ).

Pre pacientov z cross-over fázy sa PFS definuje ako čas od prvého podania sugemalimabu do potvrdenej progresie ochorenia alebo úmrtia [46 (study protocol str. 128)].

Analýza podskupín (SQ/NSQ NSCLC; PD-L1 podľa expresie (okrem PD-L1 ≥ 1 %)) v jednotlivých ukazovateľoch je *post-hoc* analýzou.

NMA [49]

Predložená NMA reportovala relevantné ukazovatele OS a PFS. Hodnotené ukazovatele OS a PFS boli definované v súlade so štúdiou GEMSTONE-302.

Kvalita života

DR predložená štúdia GEMSTONE-302 ani NMA neobsahovali hodnotenie kvality života.

4.1.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá

Tabuľka 6: Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie GEMSTONE-302

Inklúzne kritériá	Exklúzne kritériá
vek 18 – 75 rokov	
Histologicky alebo cytologicky potvrdený nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC) štádia IV, skvamózny alebo neskvamózny typ, podľa 8. klasifikácie Medzinárodnej asociácie pre štúdium rakoviny pľúc (IASLC), bez známych senzitivizujúcich mutácií <i>EGFR</i> a bez fúzií génov <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> alebo <i>RET</i> .	Histologicky potvrdený malobunkový karcinóm pľúc (SCLC) alebo prítomnosť malobunkovej zložky v nádore.
Bez predchádzajúcej systémovej liečby metastatického ochorenia	Aktívne autoimunitné ochorenie alebo anamnéza autoimunitného ochorenia s vysokým rizikom recidívy.
Aspoň jedna merateľná lézia podľa kritérií hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch (RECIST v1.1) a dostupná vzorka nádoru na stanovenie exprese PD-L1.	Iná primárna malignita diagnostikovaná počas posledných 5 rokov.
Výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) v rozsahu 0 – 1.	Známa anamnéza infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) a/alebo syndróm získanej imunodeficiencie (AIDS).
Očakávaná dĺžka života ≥ 12 týždňov.	Chronická aktívna hepatitída B alebo aktívna hepatitída C.
S výnimkou straty sluchu, alopecie a únavy musia byť všetky toxicity po predchádzajúcej protinádorovej liečbe zlepšené na stupeň ≤ 1 podľa kritérií National Cancer Institute (NCI) – Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03.	Anamnéza abúzu alkoholu alebo drog.
Pacienti musia mať zachovanú funkciu životne dôležitých orgánov.	Anamnéza alergie na lieky, ako sú pemetrexed, cisplatina, karboplatina alebo iné zlúčeniny na báze platiny, preventívne lieky, paklitaxel, nab-paklitaxel.
Ženy v plodnom veku musia mať negatívny sérový tehotenský test vykonaný do 7 dní pred podaním prvej dávky liečiva; ženy v plodnom veku a muži so sexuálne aktívnymi partnerkami v plodnom veku sa musia zaviazat používať účinnú antikoncepciu od podpísania informovaného súhlasu až do 6 mesiacov po podaní poslednej dávky skúšaného liečiva.	Komorbidity alebo iné ochorenia, ktoré by mohli ovplyvniť dodržiavanie protokolu alebo podľa názoru skúšajúceho nie sú vhodné pre účasť pacienta v tejto klinickej štúdii.
Merateľná lézia podľa RECIST 1.1, ECOG PS 0 – 1, očakávané prežívanie ≥ 12 týždňov; dostupná nádorová vzorka na centrálnu hodnotenie PD-L1 (hodnotené pomocou imunohistochemického testu Ventana SP263).	
Pacienti s mozgovými metastázami sa mohli štúdie zúčastniť, ak boli asymptomatickí alebo stabilní/neliečení bez progresie (bez kortikoidov, bez lézie $> 1,5$ cm).	

Zdroj: [1, 46 (study protocol str. 5 – 8)]

Do NMA analýzy boli zahrnuté štúdie pre dospelých pacientov s doteraz neliečeným mNSCLC bez senzitivizujúcich mutácií *EGFR* alebo genómových nádorových aberácií *ALK*, *ROS1* alebo *RET*. Vylúčené boli štúdie, ktoré mali inak definovanú populáciu pacientov (t.j. v minulosti liečený mNSCLC, prítomnosť mutácií *EGFR* alebo genómových nádorových aberácií *ALK*, *ROS1* alebo *RET* alebo zmiešané populácie (bez a s aberáciami) [49].

Opis populácie

Charakteristiky pacientov vstupujúcich do štúdie GEMSTONE-302 (Obrázok 7) a do NMA analýzy (Obrázok 8 a Obrázok 9) sa nachádzajú nižšie. V rámci NMA analýzy bol medián veku medzi štúdiami konzistentný a pohyboval sa v rozmedzí 62 – 68 rokov. Zastúpenie mužov v jednotlivých štúdiách bolo 53 – 84 %. Vysoké % zastúpenie v štúdiách mali fajčiari (73 – 96 %). Väčšina relevantných štúdií zahŕňala pacientov viacerých národností s výnimkou štúdie NIPPON a GEMSTONE-302, ktoré mali výlučne ázijskú populáciu.

Obrázok 7: Počiatočné charakteristiky pacientov zo štúdie GEMSTONE-302

Appendix Table 1 | Baseline demographic and clinical characteristics (intention-to-treat population)

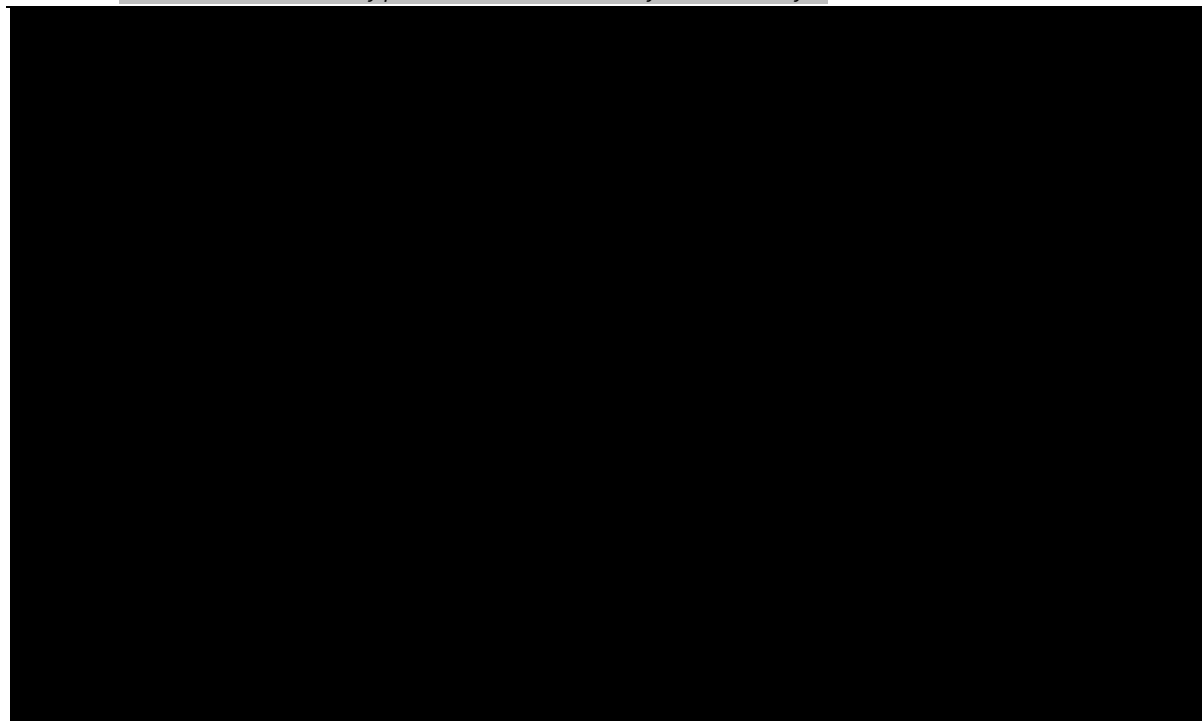
	Sugemalimab plus chemotherapy (n=320)	Placebo plus chemotherapy (n=159)
Sex		
Male	254 (79%)	129 (81%)
Female	66 (21%)	30 (19%)
Age, years		
Median	62.0 (56.0–67.0)	64.0 (56.0–68.0)
<65	202 (63%)	91 (57%)
≥65	118 (37%)	68 (43%)
Race		
Asian	320 (100%)	159 (100%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status		
0	59 (18%)	25 (16%)
1	261 (82%)	134 (84%)
Smoking status		
Never smoked	88 (27%)	40 (25%)
Current or former smoker	232 (73%)	119 (75%)
Tumour pathological subtype		
Squamous	129 (40%)	63 (40%)
Non-squamous	191 (60%)	96 (60%)
PD-L1 expression		
<1%	124 (39%)	64 (40%)
≥1%	196 (61%)	95 (60%)
Baseline metastases		
Liver	39 (12%)	18 (11%)
Brain	50 (16%)	17 (11%)

Data are median (IQR) or n (%).

IQR – medzikvartilový rozsah; PD-L1 – ligand programovanej bunkovej smrti 1

Zdroj: [47, suppl. app. 2, str. 3]

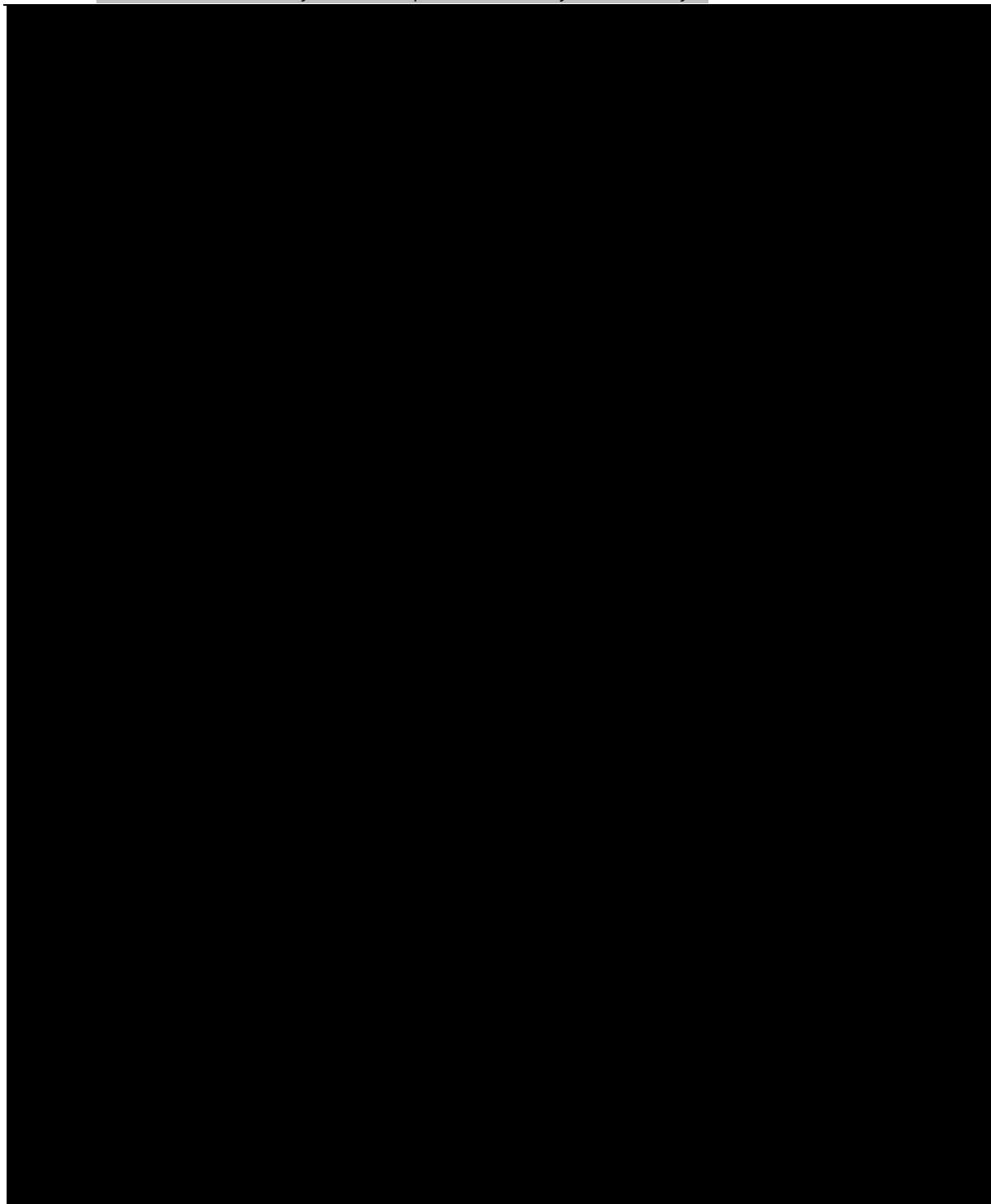
Obrázok 8: Počiatočné charakteristiky pacientov zo štúdií zahrnutých v NMA analýze



ATEZ – atezolizumab; ChT – chemoterapia na báze platiny; IPI – ipilimumab; NIVO – nivolumab; NMA – sieťová metaanalýza; NR – nereportované; PEMB – pembrolizumab; SUGE – sugemalimab

Zdroj: [49, str. 29 - 31]

Obrázok 9: Počiatočné charakteristiky ochorenia u pacientov zahrnutých v NMA analýze



ALK – anaplastická lymfómová kináza; ATEZ – atezolizumab; ChT – chemoterapia na báze platiny; EGFR – receptor epidermálneho rastového faktora; IPI – ipilimumab; NIVO – nivolumab; NMA – sieťová metaanalýza; NR – nereportované; NSCC – neskvamózna histológia; PD-L1 – ligand programovanej bunkovej smrti 1; PEMB – pembrolizumab; RET – protoonkogén RET; ROS1 – tyrozínkinázový receptor kódovaný génom ROS1; SCC – skvamózna histológia; SUG – sugemalimab

Zdroj: [49, str. 32 - 37]

4.1.4 Čas analýzy dát

Pre randomizovanú, dvojito zaslepenú fázu štúdie GEMSTONE-302 bola uskutočnená finálna analýza PFS (zber údajov 15.5.2021) [46]. Analýza zberu údajov (DCO, z angl. Data Cut-Off) z 15.5.2023 predstavuje hodnotenie účinnosti po 4 rokoch. Medián času na liečbe v ramene SUGÉ + PBC bol 7,2 mesiaca (medzikvartilový rozsah (IQR, z angl. Interquartile Range) 4,2 – 18,8) a v ramene PLA + PBC 4,6 mesiaca (2,8 – 6,9). Medián sledovania v ramene SUGÉ + PBC bol 43,5 mesiaca (41,2 – 46,9) a v ramene PLA + PBC 43,0 mesiaca (40,7 – 44,8) [47]. Štúdia GEMSTONE-302 nie je ukončená, zber údajov pokračuje až po dosiahnutie cieľového počtu udalostí pre finálnu analýzu OS (360 udalostí) [46, suppl. app. 2, str. 165].

NMA analýza zahŕňa 20 randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií (RCT, z angl. Randomized Controlled Trial), pričom nižšie v tabuľke (Tabuľka 7) uvádzame medián sledovania a DCO pre štúdie relevantné pre hodnotenie.

Tabuľka 7: Prehľad časov analýzy dát a mediánov sledovania relevantné klinické štúdie v NMA

Ukazovateľ účinnosti		OS a PFS	
Klinická štúdia	Medián sledovania (mesiace)	DCO	
GEMSTONE-302	43,5 (SUGE + PBC) 43,0 (PLA + PBC)	15.5.2023	
Checkmate 9LA			
NIPPON			
KEYNOTE-407			
KEYNOTE-189			
KEYNOTE-024			
KEYNOTE-042			
IMPOWER-110	*		

* : DCO – zber dát; NR – nereportované, z angl. not reported; OS – celkové prežívanie; PBC – chemoterapia na báze platiny; PLA – placebo; PFS – prežívanie bez progresie; SUGÉ - sugemalimab

Zdroj: [49]

4.2. Výsledky účinnosti

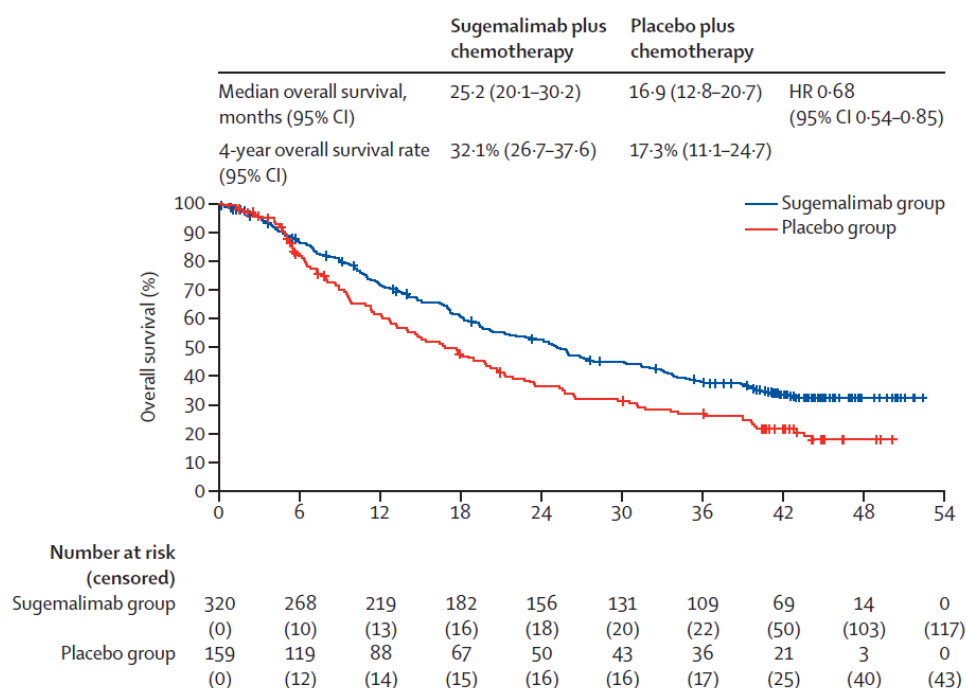
4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS)

Výsledky štúdie GEMSTONE-302 [47] v ukazovateli OS pre populáciu pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (ITT, z angl. Intention to treat) a podskupín podľa histológie (SQ/NSQ mNSCLC) a podľa PD-L1 (PD-L1 ≥ 50 %; PD-L1 1 – 49 %; PD-L1 < 1 %; PD-L1 ≥ 1 %) sú zobrazené na obrázkoch nižšie (Obrázok 10 – Obrázok 13). Pri DCO 15.5.2023 došlo k udalosti u 203 (63 %) pacientov v ramene intervencie a 116 (73 %) v ramene komparátora. Výsledky vykonaných analýz podskupín (podľa veku, pohlavia, fajčiarskeho statusu, ECOG, prítomnosti metastáz a ďalších) v ukazovateli OS poskytuje Obrázok 14 a výsledky OS po jednotlivých rokoch do 4-ročnej miery OS uvádza Obrázok 15.

Výsledky NMA analýzy [49] v ukazovateli OS pre vopred definované skupiny – populáciu ITT a podskupiny podľa histológie (SQ /NSQ mNSCLC) a podľa PD-L1 (PD-L1 ≥ 50 %; PD-L1 1 – 49 %; PD-L1 < 1 %; PD-L1 ≥ 1 %) sú zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 8).

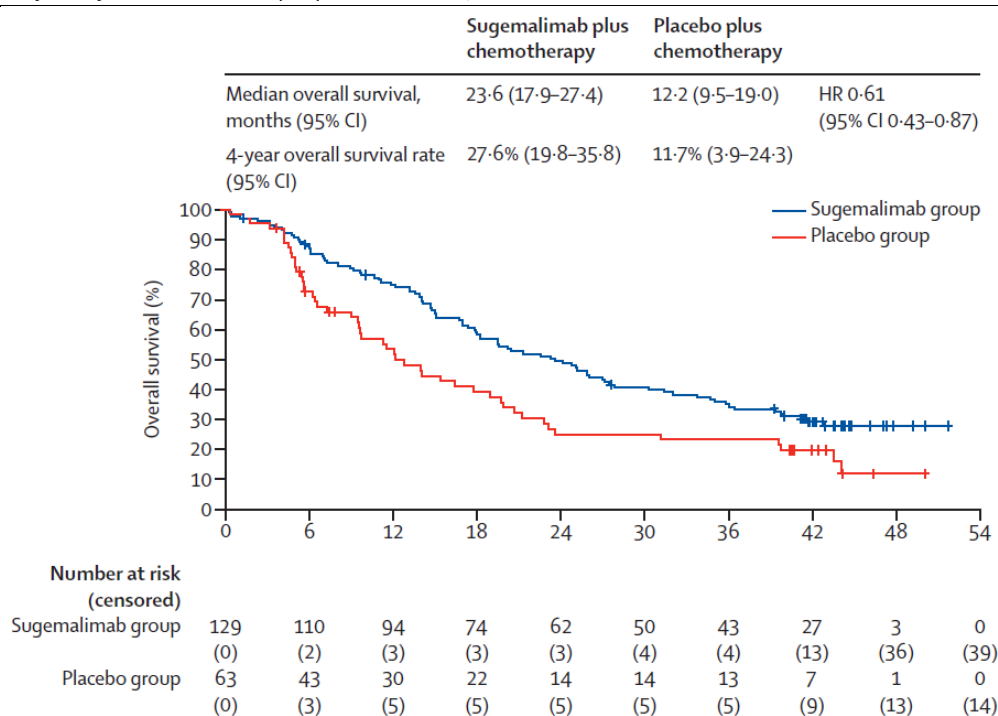
Obrázok 10: Výsledky v ukazovateli OS pre ITT populáciu hodnotené skúšajúcim



HR bolo stratifikované podľa ECOG (0/1), NSCLC histologického podtypu (SQ/NSQ) a expresie PD-L1 < 1 %; PD-L1 ≥ 1 %); CI – interval spoľahlivosti; HR – pomer rizík; NSCLC – nemalobunkový karcinóm pľúc, OS – celkové prežívanie; PD-L1 – ligand programovanej bunkovej smrti 1

Zdroj: [47]

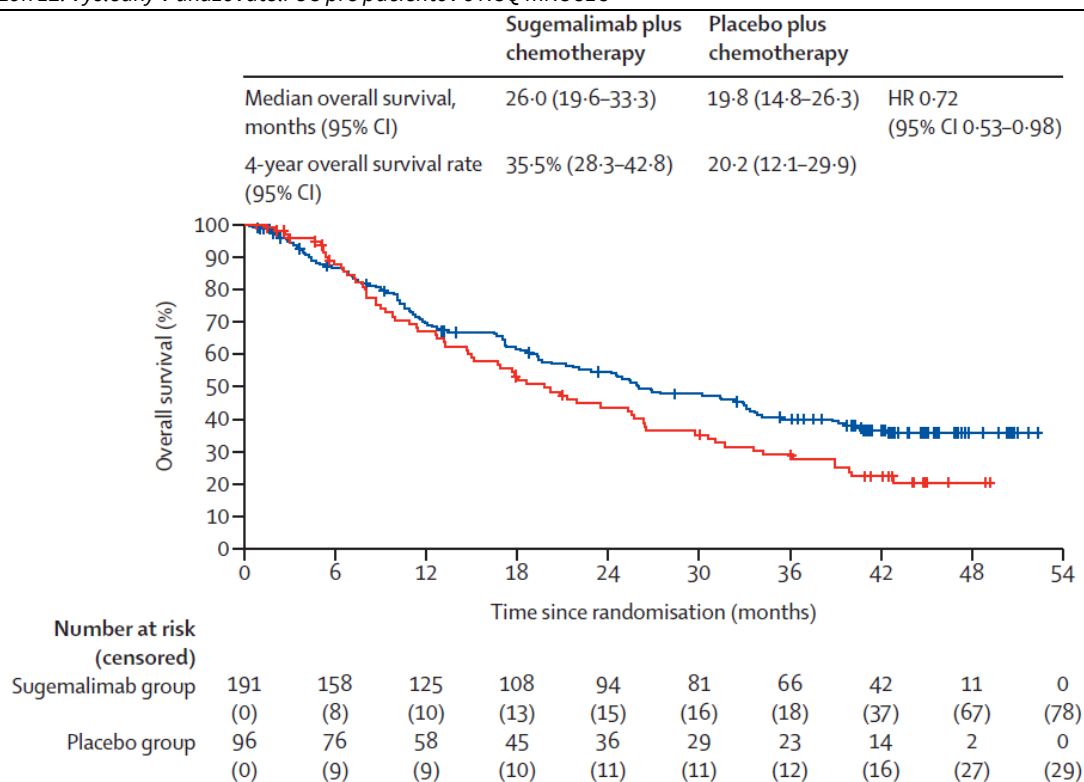
Obrázok 11: Výsledky v ukazovateli OS pre pacientov so SQ mNSCLC



CI – interval spoľahlivosti; HR – pomer rizík; mNSCLC – metastatický nemalobunkový karcinóm pľúc; OS – celkové prežívanie

Zdroj: [47]

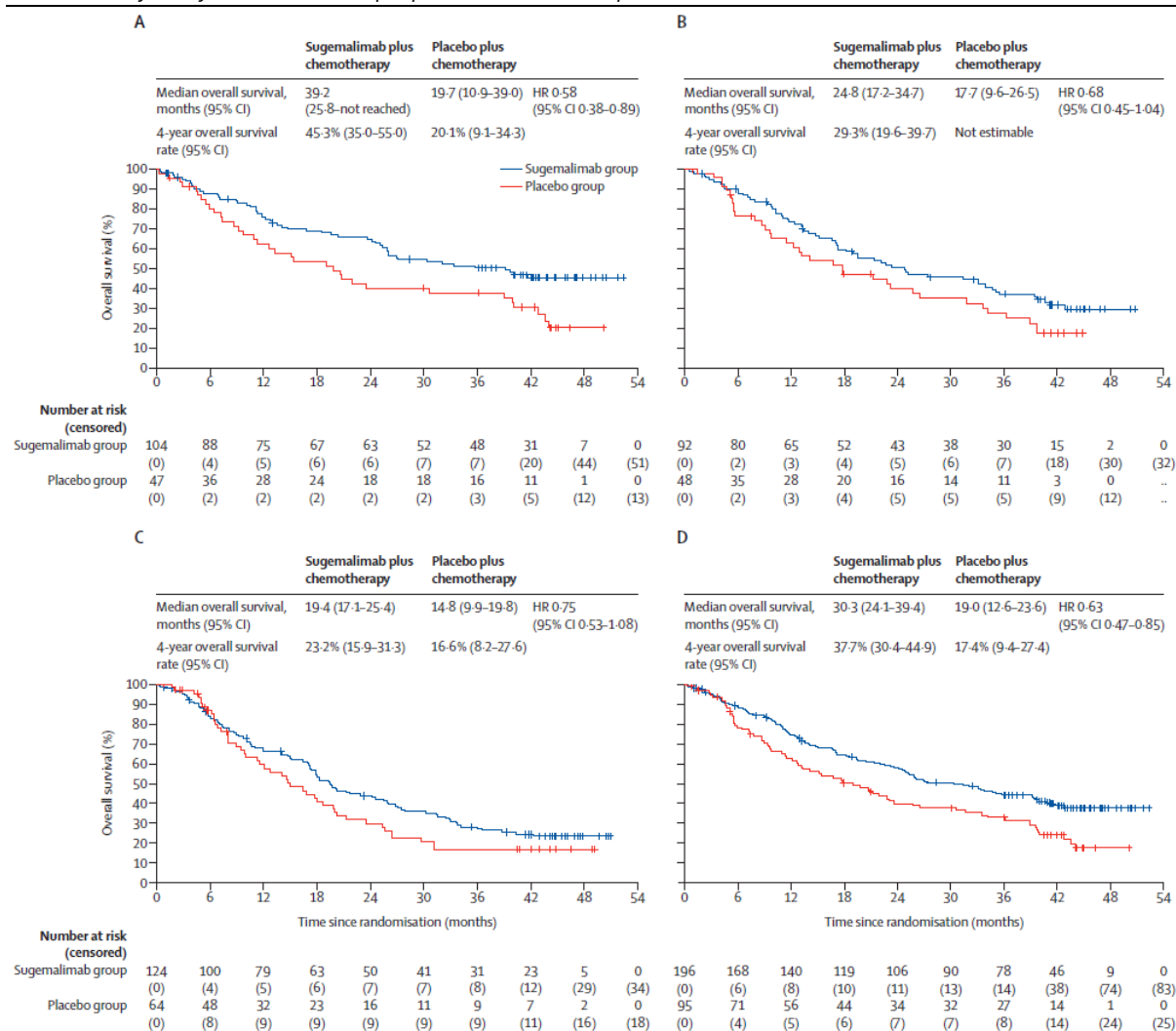
Obrázok 12: Výsledky v ukazovateli OS pre pacientov s NSQ mNSCLC



CI – interval spoľahlivosti; HR – pomer rizík; mNSCLC – metastatický nemalobunkový karcinóm pľúc; OS – celkové prežívanie

Zdroj: [47]

Obrázok 13: Výsledky v ukazovateli OS pre pacientov s rôznou expresiou PD-L1

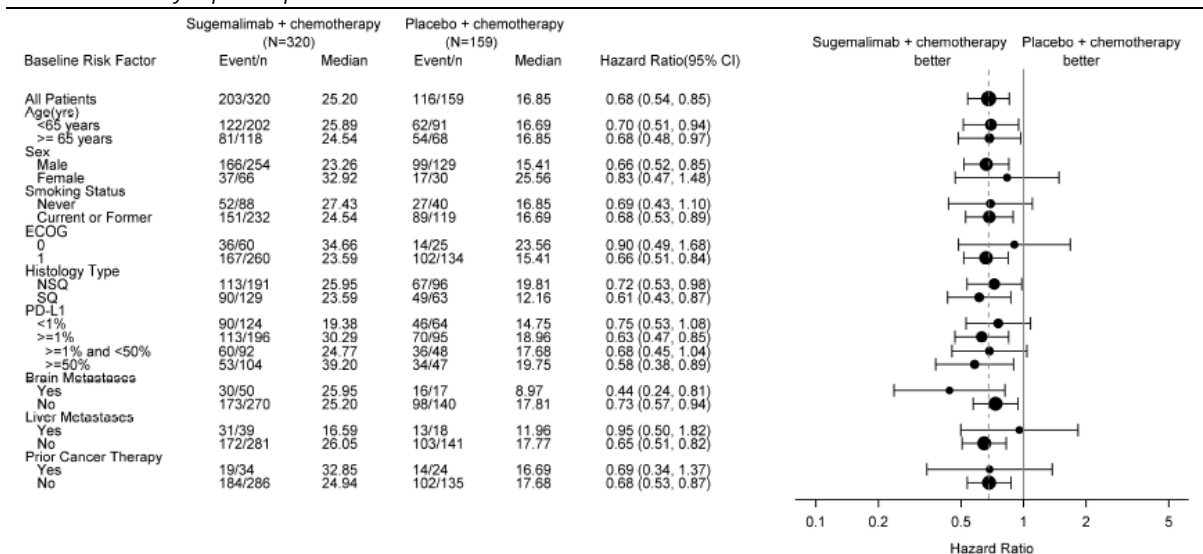


(A): PD-L1 $\geq 50\%$; (B): PD-L1 1 - 49%; (C): PD-L1 $< 1\%$; (D): PD-L1 $\geq 1\%$

CI - interval spoľahlivosti; HR - pomer rizík; NSCLC - nemalobunkový karcinóm pľúc, OS - celkové prežívanie; PD-L1 - ligand programovanej bunkovej smrti 1

Zdroj: [47]

Obrázok 14: Analýza podskupín v ukazovateli OS



CI – interval spoľahlivosti; NSQ – neskvamózna histológia; OS – celkové prežívanie; PD-L1 – ligand programovanej bunkovej smrti 1; SQ – skvamózna histológia

Zdroj: [47]

Obrázok 15: Analýza podskupín v miere celkového prežívania

	Squamous	Non-squamous	TPS ≥ 50%	TPS 1-49%	TPS < 1%	TPS ≥ 1%
n	129 vs 63	191 vs 96	104 vs 47	92 vs 48	124 vs 64	196 vs 95
OS rate, (95% CI), %						
1-year	74.9 (66.4–81.5) vs 53.3 (39.9–65.1)	69.4 (62.1–75.5) vs 66.9 (56.0–75.7)	76.0 (66.3–83.2) vs 62.4 (46.7–74.7)	73.3 (62.9–81.2) vs 62.9 (47.2–75.1)	66.8 (57.6–74.4) vs 59.2 (45.1–70.7)	74.7 (67.9–80.3) vs 62.6 (51.8–71.7)
2-year	49.4 (40.4–57.7) vs 24.9 (14.6–36.6)	54.6 (47.0–61.5) vs 43.6 (33.0–53.7)	64.7 (54.4–73.2) vs 40.1 (25.9–53.9)	50.3 (39.4–60.2) vs 39.7 (25.4–53.7)	43.7 (34.6–52.4) vs 29.6 (18.2–41.9)	57.9 (50.5–64.6) vs 39.9 (29.7–49.9)
3-year	34.9 (26.7–43.2) vs 23.1 (13.2–34.6)	39.9 (32.6–47.1) vs 28.8 (19.6–38.7)	50.3 (40.0–59.6) vs 37.8 (23.9–51.6)	37.0 (26.9–47.1) vs 27.3 (15.0–41.1)	27.9 (20.1–36.3) vs 16.6 (8.2–27.6)	44.1 (36.8–51.1) vs 32.7 (23.1–42.6)
4-year	27.6 (19.8–35.8) vs 11.7 (3.9–24.3)	35.5 (28.3–42.8) vs 20.2 (12.1–29.9)	45.3 (35.0–55.0) vs 20.1 (9.1–34.3)	Not estimable (not estimable to not estimable)	23.2 (15.9–31.3) vs 16.6 (8.2–27.6)	37.7 (30.4–44.9) vs 17.4 (9.4–27.4)

Výsledky sú prezentované ako SUG + PBC vs. PLA + PBC pre DCO 15.5.2023

CI – interval spoľahlivosti; DCO – zber údajov; OS – celkové prežívanie; PBC – chemoterapia na báze platiny; PLA – placebo; SUG – sugemalimab; TPS – proporcionálne skóre nádorových buniek, z angl. tumour proportion score

Zdroj: [47]

Tabuľka 8: Výsledky sieťovej metaanalýzy (NMA) – model s náhodnými efektmi pre HR pre OS (relevantné populácie)

Populácia	Porovnanie	OS HR (95 % CrI)
ITT	SUG + PBC vs. PEM + PBC	0,95 (0,37 – 2,41)
SQ NSCLC, akákoľvek expresia PD-L1	SUG + PBC vs. PEM + PBC	0,87 (0,39 – 2,01)
NSQ NSCLC, akákoľvek expresia PD-L1	SUG + PBC vs. PEM + PBC	1,16 (0,65 – 2,00)
NSCLC s expresiou PD-L1 < 1 %, akákoľvek histológia	SUG + PBC vs. PEM + PBC	0,83 (0,25 – 2,74)
NSCLC s expresiou PD-L1 1 – 49 %, akákoľvek histológia	SUG + PBC vs. PEM + PBC	1,68 (0,31 – 8,90)
NSCLC s expresiou PD-L1 ≥ 50 %, akákoľvek histológia	SUG + PBC vs. PEM	0,89 (0,39 – 2,05)
	SUG + PBC vs. ATZ	0,77 (0,29 – 2,03)

ATZ – atezolizumab; CrI – interval kredibility, z angl. Credibility interval; HR – pomer rizík; NSCLC – nemalobunkový karcinóm pľúc; OS – celkové prežívanie; PBC – chemoterapia na báze platiny; PD-L1 – ligand programovanej bunkovej smrti 1; PEM – pembrolizumab; PLA – placebo; SUG – sugemalimab

Zdroj: [48, 49 (str. 55, 66, 81, 102, 112, 121)]

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Prežívanie bez progresie (PFS)

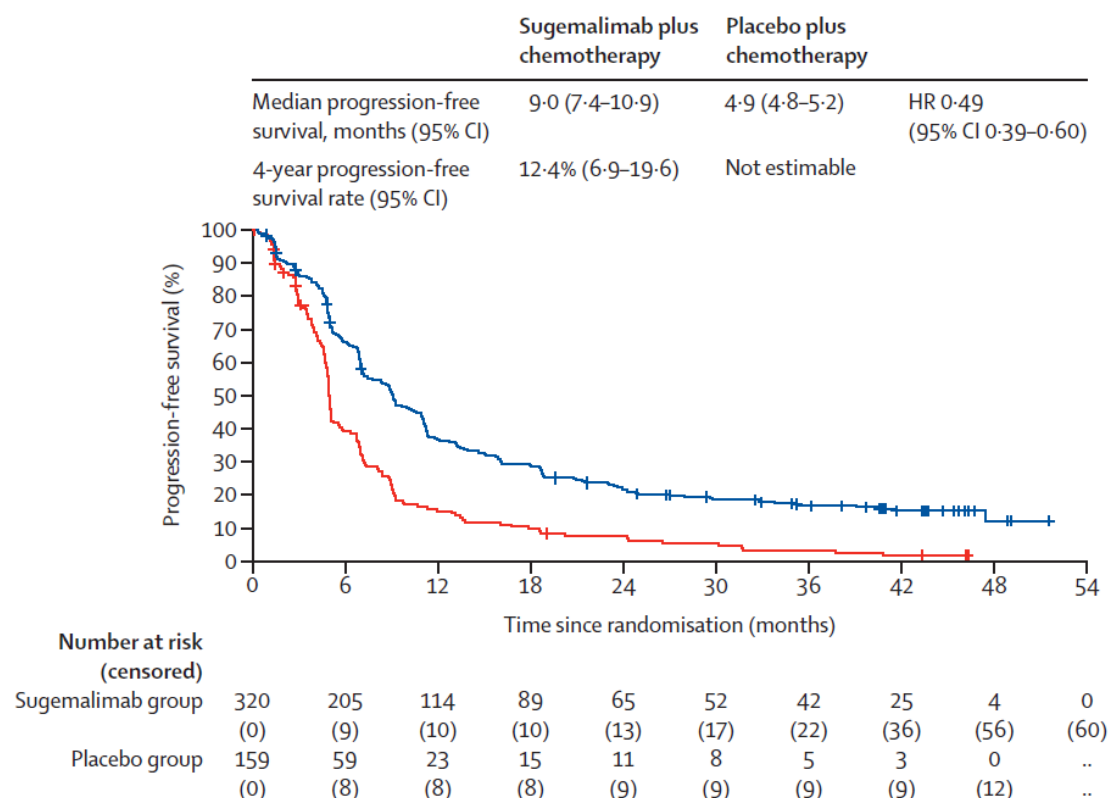
Výsledky štúdie GEMSTONE-302 [47] pri DCO 15.5.2023 v ukazovateli PFS pre populáciu ITT a podskupiny podľa histológie (SQ/NSQ mNSCLC) a podľa PD-L1 (PD-L1 $\geq$ 50 %; PD-L1 1 – 49 %; PD-L1 < 1 %; PD-L1 $\geq$ 1 %) sú zobrazené na obrázkoch nižšie (Obrázok 16 - Obrázok 20). Výsledky analýzy podskupín (podľa veku, pohlavia, fajčiarskeho statusu, ECOG, prítomnosti metastáz a ďalších) v ukazovateli PFS poskytuje Obrázok 21.

Výsledky štúdie GEMSTONE-302 pri DCO 15.3.2021 sú v ukazovateli PFS dostupné aj pre populácie pacientov s PD-L1 < 1 % s ohľadom na histológiu (Obrázok 22) [46, suppl. app. 2, str. 34]. Výsledky PFS pri DCO 15.3.2021 vo zvyšných podskupinách sú nasledovné:

- ITT: HR = 0,48 (0,39 – 0,60),
- NSQ NSCLC bez ohľadu na expresiu PD-L1: HR = 0,34 (0,24 – 0,48),
- SQ NSCLC bez ohľadu na expresiu PD-L1: HR = 0,59 (0,45 – 0,79),
- PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu: HR = 0,55 (0,40 – 0,77) (Obrázok 23) [46].

Výsledky NMA analýzy [49] v ukazovateli PFS pre populáciu ITT a podskupiny podľa histológie (SQ /NSQ mNSCLC) a podskupiny podľa PD-L1 (PD-L1 $\geq$ 50 %; PD-L1 1 – 49 %; PD-L1 < 1 %; PD-L1 $\geq$ 1 %) sú zobrazené v tabuľke nižšie (Tabuľka 9).

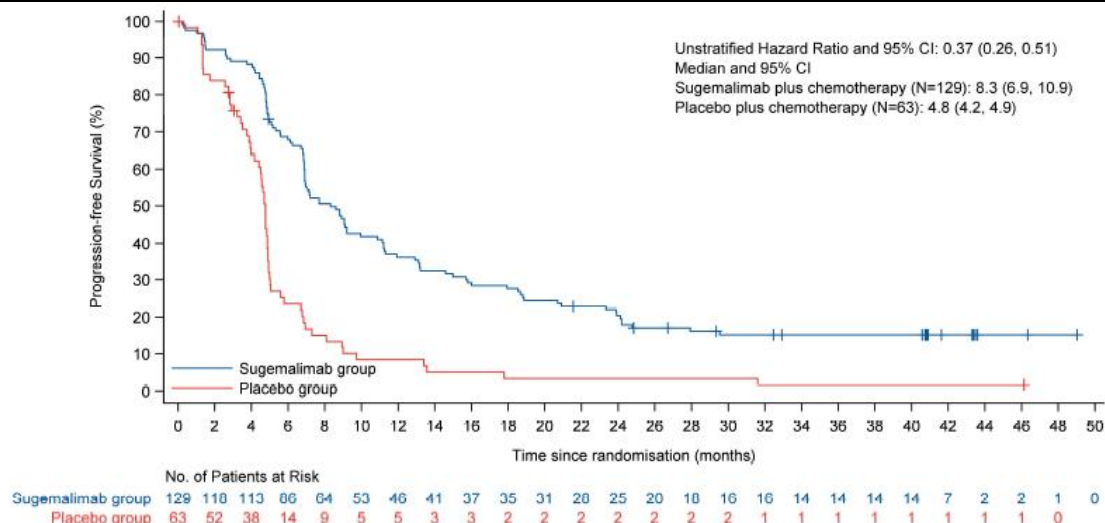
Obrázok 16: Výsledky v ukazovateli PFS pre ITT populáciu hodnotené skúšajúcim



HR bolo stratifikované podľa ECOG (0/1), NSCLC histologického podtypu (SQ/NSQ) a expresie PD-L1 < 1 %; PD-L1 $\geq$ 1 %; CI – interval spoľahlivosti; HR – pomer rizík; NSCLC – nemalobunkový karcinóm pľúc; PD-L1 – ligand programovanej bunkovej smrti 1; PFS – prežívanie bez progresie

Zdroj: [47]

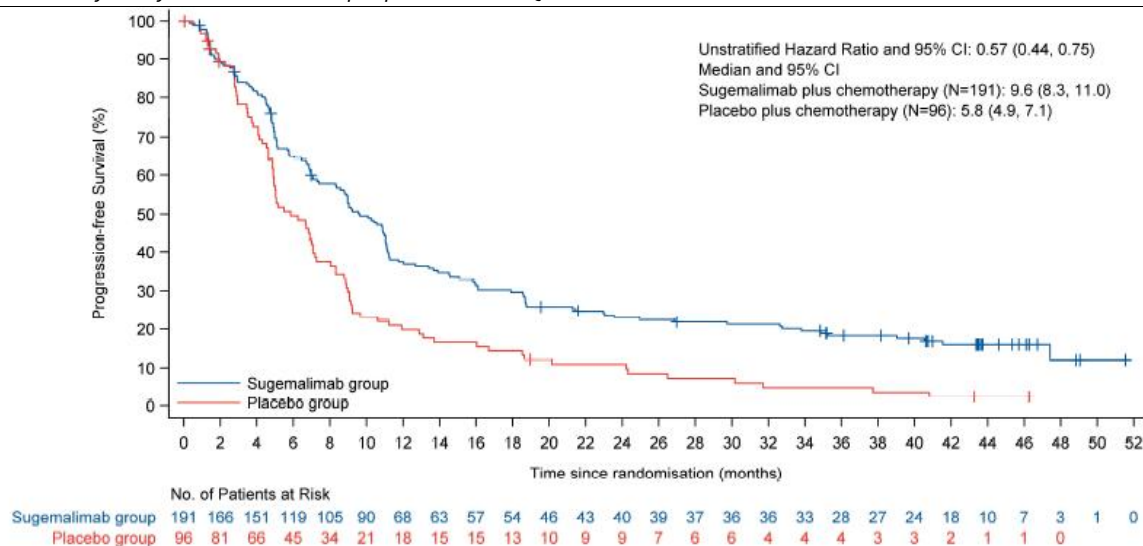
Obrázok 17: Výsledky v ukazovateli PFS pre pacientov so SQ mNSCLC



CI – interval spoľahlivosti; mNSCLC – metastatický nemalobunkový karcinóm pľúc, PFS – prežívanie bez progresie

Zdroj: [47]

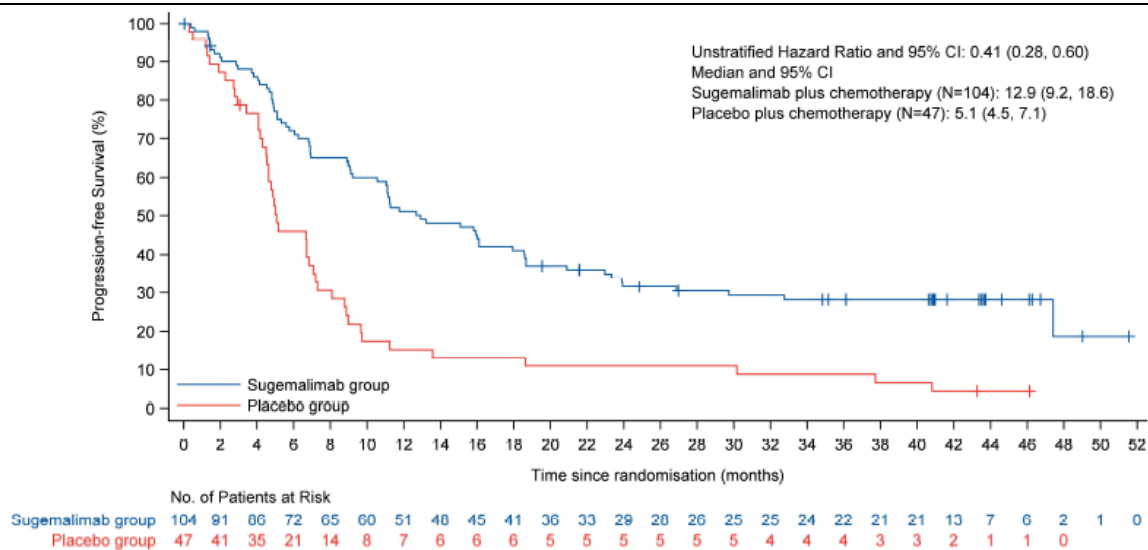
Obrázok 18: Výsledky v ukazovateli PFS pre pacientov s NSQ mNSCLC



CI – interval spoľahlivosti; mNSCLC – metastatický nemalobunkový karcinóm pľúc, PFS – prežívanie bez progresie

Zdroj: [47]

Obrázok 19: Výsledky v ukazovateli PFS pre pacientov s expresiou PD-L1 $\geq 50\%$

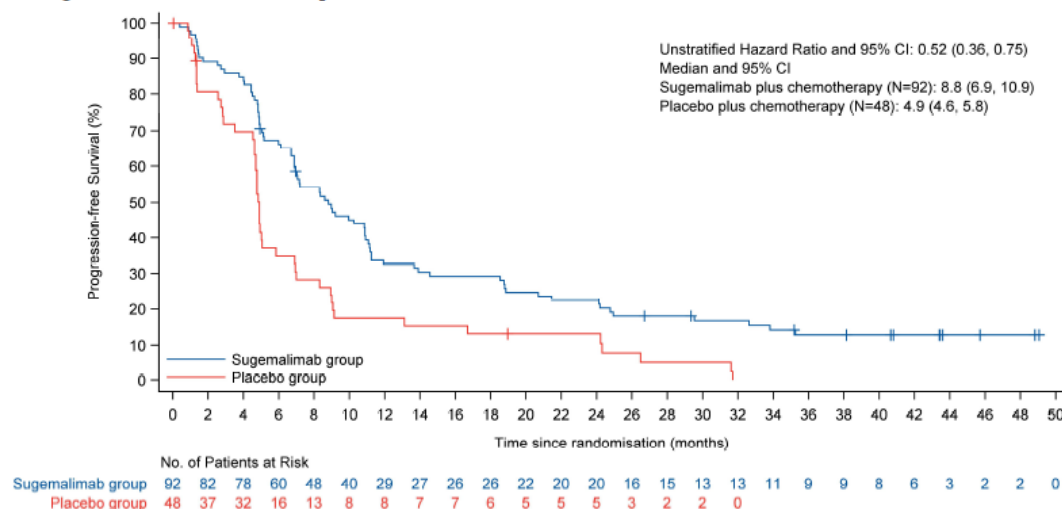


CI – interval spoľahlivosti; PD-L1 – ligand programovanej bunkovej smrti 1; PFS – prežívanie bez progresie

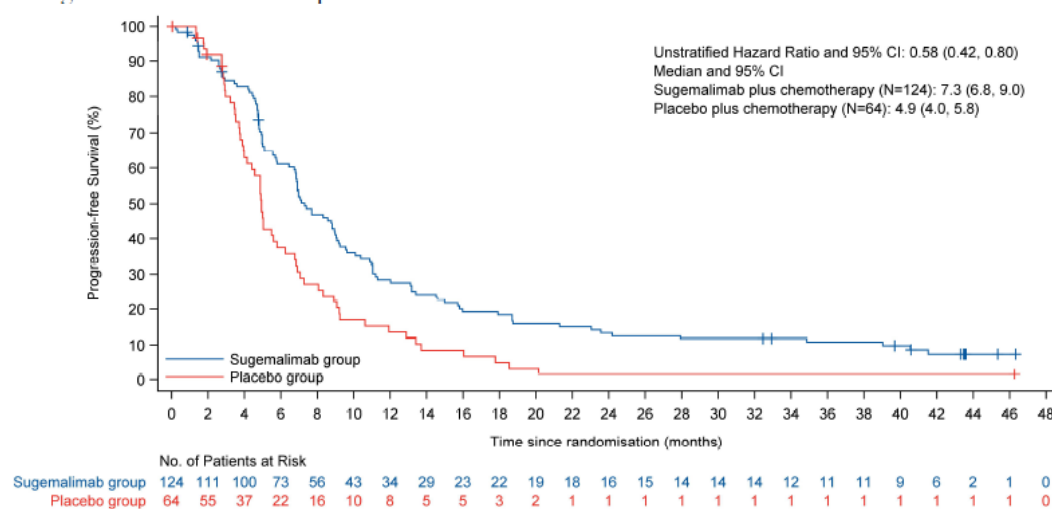
Zdroj: [47]

Obrázok 20: Výsledky v ukazovateli PFS pre pacientov s expresiou PD-L1 1 – 49 %, < 1 % a ≥ 1 %

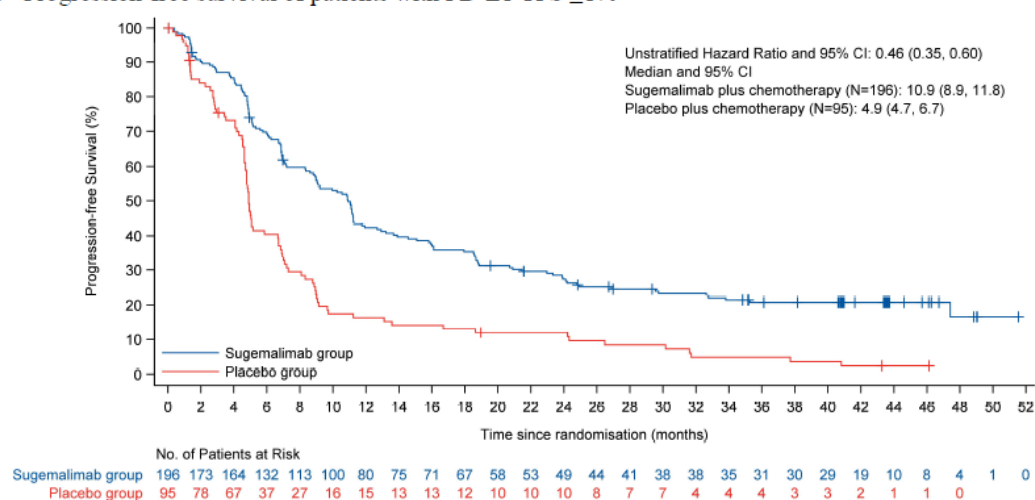
B. Progression-free survival of patients with PD-L1 TPS 1%-49%



C. Progression-free survival of patients with PD-L1 TPS <1%



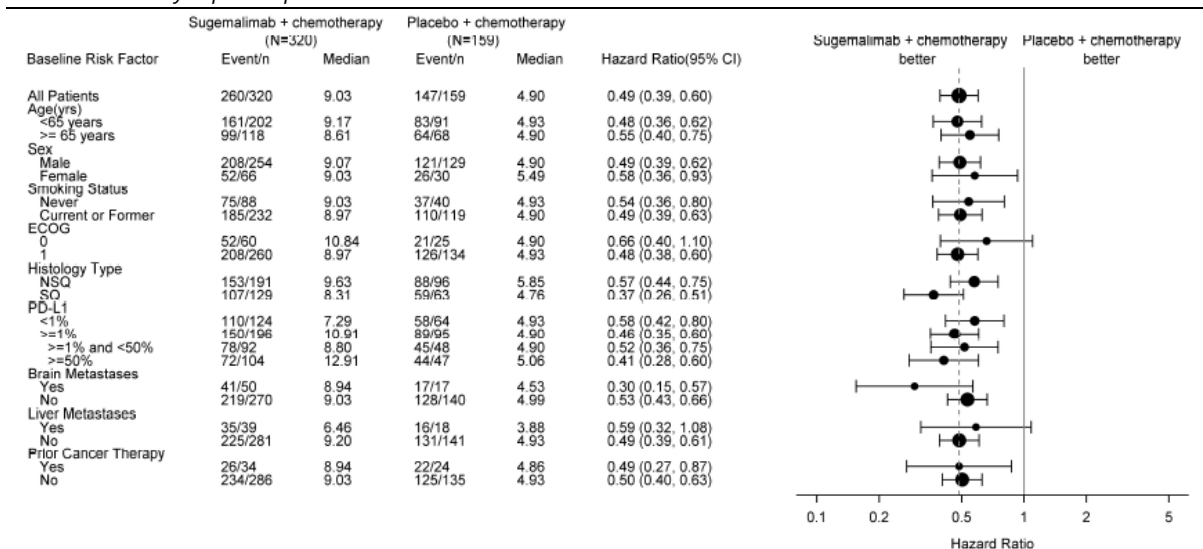
D. Progression-free survival of patients with PD-L1 TPS ≥1%



CI – interval spoľahlivosti; PD-L1 – ligand programovanej bunkovej smrti 1; PFS – prežívanie bez progresie; TPS – porporcionálne skóre nádorových buniek, z angl. tumour proportion score

Zdroj: [47]

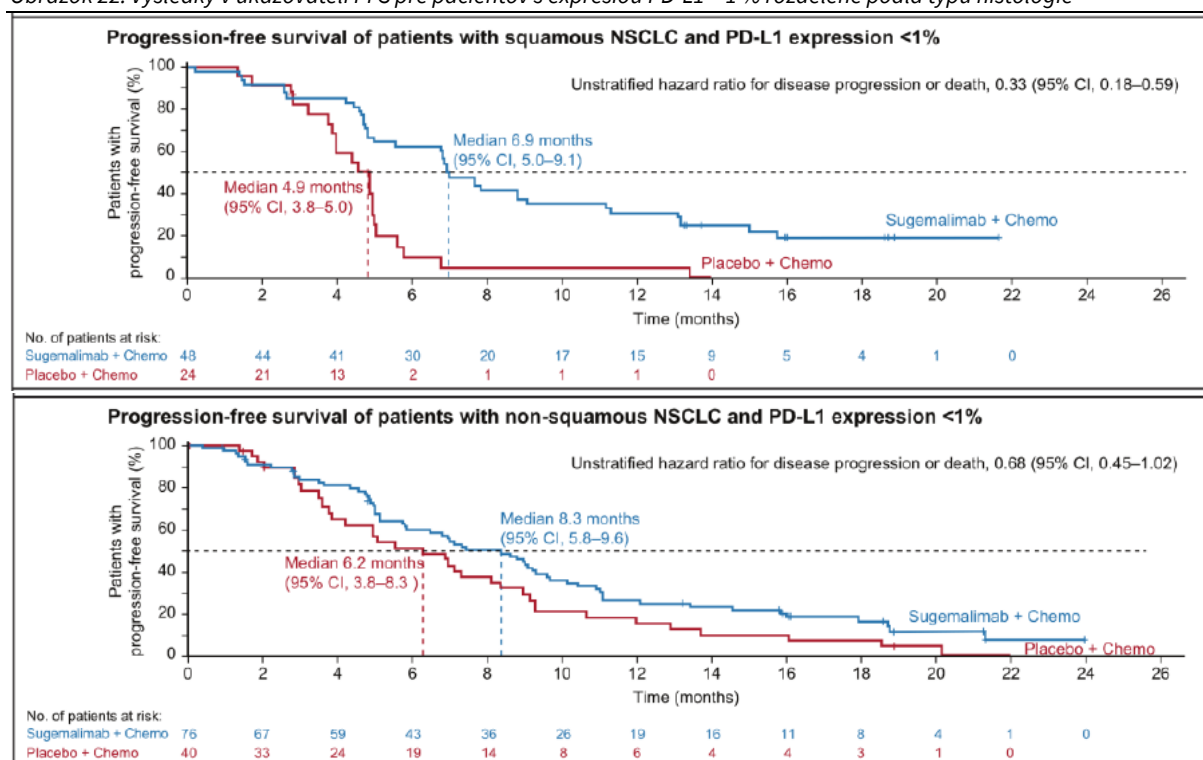
Obrázok 21: Analýza podskupín v ukazovateli PFS



CI – interval spoľahlivosti; NSQ – neskvamózna histológia; PFS – prežívanie bez progresie; PD-L1 – ligand programovanej bunkovej smrti 1; SQ – skvamózna histológia

Zdroj: [47]

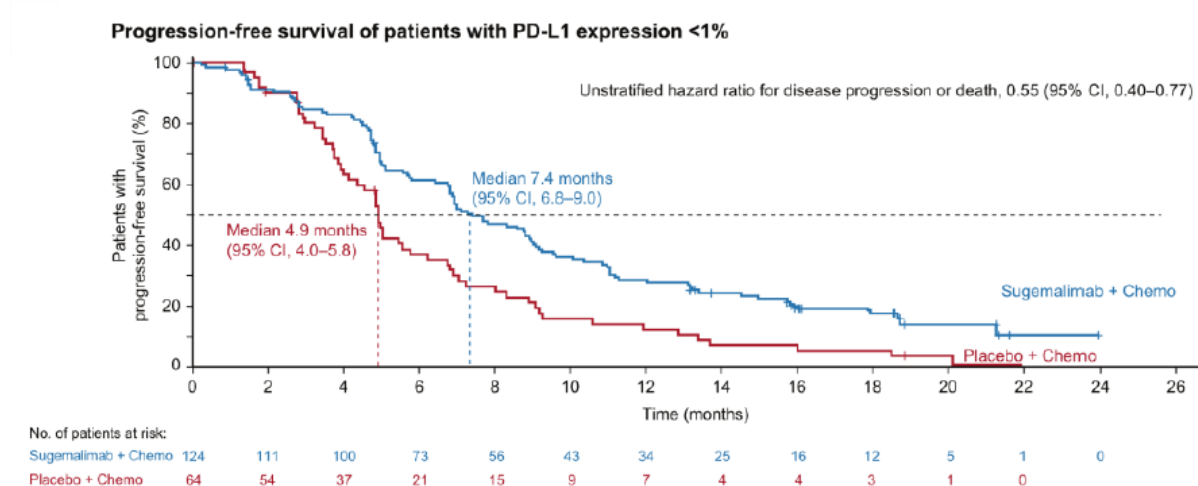
Obrázok 22: Výsledky v ukazovateli PFS pre pacientov s expresiou PD-L1 < 1 % rozdelené podľa typu histológie



CI – interval spoľahlivosti; NSCLC – nemalobunkový karcinóm pľúc; PD-L1 – ligand programovanej bunkovej smrti 1; PFS – prežívanie bez progresie

Zdroj: [46, suppl. app. 2, str. 34]

Obrázok 23: Výsledky v ukazovateli PFS pre pacientov s expresiou PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu



CI – interval spoľahlivosti; PD-L1 – ligand programovanej bunkovej smrti 1; PFS – prežívanie bez progresie

Zdroj: [46, suppl. app. 2, str. 33]

Tabuľka 9: Výsledky sieťovej metaanalýzy (NMA) – model s náhodnými efektmi pre HR pre PFS (relevantné populácie)

Populácia	Porovnanie	PFS HR (95 % CrI)
ITT	SUGE + PBC vs. PEM + PBC	0,74 (0,15 – 3,57)
SQ NSCLC, akékoľvek PD-L1	SUGE + PBC vs. PEM + PBC	0,57 (0,14 – 2,20)
NSQ NSCLC, akékoľvek PD-L1	SUGE + PBC vs. PEM + PBC	1,04 (0,30 – 3,57)
NSCLC s expresiou PD-L1 < 1 %, akákoľvek histológia	SUGE + PBC vs. PEM + PBC	0,85 (0,23 – 3,10)
NSCLC s expresiou PD-L1 1 – 49 %, akákoľvek histológia	SUGE + PBC vs. PEM + PBC	0,94 (0,17 – 5,13)
NSCLC s expresiou PD-L1 ≥ 50 %, akákoľvek histológia	SUGE + PBC vs. PEM	0,61 (0,15 – 2,63)
	SUGE + PBC vs. ATZ	0,66 (0,12 – 3,48)

ATZ – atezolizumab; CrI – interval kredibility, z angl. Credibility interval; HR – pomer rizík; NSCLC – nemalobunkový karcinóm pľúc; PBC – chemoterapia na báze platiny; PD-L1 – ligand programovanej bunkovej smrti 1; PEM – pembrolizumab; PFS – prežívanie bez progresie; SUGE – sugemalimab

Zdroj: [48, 49 (str. 51, 62, 76, 99, 109, 117)]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

DR predložená štúdia GEMSTONE-302 ani NMA neobsahovali hodnotenie kvality života [1, 49].

4.2.4 Doplnkový klinický dôkaz

Pivotná klinická štúdia GEMSTONE-302 obsahuje populáciu, ktorá je 100 % ázijská (Čína). S cieľom adresovať rozdiely v populáciách (cieľová populácia a populácie v jednotlivých štúdiách vstupujúcich do NMA) boli identifikované viaceré štúdie zaoberajúce sa sledovaním vplyvu ázijskej vs. neázijskej populácie na účinnosť PD-1/PD-L1 inhibítorov pri liečbe NSCLC. Na možnú rozdielnosť účinnosti medzi populáciami poukázal svojím vyjadrením aj držiteľ registrácie lieku Keytruda (pembrolizumab), ktorý predstavuje relevantný komparátor v tomto hodnotení. Svoje vyjadrenie dňa 6.5.2026 na uverejnil na portál kategorizácie (ID38744).

Meta-analýza L. Peng et al. 2020 [51] sledovala vplyv etnicity na účinnosť PD-1/PD-L1 inhibítorov a zahŕňala štúdie II a III fázy pre metastatické štádium rôznych typov rakoviny (NSCLC, malobunkový karcinóm pľúc, rakovina prsníka, žalúdka, pažeráka, pečene, hlavy a krku) a rôzne línie liečby (1L – 3L). Hodnotenými ukazovateľmi boli OS a PFS. Liečba v jednotlivých štúdiách pozostávala z imunoterapie v monoterapii, immunochemoterapie aj kombinovanej imunoterapie. V štúdii bola pozorovaná vyššia účinnosť imunoterapeutických režimov v ázijskej populácii a to v ukazovateli OS (HR = 0,84 (95 % CI, 0,75 – 0,94)) aj PFS (HR = 0,78 (95 % CI, 0,59 – 0,97)). Štúdia poskytuje aj výsledky podskupinových analýz (podľa typu nádoru a podľa PD-1/PD-L1 liečiva), ktoré nie je možné interpretovať kvôli nečitateľnému grafickému spracovaniu výsledkov publikácie.

Meta-analýza Y. Yao et al. 2024 [52] sledovala rozdiely v ukazovateľoch OS a PFS medzi ázijskou a neázijskou populáciou. Zahŕňala štúdie II. a III. fázy pre pacientov s NSCLC (III.B a IV. stupňa) bez *EGFR* a *ALK* mutácií liečených imunoterapiou alebo imunochemoterapiou. Väčšina štúdií bola pre 1L liečby, avšak porovnanie obsahuje aj pokročilejšie línie liečby. Pre celkovú sledovanú populáciu aj podskupinu liečenú v 1L výsledky ukazujú štatisticky významné rozdiely v ukazovateli OS v prospech pacientov z ázijského regiónu. Kombinácia imunochemoterapie vykazovala štatisticky významne vyššiu účinnosť v ázijskej populácii v ukazovateľoch OS aj PFS. Zároveň však účinnosť PD-1 (v porovnaní s PD-L1) inhibítorov bola v ukazovateľoch OS a PFS štatisticky významne lepšia u neázijskej populácie aj v OS u ázijskej populácie. Porovnanie účinnosti imunoterapie v monoterapii a účinnosť PD-1/PD-L1 v jednotlivých populáciách nevykazovala významné rozdiely.

Meta-analýza S. Peng et al. 2020 [53] sledovala účinnosť imunoterapie v ukazovateľoch OS a PFS v liečbe pokročilého NSCLC (IIIB a IV štádium) v ázijskej a neázijskej populácii. Do porovnania boli zaradené štúdie II. a III. fázy, ktoré obsahovali ázijských aj neázijských pacientov bez *EGFR* mutácií, ktorí boli liečení imunoterapiou (monoterapia alebo v kombinácii s chemoterapiou). Štatisticky významné rozdiely v účinnosti v prospech ázijskej populácie boli pozorované iba pre ukazovateľ PFS, a to v dvoch podskupinových analýzach – liečba NSCLC v 1L a liečba kombinovaným režimom imunochemoterapie. Rozdiely v ukazovateli OS neboli pozorované. Rovnako neboli pozorované významné rozdiely v OS ani PFS v celkovej populácii ani pri liečbe imunoterapiou v monoterapii.

Meta-analýza N. Girard et al. 2025 [54] sumarizovala štúdie pre pacientov s NSCLC (lokálne pokročilý alebo metastatický) liečených v 1L alebo v následných líniách prostredníctvom imunoterapie. V štúdiu neboli reportované rozdiely medzi ázijskou a neázijskou populáciou pri 1L liečbe v OS ani v PFS celkovo (liečba monoterapiou aj kombinovanými režimami) ani v podskupinovej analýze hodnotiacej iba kombinované režimy imunoterapie. Štúdia obsahovala aj analýzu pacientov s PD-L1 > 50 %, v ktorej rovnako neboli pozorované významné rozdiely v OS ani PFS.

Meta-analýza S-H Peng et al. 2023 [55] rozdiely v účinnosti PEM v liečbe rôznych typov rakoviny v ázijskej a neázijskej populácii. V ukazovateli OS aj PFS boli pozorované významné rozdiely v účinnosti PEM (v monoterapii alebo v kombinovanom režime), ktoré favorizovali ázijskú populáciu. Do porovnania boli zahrnuté štúdie iba 4/26 štúdií, ktoré sú venované liečbe NSCLC v 1L. Tri z nich poskytovali výsledky porovnania ázijskej a neázijskej populácie v ukazovateli OS a dve z nich v ukazovateli PFS. Tieto štúdie samostatne nevykazovali rozdiely medzi ázijskou a neázijskou populáciou ani v jednom z hodnotených ukazovateľov.

Meta-analýza M. Yaskolko et al. 2026 [56] sumarizuje a porovnáva štúdie III fázy zaoberajúce sa mNSCLC, v ktorých boli pacienti liečení imunoterapiou. 7/21 zahrnutých štúdií reportovalo výsledky v ukazovateli OS pre porovnanie ázijskej a neázijskej populácie pacientov. Táto štúdia nepreukázala štatisticky významné rozdiely v účinnosti imunoterapie vzhľadom na etnicitu populácie.

4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť SUGÉ + PBC voči PLA + PBC bola hodnotená na základe klinickej štúdie GEMSTONE-302, ktorá je bližšie popísaná vyššie v časti 4.1. Do populácie pre hodnotenie bezpečnosti boli zahrnutí všetci randomizovaní pacienti, ktorí dostali aspoň jednu dávku kombinovaného režimu intervencie alebo komparátora. Sledovanie bezpečnosti trvalo do 90 dní od poslednej dávky skúšaného lieku alebo do začatia novej protinádorovej liečby, podľa toho, čo nastalo skôr. Pri DCO 15.5.2023 bol medián trvania liečby 7,2 mesiaca (IQR: 4,2 – 18,8) v ramene so SUGÉ a 4,6 mesiaca (IQR: 2,8 – 6,9) v ramene s PLA. Medián liečby u pacientov na SUGÉ bol 10 cyklov (IQR: 5,5 – 25,0), zatiaľ čo pacienti v ramene s PLA dosiahli medián dĺžky liečby 6 cyklov (IQR: 4,0 – 10,0) [47].

V NMA predloženej DR bola hodnotená bezpečnosť SUGÉ + PBC vs. iné imunoterapeutické režimy (bližšie informácie v časti 4.1). Pri hodnotení bezpečnosti neboli zohľadňované podskupiny pacientov (histologický podtyp NSCLC ani PD-L1 expresia). Relevantné štúdie komparátorov KEYNOTE-042 (PEM monoterapia) a IMPOWER 110 (ATZ monoterapia) neuvádzali výsledky osobitne pre schválenú populáciu, a preto boli z analýzy NMA vylúčené [49].

Porovnávacie siete pre jednotlivé podskupinové analýzy založené na type nežiaducich udalostí zobrazuje Tabuľka 10.

Tabuľka 10: Porovnávacia sieť liečebných režimov z NMA v hodnotení bezpečnosti

Nežiaduce udalosti	Nežiaduce udalosti 3. – 5. stupňa
Závažné nežiaduce udalosti	Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou
Nežiaduce udalosti vedúce k prerušeniu liečby	Nežiaduce udalosti vedúce k úmrtiu
Imunitne sprostredkované nežiaduce udalosti	

ChT – chemoterapia na báze platiny; PEMB – pembrolizumab; PLC – placebo; SUG – sugemalimab

Zdroj: [49]

Hodnotené ukazovatele

Nežiaduca udalosť (z angl. adverse event, **AE**) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [57] akýkoľvek škodlivý prejav u účastníka, ktorému sa podáva liek, ktorý nie je nevyhnutne zapríčinený touto liečbou. Na základe protokolu štúdie je AE definovaná ako akýkoľvek nepriaznivý zdravotný výskyt u pacienta alebo účastníka zapojeného do klinickej štúdie po podaní skúšaného lieku. AE nemusí mať nevyhnutne príčinnú súvislosť so skúšaným liekom. AE preto môže predstavovať akýkoľvek nepriaznivý a neúmyselný príznak (vrátane abnormálneho laboratórneho alebo vyšetrovacieho nálezu), symptóm alebo ochorenie, ktoré je časovo spojené s použitím lieku, bez ohľadu na to, či s ním súvisí [46, suppl. app. 2 str. 140].

Závažná nežiaduca udalosť (z angl. serious adverse events, **SAE**) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [57] akýkoľvek neočakávaný škodlivý prejav, ktorý po podaní akejkoľvek dávky vyžaduje neodkladnú hospitalizáciu alebo predĺženie existujúcej hospitalizácie, má za následok trvalé alebo významné zdravotné postihnutie alebo práceneschopnosť, prejavuje sa vrodenu odchýlkou alebo chybou, či predstavuje ohrozenie na živote alebo výusti do úmrtia.

Klasifikácia stupňa intenzity AE

Stupeň intenzity AE bol hodnotený podľa Spoločných terminologických kritérií pre AE v 4.03 (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) [46 (suppl. app. 2 str. 149), 58] Národného onkologického inštitútu (z angl. National Cancer Institute, NCI) 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.

Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (z angl. treatment-related adverse events, **TRAE**) [46, study protocol str. 147]; AE sa považovala za súvisiacu s použitím skúšaného lieku, ak existuje možnosť, že udalosť je spôsobená postupom/zásahom opísaným v protokole, bez iných príčin uvedených v zdravotnej dokumentácii účastníka.

Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby (z angl. treatment-emergent AE, **TEAE**) [46, study protocol str. 163] boli definované ako akékoľvek AE, ktoré začali alebo sa zhoršili na začiatku alebo po začatí podávania liečiva počas obdobia do 90 dní po poslednej dávke liečiva alebo do začatia novej protinádorovej liečby, podľa toho, čo nastalo skôr.

Imunitne sprostredkovaná nežiaduca udalosť (z angl. Immune-related adverse event, **irAE**) [46, study protocol str. 181] boli definované ako pneumonitída, kolitída, hepatitída, hypofyzitída, nefritída, hypotyreóza/hypertyreóza, dermatitída, neuromuskulárna toxicita, okulárna toxicita, ďalšie imunitne podmienené nežiaduce udalosti (irAE), ako napríklad artritída, pankreatitída, hemolytická anémia, adrenálna insuficiencia, myastenický syndróm a rabdomyolýza. Diagnostika a manažment irAE je zahrnutá v protokole štúdie. Pri podozrení na imunitne podmienenú nežiaducu udalosť, skúšajúci má u pacienta vykonať primerané vyšetrenia, určiť etiológiu a vylúčiť iné príčiny [46, study protocol str. 127].

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

GEMSTONE-302

Výsledky štúdie GEMSTONE-302 (DCO 15.5.2023) [47] v ukazovateli bezpečnosti - výskytu akýchkoľvek AE sumarizuje Obrázok 24. Najčastejším AE vedúcim k smrti bola pneumónia (0,9 % pre SUG + PBC a 1,3 % pre PLA + PBC) [47, suppl. app. 2 str. 16]. Obrázok 25 poskytuje prehľad pozorovaných TEAE.

Všetky pozorované TRAE sumarizuje Obrázok 26. Najčastejšími TRAE, ktoré viedli k ukončeniu liečby boli v oboch ramenách štúdie anémia (pre obe ramená 1,9 %) a pneumónia (1,6 % pre SUG + PBC a 1,3 % pre PLA + PBC). Nasledovalo imunitne sprostredkované ochorenie pľúc s výskytom 1,3 % v ramene SUG + PBC a v ramene PLA + PBC boli všetky ostatné pozorované TEAE rovnako zastúpené (0,6 %). Najčastejšou TRAE vedúcou k smrti bola pneumónia (SUG + PBC na úrovni 0,9 % a PLA + PBC na úrovni 0,6 %) [47, suppl. app. 2 str. 15 a 17].

Väčšina imunitne sprostredkovaných nežiaducich udalostí bola mierneho až stredného stupňa (Grade 1 – 2) a objavila sa u 25 % (81) pacientov liečených SUG + PBC a u 6 % (10) pacientov v ramene s PLA + PBC (Obrázok 25).

NMA

Výsledky NMA pre OR bezpečnosti pre model s náhodnými efektmi pre populáciu ITT sú poskytnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 11).

Obrázok 24: Sumarizácia AE v populácii na hodnotenie bezpečnosti štúdie GEMSTONE-302

Event	Sugemalimab plus chemotherapy (n = 320)	Placebo plus chemotherapy (n = 159)
Number of Patients with at Least One Event	319 (99.7%)	157 (98.7%)
Any treatment-related adverse event	317 (99.1%)	153 (96.2%)
Serious adverse event	123 (38.4%)	49 (30.8%)
Any treatment-related serious adverse event	82 (25.6%)	31 (19.5%)
Immune-related adverse event	81 (25.3%)	10 (6.3%)
Adverse event leading to death	20 (6.3%)	9 (5.7%)
Any treatment-related adverse event leading to death	11 (3.4%)	2 (1.3%)
Adverse event leading to discontinuation from any treatment	69 (21.6%)	17 (10.7%)
Adverse event leading to discontinuation from sugemalimab/placebo	51 (15.9%)	11 (6.9%)
Any treatment-related adverse event leading to discontinuation from any treatment	56 (17.5%)	13 (8.3%)
Any treatment-related adverse event leading to discontinuation from sugemalimab/placebo	39 (12.2%)	7 (4.4%)
Adverse event leading to any chemotherapy dose reduction	46 (14.4%)	30 (18.9%)

Data are n (%).

AE – nežiaduca udalosť

Zdroj: [47, suppl. app. 2 str. 10]

Obrázok 25: Sumarizácia TEAE zo štúdie GEMSTONE-302

	Sugemalimab plus chemotherapy (n = 320)				Placebo plus chemotherapy (n = 159)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
All adverse events	104 (33%)	143 (45%)	52 (16%)	20 (6%)	58 (36%)	58 (36%)	32 (20%)	9 (6%)
Adverse event leading to discontinuation of any treatment	20 (6%)	26 (8%)	7 (2%)	14 (4%)	6 (4%)	3 (2%)	4 (3%)	4 (3%)
Adverse event leading to discontinuation of sugemalimab or placebo	12 (4%)	19 (6%)	6 (2%)	14 (4%)	2 (1%)	1 (1%)	4 (3%)	4 (3%)
Any treatment-related adverse events	126 (39%)	130 (41%)	50 (16%)	11 (3%)	61 (38%)	57 (36%)	33 (21%)	2 (1%)
Any treatment-related adverse event leading to discontinuation of any treatment	21 (7%)	21 (7%)	5 (2%)	9 (3%)	5 (3%)	3 (2%)	4 (3%)	1 (1%)
Any treatment-related adverse event leading to discontinuation of sugemalimab or placebo	12 (4%)	14 (4%)	4 (1%)	9 (3%)	1 (1%)	1 (1%)	4 (3%)	1 (1%)
Grade 1-2 any treatment-related adverse events occurring in at least 10% patients in either group and all grade 3-5 any treatment-related adverse events								
Anaemia	190 (59%)	44 (14%)	0	0	91 (57%)	17 (11%)	1 (1%)	0
Neutrophil count decreased	82 (26%)	70 (22%)	35 (11%)	0	41 (26%)	27 (17%)	25 (16%)	0
White blood cell count decreased	133 (42%)	42 (13%)	6 (2%)	0	66 (42%)	26 (16%)	1 (1%)	0
Aspartate aminotransferase increased	108 (34%)	2 (1%)	0	0	39 (25%)	2 (1%)	0	0
Platelet count decreased	74 (23%)	26 (8%)	9 (3%)	0	46 (29%)	12 (8%)	3 (2%)	0
Alanine aminotransferase increased	104 (33%)	3 (1%)	0	0	48 (30%)	3 (2%)	0	0
Decreased appetite	78 (24%)	0	0	0	37 (23%)	1 (1%)	0	0
Nausea	69 (22%)	1 (<1%)	0	0	39 (25%)	3 (2%)	0	0
Alopecia	59 (18%)	1 (<1%)	0	0	31 (19%)	0	0	0
Rash	52 (16%)	3 (1%)	0	0	13 (8%)	0	0	0
Asthenia	50 (16%)	2 (1%)	0	0	26 (16%)	3 (2%)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	36 (11%)	7 (2%)	1 (<1%)	0	14 (9%)	2 (1%)	1 (1%)	0
Vomiting	38 (12%)	4 (1%)	0	0	20 (13%)	2 (1%)	0	0
Constipation	41 (13%)	0	0	0	21 (13%)	0	0	0
Fatigue	37 (12%)	3 (1%)	0	0	5 (3%)	1 (1%)	0	0
Hypothyroidism	37 (12%)	0	0	0	3 (2%)	0	0	0
Leukopenia	27 (8%)	5 (2%)	1 (<1%)	0	12 (8%)	2 (1%)	0	0
Hypoalbuminaemia	32 (10%)	0	0	0	16 (10%)	0	0	0
Neutropenia	16 (5%)	10 (3%)	2 (1%)	0	6 (4%)	5 (3%)	2 (1%)	0
Blood creatinine increased	26 (8%)	1 (<1%)	0	0	6 (4%)	0	0	0
Hyperglycaemia	24 (8%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	4 (3%)	1 (1%)	0	0
Blood bilirubin increased	23 (7%)	2 (1%)	0	0	16 (10%)	0	0	0
Hyponatremia	21 (7%)	3 (1%)	0	0	1 (1%)	1 (1%)	0	0
Diarrhoea	19 (6%)	4 (1%)	0	0	10 (6%)	0	0	0
Malaise	21 (7%)	0	0	0	7 (4%)	2 (1%)	0	0
Thrombocytopenia	17 (5%)	4 (1%)	0	0	8 (5%)	0	1 (1%)	0
Pneumonia	11 (3%)	6 (2%)	0	3 (1%)	2 (1%)	5 (3%)	0	1 (1%)
Blood alkaline phosphatase increased	16 (5%)	4 (1%)	0	0	4 (3%)	0	0	0
Lymphocyte count decreased	13 (4%)	5 (2%)	1 (<1%)	0	4 (3%)	2 (1%)	1 (1%)	0
Hepatic function abnormal	12 (4%)	6 (2%)	0	0	2 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0
Hypokalaemia	16 (5%)	1 (<1%)	0	0	4 (3%)	1 (1%)	0	0
Weight decreased	15 (5%)	0	0	0	11 (7%)	1 (1%)	0	0
Transaminases increased	12 (4%)	2 (1%)	0	0	2 (1%)	0	0	0
Oedema peripheral	13 (4%)	1 (<1%)	0	0	1 (1%)	0	0	0
Pain	12 (4%)	0	0	0	5 (3%)	1 (1%)	0	0
Hypertriglyceridaemia	10 (3%)	2 (1%)	0	0	4 (3%)	0	0	0
Blood cholesterol increased	11 (3%)	1 (<1%)	0	0	2 (1%)	0	0	0
Mouth ulceration	11 (3%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	10 (3%)	1 (<1%)	0	0	1 (1%)	0	0	0
Bilirubin conjugated increased	10 (3%)	1 (<1%)	0	0	1 (1%)	0	0	0
Febrile neutropenia	1 (<1%)	5 (2%)	2 (1%)	0	0	1 (1%)	0	0
Muscular weakness	6 (2%)	1 (<1%)	0	0	3 (2%)	0	0	0
Urinary tract infection	6 (2%)	1 (<1%)	0	0	2 (1%)	0	0	0
Myelosuppression	0	2 (1%)	3 (1%)	1 (<1%)	1 (1%)	2 (1%)	1 (1%)	0
Amylase increased	3 (1%)	3 (1%)	0	0	1 (1%)	0	0	0
Immune-mediated lung disease	3 (1%)	2 (1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
Stomatitis	4 (1%)	2 (1%)	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	5 (2%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Hypertension	4 (1%)	1 (<1%)	0	0	2 (1%)	0	0	0
Dyspnoea	4 (1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Haemoptysis	3 (1%)	1 (<1%)	0	0	1 (1%)	1 (1%)	0	0
Abdominal pain	2 (1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (1%)	0	0	0
Eczema	3 (1%)	1 (<1%)	0	0	1 (1%)	0	0	0
Infusion related reaction	3 (1%)	1 (<1%)	0	0	1 (1%)	0	0	0
Lipase increased	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
Anaphylactic reaction	2 (1%)	1 (<1%)	0	0	1 (1%)	0	0	0
Cardiac failure	0	2 (1%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (1%)	0
Rash maculo-papular	2 (1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Renal failure	2 (1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Immune-mediated dermatitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (1%)	0	0	0
Lymphopenia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (1%)	0	0	0
Death	0	0	2 (1%)	0	0	0	0	0
Dyspnoea exertional	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Immune-mediated hepatitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
Liver injury	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Septic shock	0	0	0	2 (1%)	0	0	0	0
Type 2 diabetes mellitus	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Acute kidney injury	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Ascites	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Cystitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Granulocytopenia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Hepatitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Nephritis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Nephrotic syndrome	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Neutrophil percentage decreased	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Respiratory failure	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
Skin infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Uterine haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Agranulocytosis	0	0	0	0	0	0	1 (1%)	0
Bone marrow failure	0	0	0	0	0	1 (1%)	0	0
Lower gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	0	0	0	1 (1%)	0
Malnutrition	0	0	0	0	0	1 (1%)	0	0
Multiple organ dysfunction syndrome	0	0	0	0	0	0	0	1 (1%)
Rhabdomyolysis	0	0	0	0	0	1 (1%)	0	0
Immune-related adverse events*	66 (21%)	11 (3%)	3 (1%)	1 (<1%)	10 (6%)	0	0	0
Hypothyroidism	32 (10%)	0	0	0	1 (1%)	0	0	0
Skin adverse reaction (excluding severe)	27 (8%)	0	0	0	3 (2%)	0	0	0
Hyperthyroidism	24 (8%)	0	0	0	2 (1%)	0	0	0
Pneumonitis	5 (2%)	2 (1%)	0	1 (<1%)	2 (1%)	0	0	0
Hepatitis	2 (1%)	5 (2%)	1 (<1%)	0	1 (1%)	0	0	0
Colitis	3 (1%)	0	0	0	1 (1%)	0	0	0
Arthritis	3 (1%)	0	0	0	0	0	0	0
Nephritis, including renal failure	2 (1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Severe Skin Adverse Reactions	0	3 (1%)	0	0	0	0	0	0
Thyroiditis	2 (1%)	0	0	0	1 (1%)	0	0	0
Adrenal insufficiency	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
Diabetes Mellitus	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
Myocarditis	0	0	0	0	0	0	0	0
Ocular Toxicities	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
Pancreatitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

Data are n (%).

* Immune-related adverse events were defined based on a list of preferred categories of terms specified by the sponsor and included in the analysis regardless of whether the events were attributed to treatment by the investigator.

TEAE – nežiaduce udalosti vyskytujúce sa počas liečby

Zdroj: [47, suppl. app. 2 str. 11 – 13]

Obrázok 26: Sumarizácia nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou (TRAE) štúdie GEMSTONE-302

Appendix Table 9 | Any treatment-related serious adverse events in safety population

Event	Sugemalimab plus chemotherapy (n = 320)	Placebo plus chemotherapy (n = 159)
Number of patients with at least one event	82 (25.6%)	31 (19.5%)
Pneumonia	11 (3.4%)	7 (4.4%)
Anaemia	11 (3.4%)	5 (3.1%)
Platelet count decreased	11 (3.4%)	4 (2.5%)
Neutrophil count decreased	7 (2.2%)	4 (2.5%)
Hepatic function abnormal	5 (1.6%)	2 (1.3%)
Myelosuppression	5 (1.6%)	1 (0.6%)
White blood cell count decreased	5 (1.6%)	1 (0.6%)
Febrile neutropenia	4 (1.3%)	0
Immune-mediated lung disease	4 (1.3%)	0
Pyrexia	3 (0.9%)	0
Alanine aminotransferase increased	2 (0.6%)	2 (1.3%)
Abdominal pain	2 (0.6%)	0
Arrhythmia	2 (0.6%)	0
Cardiac failure	2 (0.6%)	0
Death	2 (0.6%)	0
Diarrhoea	2 (0.6%)	0
Dyspnoea	2 (0.6%)	0
Dyspnoea exertional	2 (0.6%)	0
Rash	2 (0.6%)	0
Renal failure	2 (0.6%)	0
Septic shock	2 (0.6%)	0
Blood creatinine increased	1 (0.3%)	1 (0.6%)
Haemoptysis	1 (0.3%)	1 (0.6%)
Pneumonitis	1 (0.3%)	1 (0.6%)
Thrombocytopenia	1 (0.3%)	1 (0.6%)
Acute kidney injury	1 (0.3%)	0
Asthenia	1 (0.3%)	0
Autoimmune myocarditis	1 (0.3%)	0
Cystitis	1 (0.3%)	0
Fatigue	1 (0.3%)	0
Henoch-Schönlein purpura	1 (0.3%)	0
Hepatitis	1 (0.3%)	0
Hyperglycaemia	1 (0.3%)	0
Immune-mediated hepatitis	1 (0.3%)	0
Liver injury	1 (0.3%)	0
Musculoskeletal chest pain	1 (0.3%)	0
Myocardial necrosis marker increased	1 (0.3%)	0
Nephritis	1 (0.3%)	0
Nephrotic syndrome	1 (0.3%)	0
Pain of skin	1 (0.3%)	0
Pancreatitis	1 (0.3%)	0
Renal impairment	1 (0.3%)	0
Respiratory failure	1 (0.3%)	0
Skin infection	1 (0.3%)	0
Stomatitis	1 (0.3%)	0
Transaminases increased	1 (0.3%)	0
Type 2 diabetes mellitus	1 (0.3%)	0
Upper respiratory tract infection	1 (0.3%)	0
Uterine haemorrhage	1 (0.3%)	0
Vomiting	1 (0.3%)	0
Gastrointestinal disorder	0	2 (1.3%)
Agranulocytosis	0	1 (0.6%)
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (0.6%)
Bone marrow failure	0	1 (0.6%)
Lower gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.6%)
Malnutrition	0	1 (0.6%)
Multiple organ dysfunction syndrome	0	1 (0.6%)
Nausea	0	1 (0.6%)
Rhabdomyolysis	0	1 (0.6%)

Data are n (%).

Zdroj: [47, suppl. app. 2 str. 14]

Tabuľka 11: Výsledky sieťovej metaanalýzy (NMA) – model s náhodnými efektmi pre OR bezpečnosti (akákoľvek AE, akákoľvek AE stupňa 3 – 5, akákoľvek závažná AE, akákoľvek AE vedúca k prerušeniu liečby, akákoľvek AE vedúca k úmrtiu, akákoľvek imunitne sprostredkovaná AE)

Porovnanie / OR (95 % CrI)	Akákoľvek AE	Akákoľvek AE 3. – 5. stupňa	Akákoľvek závažná AE (SAE)	Akákoľvek liečbou podmienená AE (TRAE)	AE vedúca k prerušeniu liečby	AE vedúca k úmrtiu	Akákoľvek imunitne sprostredkovaná AE
SUGE + PBC vs. PEM + PBC							
SUGE + PBC vs. PEM							

AE – nežiaduca udalosť; CrI – interval kredibility; n/a – nedostupné, OR – pomer šancí (z angl. odds ratio); PBC – chemoterapia na báze platiny; PEM – pembrolizumab; SUGE – sugemalimab

Zdroj: [49 str. 126, 130, 134, 142, 148, 153]

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.5.1 Validita klinických dát

Interná validita

GEMSTONE-302

Proces randomizácie a stratifikácie:

Štúdia GEMSTONE-302 (NCT03789604) bola navrhnutá na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti SUGE (1 200 mg) v kombinácii s PBC na liečbu prvej línie u pacientov s mNSCLC. Pacienti boli náhodne rozdelení do ramien SUGE + PBC a PLA + PBC v pomere 2:1. Pacienti boli stratifikovaní na základe troch stratifikačných faktorov (ECOG 0/1; histológia SQ/NSQ; PD-L1 < 1 %/≥ 1 %). Východiskové charakteristiky pacientov naznačujú dobrú vyváženosť medzi liečebnými ramenami v kľúčových prognostických faktoroch (vek, pohlavie, ECOG a histologický typ). Za rizikové považujeme výsledky *post-hoc* analýzy podskupín. Randomizácia bola základe PD-L1 uskutočnená iba do dvoch skupín: PD-L1 < 1 % a PD-L1 ≥ 1 %.

Dizajn štúdie a manažment liečby po progresii:

V štúdiu mali pacienti po progresii v ramene PLA + PBC možnosť prechodu na liečbu imunoterapiou v monoterapii po dobu maximálne 35 cyklov. Zo 159 pacientov v ramene komparátora 71 (45 %) prešlo na imunoterapiu, pričom 46 (29 %) užívalo sugemalimab a 32 (20 %) inú imunoterapiu. Pre cross-over fázu sú dostupné samostatné výsledky pre hodnotenie relevantných ukazovateľov OS a PFS hodnotené skúšajúcim na základe RECIST v1.1. DR nevykonával ošetrovanie o prechod z ramena komparátora po progresii na liečbu intervenciou ani o následnú líniu liečby režimom s inou imunoterapiou. Prechod pacientov z ramena komparátora môže mať vplyv na výsledky OS, v ktorých môže nadhodnocovať účinok liečby v prospech PLA + PBC, čo vnímame ako pozitívnu neistotu.

Multiplicita:

Štúdia používa sekvenčné testovanie na kontrolu chyby I. typu pre ukazovatele s aplikovaním hierarchického testovania ukazovateľov v poradí PFS, OS, PFS pre PD-L1 ≥ 1 %. Z protokolu však nie je jasné, či a ako bol kontrolovaný faktor multiplicity pri podskupinových analýzach (podľa histologického podtypu, zvyšné PD-L1 podskupiny). Tieto podskupinové analýzy majú len informatívny charakter.

V rámci výsledkov nie sú poskytnuté p-hodnoty. Výsledky poskytujú intervaly spoľahlivosti.

Konflikt záujmov:

Štúdia bola sponzorovaná držiteľom registrácie (CStone Pharmaceuticals) a časť výskumníkov je zamestnancami spoločnosti a súčasne vlastníkmi akcií tejto spoločnosti. Zamestnanci CStone Pharmaceuticals sa taktiež podieľali na štatistickej analýze.

NMA

DR s cieľom identifikovať relevantné klinické štúdie vykonal systematický prehľad literatúry v súlade metodikou podľa Cochrane Collaboration a PRISMA. Nie sú indície, ktoré by naznačovali nedostatky na úrovni prehľadu literatúry. Štúdie zahrnuté do NMA boli z pohľadu rizika skreslenia hodnotené pomocou nástrojov Cochrane (RoB-2). V NMA bolo zahrnutých 7 štúdií, ktoré boli z pohľadu použitých komparátorov relevantné pre toto hodnotenie (KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, IMPOWER-110, Checkmate 9LA, NIPPON). Pre 4 z nich existuje určité riziko systematickej chyby minimálne v jednej doméne. Zvyšné štúdie vykazovali nízke riziko skreslenia [49, str. 27]. Výsledky pre všetky ukazovatele NMA boli zisťované modelom náhodných aj fixných efektov, v tomto hodnotení sú reportované len výsledky modelu náhodných efektov. Vo všeobecnosti by sa zistenia z porovnaní medzi rôznymi inhibítormi imunitných kontrolných bodov mali interpretovať s opatrnosťou vzhľadom na existujúcu heterogenitu charakteristík populácie, rozdiely v dĺžke sledovania a exploratívny charakter podskupinových analýz.

Charakteristiky pacientov v relevantných štúdiách:

- Väčšina štúdií obsahovala multinárodnú populáciu (okrem NIPPON – Japonsko a GEMSTONE-302 – Čína).
- Medián veku pacientov v jednotlivých štúdiách sa pohyboval od 62 do 68 rokov.
- Podiel mužov bol vo väčšine štúdií 60 – 70 %, okrem štúdie KEYNOTE-407 a pivotnej štúdie GEMSTONE-302 (80 %).
- Zastúpenie fajčiarov (súčasných alebo bývalých) sa pohybovalo od 73 – 97 %.
- Všetky štúdie zahŕňali iba pacientov s ECOG 0 – 1.
- Vo všetkých relevantných štúdiách sú len pacienti bez *EGFR* a *ALK* aberácií. Väčšina štúdií nemá definované, či pacienti mali prítomné *ROS1* a *RET* aberácie.

Rozdiely v PD-L1 testovacích sadách:

Väčšina zahrnutých štúdií použila test 22C3 pharmDx na hodnotenie skóre podielu nádorových buniek exprimujúcich PD-L1. Naopak, štúdie IMPOWER použili test SP142 na hodnotenie PD-L1. Rozdiely v metodike testovania a v interpretačných prahoch môžu viesť k nesprávnej klasifikácii PD-L1 statusu, čo môže ovplyvniť hodnotenie liečebných výsledkov.

Rozdiely v etnicite v relevantných štúdiách:

V jednotlivých štúdiách boli rozdiely v zastúpení pacientov z pohľadu etnicity. Nosná štúdia GEMSTONE-302 a štúdia NIPPON zahŕňali pacientov pochádzajúcich výlučne z ázijského regiónu (Čína, Japonsko), zatiaľ čo zvyšné relevantné štúdie zahŕňali prevažne neázijských pacientov, ako uvádza Obrázok 8 v časti 4.1.3. Rozdiel v etnicite pacientov medzi porovnávanými štúdiami je možným zdrojom neistoty nepriameho porovnania. K neistote vyplývajúcej z rôzneho etnického zastúpenia porovnávaných štúdií sa na portáli kategorizácie ku konaniu ID38744 vyjadril držiteľ registrácie lieku Keytruda (Merck Sharp & Dohme s.r.o – MSD; nie je účastníkom konania) obsahujúceho liečivo pembrolizumab považované za relevantný komparátor. Spoločnosť MSD ako podklad pre preukázanie rozdielov v klinickej účinnosti imunoterapie medzi ázijskou a neázijskou populáciou v liečbe NSCLC používa na dve meta-analýzy venované porovnaniu účinnosti liečby rakoviny PD-1/PD-L1 inhibítormi. Išlo o štúdie Peng L. et al. 2020 [51] a Yao Y. et al. 2024 [52], ktorých výsledky sú popísané v časti 4.2.4. Rovnaká situácia je pozorovaná aj v Českej republike, kde bolo Státnému ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL ČR) doručené obdobné vyjadrenie MSD. DR komparátora vo vyjadrení cituje meta-analýzy, ktoré nepredstavujú celkový obraz dostupných klinických dôkazov.

Problematikou potenciálne rozdielnej účinnosti PD-L1 inhibítorov medzi ázijskou a neázijskou populáciou sa zaoberalo viacero metaanalýz, ktorých výsledky uvádzame v časti 4.2.4. Výsledky naprieč štúdiami nie sú dostatočným podkladom na jednoznačné preukázanie vyššej účinnosti PD-L1 inhibítorov u ázijských pacientov pri liečbe mNSCLC v prvej línii. Jednotlivé meta-analýzy obsahujú heterogénne populácie pacientov, rôzne typy rakovinových ochorení, rôzne línie liečby a nepredstavujú porovnanie európskej a ázijskej populácie (ázijská vs. neázijská). Na základe týchto podkladov pre účely hodnotenia predpokladáme podobnú účinnosť imunoterapie v jednotlivých populáciách. Tento predpoklad je však spojený s neistotou.

Terapeutické režimy v relevantných štúdiách:

V jednotlivých štúdiách sa mierne líšilo zloženie chemoterapeutického režimu na báze platiny:

- režimy obsahovali aj cisplatinu, ktorá sa v pivotnej štúdii nepoužíva

- v rámci chemoterapeutického režimu bol používaný aj gemcitabín, ktorý nie je súčasťou PBC v štúdiu GEMSTONE-302
- dávkovanie karboplatiny bolo rôzne – AUC5 / AUC6 mg/ml/min (GEMSTONE-302 AUC5 mg/ml/min)
- dávkovanie paklitaxelu bolo vo všetkých štúdiách vyššie (200 mg/m²) v porovnaní so štúdiou GEMSTONE-302 (175 mg/m²)

Rozdiely v dĺžke sledovania v relevantných klinických štúdiách:

V klinických štúdiách sa medián sledovania pohyboval od ■■■ mesiaca po ■■■ mesiaca. Štúdia GEMSTONE-302 mala medián sledovania SUGÉ + PBC v dĺžke 43,5 mesiaca. Väčšina zahrnutých štúdií mala sledovanie nad ■■■ mesiaca.

Porovnanie bezpečnosti liečby:

Pri výsledkoch bezpečnosti existujú medzery odrážajúce najmä nedostatok údajov o vopred špecifikovaných ukazovateľoch bezpečnosti v identifikovaných štúdiách, ale aj snahu o konzistentnosť s analýzou účinnosti. Údaje zo štúdií KEYNOTE-042 (pembrolizumab), IMPOWER 110 (atezolizumab) boli z NMA vylúčené. Bezpečnosť je porovnávaná z pohľadu rôznych typov nežiaducich udalostí, pričom nie je zohľadnená histológia NSCLC ani PD-L1 expresia (len pre populáciu ITT).

Externá validita

GEMSTONE-302

Externú validitu randomizovanej štúdie GEMSTONE-302 považujeme za dostatočnú vzhľadom k požadovanému indikačnému obmedzeniu úhrady v slovenskom kontexte. Inklúzne a exklúzne kritériá sú v súlade s očakávaným použitím na Slovensku. Prenositelnosť výsledkov je však spojená s neistotou, ktorú popisujeme nižšie.

Vnímame neistotu v rámci komparatívnej účinnosti. Komparátor použitý v štúdiu považujeme v slovenskom kontexte za relevantný len v podskupine pacientov so SQ NSCLC s PD-L1 < 1 %. V štúdiu nebola vopred definovaná požadovaná podskupina pacientov so SQ NSCLC s expresiou PD-L1 < 1 %. Štúdia v rámci najnovšieho DCO (15.5.2023) poskytuje iba výsledky *post-hoc* analýzy pre pacientov so SQ histológiou bez ohľadu na PD-L1 expresiu a pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu [47]. Výsledky z DCO 15.3.2021 poskytujú aj výsledky pre relevantnú populáciu (SQ NSCLC, PD-L1 < 1 %), avšak iba pre ukazovateľ PFS. DR bol prostredníctvom výzvy na opravu zo dňa 8.4.2026 požadovaný o doplnenie výsledkov OS pre túto špecifickú populáciu. Tieto výsledky však neboli DR dodané. Vzhľadom na absenciu výsledkov pre OS pre špecifickú podskupinu SQ a PD-L1 < 1 % ako zdroj klinickej účinnosti pre túto podskupinu pacientov používame výsledky pre podskupinu pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu. Výsledky pre túto podskupinu boli dodané v odpovedi na výzvu (v OS) a lepšie odrážajú účinnosť u pacientov s touto mierou expresie PD-L1 v porovnaní s pôvodne modelovanou populáciou ITT. Výsledky klinickej účinnosti pre ukazovateľ OS dodané DR v odpovedi na výzvu (PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu) sú spojené s pozitívnou neistotou vyplývajúcou z populácie obsahujúcej oba typy histológie. Dôvodom je pozorovaná vyššia účinnosť SUGÉ + PBC v podskupine pacientov so SQ NSCLC v porovnaní s NSQ NSCLC (Obrázok 11 a Obrázok 12). Z rovnakých dôvodov boli v NIHO nastavení použité výsledky klinickej účinnosti z podskupiny PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu aj pre ukazovateľ PFS. Prenositelnosť na požadovanú populáciu ostáva neistá, no neistota je znížená akceptovaním výsledkov podskupiny PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu, ktorá podhodnocuje účinnosť v cieľovej populácii pacientov kvôli zahrnutiu frakcie pacientov s NSQ NSCLC do analýzy.

Vekový priemer pacientov v štúdiu GEMSTONE-302 je nižší ako je európsky priemer. Medián veku pacientov zahrnutých do štúdie bol 62 rokov (IQR 56 – 67) v ramene intervencie a 64 rokov (59 – 68) v ramene komparátora. ESMO uvádza priemerný vek diagnostikovania rakoviny pľúc v Európe 70 rokov [3]. Pomer mužov a žien v štúdiu je v pomere 80 % muži a 20 % ženy. Na základe informácií, ktoré poskytol DR sa v slovenskom kontexte tento pomer od populácie v štúdiu líši (muži 62 %; ženy 38 %) [1].

Štúdia bola uskutočnená výlučne v Číne, čo okrem rozdielov vo veku a telesnej hmotnosti pacientov prináša neistotu prenositeľnosti výsledkov účinnosti na slovenskú populáciu pacientov. EMA vo svojom hodnotení považuje výsledky štúdie GEMSTONE-302 za prenositeľné na európsku populáciu [33]. Toto tvrdenie podporujú aj výsledky štúdií venujúce sa sledovaniu vplyvu etnicity na účinnosť PD-1/PD-L1 inhibítorov, ktorých prehľad poskytujeme

v časti 4.2.4. V jednotlivých štúdiách je pozorovaný trend v podobe numerického rozdielu v prospech ázijskej populácie avšak bez jednoznačného preukázania štatisticky významných rozdielov, ktoré by konzistentne favorizovali ázijskú populáciu. V štúdiách, v ktorých je pozorovaný štatisticky významný rozdiel medzi populáciami je často nejasne definovaná vstupná populácia pacientov (napríklad prítomnosť mutácií), štúdie obsahujú aj iné druhy rakoviny (okrem NSCLC) a pokročilejšie línie liečby.

Následná liečba v štúdii GEMSTONE-302 je špecifikovaná v rámci následnej imunoterapeutickej liečby, ktorá obsahovala sugemalimab a iné anti-PD-L1 liečivá (sintilimab, camrelizumab, KN046, tislelizumab, pembrolizumab, nivolumab, toripalimab a atezolizumab). Iná následná liečba, ktorá nebola imunoterapiou bola použitá u 50,9 % pacientov z ramena intervencie a 59,1 % pacientov z ramena komparátora a jej zloženie nebolo bližšie špecifikované [47, suppl. app. 2 str. 5]. Podľa vyjadrenia odborníkov je na Slovensku štandardne používanou následnou liečbou monoterapia chemoterapie.

NMA

Vzhľadom na to, že GEMSTONE-302 predstavuje pivotnú štúdiu pre SUG + PBC, externá validita tejto štúdie a NMA analýzy sa do veľkej miery prekrýva. Prenositelnosť predloženej NMA je spojená s viacerými limitáciami, ktoré popisujeme nižšie:

- V relevantných klinických štúdiách NMA sú zahrnutí pacienti z rôznych geografických regiónov. 4 z 8 štúdií neudáva európsku populáciu. Dve štúdie (GEMSTONE-302 a NIPPON) obsahujú iba ázijskú populáciu.
- V rámci NMA nie je dostupné porovnanie pre všetky relevantné podskupiny pacientov.
- Rôzny typ a miera následnej liečby v jednotlivých štúdiách.
- Všetci zahrnutí pacienti mali ECOG 0 – 1, čo je v súlade s ESMO odporúčaniami a malo by odzrkadľovať aj slovenskú prax. Z toho dôvodu navrhujeme na zváženie doplnenia IO o túto podmienku.

Vplyv geografického regiónu:

Pri hodnotení vplyvu etnicity na výsledky nepriameho porovnania, na základe preštudovania dodatočnej literatúry venujúcej sa sledovaniu vplyvu etnicity na účinnosť PD-1/PD-L1 inhibítorov nie je možné vyvodiť jednoznačný záver rozdielného prínosu ICI v ázijskej a neázijskej populácii. Vo väčšine porovnaní nebol preukázaný štatisticky významný rozdiel medzi ázijskými a neázijskými pacientami. V prípade porovnaní so štatisticky významným výsledkom sú jednotlivé zistenia nekonzistentné. Zároveň sú porovnania zaťažené neistotou z dôvodu variability vstupných charakteristík pacientov. V štúdiách preukazujúcich štatisticky významne lepšie hodnoty účinnosti v ukazovateľoch OS a/alebo PFS pre ázijské etnikum sú do porovnania zahrnutí pacienti s rôznym typom rakoviny, hodnotené rôzne línie liečby, prípadne boli výsledky reportované pre nízky počet pacientov čo môže ovplyvniť relevantnosť výsledku. Z toho dôvodu je porovnanie účinnosti SUG + PBC zo štúdie GEMSTONE-302 a porovnanie týchto výsledkov s relevantnými štúdiami pre komparátor považované pre účely tohto hodnotenia za prenositeľné.

Zdroj klinickej účinnosti pre jednotlivé podskupiny pacientov

V rámci NMA nie je dostupné porovnanie pre podskupinu pacientov s NSQ a PD-L1 < 1 %, čo vyplýva z dostupných výsledkov pre podskupiny reportovaných zo štúdie GEMSTONE-302. V štúdii nebola vopred definovaná požadovaná podskupina pacientov s NSQ NSCLC s expresiou PD-L1 < 1 %. Štúdia v rámci najnovšieho DCO (15.5.2023) poskytuje iba výsledky *post-hoc* analýzy pre pacientov s NSQ bez ohľadu na PD-L1 expresiu a pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu [47]. Výsledky z DCO 15.3.2021 poskytujú aj výsledky pre relevantnú populáciu (NSQ NSCLC, PD-L1 < 1 %), avšak iba pre ukazovateľ PFS. DR bol prostredníctvom výzvy na opravu zo dňa 8.4.2026 požiadaný o doplnenie výsledkov OS pre túto špecifickú populáciu. Tieto výsledky však neboli DR dodané. Vzhľadom na absenciu výsledkov pre špecifickú podskupinu NSQ a PD-L1 < 1%, ako zdroj klinickej účinnosti pre túto podskupinu pacientov používame výsledky pre podskupinu pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu, tak ako to pôvodne dodal DR. Výsledky pokrývajú podskupinu pacientov s oboma typmi histológie, čo považujeme za neistotu. Dôvodom je v štúdii GEMSTONE-302 pozorovaná nižšia účinnosť SUG + PBC v podskupine pacientov s NSQ NSCLC v porovnaní so SQ NSCLC. Prenositelnosť na požadovanú populáciu je preto neistá a nadhodnocuje účinnosť intervencie.

Treatment switching a následná línia:

V pivotnej štúdii GEMSTONE-302 v ramene komparátora dostalo 71 pacientov (45 %) následnú liečbu vo forme imunoterapie. Po progresii prešlo v ramene komparátora na liečbu SUGE 46 pacientov (29 %) a 32 pacientov (20 %) užívalo inú imunoterapiu. V rámci relevantných štúdií pre komparátory v NMA, následnú liečbu vo forme PD-1/PD-L1 inhibítora dostalo v ramene komparátora 66% pacientov (KEYNOTE-024), 23% pacientov (KEYNOTE-042) a 36% pacientov (Checkmate-9LA). Štúdia NIPPON obsahuje imunoterapeutické režimy v ramene intervencie aj komparátora, zloženie následnej liečby nie je dostupné. V rámci jednotlivých štúdií je zastúpenie imunoterapie ako následnej liečby (okrem KEYNOTE-024) najvyššie v pivotnej štúdii GEMSTONE-302, čo môže spôsobiť nadhodnotenie komparátora štúdie GEMSTONE-302 a znižovať komparatívnu účinnosť v ukazovateli OS. Túto skutočnosť vnímame ako pozitívnu neistotu.

4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Pridanie SUGE k chemoterapii PBC v klinickej štúdii GEMSTONE-302 v podskupine PD-L1 < 1 % preukázalo v ukazovateli PFS prínos oproti samotnej PBC. V ukazovateli OS považujeme účinnosť SUGE + PBC voči PBC za preukázaný, no značne neistý.

Prínos SUGE + PBC voči komparátorom ATZ, PEM a PEM + PBC v ostatných hodnotených populáciách na základe NMA analýzy poskytnutej DR považujeme za podobný, no značne neistý. Kvalita dôkazu z NMA je nízka.

Prínos SUGE + PBC voči PBC v OS považujeme za preukázaný, prínos SUGE + PBC voči ATZ, PEM a PEM + PBC v OS považujeme za podobný, no značne neistý.

Pre podskupinu pacientov so SQ NSCLC a PD-L1 < 1 %, u ktorých je relevantným komparátorom PBC, nie sú dostupné výsledky v ukazovateli OS. DR po vyzvaní výsledky analýzy predmetnej podskupiny nedodal. Pre účely hodnotenia používame výsledky *post-hoc* analýzy štúdie GEMSTONE-302 (dátum zberu údajov (DCO, z angl. Data Cut-Off) 15.5.2023) u podskupiny pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu. Medián OS v ramene SUGE + PBC bol 19,4 mesiaca (95 % interval spoľahlivosti (CI, z angl. confidence interval): 17,1 – 25,4), v ramene PBC bol 14,8 mesiaca (95 % CI: 9,9 – 19,8) a pomer rizík (HR, z angl. hazard ratio) pre OS = 0,75 (95 % CI 0,53 – 1,08), rozdiel nie je štatisticky významný. Prínos intervencie ďalej predpokladáme na základe výsledkov PFS pre podskupinu SQ NSCLC s PD-L1 < 1 % ako surrogátneho ukazovateľa (viac nižšie v časti o PFS), a tiež rozdielov v účinnosti pre SQ a NSQ podtyp bez ohľadu na mieru PD-L1 expresie. V štúdii GEMSTONE-302 bola pozorovaná vyššia účinnosť SUGE + PBC v podskupine SQ NSCLC v porovnaní s podskupinou NSQ NSCLC (SQ: HR = 0,61 (95% CI 0,43 – 0,87), NSQ: HR = 0,72 (95% CI 0,53 – 0,98)). Výsledky v PD-L1 podskupinách však majú exploratívny charakter a sú spojené s nižším počtom pacientov v jednotlivých ramenách, čo znižuje štatistickú silu porovnaní. Zrelosť dát pre hodnotenie OS považujeme za primeranú, Kaplan-Meierove (K-M) krivky mali stabilizovaný vývoj.

Pre populáciu pacientov s NSQ NSCLC a PD-L1 < 1 % sú v NMA, rovnako ako v predchádzajúcom prípade, používané výsledky pre PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu. Výsledky HR pre OS sú numericky v prospech SUGE + PBC a bez dosiahnutia štatistickej významnosti (HR = 0,83 (CrI 0,25 – 2,74)). Účinnosť v ukazovateli OS je preto považovaná za podobnú. V tomto prípade však ide o neistotu, že v skutočnosti je výsledok SUGE + PBC horší. Dôvodom je nižšia účinnosť SUGE + PBC v populácii pacientov s NSQ NSCLC v porovnaní s ITT vyplývajúca zo štúdie GEMSTONE-302. V prípade zohľadnenia histológie však nepredpokladáme zmeny vo výsledku.

V porovnaní SUGE + PBC s komparátorom PEM + PBC v populácii pacientov s PD-L1 1 – 49 % bez ohľadu na histológiu boli výsledky NMA v ukazovateli OS numericky horšie pre SUGE + PBC avšak bez dosiahnutia štatistickej významnosti výsledku (HR = 1,68 (CrI 0,31 – 8,90)).

V porovnaní SUGE + PBC s ATZ monoterapiou (HR = 0,77 (CrI 0,29 – 2,03)) a PEM monoterapiou (HR = 0,89 (CrI 0,39 – 2,05)) v populácii pacientov s PD-L1 ≥ 50 % bez ohľadu na histológiu boli výsledky numericky v prospech hodnotenej intervencie, rovnako tiež bez dosiahnutia štatistickej významnosti.

Prínos SUGE + PBC voči PBC v PFS považujeme za preukázaný, prínos SUGE + PBC voči ATZ, PEM a PEM + PBC v PFS považujeme za podobný, no značne neistý. Pre podskupinu pacientov so SQ NSCLC a PD-L1 < 1 %, u ktorých je relevantným komparátorom PBC, sú v rámci DCO 15.3.2021 dostupné výsledky podskupinovej analýzy v ukazovateli PFS (HR = 0,33 (95% CI 0,18 – 0,59)). Vzhľadom na absenciu tejto podskupinovej analýzy v ukazovateli OS sú pre účely hodnotenia používané výsledky *post-hoc* analýzy štúdie GEMSTONE-302 (DCO 15.5.2023) u podskupiny pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu. Použitie výsledkov pre populáciu pacientov s PD-L1

< 1 % bez ohľadu na histológiu považujeme za vhodnejšie z dôvodu konzistentnosti s výsledkami použitými pre OS (použitie výsledkov pre rovnakú populáciu a rovnakého DCO). Pre podskupinu pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu bol medián PFS v ramene SUGE + PBC 7,3 mesiaca (95 % CI: 6,8 – 9,0), v ramene PBC bol 4,9 mesiaca (95 % CI: 4,0 – 5,8) a HR = 0,58 (95 % CI: 0,42 – 0,80). Výsledky v ukazovateli PFS v podskupine PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu preukázali štatisticky významný rozdiel v prospech SUGE + PBC. Podskupina obsahuje pacientov s oboma typmi histológie, čo považujeme za pozitívnu neistotu. Dôvodom je pozorovaná vyššia účinnosť SUGE + PBC v podskupine pacientov so SQ (HR = 0,37 (95% CI 0,26 – 0,51)) v porovnaní s NSQ NSCLC (HR = 0,44 (95% CI 0,44 – 0,75)). Výsledky v PD-L1 podskupinách však majú exploratívny charakter (a sú spojené s nižším počtom pacientov v jednotlivých ramenách). Zrelosť dát pre hodnotenie PFS považujeme za primeranú, K-M krivky mali stabilizovaný vývoj.

Pre populáciu pacientov s NSQ NSCLC a PD-L1 < 1 % sú v NMA, rovnako ako v porovnaní s PBC, používané výsledky pre PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu. Podskupina pacientov obsahuje pacientov s oboma typmi histológie, čo považujeme za neistotu v dôsledku pozorovanej nižšej účinnosti SUGE + PBC v podskupine pacientov s NSQ v porovnaní so SQ NSCLC v GEMSTONE-302 (vyššie). Výsledky HR pre PFS sú numericky v prospech SUGE + PBC a bez dosiahnutia štatistickej významnosti. Účinnosť v ukazovateli PFS je preto považovaná za podobnú avšak spojenú s neistotou, že v skutočnosti je výsledok SUGE + PBC horší. V porovnaní SUGE + PBC s komparátorom PEM + PBC v populácii pacientov s PD-L1 1 – 49 % bez ohľadu na histológiu a v porovnaní SUGE + PBC s ATZ monoterapiou a PEM monoterapiou v populácii pacientov s PD-L1 ≥ 50 % bez ohľadu na histológiu boli vo všetkých prípadoch výsledky PFS numericky v prospech hodnotenej intervencie, rovnako tiež bez dosiahnutia štatistickej významnosti.

Kvalita života nebola v štúdiu GEMSTONE-302 ani v NMA analýze hodnotená ani sledovaná, prínos považujeme za nepreukázaný.

V komparatívnej analýze bezpečnosti v štúdiu GEMSTONE-302 bol podiel pacientov reportujúcich AE, SAE a AE 3-5 stupňa medzi ramenami podobný. Nežiaduce udalosti boli sledované iba pre populáciu ITT a neposkytujú výsledky pre jednotlivé podskupiny pacientov. **NMA analýzu bezpečnosti považujeme za nerelevantnú, NMA zahŕňala porovnanie len pre PEM + PBC a bol do nej zahrnutý obmedzený počet štúdií. V rámci NMA nie je dostupné porovnanie bezpečnosti intervencie s PEM monoterapiou a ATZ monoterapiou.**

Validitu klinickej štúdie GEMSTONE-302 považujeme za adekvátnu pre zhodnotenie prínosu liečby SUGE voči PBC. Validitu NMA analýzy pre zhodnotenie prínosu SUGE + PBC voči ATZ, PEM a PEM + PBC považujeme za nízku.

Predložené výsledky sú zatažené viacerými zdrojmi neistoty v internej a externej validite. Štúdiu GEMSTONE-302 považujeme za zdroj klinickej účinnosti pre priame porovnanie SUGE + PBC vs. PBC. Pre toto porovnanie je v slovenskom kontexte relevantná populácia pacientov so SQ NSCLC a expresiou PD-L1 < 1 %. Táto podskupina nebola v štúdiu vopred špecifikovaná a nie sú pre ňu publikované výsledky ani neboli DR dodané po vyžiadaní vo výzve na opravu. Extrapolácia účinnosti SUGE + PBC z výsledkov pre podskupinu PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histologický podtyp na túto podskupinu je spojená s pozitívnou neistotou vyplývajúcou z vyššej účinnosti SUGE + PBC u pacientov so SQ NSCLC v porovnaní s NSQ podtypom.

V NMA analýze, v prípade porovnania s kombinovaným režimom PEM + PBC je jediným zdrojom porovnania uzol, v ktorom je porovnanie uskutočnené cez tretí imunoterapeutický režim. Výsledky NMA sú veľmi neisté a vyžadujú opatrnú interpretáciu. Odhady účinnosti z NMA sú spojené s vysokou mierou neistoty.

Neistota v externej validite štúdie GEMSTONE-302 vyplýva z rozdielov medzi populáciou štúdie a slovenskou klinickou praxou (vekový priemer, zastúpenie žien a mužov, telesná hmotnosť, etnicita). Štúdia neobsahuje výsledky pre špecifickú podskupinu pacientov s PD-L1 < 1 % a so SQ a NSQ NSCLC osobitne, čo je zdrojom neistoty v prenositeľnosti výsledkov. Následná liečba štúdie GEMSTONE-302 sa líši od slovenskej klinickej praxe. Dôkaz zo štúdie GEMSTONE-302 zahŕňa iba pacientov, ktorí boli v celkovom zdravotnom a výkonnostnom stave ECOG 0 – 1. Externá validita NMA je vo veľkej miere spojená so štúdiou GEMSTONE-302 a zároveň je ovplyvnená heterogenitou v populácii pacientov v porovnávaných štúdiách. V prípade porovnania s kombinovaným režimom PEM + PBC je jediným zdrojom porovnania uzol, v ktorom je porovnanie uskutočnené cez tretí imunoterapeutický režim.

Kedže klinické dáta o účinnosti SUGE + PBC voči komparátorom sa vzťahujú výlučne na pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0 – 1, NIHO odporúča zvážiť doplnenie IO o túto podmienku, aby bola zabezpečená konzistencia medzi dôkazmi a populáciou, na ktorú sa bude úhrada vzťahovať.

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 farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)

DR v rámci žiadosti predložil 4 farmakoekonomické modely (FEM), v ktorých porovnáva intervenciu SUGE + PBC s komparátormi:

- PBC formou analýzy užitočnosti nákladov (CUA, z angl. Cost-Utility Analysis),
- ATZ, PEM, PEM + PBC formou analýzy minimalizácie nákladov (CMA, z angl. Cost-Minimization Analysis).

Vplyvy zmien reportujeme primárne ako zmenu ICUR voči komparátoru PBC, nakoľko z tohto porovnania vychádza nákladovo efektívna úhrada v nastavení NIHO. V prípade, že zmena má vplyv iba na porovnanie s jedným komparátorom v rámci určitého modelu, uvádzame pri vplyve zmeny komparátor aj konkrétny model.

DR bol dňa 8.4.2026 prostredníctvom výzvy na opravu č. 1 požiadaný na doplnenie modelovania ukazovateľov OS a PFS v ramenách SUGE + PBC a komparátorov PBC (SQ histologický podtyp, expresia PD-L1 < 1 %) a PEM + PBC (NSQ histologický podtyp, expresia PD-L1 < 1 %). Zároveň bol DR požiadaný o doplnenie modelovania nákladovej efektívnosti prostredníctvom času na liečbe (z angl. time on treatment, ToT) a zapracovanie prípadného vyprchania prínosu.

DR na výzvu na opravu č. 1 odpovedal dňa 8.5.2026. V odpovedi DR predložil aktualizovaný FEM pre porovnanie s komparátorom PBC s alternatívnym modelovaním účinnosti a ďalšími úpravami a s výsledkami so zapracovanou novou maximálnou úhradou, pri ktorej by bol SUGE nákladovo efektívny. DR tento aktualizovaný FEM nepovažuje za nový základný scenár a trvá na pôvodnom predloženom FEM s pôvodne požadovanou úhradou. Rozumieme postoj DR, avšak preferujeme viacero nastavení v aktualizovanom FEM. Pre zjednodušenie ďalej za nový základný scenár DR považujeme aktualizovaný FEM predložený v odpovedi na výzvu, v ktorom sme aplikovali pôvodnú požadovanú úhradu za SUGE. V nasledujúcich častiach uvádzame dopady zmien na výsledok v tomto novom scenári a tiež ho uvádzame ako základný scenár DR v časti 5.2.1.

Pre porovnanie intervencie s komparátormi ATZ, PEM a PEM + PBC považujeme za základný scenár DR modely dodané pri prvotnom podaní žiadosti. Jednotlivé modely sú prehľadne zosumarizované v nasledujúcej časti.

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

DR v žiadosti predložil 4 FEM, ktoré sa líšia modelovanou podskupinou pacientov (rozdelené na základe histologického podtypu NSCLC a expresie PD-L1) a relevantnými komparátormi. Prehľad dodaných modelov je zosumarizovaný v nasledovnej tabuľke (Tabuľka 12):

Tabuľka 12: Prehľad modelov dodaných DR

Označenie modelu	Modelovaná populácia	Relevantná populácia pre slovenskú klinickú prax	Komparátor	Typ analýzy (klinický dôkaz)
pôvodný FEM1	ITT (SQ + NSQ, akákoľvek expresia PD-L1)	SQ, PD-L1 < 1 %	PBC	CUA (GEMSTONE-302)
aktualizovaný FEM1 ⁷ - používame ako základný scenár DR ⁸	SQ, PD-L1 < 1 % (PFS) SQ + NSQ, PD-L1 < 1 % (OS)	SQ, PD-L1 < 1 %	PBC	CUA (GEMSTONE-302)
FEM2	SQ + NSQ, PD-L1 ≥ 50 %	SQ + NSQ, PD-L1 ≥ 50 %	PEM, ATZ	CMA (NMA)
FEM3	SQ + NSQ, PD-L1 1 – 49 %	SQ + NSQ, PD-L1 1 – 49 %	PEM + PBC	CMA (NMA)
FEM4	SQ + NSQ, PD-L1 < 1 %	NSQ, PD-L1 < 1 %	PEM + PBC	CMA (NMA)

Zdroj: [1]

Predložené FEM sú založené na modeli rozdeleného prežívania (z angl. partition survival model, PSM) a rozlišujú tri navzájom sa vylučujúce stavy:

- pred progresiou ochorenia (z angl. progression free, PF, DR označené ako PFS)
- po progresii ochorenia (z angl. progressed disease, PD)
- smrť.

Podiel pacientov v jednotlivých zdravotných stavoch je odvodený od kriviek OS a PFS nasledovným spôsobom:

- podiel pacientov v stave pred progresiou je daný hodnotou PFS,
- podiel pacientov po progresii je odvodený ako rozdiel OS – PFS,
- podiel pacientov v stave smrť je daný ako rozdiel 1 – OS.

Prechody medzi stavmi sú modelované prostredníctvom vývoja týchto kriviek v čase (tzv. prístup *area under the curve*). Schému modelu uvádzame na obrázku nižšie (Obrázok 27).

Do modelov vstupujú dáta z dvoch zdrojov. Pre intervenciu SUGE + PBC sú krivky PFS a OS založené na priamych údajoch zo štúdie GEMSTONE-302 s následnou extrapoláciou. Pre komparátor PBC sú krivky PFS a OS odvodené od kriviek intervencie a pomerov rizík (HR) zo štúdie GEMSTONE-302. Pre zvyšné komparátory PEM + PBC, PEM a ATZ sú krivky odvodené od kriviek intervencie zo štúdie GEMSTONE-302 a pomerov rizík (HR) určených na základe nepriamych porovnaní prostredníctvom NMA dodanej DR.

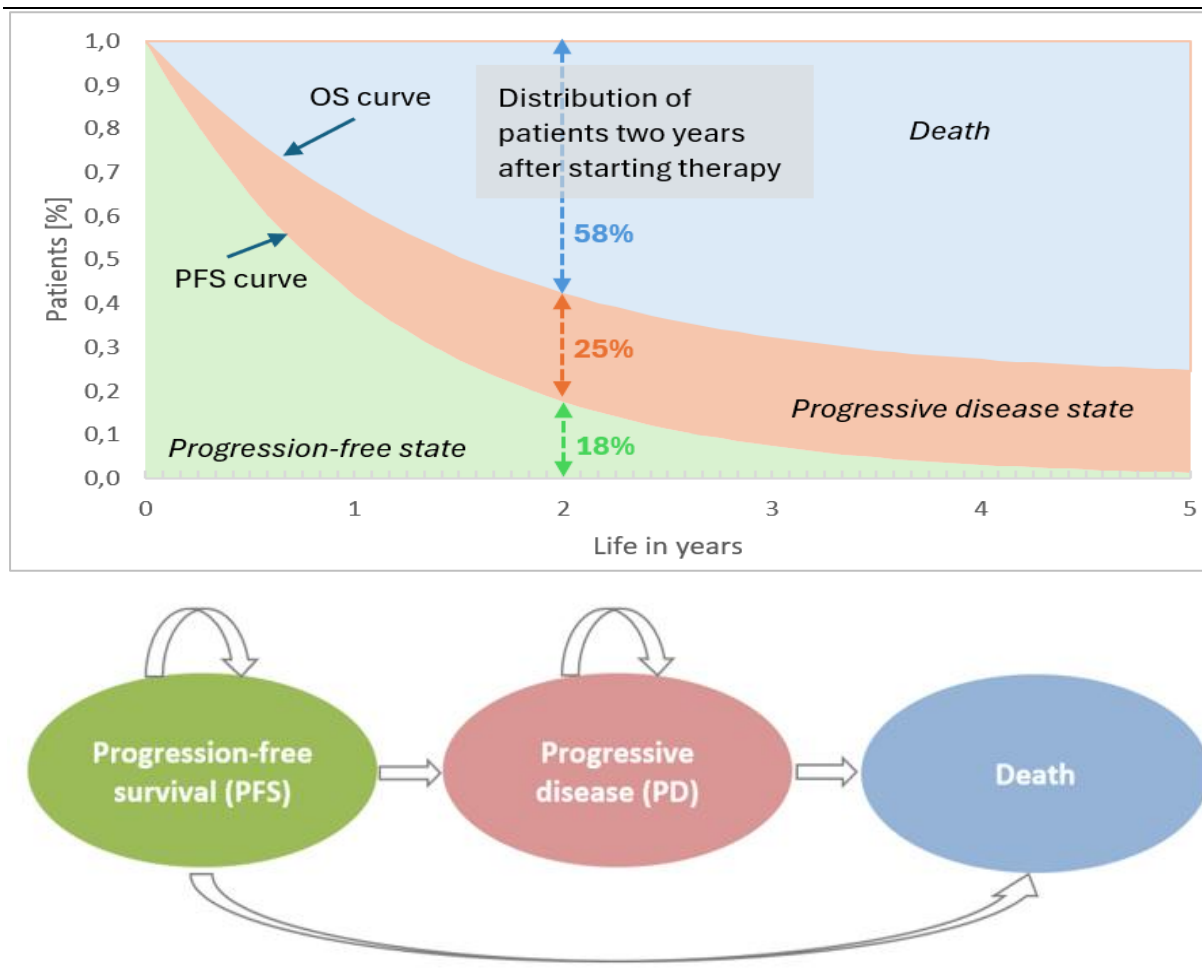
Na modelovanie nákladov DR používa údaje zo štúdie GEMSTONE-302 (zloženie, podiely a charakteristiky pacientov), ZKL (náklady na PBC, PEM, ATZ a následnú liečbu), databázu jednotkových nákladov, DRG systém a Modrú knihu Českej onkologickej spoločnosti. Ako zdroj parametrov povrchu tela, klírens kreatinínu a hodnoty utilít používa externé dáta z iných klinických štúdií.

Dĺžka jedného cyklu je 21 dní (3 týždne), pričom DR v modeli používa korekciu na polovicu cyklu pri prínosoch aj nákladoch. Bola zvolená perspektíva platcu, časový horizont 20 rokov a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady. DR nepredpokladá vyprchanie prínosu SUGE + PBC.

⁷ Aktualizovaný FEM1 bol dodaný dňa 8.5.2026 ako odpoveď na výzvu na opravu č.1 zverejnenú dňa 8.4.2026.

⁸ Za základný scenár považujeme aktualizovaný FEM1 avšak s pôvodne požadovanou úhradou za SUGE, ktorú DR aplikuje aj vo zvyšných FEM.

Obrázok 27: Schéma FEM



Zdroj: [1]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme jeden z predložených modelov. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Akceptujeme** typ predložených modelov. PSM model je v onkológii štandardne používaným typom modelu v ekonomických hodnoteniach. Zároveň akceptujeme perspektívu platcu, diskontnú sadzbu 5 % a dĺžku cyklu 21 dní. Použitá perspektíva a diskontná sadzba sú v súlade s legislatívnymi požiadavkami a metodickou príručkou. Zvolenú dĺžku cyklu považujeme za adekvátnu pre predmetné ochorenie.
- **Akceptujeme** výber komparátorov a ich začlenenie do jednotlivých modelov podľa histologického podtypu a expresie PD-L1. Toto nastavenie je v súlade s IO na Slovensku.
- **Neakceptujeme** aplikovanie výsledkov klinickej účinnosti pre PFS a OS z rôznych populácií a rôznych DCO zo štúdie GEMSTONE-302 v aktualizovanom FEM1. Aplikovali sme výsledky pre ukazovatele PFS a OS pre rovnakú populáciu, a to PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu. DR v pôvodnom FEM1 používal výsledky klinickej účinnosti pre populáciu ITT zo štúdie GEMSTONE-302. Prostredníctvom výzvy na opravu č. 1 bol DR vyzvaný na dodanie klinického dôkazu pre podskupinu SQ, PD-L1 < 1 %, ktorá je v súlade s voľbou relevantných komparátorov. DR v aktualizovanom FEM1 modelovanie upravil tak, že pre ukazovateľ PFS použil výsledky klinickej účinnosti SUG + PBC v porovnaní s PLA + PBC pre populáciu SQ PD-L1 < 1 % z DCO 15.3.2021, zatiaľ čo v ukazovateli OS použil populáciu PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu z DCO 15.5.2023 (Tabuľka 12). Použitie rôznych populácií z rôznych DCO DR odôvodnil nedostupnosťou výsledkov PFS pre požadovanú populáciu z najnovšieho DCO a celkovou nedostupnosťou OS pre požadovanú podskupinu pacientov, pričom podľa DR nebolo možné ich vygenerovanie v rámci termínu na odpoveď. Zároveň však DR nepovažuje toto nastavenie za základný scenár a trvá na pôvodne podanom FEM1. DR v tomto prípade nepovažuje použitie výsledkov z *post-hoc* podskupinovej analýzy za dostatočne robustné pre rozhodovanie o úhrade. Nastavenie sme upravili tak, aby výsledky pre ukazovatele PFS a OS

zodpovedali rovnakej populácii, a to PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu z DCO 15.5.2023. Toto nastavenie lepšie odráža účinnosť intervencie v cieľovej populácii v porovnaní s prvotne dodaným FEM1 (použitá účinnosť pre populáciu ITT). Nastavenie NIHO je zároveň konzervatívne a podhodnocuje účinnosť SUGE + PBC v porovnaní s PBC, nakoľko je v rámci štúdie GEMSTONE-302 pozorovaná vyššia účinnosť SUGE + PBC u pacientov so SQ histológiou (relevantná populácia pri porovnaní s PBC) v porovnaní s NSQ. Táto zmena zvyšuje hodnotu ICUR v porovnaní s komparátorom PBC o 16,9-tisíc €/QALY.

- **Akceptujeme s neistotou** aplikovanie výsledkov klinickej účinnosti pre PFS a OS pre podskupinu PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu v modeli FEM4. V slovenskej klinickej praxi je v rámci FEM4 pri porovnaní s komparátorom PEM + PBC relevantná populácia pacientov s NSQ histológiou a PD-L1 < 1 %. DR bol v rámci výzvy na opravu zo dňa 8.4.2026 požiadaný o úpravu výsledkov klinickej účinnosti v súlade s relevantnou populáciou. DR požadované porovnanie nedodal, pričom sa opierať o nedostupnosť výsledkov pre komparátor zo štúdie KEYNOTE-189. Zároveň však považuje použitie celkovej populácie s PD-L1 < 1 % za jediný metodologicky vhodný základ pre nepriame porovnanie intervencie s komparátorom PEM + PBC pre populáciu pacientov s NSQ a PD-L1 < 1 %. Neistota akceptovania tohto nastavenia je spojená s rizikom, že v skutočnosti je účinnosť SUGE + PBC v tejto populácii nižšia (časť 4.5.2).
- **Akceptujeme** modelovaný časový horizont v dĺžke 20 rokov. Časový horizont však nepovažujeme za vhodne aplikovaný a nie je možné nastaviť modelovanie na dlhší časový horizont. Na konci predloženého horizontu ostáva nažive ešte dostatočný podiel pacientov, pre ktorých by sme preferovali modelovanie do 100 rokov veku. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.
- **Akceptujeme** zapracovanie korekcie cyklu na polovicu cyklu. DR aplikuje korekciu na polovicu cyklu od prvého cyklu liečby. Vzhľadom na jednorazové podanie liečby v prvý deň cyklu nepovažujeme aplikovanie korekcie na prvý cyklus za správne. Pri neaplikovaní korekcie na polovicu cyklu pre prvý cyklus liečby táto zmena nemá relevantný vplyv na výsledok ani v jednom z modelov. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

5.1.2 Populácia

Neakceptujeme populáciu, na základe ktorej DR modeluje PFS v aktualizovanom FEM1 pre porovnanie SUGE + PBC s komparátorom PBC. Z dôvodu konzistentnosti sme pristúpili k úprave populácie a DCO pre PFS v súlade s OS, a to na pacientov s expresiou PD-L < 1 % bez ohľadu na histológiu. Bližšiu diskusiu uvádzame v časti 5.1.1.

Akceptujeme pomer mužov a žien prebratý zo štúdie GEMSTONE-302. Aj keď sa pomer mužov a žien zo štúdie GEMSTONE-302 líši od pomeru vyplývajúceho z Odhadu incidencie zhubných nádorov podľa NZCI [59], zmena pomeru nemá relevantný vplyv na výsledok v žiadnom z modelov.

Akceptujeme telesnú hmotnosť pacientov použitú zo štúdie GEMSTONE-302. Predmetná štúdia zahŕňala len pacientov ázijskej populácie, ktorých charakteristiky nemusia zodpovedať charakteristikám pacientov v slovenskej klinickej praxi. Váha však vplýva len na dávkovanie SUGE u pacientov s hmotnosťou nad 115 kg. Na základe vyjadrenia odborníkov v rámci riadeného interview dodaného DR sú v praxi pacienti s hmotnosťou nad 115 kg raritou. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok v žiadnom z modelov.

Neakceptujeme podiel pacientov so SQ a NSQ histológiou vo FEM2 a FEM3, použili sme podiely z predloženej analýzy dopadu na rozpočet (z angl. Budget Impact Analysis, BIA). DR používa údaje zo štúdie GEMSTONE-302, ktoré sa líšia od údajov poskytnutých DR v rámci riadeného interview. Táto zmena nemá významný vplyv na výsledok, avšak je potrebná kvôli konzistentnosti s BIA, kde DR aplikuje pomery pacientov so SQ (35 %) a NSQ (65 %) histológiou z riadeného interview. Vo FEM1 a FEM4 je správne použitý 100 % podiel pacientov so SQ (FEM1) a NSQ (FEM4) histológiou. Zmena má za následok zníženie inkrementálnych nákladov o 1,1-tisíc € v prípade komparátorov ATZ aj PEM v modeli FEM2 a v modeli FEM3 je zmena zanedbateľná.

5.1.3 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie

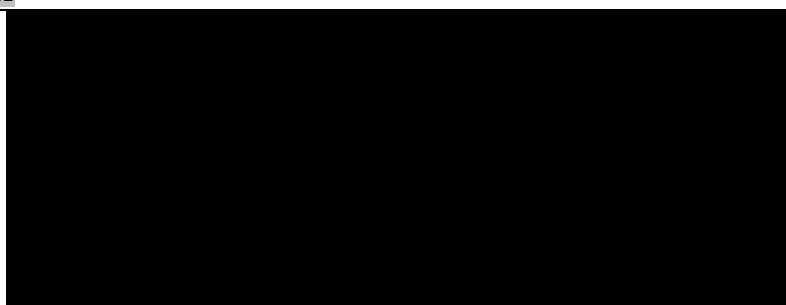
Akceptujeme s neistotou prínos v ukazovateli OS v aktualizovanom FEM1. Na základe výsledkov klinickej štúdie nie je rozdiel medzi intervenciou a komparátorom PBC štatisticky významný (prínos odvodený pre populáciu PD-L1 bez ohľadu na histológiu, HR = 0,75 (95 % CI: 0,53 – 1,08). Potenciálny prínos pre relevantnú populáciu so SQ NSCLC a PD-L1 < 1 % naznačuje vyššia účinnosť intervencie pri SQ NSCLC v porovnaní s NSQ NSCLC bez ohľadu na histológiu a zohľadnenie výsledkov PFS pre relevantnú populáciu SQ NSCLC zo staršieho DCO ako surrogátneho ukazovateľa pre OS. Pozitívna neistota vyplýva z použitej HR hodnoty pre populáciu PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu, ktorá podhodnocuje klinickú účinnosť v cieľovej populácii pacientov so SQ a PD-L1 < 1 %. Zároveň však neistota vyplýva z akceptovania klinického prínosu v inej populácii pacientov bez dosiahnutia štatistickej významnosti výsledku. Bližšia diskusia je uvedená v časti 4.5.2.

Neakceptujeme loglogistickú parametrizáciu OS pre intervenciu v aktualizovanom FEM1, zvolili sme exponenciálnu parametrizáciu. DR vo svojom nastavení používa loglogistickú parametrizáciu, pričom výber nezdôvodňuje. Predpokladáme, že DR zvolil parametrizáciu s najnižšou hodnotou informačných kritérií, ktoré zahŕňajú Akaikeho informačné kritérium (AIC, z angl. Akaike Information Criterion), korigované Akaikeho informačné kritérium (AICC, z angl. Corrected Akaike Information Criterion) a Bayesovské informačné kritérium (BIC, z angl. Bayesian Information Criterion) (Obrázok 28). Nastavenie sme zmenili na exponenciálnu parametrizáciu s druhou najnižšou hodnotou AIC/BIC. Exponenciálna parametrizácia má mierne horší vizuálny fit, avšak preferujeme ju ako konzervatívne nastavenie na zníženie neistoty pri modelovaní prínosu v OS, a to z nasledujúcich dôvodov:

- Prínos je modelovaný pomocou HR, hoci K-M dáta vizuálne nespĺňajú podmienku proporcionality rizík (viac nižšie). DR K-M dáta komparátorov v odpovedi na výzvu na opravu č. 1 nedodal.
- Na K-M krivkách pre podskupinu NSCLC PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu, ako aj K-M krivkách podskupiny SQ NSCLC bez ohľadu na status PD-L1, možno pozorovať približovanie na chvoste kriviek. Naopak K-M krivky pre podskupinu NSQ NSCLC bez ohľadu na status PD-L1 ukazujú trvalé oddelenie aj na konci kriviek. Konzervatívne zvolená parametrizácia znižuje neistotu z nezpracovania vyprchania prínosu.

Porovnanie parametrizácií a ich porovnanie s priebehom K-M dát pre OS je zobrazené na obrázku nižšie (Obrázok 29). Zmena parametrizácie OS z loglogistickej na exponenciálnu má za následok zvýšenie ICUR o 23,4-tisíc €/QALY.

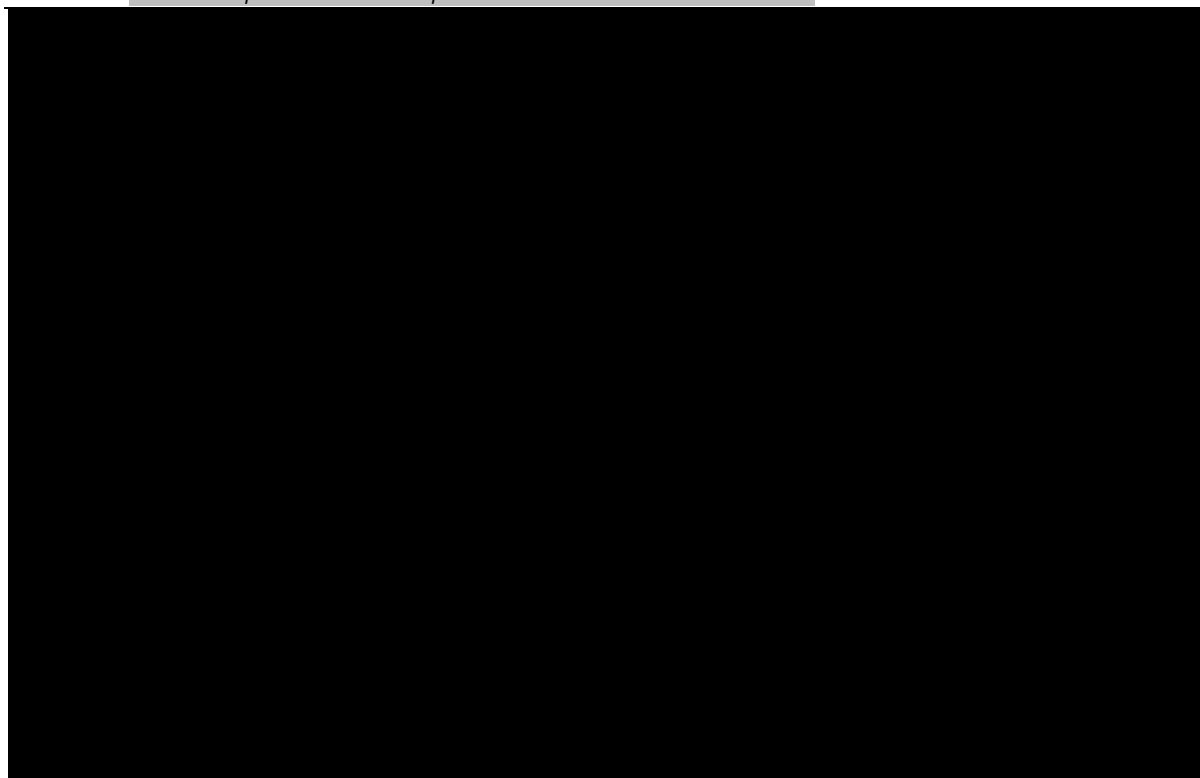
Obrázok 28: Porovnanie informačných kritérií (AIC, BIC a AICC) pre rôzne parametrizácie OS pre SUGÉ + PBC v aktualizovanom FEM1



AIC - Akaikeho informačné kritérium (z angl. Akaike Information Criterion); AICC - korigované Akaikeho informačné kritérium (z angl. Corrected Akaike Information Criterion); BIC - Bayesovské informačné kritérium (z angl. Bayesian Information Criterion).

Zdroj: [aktualizovaný FEM1, 1]

Obrázok 29: Porovnanie parametrizácie OS pre intervenciu v aktualizovanom FEM1



Zdroj: [aktualizovaný FEM1, 1]

Akceptujeme s neistotou modelovanie ramena komparátora PBC aplikovaním $HR = 0,75$ na extrapolované rameno intervencie pre OS v aktualizovanom FEM1. Keďže sa jedná o pivotnú štúdiu SUGE + PBC, v ktorej sú dostupné priame komparatívne výsledky pre komparátor PBC, použitie samostatnej extrapolácie na základe pozorovaných K-M dát pre komparátor považujeme za metodologicky vhodnejšie. Modelovanie ramena komparátora prostredníctvom hodnoty HR má za výsledok rovnaký rozdiel v účinnosti medzi ramenami v každom časovom bode sledovania. Tento predpoklad na základe vizuálneho posúdenia K-M dát z výsledkov štúdie GEMSTONE-302 potenciálne nie je naplnený (výsledky v časti 4.2). DR bol vo výzve požiadaný o predloženie K-M dát aj pre komparátor vrátane parametrizácií. DR požadované nedodal bez uvedenia dôvodu. Vzhľadom na to, že DR nepredložil samostatne extrapolácie K-M dát pre komparátor, akceptujeme nastavenie s neistotou.

Akceptujeme s neistotou predložené nastavenie DR vo FEM4, kde DR aplikuje prínos podľa populácie pacientov s $PD-L1 < 1\%$ bez ohľadu na histológiu, podobne ako v aktualizovanom FEM1 (vyššie). V prípade aktualizovaného FEM1 ide o potenciálne konzervatívne nastavenie s podhodnoteným prínosom pre SQ pacientov. Naopak pri FEM4 toto nastavenie potenciálne nadhodnocuje prínos intervencie u NSQ pacientov. Dôvodom je nižšia účinnosť SUGE + PBC v populácii pacientov s NSQ histológiou v porovnaní s ITT vyplývajúca zo štúdie GEMSTONE-302. Na základe výsledkov NMA je účinnosť v ukazovateli OS pre intervenciu a komparátor vo FEM4 považovaná za podobnú, avšak existuje riziko, že v skutočnosti je výsledok SUGE + PBC horší (viac v časti 4.5.2).

Akceptujeme s neistotou zdroj nepriamych klinických dát pre komparátory ATZ, PEM a PEM + PBC použitý vo FEM2, FEM3 a FEM4 pre modelovanie prínosu v OS. Neistota vyplýva zo slabého klinického dôkazu nepriameho porovnania. Najvyššiu mieru neistoty vnímame pri porovnaní účinnosti intervencie a komparátora PEM + PBC v modeloch FEM3 a FEM4, kedy sa v NMA používa medzistupeň v podobe štúdie, ktorá neobsahuje intervenciu ani komparátor (Tabuľka 5). Bližšiu diskusiu uvádzame v časti 4.5.1.

Prežívanie bez progresie

Neakceptujeme populáciu zvolenú pre modelovanie PFS v aktualizovanom FEM1, aplikovali sme populáciu s expresiou $PD-L < 1\%$ bez ohľadu na histológiu v súlade s OS (vyššie). DR v aktualizovanom FEM1 používa rôzne populácie pre PFS a OS (Tabuľka 12) z rôznych DCO. V NIHO nastavení sme upravili populácie PFS v súlade s OS, a

to na pacientov s expresiou PD-L < 1 % bez ohľadu na histológiu, pričom bol použitý najnovší DCO. NIHO nastavenie je zároveň konzervatívne a podhodnocuje účinnosť SUGÉ + PBC. Bližšiu diskusiu uvádzame v časti 5.1.1.

Akceptujeme s neistotou modelovanie ramena komparátora PBC aplikovaním HR na extrapolované rameno intervencie pre PFS v aktualizovanom FEM1 namiesto samostatnej extrapolácie K-M dát komparátora z rovnakého dôvodu ako v pri modelovaní OS (vyššie).

Akceptujeme s neistotou predložené nastavenie DR vo FEM4, kde DR aplikuje prínos podľa populácie pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu, podobne ako v aktualizovanom FEM1. Rovnako ako je uvedený vyššie v časti o OS, takto modelovaný prínos môže byť potenciálne nadhodnotený a existuje riziko, že intervencia môže mať potenciálne horšiu účinnosť ako komparátor. Bližšiu diskusiu uvádzame vyššie, resp. v časti 4.5.2 a 5.1.1.

Akceptujeme s neistotou zdroj nepriamych klinických dát pre komparátory ATZ, PEM a PEM + PBC použitý vo FEM2, FEM3 a FEM4 pre modelovanie prínosu v PFS. Neistota vyplýva zo slabého klinického dôkazu nepriameho porovnania, ktorý pre porovnanie intervencie a komparátora používa medzistupeň v podobe štúdie, ktorá neobsahuje intervenciu ani komparátor (Tabuľka 5). Bližšiu diskusiu uvádzame v časti 4.5.1.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Akceptujeme s neistotou nezpracovanie vyprchania prínosu liečby DR vo FEM1. DR podľa odpovede na výzvu predpokladá, že klinický dôkaz zachytáva prirodzený vývoj liečebného účinku, keďže liečba SUGÉ + PBC je nastavená na 35 cyklov (24 mesiacov) a na hodnotenie klinickej účinnosti sú použité dáta s mediánom sledovania 43,5 mesiaca s predĺžovaním PFS krivky na 54 mesiacov. Dané nastavenie akceptujeme s neistotou vzhľadom na približovanie sa K-M dát kriviek relevantných pre modelovanie v aktualizovanom FEM1. Túto neistotu znižuje nastavenie parametrizácie OS ramena intervencie podľa NIHO (viac vyššie).

5.1.4 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme jednotné modelovanie bezpečnosti pre jednotlivé populácie pacientov v modeloch aktualizovaný FEM1, FEM2, FEM 3 a FEM4 na základe celkovej populácie ITT zo štúdie GEMSTONE-302 (aktualizovaný FEM1 a intervencia vo FEM2, FEM3 a FEM4) a NMA (komparátory vo FEM2, FEM3, FEM4). Pivotalná štúdia GEMSTONE-302 neobsahuje hodnotenie bezpečnosti jednotlivých podskupín pacientov. Rovnaké obmedzenie sa vzťahuje aj na všetky relevantné porovnávacíe štúdie zahrnuté v NMA. Zároveň však nepredpokladáme významný vplyv podskupín na bezpečnosť liečby a akceptujeme nastavenie DR.

Akceptujeme s neistotou predpoklad podobnej bezpečnosti SUGÉ + PBC s komparátormi PEM a ATZ. Neistota plynie z faktu, že pre komparátory PEM a ATZ nie sú v rámci NMA dostupné porovnanie bezpečnosti AE 3 – 5 stupňa. Nie je vylúčené, že monoterapie ATZ a PEM sú bezpečnejšie v porovnaní s kombináciou SUGÉ + PBC.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Neakceptujeme predložené nastavenie DR ohľadom modelovania kvality života v aktualizovanom FEM1. Hodnoty utilít sme nastavili v súlade NIHO hodnotením L207 [2]. Vzhľadom na to, že štúdia GEMSTONE-302 neobsahovala hodnotenie kvality života, hodnoty utilít v aktualizovanom FEM1 DR odvodil z iných štúdií Nafees, 2017 [60] a Chouaid, 2013 [61]. Zároveň sa zdroje utilít v základom scenári aktualizovaného FEM1 líšia od zdrojov a hodnôt v modeloch FEM2, FEM3 a FEM4. Hodnota utility pre PF v aktualizovanom FEM1 zároveň prevyšuje hodnotu utility pre všeobecnú populáciu vyčíslenú v hárku „Utilities“ (Tabuľka 13). Použitie rovnakých utilít v prípade chýbajúcich dát zo štúdie preferujeme pre zabezpečenie konzistentnosti s predchádzajúcimi hodnoteniami NIHO v danej indikácii. Táto zmena v aktualizovanom FEM1 v porovnaní s PBC zvyšuje ICUR o 7,8-tisíc €/QALY.

Tabuľka 13: Prehľad utilít použitých v jednotlivých modeloch a v NIHO nastavení

	Utilita pred progresiou	Utilita po progresii	zdroj
aktualizovaný FEM1	■	■	Nafees, 2017 [60], Chouaid, 2013 [61]
FEM2, FEM3, FEM4	0,803	0,716	Huang 2019 [62]
Utilita všeobecnej populácie	■	-	Výpočet DR
NIHO nastavenie	0,765	0,723	NIHO hodnotenie L207

Zdroj [1, 63]

Akceptujeme nastavenie utilít v modeloch FEM2, FEM3 a FEM4. Preferovali by sme rovnaké hodnoty ako vo FEM1 v nastavení NIHO, keďže sa však jedná o CMA analýzy, hodnoty utilít nemajú vplyv na výsledok.

5.1.6 Náklady

Čas do ukončenia liečby (TTD, z angl. Time to treatment discontinuation)

Neakceptujeme spôsob modelovania ukončenia liečby (tzv. stopping rule) pre SUGE v aktualizovanom FEM1. V NIHO nastavení sme aplikovali ukončenie liečby na 35 cyklov. DR v tomto modeli nepoužíva ukončenie liečby 35 cyklov (tak, ako tomu bolo v pôvodnom FEM1 aj vo všetkých zvyšných modeloch). Táto zmena v porovnaní intervencie s komparátorom PBC v aktualizovanom FEM1 má za následok zníženie ICUR o 17,4-tisíc €/QALY.

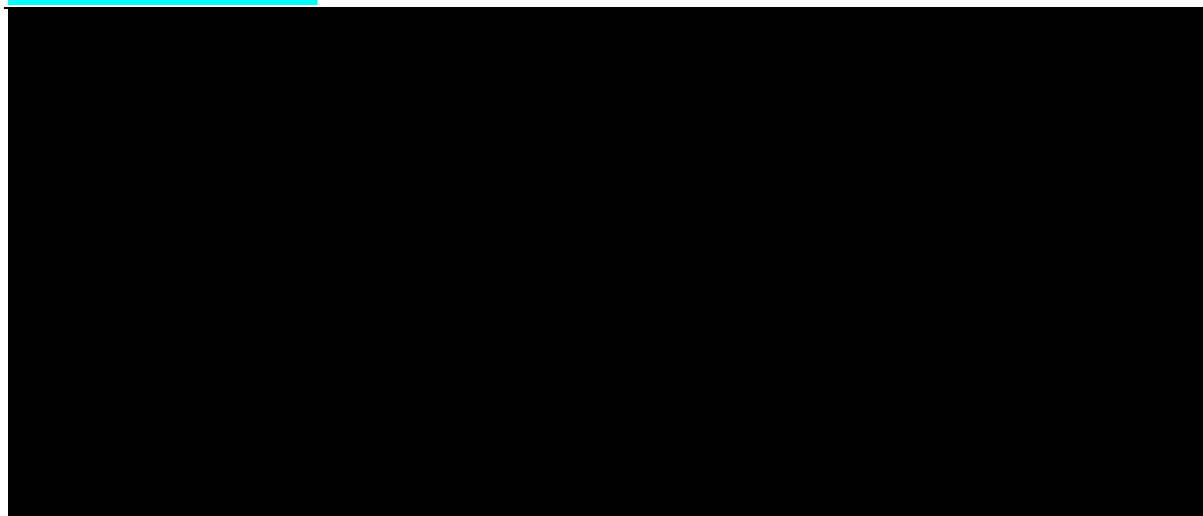
Akceptujeme s neistotou modelovanie TTD pre SUGE + PBC prostredníctvom kriviek PFS z ramena SUGE + PBC štúdie GEMSTONE-302 v modeloch aktualizovaný FEM1, FEM2, FEM3 a FEM4. Slovenská klinická prax je naviazaná na IO podľa SPC, podľa ktorých sa SUGE podáva do progresie ochorenia. DR bol vo výzve na opravu č. 1 požadovaný modelovať TTD podľa K-M dát, avšak zotrval pri prístupe TTD = PFS s odôvodnením, že tieto dáta nie sú v publikovanej literatúre dostupné. Predpoklad TTD = PFS v modeli FEM1, z ktorého vychádza maximálna nákladovo efektívna úhrada, možno považovať skôr za konzervatívne nastavenie DR s potenciálne nadhodnotenými nákladmi na SUGE.

Neakceptujeme prístup DR, v ktorom je TTD modelovaný prostredníctvom PFS (t.j. TTD = PFS) na základe SUGE + PBC pre komparátor PEM + PBC v NSQ podskupine, ktoré sú obsiahnuté v modeloch FEM3 a FEM4. V NIHO nastavení sme upravili modelovanie TTD v súlade s NIHO hodnotením č. 56 [64]. Analýza interne dostupných K-M dát pre komparátor PEM + PBC z NIHO hodnotenia č. 56 lieku Keytruda (liečivo pembrolizumab) ukázala, že krivka TTD v prípade PEM + PBC je položená významne nižšie než PFS, čo značí, že pacienti ukončovali liečbu často ešte skôr ako dosiahli progresiu ochorenia. Z toho vyplýva, že TTD nie je adekvátne reprezentované samotnou krivkou PFS a v prípade prístupu TTD = PFS by tak dochádzalo k výraznému nadhodnocovaniu nákladov PEM + PBC voči intervencii. Z tohto dôvodu sme pristúpili k úprave modelovania TTD tak, že interne dostupné dáta TTD a PFS pre PEM + PBC (pôvodne dostupné v týždenných cykloch) boli najprv použité na výpočet pomerov TTD/PFS pre jednotlivé časové body, ktoré reflektujú rozdiel medzi trvaním liečby a PFS v čase. Následne boli tieto pomery transformované na 21-dňové cykly modelu. Tieto časovo špecifické pomery sme následne aplikovali na modelované TTD (= PFS) pre PEM + PBC vo FEM3 a FEM4, čím sme upravili jeho priebeh tak, aby lepšie odrážal empiricky pozorované vzťahy medzi TTD a PFS (Obrázok 30, Obrázok 31).

Nastavenie NIHO je však limitované, keďže TTD nie je adjustované na rozdiely medzi populáciami jednotlivých štúdií, z ktorých vychádzajú porovnaní vo FEM3 a FEM4 (KEYNOTE-189; GEMSTONE-302, NIPPON, Checkmate9LA), napriek tomu považujeme časové zohľadnenie empirického vzťahu medzi TTD a PFS za vhodnejší prístup. Rovnaký prístup bol aplikovaný aj v NIHO hodnotení L207 lieku Libtayo (cemiplimab) [2]. Táto zmena zvyšuje inkrementálne náklady PEM + PBC v CMA analýze FEM3 o 16,8-tisíc € a FEM4 o 13,7-tisíc € oproti základnému scenáru DR.

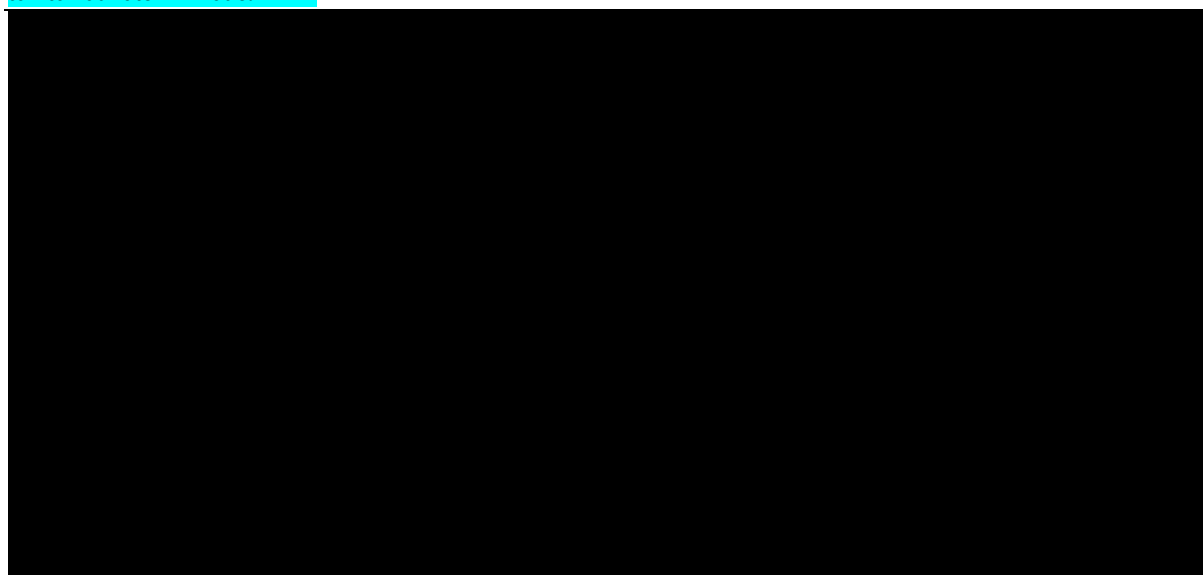
Predpoklad TTD = PFS sme overovali aj pre komparátory ATZ, PEM (FEM2) ako pomer TTD/PFS jednotlivých komparátorov na základe interne dostupných priamych K-M dát z predchádzajúcich hodnotení NIHO č. 26B a č. 75 [65, 66]. Tieto pomery sa pohybovali približne okolo hodnoty 1, čo naznačuje, že ukončenie liečby v týchto ramenách približne korešponduje s progresiou ochorenia. Na základe toho považujeme aproximáciu TTD = PFS v týchto modeloch a pri CMA analýzach použitie PFS SUGE za akceptovateľné.

Obrázok 30: Porovnanie PFS a TTD pre PEM + PBC z interne dostupných dát z hodnotenia NIHO č. 56 a nastavenia NIHO v tomto hodnotení v modeli FEM3



Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM3 a interných údajov

Obrázok 31: Porovnanie PFS a TTD pre PEM + PBC z interne dostupných dát z hodnotenia NIHO č. 56 a nastavenia NIHO v tomto hodnotení v modeli FEM4



Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM4 a interných údajov

Náklady na intervenciu a komparátory

Akceptujeme spôsob výpočtu jednotkových nákladov. DR počíta náklady na lieky na 1 liečebný cyklus (21 dní) podľa priemernej hmotnosti pacientov alebo podľa BSA pre podskupiny pacientov zo štúdie GEMSTONE-302. Preferovali by sme modelovanie nákladov na dané lieky, resp. vzniknutého odpadu, podľa rozdelenia všeobecnej populácie podľa hmotnosti. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Neakceptujeme úhradu ATZ pre podskupinu pacientov vo FEM2 v prvej línii liečby, upravili sme ju podľa Zmluvy o podmienkach úhrady lieku (z angl. managed-entry agreement, MEA). DR použil úhradu ATZ vo výške 3 496,40 € podľa v tom čase platného ZKL 12/2025. MZ SR má uzatvorenú MEA zmluvu č. 785/2023, podľa ktorej sme upravili náklady pre ATZ na [REDACTED] €. Táto zmena mení inkrementálne náklady voči ATZ v CMA o [REDACTED] € vo FEM2 oproti základnému scenáru DR.

Neakceptujeme úhradu PEM pre podskupinu pacientov vo FEM2 v prvej línii liečby, upravili sme ju podľa MEA zmluvy. DR použil úhradu PEM vo výške 2 626,55 € podľa v tom čase platného ZKL 12/2025. MZ SR má uzatvorenú MEA zmluvu č. 819/2022, podľa ktorej sme upravili náklady pre PEM na [REDACTED] €. Táto samotná zmena mení inkrementálne náklady voči PEM v CMA o [REDACTED] € vo FEM2 oproti základnému scenáru DR.

Neakceptujeme úhradu PEM pre kombináciu PEM + PBC pre podskupinu pacientov vo FEM3, upravili sme ju podľa MEA zmluvy. DR použil úhradu PEM vo výške 2 626,55 € podľa ZKL 12/2025. MZ SR má uzatvorené dve MEA zmluvy v závislosti od histologického podtypu NSCLC. MEA zmluvu č. 679/2025, podľa ktorej sme upravili náklady podľa danej indikácie na [REDACTED] € u pacientov so SQ a PD-L1 1 – 49 % a MEA zmluvu č. 819/2022, podľa ktorej sme upravili náklady podľa danej indikácie na [REDACTED] € u pacientov s NSQ a PD-L1 < 50 %. Táto zmena mení inkrementálne náklady voči PEM v CMA o [REDACTED] € vo FEM3 oproti deklarovanému základnému scenáru DR.

Neakceptujeme úhradu PEM pre kombináciu PEM + PBC pre podskupinu pacientov vo FEM4, upravili sme ju podľa MEA zmluvy. DR použil úhradu PEM vo výške 2 626,55 € podľa ZKL 12/2025. Náklady sme upravili podľa MEA zmluvy MZ SR č. 819/2022, podľa danej indikácie na [REDACTED] €. Zmena samotná mení inkrementálne náklady voči PEM v CMA o [REDACTED] € vo FEM3 oproti základnému scenáru DR.

Akceptujeme nezpracovanie používania cisplatiny do PBC v rámci výsledkov pochádzajúcich zo štúdie GEMSTONE-302. DR v súlade so štúdiou do chemoterapeutického režimu v rámci režimov SUGE + PBC a PBC vo všetkých modeloch používa iba karboplatinu, zatiaľ čo v ramene komparátora PEM + PBC (v modeloch FEM3 a FEM4) uvažuje používanie karboplatiny aj cisplatiny. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Neakceptujeme úhradu za cisplatinu, upravili sme ju v súlade s úhradami poisťovní za najlacnejšiu alternatívu. Nastavenie sme zmenili, nakoľko sme identifikovali lacnejšiu alternatívu s úhradou 14,32 € za 50ml/50mg balenie (zodpovedá 28,64 € za 100ml/100mg). DR vo FEM3 a FEM4 použil náklady na úhradu cisplatiny pre balenie 100ml/100mg vo výške 33,29 € podľa v tom čase platného (od 1.12.2025) zoznamu liekov hradených VŠZP nad rámec kategorizácie [67]. Použitá úhrada je platná aj v čase hodnotenia (zoznam platný od 1.6.2026). Zmena bola aplikovaná v modeli FEM3 a FEM4 a mení inkrementálne náklady voči komparátoru zanedbateľne.

Neakceptujeme percentuálny podiel pacientov pokračujúcich v udržiavacej liečbe PEME rámci modelov FEM2 a FEM3, ktorý vyplýva z pomeru SQ a NSQ pacientov zo štúdie GEMSTONE-302. V nastavení NIHO sme upravili pomer SQ a NSQ v súlade s BIA, kde DR používa pomery, ktoré podľa riadeného interview s odborníkmi zodpovedajú slovenskej klinickej situácii (diskutované v časti 5.1.2).

Akceptujeme aplikovanie rovnakých nákladov na podanie v indukčnej aj udržiavacej fáze liečby. DR v oboch prípadoch používa predpoklad spotreby 3 ks infúzných vakov, pričom v indukčnej fáze SUGE + PBC sú podávané tri zložky terapie a v udržiavacej fáze sú podávané jedna (NSQ) alebo dve (SQ) zložky. DR tento fakt pri výpočte nákladov na podanie nezohľadňuje. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Náklady na následnú liečbu

Akceptujeme s neistotou zloženie následnej liečby v ramene komparátora. DR modeluje ako následnú liečbu výlučne monoterapiu docetaxelom v oboch ramenách. Na Slovensku je po zlyhaní chemoterapie pre NSCLC dostupná aj liečba ATZ. ATZ je hradený na liečbu NSCLC bez ohľadu na PD-L1 expresiu a histológiu. NIHO nedisponuje informáciou, či a v akej miere je pacientom po zlyhaní chemoterapie podávaný ATZ v klinickej praxi. Z tohto dôvodu akceptujeme jeho nezahrnutie do následnej liečby po komparátore s neistotou, pričom toto nastavenie je potenciálne konzervatívne.

Akceptujeme modelovanie pacientov v následnej liečbe. DR v aktualizovanom FEM1 pri modelovaní pacientov na následnej liečbe aplikuje počet pacientov, ktorý v danom cykle mal udalosť v stave pred progresiou a týchto pacientov očisťuje o pacientov, ktorí v danom cykle zomreli v akomkoľvek stave. V modeloch FEM2, FEM3 a FEM4 sú za pacientov na následnej liečbe považovaní všetci pacienti, ktorí v danom cykle mali udalosť v stave pred progresiou, bez následného očistenia a zomretých pacientov. Ani jeden zo spôsobov nepovažujeme za metodologicky ideálny, pričom prvý spôsob podhodnocuje počet pacientov a druhý spôsob nadhodnocuje počet

pacientov na následnej liečbe. Typicky sa v podobných modeloch vyskytuje druhý spôsob. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Akceptujeme s neistotou nastavenie DR ohľadom dĺžky následnej liečby. DR modeloval trvanie následnej liečby chemoterapiou od progresie až po smrť. Trvanie chemoterapie v následnej liečbe nebolo možné jednoznačne overiť, čo predstavuje dodatočný zdroj neistoty.

Ostatné náklady

Neakceptujeme modelovanie priemerných nákladov na zdravotné stavy pred progresiou ochorenia a po progresii ochorenia vyjadrené ako ročné náklady, ktoré pozostávajú zo štyroch CT vyšetrení hrudníka prevzaté z Modrej knihy ČR, ktoré sú pre oba stavy rovnaké a sú vo výške █████ € ročne. Modelovanie nákladov na zdravotné stavy sme upravili v súlade s hodnotením NIHO L207 [2] a použili údaje z hodnotenia NIHO L192 [68], kde boli použité priemerné hodnoty odvodené z viacerých predchádzajúcich hodnotení NIHO (č. 26A, 26B, 26C, 35A, 56 a 75) pre relevantnú indikáciu NSCLC. Prístup DR nemusí plne odrážať reálne užívanie zdravotnej starostlivosti v populácii pacientov a predstavuje zdroj neistoty. Zároveň evidujeme naprieč viacerými hodnoteniami a žiadosťami významnú variabilitu v odhadoch týchto nákladov, pričom sa jednotlivé hodnoty môžu výrazne odlišovať bez zjavne zásadných metodických rozdielov pri ich získavaní. Táto nekonzistentnosť odráža limitácie expertných odhadov, ktoré nedokážu plne zachytiť variabilitu klinickej praxe na Slovensku. Preferovaným prístupom by bolo získavanie týchto údajov zo štatistických zdrojov, napr. NCZI dát, pre konkrétnu hodnotenú podskupinu pacientov, avšak k týmto údajom NIHO nemá bežne prístup.

V NIHO nastavení sú mesačné náklady na monitoring v stave pred progresiou vo výške 336,00 € a mesačné náklady ochorenia po progresii vo výške 653,00 €. Zároveň platí, že uvedené hodnotenia predstavujú staršie zdroje a priemerné náklady nemusia plne reflektovať aktuálnu klinickú prax, čo predstavuje pretrvávajúci zdroj neistoty. Tento prístup preferujeme vzhľadom na absenciu spoľahlivých a validovaných údajov, najmä aktuálnych dát z NCZI. Táto zmena v aktualizovanom FEM1 pre porovnanie s komparátorom PBC zvyšuje ICUR v CUA analýze o 5,2-tisíc €/QALY oproti základnému scenáru DR. V ostatných modeloch táto zmena nebola aplikovaná, pretože nemá relevantný vplyv na výsledok.

5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Fungovanie modelu a kvalita FER

Dodaný FER hodnotíme ako prehľadný a uvedené informácie za zrozumiteľné, FER spĺňa požiadavky definované v metodologickej príručke. Dodané FEM sú pripravené v prostredí MS Excel pre jednotlivé hodnotené podskupiny v samostatných súboroch. Počas hodnotenia bolo identifikovaných niekoľko nedostatkov, ktoré však nemajú vplyv na výsledok hodnotenia:

- Absencia definovania zdrojov k niektorým údajom zahrnutých v modeloch, napr. stanovenie podielu pacientov užívajúcich KPT alebo CPT v hárku „Dosing&Admin_details“ jednotlivých modelov.
- Absencia diskusie k výberu jednotlivých parametrizácií. Predpokladáme, že DR zvolil parametrizácie na základe najnižších hodnôt AIC, BIC uvedených v jednotlivých modeloch.
- Dosádzanie číselných hodnôt do vzorcov namiesto odkazovania sa na primárny zdroj údajov, napr. v hárku „Life_tables_General_popul“ pri výpočte pravdepodobnosti smrti na modelovaný cyklus, čo spôsobilo zadanie nesprávnej dĺžky modelovaného cyklu.
- Model nemá možnosť jednoduchého zapínania a vypínania zapracovania korekcie na polovicu cyklu
- Rozdiely/chyby v nastaveniach jednotlivých modelov medzi sebou bez odôvodnenia, prípadne opodstatnenosti zmeny, napr. rozdiely spôsob výpočtu pravdepodobnosti úmrtia v hárku „Life_tables_General_popul“, pričom FEM2 sa odlišuje od ostatných dodaných modelov.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoeconomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Výsledky hodnotenia nákladovej efektívnosti v základnom scenári DR dodal prostredníctvom štyroch modelov, ktoré sa odlišujú cieľovou populáciou pacientov a relevantnými komparátormi (viď Tabuľka 12). V prípade FEM1 DR na porovnanie intervencie s komparátorom PBC použil CUA analýzu. Vo zvyšných modeloch FEM2, FEM3 a FEM4 bola pre porovnanie s ATZ, PEM a PEM + PBC použitá CMA analýza. Za základný scenár považujeme modely FEM2, FEM3 a FEM4 dodané pri podaní žiadosti o kategorizáciu.

Pre model FEM1 považujeme za základný scenár aktualizovaný FEM1, ktorý bol dodaný dňa 8.5.2026 ako odpoveď na výzvu č.1 zverejnenú dňa 8.4.2026, v ktorom sme aplikovali pôvodnú požadovanú úhradu za SUGE. Informatívne predkladáme aj výsledky pôvodného FEM1 (Tabuľka 15).

Porovnanie s komparátorom PBC zapracované v aktualizovanom FEM1 s aplikovanou pôvodne požadovanou úhradou za SUGE podľa DR

V aktualizovanom FEM1 SUGE nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade [REDACTED] €. Pre splnenie podmienky nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona č. 363/2011 Z. z. by bola maximálna nákladovo efektívna úhrada [REDACTED] € za balenie, čo predstavuje zľavu [REDACTED] % z maximálnej úhrady vo verejnej lekární vo výške 5 749,83 €, resp. zľavu [REDACTED] % z požadovanej úhrady vo výške [REDACTED] €.

Tabuľka 14: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR v podskupine pacientov v aktualizovanom FEM1 a s použitím pôvodne požadovanej úhrady za SUGE

	SUGE + PBC	PBC
Dĺžka života (roky - nediskontované)		
Pred progresiou	[REDACTED]	[REDACTED]
Po progresii	[REDACTED]	[REDACTED]
Spolu	[REDACTED]	[REDACTED]
Prínosy (QALY)		
Pred progresiou	[REDACTED]	[REDACTED]
Po progresii	[REDACTED]	[REDACTED]
Spolu*	[REDACTED]	[REDACTED]
Náklady (€)		
Pred progresiou		
Náklady na lieky imunoterapia**	[REDACTED]	[REDACTED]
Náklady na lieky chemoterapia	[REDACTED]	[REDACTED]
Náklady na podanie	[REDACTED]	[REDACTED]
Náklady na monitoring	[REDACTED]	[REDACTED]
Náklady na AEs	[REDACTED]	[REDACTED]
SPOLU pred progresiou	[REDACTED]	[REDACTED]
Po progresii		
Náklady na následnú liečbu	[REDACTED]	[REDACTED]
Náklady na terminálnu starostlivosť	[REDACTED]	[REDACTED]
Spolu po progresii	[REDACTED]	[REDACTED]
Spolu (celkové náklady)	[REDACTED]	[REDACTED]

INT vs. COMP		
Inkrementálne prínosy		
Inkrementálne náklady		
ICUR		
Prahová hodnota		72 043 €/QALY

*DR zahrnul vekový korekčný koeficient utilít (age utility multiplier) až do súčtu QALY pre jednotlivé stavy, nie do samotných stavov PFS a PD. Z toho dôvodu v základnom scenári sa súčet QALY pre stavy PFS a PD nerovná celkovému QALY.

** V porovnaní s predloženým aktualizovaným FEM1 sme upravili úhradu za SUGE za požadovanú úhradu podľa žiadosti o kategorizáciu.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe aktualizovaného FEM1, ktorý bol dodaný DR po odpovedi na výzvu na opravu z dňa 8.4.2026

Porovnanie s komparátorom PBC zapracované v pôvodnom FEM1 podľa DR

Tabuľka 15: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR v podskupine pacientov v pôvodnom FEM1

	SUGE + PBC	PBC
Dĺžka života (roky - nediskontované)		
Pred progresiou		
Po progresii		
Spolu		
Prínosy (QALY)		
Pred progresiou		
Po progresii		
Spolu		
Náklady (€)		
Pred progresiou		
Náklady na lieky imunoterapia		
Náklady na lieky chemoterapia		
Náklady na podanie		
Náklady na monitoring		
Náklady na AEs		
SPOLU pred progresiou		
Po progresii		
Náklady na následnú liečbu		
Náklady na terminálnu starostlivosť		
Spolu po progresii		
Spolu (celkové náklady)		
INT vs. COMP		
Inkrementálne prínosy		
Inkrementálne náklady		
ICUR		
Prahová hodnota		68 294 €/QALY

Zdroj: NIHO spracovanie na základe pôvodného FEM1, ktorý bol dodaný DR

Porovnanie s komparátormi ATZ a PEM pre podskupinu pacientov s PD-L1 ≥ 50 % bez ohľadu na histológiu zapracované vo FEM2 podľa DR

Tabuľka 16: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR v podskupine pacientov vo FEM2

	SUGE + PBC	PEM	ATZ
Dĺžka života (roky - nediskontované)			
Pred progresiou			
Po progresii			
Spolu			
Prínosy (QALY)			
Pred progresiou			
Po progresii			
Spolu*			
Náklady (€)			
Pred progresiou			
Náklady na lieky imunoterapia			
Náklady na lieky chemoterapia			
Náklady na podanie			
Náklady na monitoring			
Náklady na AEs			
SPOLU pred progresiou			
Po progresii			
Náklady na následnú liečbu			
Náklady na terminálnu starostlivosť			
Spolu po progresii			
Spolu (celkové náklady)			
INT vs. COMP			
Inkrementálne prínosy			
Inkrementálne náklady			
ICUR		Dominantný	Dominantný

*DR zahrnul vekový korekčný koeficient utilít (age utility multiplier) až do súčtu QALY pre jednotlivé stavy, nie do samotných stavov PFS a PD. Z toho dôvodu v základnom scenári sa súčet QALY pre stavy PFS a PD nerovná celkovému QALY.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM2, ktorý bol dodaný DR

Porovnanie s komparátorom PEM + PBC pre podskupinu pacientov s PD-L1 1-49 % bez ohľadu na histológiu zapracované vo FEM3 podľa DR

Tabuľka 17: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR v podskupine pacientov vo FEM3

	SUGE + PBC	PEM + PBC
Dĺžka života (roky - nediskontované)		
Pred progresiou		
Po progresii		
Spolu		

Prínosy (QALY)		
Pred progresiou		
Po progresii		
Spolu*		
Náklady (€)		
Pred progresiou		
Náklady na lieky imunoterapia		
Náklady na lieky chemoterapia		
Náklady na podanie		
Náklady na monitoring		
Náklady na AEs		
SPOLU pred progresiou		
Po progresii		
Náklady na následnú liečbu		
Náklady na terminálnu starostlivosť		
Spolu po progresii		
Spolu (celkové náklady)		
INT vs. COMP		
Inkrementálne prínosy		
Inkrementálne náklady		
ICUR		Dominantný

*DR zahrnul vekový korekčný koeficient utilít (age utility multiplier) až do súčtu QALY pre jednotlivé stavy, nie do samotných stavov PFS a PD. Z toho dôvodu v základnom scenári sa súčet QALY pre stavy PFS a PD nerovná celkovému QALY.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM3, ktorý bol dodaný DR

Porovnanie s komparátorom PEM + PBC pre podskupinu pacientov s PD-L1 < 1 % s NSQ histológiou zapracované vo FEM4

Tabuľka 18: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR v podskupine pacientov vo FEM4

	SUGE + PBC	PEM + PBC
Dĺžka života (roky - nediskontované)		
Pred progresiou		
Po progresii		
Spolu		
Prínosy (QALY)		
Pred progresiou		
Po progresii		
Spolu*		
Náklady (€)		
Pred progresiou		
Náklady na lieky imunoterapia		
Náklady na lieky chemoterapia		
Náklady na podanie		

Náklady na monitoring		
Náklady na AEs		
SPOLU pred progresiou		
Po progresii		
Náklady na následnú liečbu		
Náklady na terminálnu starostlivosť		
Spolu po progresii		
Spolu (celkové náklady)		
INT vs. COMP		
Inkrementálne prínosy		
Inkrementálne náklady		
ICUR		Dominantný

*DR zahrnul vekový korekčný koeficient utilít (age utility multiplier) až do súčtu QALY pre jednotlivé stavy, nie do samotných stavov PFS a PD. Z toho dôvodu v základnom scenári sa súčet QALY pre stavy PFS a PD nerovná celkovému QALY.

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM4, ktorý bol dodaný DR

5.2.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom aktualizovanom FEM1 s aplikovanou požadovanou úhradou DR, ktorý považujeme za základný scenár DR, sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení aktualizovaného FEM1 oproti základnému scenáru DR voči komparátoru PBC, kvôli ktorému je potrebná najväčšia zľava. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1. Zátvorka obsahuje vplyv na inkrementálne náklady v CUA analýze v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení.

Úpravy so zverejneným vplyvom:

- Zmena parametrizácie v ukazovateli OS: nastavenie exponenciálnej parametrizácie (-27,6-tisíc €/QALY).
- Zmena populácie pre ukazovateľ PFS: aplikovanie výsledkov klinickej účinnosti pre populáciu PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu odpovedajúcu najnovšiemu DCO (-13,0-tisíc €/QALY).
- Zmena zdrojových údajov pre utility (-9,9-tisíc €/QALY).
- Úprava nákladov na monitoring pred progresiou a po nej (-5,4-tisíc €/QALY).
- Zapnutie „stopping rule“ pre imunoterapiu po 2 rokoch liečby (35 cykloch) (+31,8-tisíc €/QALY).

Technické úpravy:

- Úprava zapracovania „age utility multiplier“. Táto zmena nemá vplyv na výsledok.

5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nákladová efektívnosť liečby SUG + PBC bola hodnotená v porovnaní s komparátorom PBC v rámci CUA analýzy v aktualizovanom FEM1.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje sugemalimab v kombinácii s PBC voči PBC ICUR vo výške ██████████ €/QALY, pričom prahová hodnota je 72 043 €/QALY. Sugemalimab dosahuje klinický prínos voči komparátoru PBC ██████████ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ██████████ €. **Aby bol Cejemly (sugemalimab) nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ██████████ €, čo predstavuje zľavu ██████████ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 5 749,83 € a zľavu ██████████ % voči požadovanej úhrade vo výške ██████████ €.**

Porovnanie s komparátorom PBC zapracované v aktualizovanom modeli FEM1 s aplikovanou požadovanou úhradou

Tabuľka 19: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu v podskupine pacientov vo FEM1

	SUGE + PBC	PBC
Dĺžka života (roky - nediskontované)		
Pred progresiou		
Po progresii		
Spolu		
Prínosy (QALY)		
Pred progresiou		
Po progresii		
Spolu		
Náklady (€)		
Pred progresiou		
Náklady na lieky imunoterapia		
Náklady na lieky chemoterapia		
Náklady na podanie		
Náklady na monitoring		
Náklady na AEs		
SPOLU pred progresiou		
Po progresii		
Náklady na následnú liečbu		
Náklady na terminálnu starostlivosť		
Spolu po progresii		
Spolu (celkové náklady)		
INT vs. COMP		
Inkrementálne prínosy		
Inkrementálne náklady		
ICUR		
Prahová hodnota		72 043 €/QALY

Zdroj: NIHO spracovanie na základe aktualizovaného FEM1, ktorý bol dodaný DR po odpovedi na výzvu na opravu z dňa 8.4.2026

Porovnanie s komparátormi ATZ a PEM pre podskupinu pacientov s PD-L1 ≥ 50 % bez ohľadu na histológiu zapracované v modeli FEM2

Tabuľka 20: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu v podskupine pacientov vo FEM2

	SUGE + PBC	PEM	ATZ
Dĺžka života (roky - nediskontované)			
Pred progresiou			
Po progresii			
Spolu			

Prínosy (QALY)			
Pred progresiou			
Po progresii			
Spolu			
Náklady (€)			
Pred progresiou			
Náklady na lieky imunoterapia			
Náklady na lieky chemoterapia			
Náklady na podanie			
Náklady na monitoring			
Náklady na AEs			
SPOLU pred progresiou			
Po progresii			
Náklady na následnú liečbu			
Náklady na terminálnu starostlivosť			
Spolu po progresii			
Spolu (celkové náklady)			
INT vs. COMP			
Inkrementálne prínosy			
Inkrementálne náklady			
ICUR			

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM2, ktorý bol dodaný DR

Porovnanie s komparátorom PEM + PBC pre podskupinu pacientov s PD-L1 1-49 % bez ohľadu na histológiu zapracované v modeli FEM3

Tabuľka 21: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu v podskupine pacientov vo FEM3

	SUGE + PBC	PEM + PBC
Dĺžka života (roky - nediskontované)		
Pred progresiou		
Po progresii		
Spolu		
Prínosy (QALY)		
Pred progresiou		
Po progresii		
Spolu		
Náklady (€)		
Pred progresiou		
Náklady na lieky imunoterapia		
Náklady na lieky chemoterapia		
Náklady na podanie		
Náklady na monitoring		
Náklady na AEs		

SPOLU pred progresiou		
Po progresii		
Náklady na následnú liečbu		
Náklady na terminálnu starostlivosť		
Spolu po progresii		
Spolu (celkové náklady)		
INT vs. COMP		
Inkrementálne prínosy		
Inkrementálne náklady		
ICUR		

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM3, ktorý bol dodaný DR

Porovnanie s komparátorom PEM + PBC pre podskupinu pacientov s PD-L1 < 1 % s NSQ histológiou zapracované v modeli FEM4

Tabuľka 22: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu v podskupine pacientov vo FEM4

	SUGE + PBC	PEM + PBC
Dĺžka života (roky - nediskontované)		
Pred progresiou		
Po progresii		
Spolu		
Prínosy (QALY)		
Pred progresiou		
Po progresii		
Spolu		
Náklady (€)		
Pred progresiou		
Náklady na lieky imunoterapia		
Náklady na lieky chemoterapia		
Náklady na podanie		
Náklady na monitoring		
Náklady na AEs		
SPOLU pred progresiou		
Po progresii		
Náklady na následnú liečbu		
Náklady na terminálnu starostlivosť		
Spolu po progresii		
Spolu (celkové náklady)		
INT vs. COMP		
Inkrementálne prínosy		
Inkrementálne náklady		
ICUR		

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM4, ktorý bol dodaný DR

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 23: 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 miernu. To znamená, že vnímame mierne riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Diskusiu uvádzame nižšie.

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

- **Modelovanie podobnej účinnosti a bezpečnosti SUGE + PBC vs PEM pre podskupinu NSQ NSCLC a PD-L1 < 1 % vo FEM4.** Neistota vyplýva z nízkej kvality dôkazu predloženej NMA, a tiež modelovania na základne dôkazu pre širšiu podskupinu pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu namiesto relevantnej podskupiny s NSQ NSCLC. Existuje riziko, že v skutočnosti je účinnosť SUGE + PBC horšia.
- **Modelovanie vyššej účinnosti SUGE + PBC v porovnaní s PBC v ukazovateli OS pre podskupinu SQ NSCLC a PD-L1 < 1 % na základe výsledkov pre pacientov PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu vo FEM1.** Neistota vyplýva zo skutočnosti, že dôkaz v klinickej štúdii bol dostupný len pre širšiu podskupinu pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu, kde v OS nebola dosiahnutá štatistická významnosť výsledku. Potenciálny prínos pre relevantnú podskupinu so SQ NSCLC a PD-L1 < 1 % naznačuje vyššia účinnosť intervencie pri SQ NSCLC v porovnaní s NSQ NSCLC bez ohľadu na status PD-L1 a zohľadnenie výsledkov PFS pre relevantnú populáciu zo staršieho DCO ako surogátneho ukazovateľa pre OS. Veľkosť tohto prínosu a jeho štatistická významnosť je však neistá.
- **Modelovanie ramena komparátora PBC aplikovaním hodnoty HR na extrapolované rameno intervencie pre OS a PFS v aktualizovanom FEM1.** Neistota vyplýva z predpokladu konštantného rozdielu v účinnosti medzi ramenami v každom časovom bode sledovania. Tento predpoklad na základe vizuálneho posúdenia K-M dát z výsledkov štúdie GEMSTONE-302 potenciálne nie je naplnený.
- **Modelovanie prínosu bez jeho vyprchania v OS SUGE + PBC v porovnaní s PBC v ukazovateli OS pre podskupinu SQ NSCLC a PD-L1 < 1 % vo FEM1.** K-M dáta naznačujú možné približovanie na chvoste kriviek, neistotu znižuje konzervatívne nastavenie parametrizácie OS podľa NIHO.

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

- **Modelovanie podobnej účinnosti a bezpečnosti medzi intervenciou a komparátormi vo FEM2, FEM3 a FEM4.** Neistota vyplýva z nízkej kvality dôkazu predloženej NMA.
- **Modelovanie následnej liečby od progresie až po smrť.** Trvanie chemoterapie v následnej liečbe nebolo možné jednoznačne overiť, čo predstavuje dodatočný zdroj neistoty.

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

- **Modelovanie následnej liečby v ramene komparátora PBC výlučne ako monoterapiu docetaxelom v aktualizovanom FEM 1.** V danej línii je hradená aj liečba ATZ, pričom nie je jasné, či a do akej miery je pre danú populáciu ATZ podávaný v klinickej praxi.

- **Použitie výsledkov klinickej štúdie GEMSTONE-302 pre pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu** na modelovanie nákladov pre cieľovú populáciu, ktorá odpovedá iba SQ histológii s PD-L1 < 1 %. Nastavenie je konzervatívne vzhľadom na potenciálne podhodnotený modelovaný prínos pre SQ pacientov v PFS aj OS.
- **Modelovanie zotrvania na liečbe pre SUGÉ + PBC prostredníctvom kriviek PFS z ramena SUGÉ + PBC štúdie GEMSTONE-302.** Predpoklad TTD = PFS pre SUGÉ + PBC v modeli FEM1, z ktorého vychádza maximálna nákladovo efektívna úhrada, možno považovať skôr za konzervatívne nastavenie DR s potenciálne nadhodnotenými nákladmi na SUGÉ.

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

Za základný scenár DR považujeme aktualizovanú BIA dodanú ako odpoveď DR na výzvu na opravu č. 1 z dňa 8.4.2026. DR v rámci odpovede na výzvu vykonal zmeny v modeli pre pacientov so SQ histológiou a PD-L1 < 1 % (FEM1) a tieto zmeny zapracoval do modelu BIA.

Neakceptujeme výpočet cieľovej populácie DR. Zmeny, ktoré sme uskutočnili, sú diskutované nižšie a zosumarizované v tabuľke (Tabuľka 24). DR ako zdroj väčšiny uvedených hodnôt uvádza riadené interview, ktoré uskutočnil so 4 klinickými odborníkmi z odboru onkológia. Samotné interview bolo zamerané na získanie kvalitatívneho pohľadu klinických odborníkov na súčasnú prax liečby pacientov s NSCLC s expresiou PD-L1 ≥ 50 % a možné postavenie sugemalimabu v terapeutickom algoritme v SR. Preto jeho výstup na celú populáciu pacientov považujeme za obmedzený. V NIHO nastavení je ako zdroj použité hodnotenie L207, ktoré ako podklad pre výpočet počtu pacientov používalo epidemiologickú analýzu vypracovanú spoločnosťou Pharm-In v roku 2025 [69].

- **Neakceptujeme** podiely pacientov s NSCLC, podiel pacientov testovaných na PD-L1 expresiu, podiely pacientov v jednotlivých PD-L1 skupinách (PD-L1 ≥ 50 %, PD-L1 1 – 49 %, PD-L1 < 1 %) ani podiel pacientov bez *EGFR/ALK/ROS* mutácií pri výpočte **novosprogreďovaných pacientov (PBVL1)**, pacienti v budúcnosti vhodní na liečbu). Podiely sme upravili v súlade s NIHO hodnotením lieku Libtayo L207 [2].
 - **Neakceptujeme** predpoklad podielu pacientov nepredliečených imunoterapiou na 80 % u novosprogreďovaných pacientov. Nastavenie sme zmenili na 100 %, a teda v NIHO nastavení nie je zohľadnená predchádzajúca imunoterapeutická liečba. Podiel pacientov vhodných na liečbu imunoterapiou DR znížil o podiel predliečených pacientov v skorších štádiách. Tento predpoklad DR zaviedol z dôvodu, že opakovaná liečba imunoterapiou nie je na Slovensku podľa DR hrazená ZP. Uvedená miera je zároveň odhadom DR, ktorý nie je podporený iným zdrojom. Máme za to, že je neisté, v akej miere je opakovaná liečba hrazená a ako bude hrazená s postupným zavádzaním imunoterapeutických režimov do liečby nižších štádií ochorenia, preto preferujeme konzervatívne nastavenie. Klinickí odborníci uviedli pre NIHO hodnotenie lieku Imfinzi L192, že v skorších štádiách ide o nový typ liečby a na Slovensku ani v zahraničí ešte nie je dostatočná skúsenosť s opakovanou liečbou imunoterapiou.
 - **Neakceptujeme** mieru progresie do IV. klinického štádia (KŠ) u prevalentných pacientov a bázu pacientov, z ktorých daná progresia nastane. Pre progresiu prevalentných pacientov do IV. KŠ sme použili hodnotu [REDACTED] % v súlade s NIHO hodnotením L207. Zároveň sme ako bázu pacientov, z ktorých daná progresia nastane, vyčlenili prevalentných pacientov v nižších štádiách, t. j. I.-III. KŠ ([REDACTED] %), čo je v súlade s nastavením v rámci NIHO hodnotenia L207 [2]. DR v modeli BIA uvádza progresiu do IV. KŠ na úrovni 9 % všetkých prevalentných pacientov s NSCLC, pričom uviedol spôsob výpočtu, ale neposkytol vysvetlenie logiky výpočtu ani zdroje vstupov do výpočtu. DR bol dňa 21.4.2026 prostredníctvom žiadosti o súčinnosť požiadaný o vysvetlenie výpočtu tejto hodnoty. DR na žiadosť o súčinnosť neodpovedal.
 - **Neakceptujeme** podiely pacientov v jednotlivých podskupinách podľa PD-L1 expresie. Nastavenie sme zmenili v súlade s NIHO hodnotením L207, pričom podiel pacientov s PD-L1 < 1 % bol doložený na základe podielov v ostatných podskupinách.
 - **Neakceptujeme** podiel pacientov s PD-L1 ≥ 50 % vhodných na ICI-CHT ako [REDACTED] % u novosprogreďovaných aj incidentných pacientov. Nastavenie sme zmenili a vhodných na ICI-CHT považujeme 100 % pacientov z tejto podskupiny. Máme za to, že v prípade tejto podskupiny DR uvádza túto hodnotu, ktorá by mala predstavovať penetráciu trhu.

- **Neakceptujeme** počet **novodiagnostikovaných pacientov (PBVL2)**. Nastavenie sme upravili v súlade s aktuálne dostupnými údajmi NOR pre rok 2027. DR vo svojom nastavení používa hodnotu, ktorá nezodpovedá aktuálnym odhadom NOR [59].
 - **Neakceptujeme** podiel novodiagnostikovaných pacientov s NSCLC, pacientov novodiagnostikovaných v IV. KŠ ani podiel pacientov testovaných na PD-L1 expresiu. Podiely sme zmenili v súlade s NIHO hodnotením Libtayo L207.
 - **Neakceptujeme** podiel pacientov bez *EGFR/ALK/ROS* mutácií u novodiagnostikovaných SQ pacientov. Nastavenie sme upravili na []% podľa hodnotenia Libtayo L207, pričom sme zapracovali podiel SQ pacientov bez mutácií ([]%) aj mieru testovania ([]%), ktorá v nastavení DR nebola zohľadnená. DR vo svojom nastavení používa odhad z riadeného interview (96 %), ktorý zodpovedá pacientom s negatívnym výsledkom testu na prítomnosť mutácií. Nastavenie DR preto nadhodnocuje podiel zistených pacientov bez mutácií.

Tabuľka 24: NIHO spracovanie výpočtu cieľovej populácie pacientov pre SUGE + PBC

Riadok	Kritériá cieľovej populácie v zmysle navrhovanej indikácie	% podiel	Absolútny počet	Zdroj
NSQ NSCLC PBVL 1 - novosprogreďovaní v roku 2027				
a	Počet prevalentných pacientov s karcinómom pľúc v roku 2026	-	6 037	NOR
b = % podiel * a	Z toho podiel NSCLC	[]	[]	NIHO hodnotenie L207
c = % podiel * b	Klinické štádium I - III.	[]	[]	NIHO hodnotenie L207
d = % podiel * c	Progresia do IV. Klinického štádia v roku 2027	[]	[]	NIHO hodnotenie L207
e = % podiel * d	ECOG 0-1	80%	[]	Riadené interview odborníkmi (príloha DR)
f = % podiel * e	NSQ NSCLC	65%	[]	Riadené interview odborníkmi (príloha DR)
g = % podiel * f	EGFR/ALK/ROS1 neg.	76%	[]	NIHO hodnotenie č. 26A
h = % podiel * g	PD-L1 testovaní	[]	[]	NIHO hodnotenie L207
i = % podiel * h	Nepredliečení imunoterapiou (ICI)	100%	[]	NIHO predpoklad
j = % podiel * i	PD-L1 expresia < 1 %	[]	[]	prepočet na základe podielov v skupinách definovaných v NIHO L207
k = % podiel * j	Vhodní na ICI-CHT	[]	[]	predpoklad DR
l = % podiel * i	PD-L1 expresia 1 - 49 %	[]	[]	NIHO hodnotenie L207
m = % podiel * l	Vhodní na ICI-CHT	[]	[]	predpoklad DR
n = % podiel * i	PD-L1 expresia ≥ 50 %	[]	[]	NIHO hodnotenie L207
o = % podiel * n	Vhodní na ICI-CHT	100%	[]	NIHO predpoklad
p = k + m + o	Spolu vhodní	-	[]	
SQ NSCLC PBVL 1 - novosprogreďovaní v roku 2027				
a	Počet prevalentných pacientov s karcinómom pľúc v roku 2026	-	6 037	NOR
b = % podiel * a	Z toho podiel NSCLC	[]	[]	NIHO hodnotenie L207
c = % podiel * b	Klinické štádium I - III.	[]	[]	NIHO hodnotenie L207
d = % podiel * c	Progresia do IV. Klinického štádia v roku 2027	[]	[]	NIHO hodnotenie L207
e = % podiel * d	ECOG 0-1	80%	[]	Riadené interview odborníkmi (príloha DR)
r = % podiel * e	SQ NSCLC	35%	[]	Riadené interview odborníkmi (príloha DR)
s = % podiel * r	EGFR/ALK/ROS1 neg.	[]	[]	NIHO hodnotenie L207
t = % podiel * s	PD-L1 testovaní	[]	[]	NIHO hodnotenie L207

$u = \% \text{ podiel} * t$	Nepredliečení imunoterapiou (ICI)	100%	■	NIHO predpoklad
$v = \% \text{ podiel} * u$	PD-L1 expresia < 1 %	■	■	prepočet na základe podielov v skupinách definovaných v NIHO L207
$w = \% \text{ podiel} * v$	Vhodní na ICI-CHT	■	■	Predpoklad DR
$x = \% \text{ podiel} * u$	PD-L1 expresia 1 - 49 %	■	■	NIHO hodnotenie L207
$y = \% \text{ podiel} * x$	Vhodní na ICI-CHT	■	■	Predpoklad DR
$z = \% \text{ podiel} * u$	PD-L1 expresia ≥ 50 %	■	■	NIHO hodnotenie L207
$aa = \% \text{ podiel} * z$	Vhodní na ICI-CHT	100%	■	NIHO predpoklad
$ab = w + y + aa$	Spolu vhodní	-	■	-
NSQ NSCLC PBVL 2 - novodiagnostikovaní v roku 2027				
ac	Počet všetkých novodiagnostikovaných pacientov s karcinómom pľúc 2027	-	3320	NOR SR/NCZI
$ad = \% \text{ podiel} * ac$	Z toho podiel NSCLC	■	■	NIHO hodnotenie L207
$ae = \% \text{ podiel} * ad$	IV. klinické štádium	■	■	NIHO hodnotenie L207
$af = \% \text{ podiel} * ae$	ECOG 0-1	60%	■	Riadené interview odborníkmi (príloha DR)
$ag = \% \text{ podiel} * af$	NSQ NSCLC	65%	■	Riadené interview odborníkmi (príloha DR)
$ah = \% \text{ podiel} * ag$	EGFR/ALK/ROS1 neg.	76%	■	NIHO hodnotenie č. 26A
$ai = \% \text{ podiel} * ah$	PD-L1 testovanie	■	■	NIHO hodnotenie L207
$aj = \% \text{ podiel} * ai$	PD-L1 expresia < 1 %*	■	■	prepočet na základe podielov v skupinách definovaných v NIHO L207
$ak = \% \text{ podiel} * aj$	Vhodní na ICI-CHT	■	■	Predpoklad DR
$al = \% \text{ podiel} * ai$	PD-L1 expresia 1 - 49 %	■	■	NIHO hodnotenie L207
$am = \% \text{ podiel} * al$	Vhodní na ICI-CHT	■	■	Predpoklad DR
$an = \% \text{ podiel} * ai$	PD-L1 expresia ≥ 50 %	■	■	NIHO hodnotenie L207
$ao = \% \text{ podiel} * an$	Vhodní na ICI-CHT	100,00%	■	NIHO predpoklad
$ap = ak + am + ao$	Spolu vhodní	-	■	-
SQ NSCLC PBVL 2 - novodiagnostikovaní v roku 2027				
ac	Počet všetkých novodiagnostikovaných pacientov s karcinómom pľúc 2027	-	3 320	NOR SR/NCZI
$ad = \% \text{ podiel} * ac$	Z toho podiel NSCLC	■	■	NIHO hodnotenie L207
$ae = \% \text{ podiel} * ad$	IV. klinické štádium	■	■	NIHO hodnotenie L207
$af = \% \text{ podiel} * ae$	ECOG 0-1	60%	■	Riadené interview odborníkmi (príloha DR)
$ar = \% \text{ podiel} * af$	SQ NSCLC	35%	■	Riadené interview odborníkmi (príloha DR)
$as = \% \text{ podiel} * ar$	EGFR/ALK/ROS1 neg.	■	■	NIHO hodnotenie L207
$at = \% \text{ podiel} * as$	PD-L1 testovanie	■	■	NIHO hodnotenie L207
$au = \% \text{ podiel} * at$	PD-L1 expresia < 1 %*	■	■	prepočet na základe podielov v skupinách definovaných v NIHO L207
$av = \% \text{ podiel} * au$	Vhodní na ICI-CHT	■	■	Predpoklad DR
$aw = \% \text{ podiel} * at$	PD-L1 expresia 1 - 49 %	■	■	NIHO hodnotenie L207
$ax = \% \text{ podiel} * aw$	Vhodní na ICI-CHT	■	■	Predpoklad DR
$ay = \% \text{ podiel} * at$	PD-L1 expresia ≥ 50 %	■	■	NIHO hodnotenie L207
$az = \% \text{ podiel} * ay$	Vhodní na ICI-CHT	100,00%	■	NIHO predpoklad

ba = av + ax + az	Spolu vhodní			
bd	PSVL		0	NIHO predpoklad
bb = p + ap	NSQ NSCLC PBVL 2027 = PBVL 1+ PBVL 2	-		-
bc = ab + ba	SQ NSCLC PBVL 2027 = PBVL 1+ PBVL 2	-		-
be = bb + bc	PBVL 2027 = PBVL 1+ PBVL 2	0%		-
bf = bd + be	PBVL + PSVL = Cieľová populácia 2027	-		-
NSQ NSCLC				
bg = k + ak	Spolu sugemalimab PD-L1 < 1%			-
bh = m + am	Spolu sugemalimab PD-L1 1-49%			-
bi = o + ao	Spolu sugemalimab PD-L1 ≥ 50%			-
bj = bg + bh + bi	Spolu			-
SQ NSCLC				
bk = w + av	Spolu sugemalimab PD-L1 < 1%			-
bl = y + ax	Spolu sugemalimab PD-L1 1-49%			-
bm = aa + az	Spolu sugemalimab PD-L1 ≥ 50%			-
bn = bk + bl + bm	Spolu			-
Počet pacientov v relevantných podskupinách				
bo = bi + bm	PDL1 ≥ 50%			-
bp = bh + bl	PDL1 1-49%			-
bq = bk	PDL1 <1% SQ			-
br = bg	PDL1 <1% NSQ			-

Zdroj: NIHO spracovanie [1, 2, 59]

Neakceptujeme medziročný nárast počtu novosprogreďovaných aj novodiagnostikovaných pacientov. Nastavenie sme upravili na základe medziročného nárastu vyplývajúceho z odhadov incidencie karcinómu pľúc NOR [59]. DR vo svojom nastavení používa neaktuálne odhady incidencie a prevalencie. Zároveň DR u prevalentných (a následne novosprogreďovaných) pacientov nepočíta s medziročným nárastom. V nastavení NIHO sme použili rovnaký medziročný nárast pre novosprogreďovaných aj novodiagnostikovaných pacientov na základe predikovaného rastu incidencie (Tabuľka 25). Vzhľadom na to, že pre rok 2031 nie sú dostupné odhady incidencie NOR, počet pacientov sme vypočítali na základe incidencie v roku 2030 a priemerného medziročného nárastu za roky 2027 – 2030.

Tabuľka 25: Miera medziročného nárastu v NIHO nastavení

	2027	2028	2029	2030	2031
Medziročný nárast	0,82%	0,87%	0,83%	0,77%	0,82%

Zdroj: NIHO spracovanie na základe NOR [59]

Neakceptujeme mieru penetrácie trhu pre rameno PBVL pre jednotlivé podskupiny pacientov (PD-L1 ≥ 50 %, PD-L 1 – 49 % a PD-L < 1 %). Mieru penetrácie trhu sme nastavili v súlade s NIHO hodnotením L207 [2] pre populáciu s PDL1 ≥ 50% a PD-L 1 – 49 %. Pre populáciu PD-L < 1 % NSQ sme predpokladali rovnakú penetráciu trhu ako pri PD-L 1 – 49 % vzhľadom na rovnaký komparátor PEM + PBC, pre populáciu PD-L < 1 % SQ sme predpokladali penetráciu trhu SUGE (Tabuľka 26). DR vo svojom nastavení uvádzal hodnoty bez bližšej diskusie a použitých zdrojov predpokladov. Upravený prístup podľa NIHO považujeme za metodicky konzistentný v rámci hodnotenia liečiv v rovnakej indikácii.

Tabuľka 26: Penetrácia trhu a počet pacientov začínajúcich liečbu v NIHO nastavení

	2027	2028	2029	2030	2031
PDL1 ≥ 50%					
PBVL – cieľová populácia					
Penetrácia trhu					
Začínajú liečbu					

PDL1 1-49%						
PBVL – cieľová populácia						
Penetrácia trhu						
Začínajú liečbu						
SQ PDL1 <1%						
PBVL – cieľová populácia						
Penetrácia trhu						
Začínajú liečbu						
NSQ PDL1 <1%						
PBVL – cieľová populácia						
Penetrácia trhu						
Začínajú liečbu						

Zdroj: NIHO spracovanie [2]

Neakceptujeme pomer zastúpenia ATZ (50 %) a PEM (50 %) ako komparátorov pre pacientov s PD-L1 $\geq$ 50 %. V NIHO nastavení sme pomer ATZ a PEM zmenili v súlade s NIHO hodnotením L207, konkrétne ako priemer trhových pomerov uvedených v tabuľke nižšie (Tabuľka 27). DR žiadnym spôsobom neodôvodnil výber rovnocenného zastúpenia komparátorov v klinickej praxi. NIHO nastavenie vychádza kvalitatívneho prieskumu Pharm-In, podľa publikácie Ondrušová et al. (2025a), ktoré bolo použité v NIHO hodnotení L207.

Tabuľka 27: Trhové pomery komparátorov pre pacientov s expresiou PD-L1 $\geq$ 50 % bez ohľadu na histológiu

Komparátor	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Priemer
PEM						
ATZ						

Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov k NIHO hodnoteniu L207 [2]

Neakceptujeme jednotkovú úhradu liekov obsahujúcich ATZ a PEM, ktoré sú súčasťou komparátorov pre podskupiny pacientov vo FEM2, FEM3 a FEM4 v prvej línii liečby. Úhrady sme nastavili podľa uzatvorených MEA zmlúv ako bližšie popisujeme v podkapitole 5.1.6.

Neakceptujeme náklady na podanie aplikované DR v BIA. Štandardne naprieč hodnoteniami v NIHO nastavení modelujeme v BIA výlučne náklady na lieky.

Neakceptujeme prístup DR k modelovaniu TTD pre komparátor PEM + PBC pre pacientov s NSQ a PD-L1 < 1 % v aktualizovanej BIA. V NIHO nastavení používame predpoklad z pôvodne podanej BIA. V rámci pôvodnej BIA (dodanej 17.12.2025) DR uplatnil princíp TTD = PFS z modelu FEM4, pričom TTD komparátora bolo odvodené z PFS krivky SUGE + PBC s využitím CMA prístupu aplikovaného vo FEM4. V aktualizovanej BIA, dodanej 8.5.2026 v rámci odpovede na výzvu, došlo k zmene TTD kriviek, pričom nie je žiadnym spôsobom vysvetlené, čomu zmena odpovedá (aktualizovaný FEM4 nebol dodaný).

Neakceptujeme podiel SQ a NSQ pacientov pri modelovaní nákladov v podskupinách SQ s PD-L1 < 1 % a NSQ s PD-L1 < 1 %. V NIHO nastavení sme podiel nastavili na 100% SQ (pre SQ s PD-L1 < 1 %) a 100 % NSQ (pre NSQ s PD-L1 < 1 %). DR pri modelovaní nákladov pre tieto podskupiny chybné použil zastúpenie pacientov podľa podielu SQ:NSQ (35:65) získaného z riadeného interview s odborníkmi.

Akceptujeme ostatné nastavenia aplikované v BIA, ktoré sú v súlade s FEM1, FEM2, FEM3 a FEM4.

6.1.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za liečbu liekom Cejemly (sugemalimab) v kombinácii s PBC (hrubý dopad) pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od zaradenia do ZKL vo výške █████ € (z toho náklady na liek Cejemly vo výške █████ €) a čistý dopad liečby liekom Cejemly (sugemalimab) v kombinácii s PBC vo výške █████ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený s miernou

neistotou, ktorá vyplýva najmä z neistoty vo veľkosti cieľovej populácie. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 28 a Tabuľka 29).

Tabuľka 28: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

[illegible]

*Predpokladaný dátum vstupu 01.01.2027.

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

Tabuľka 29: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

[illegible]

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 prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
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)

Klinická štúdia GEMSTONE-302 preukázala významný klinický prínos kombinácie CEM + PBC oproti samotnej PBC v OS a PFS.

Prínos SUGÉ + PBC voči ATZ, PEM ani kombinácii PEM + PBC nie je možné na základe predloženej NMA spoľahlivo posúdiť. Výsledky NMA sú vzhľadom na heterogenitu populácií a intervencií metodologicky limitované.

Obe oslovené odborníčky sa zhodli, že zaradenie kombinácie SUGE + PBC má významný klinický prínos, keďže rozširuje terapeutické možnosti v 1. línii liečby mNSCLC a prináša jasný zdravotný benefit. Zaradenie SUGE + PBC je podľa odborníčok obzvlášť relevantné pre pacientov s mNSCLC s vysokou expresiou PD-L1 ($\geq 50\%$), pre ktorých je momentálne prístupná len imunoterapia v monoterapii a pre pacientov s PD-L1 $< 1\%$ so SQ histológiou, u ktorých nie je dostupná hradená liečba imunoterapiou. Rovnako odborníčky uviedli, že bezpečnostný profil lieku je podobný ostatným imunoterapeutikám, bez nových bezpečnostných výziev.

V rámci hodnotenia sme identifikovali, že populácia pacientov zaradených do štúdie GEMSTONE-302 mala výkonnostný stav ECOG 0 – 1, čo nemusí plne odrážať reálnu klinickú prax na Slovensku. Keďže DR vo svojej žiadosti nešpecifikoval ECOG, nie je vylúčené, že pacienti s vyšším výkonnostným stavom (ECOG ≥ 2), komorbiditami alebo orgánovou dysfunkciou môžu dosahovať nižší klinický prínos z liečby v porovnaní s populáciou klinickej štúdie.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Obe klinické odborníčky vnímajú pozitívne potenciálnu kategorizáciu SUGE + PBC. Implementácia SUGE + PBC by podľa nich mohla zlepšiť poskytovanie zdravotnej starostlivosti najmä pre pacientov s mNSCLC s vysokou expresiou PD-L1 ($\geq 50\%$), pre ktorých je momentálne prístupná len imunoterapia v monoterapii a pre pacientov s PD-L1 $< 1\%$ so SQ histológiou, u ktorých nie je dostupná hradená liečba imunoterapiou. Liečba tejto skupiny pacientov je v súčasnosti ovplyvnená indikačnými obmedzeniami dostupných intervencií, a preto sa môže klinická potreba tejto kombinácie v praxi výraznejšie prejavovať. SUGE + PBC je súčasťou ESMO odporúčaní, preto predpokladáme, že kategorizácia by predstavovala pozitívnu zmenu vo vzťahu k profesionálnym hodnotám.

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

Hradenie SUGE ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v kapitole 6.

7.2. Organizačné aspekty

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

Spôsob podávania hodnotenej intervencie sa od komparátorov nelíši. V prípade SUGE je trvanie intravenózneho infúzie dlhšie (60 minút) v porovnaní s PEM (30 minút) a ATZ (prvé podanie 60 minút, pri dobrej tolerovateľnosti ďalšie podania 30 minút), čo predstavuje zvýšené časové zaťaženie pacientov a personálu. V prípade pacientov so SQ histológiou a PD-L1 $< 1\%$, ktorí sú aktuálne liečení PBC sa zvýši časové zaťaženie vyplývajúce z podávania SUGE počas obdobia do progresie. Rovnako u pacientov s PD-L1 $\geq 50\%$ bez ohľadu na histológiu, v súčasnosti liečených PEM a ATZ v monoterapii sa zvýši časové zaťaženie podávania liečby v prvých 4 cykloch o podávanie PBC.

Vzhľadom na IO sugemalimabu (liečba prvej línie dospelých pacientov s metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc bez *EGFR*, *ALK*, *ROS1* a *RET* aberácií), nepredpokladáme navýšenie nákladov na genetické testovanie targetabilných mutácií. Stanovovanie PD-L1 expresie je pri diagnostike štandardné, rovnako neočakávame zmeny.

Na základe tvrdenia odborníčok by SUGE mal byť skladovaný v nemocničnej lekární, pripravovaný farmaceutom alebo odborne spôsobilou osobou a podávaný ambulantne na ambulancii klinickej onkológie. Aplikácia prebieha intravenózne zdravotníckym pracovníkom pod dohľadom onkológa; pacient si liečbu nepodáva samostatne. Vzhľadom na podobný spôsob podávania SUGE a komparátorov implementovanie SUGE nevytvorí dodatočnú organizačnú záťaž.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

Obe klinické odborníčky potvrdili, že liečba hodnoteným liečivom spadá do kompetencie klinického onkológa, ktorý systémovú liečbu indikuje a vedie. Liečba je indikovaná v rámci ambulantnej starostlivosti. Hradenie liečby má podľa navrhovaného IO podliehať predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. DR navrhované IO neobsahuje kritérium výkonnostného ECOG stavu pacienta, čo nie je v súlade s aktuálne platnými ESMO odporúčaniami [21], ktorými sa riadia lekári pri liečbe aj na Slovensku. DR však s dobrým výkonnostným stavom pacienta ráta pri modelovaní dopadu na rozpočet.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

Do hodnotenia sme neobdržali žiadny vstup patientskej organizácie.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Do hodnotenia sme neobdržali žiadny vstup patientskej organizácie.

Na základe oboch vstupov klinických odborníčok možno konštatovať, že v súčasnosti existujú skupiny pacientov s obmedzeným prístupom k optimálnej liečbe v hodnotenej indikácii, z dôvodu indikačných obmedzení súčasne dostupnej terapie:

- Pacienti s PD-L1 ≥ 50 %, u ktorých je klinicky indikovaná chemoimunoterapia (napr. nefajčiari, pacienti s vysokým nádorovým zaťažením, potreba rýchlej odpovede), nemajú prístup ku kategorizovanej kombinovanej liečbe, keďže na Slovensku sú v tejto skupine kategorizované iba monoterapie (PEM, ATZ).
- Pacienti s PD-L1 < 1 % so SQ histológiou nemajú v SR možnosť chemoimunoterapie.

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

Do hodnotenia sme neobdržali žiadny vstup patientskej organizácie.

7.3.4 Komunikácia lekár-pacient (H0203)

Do hodnotenia sme neobdržali žiadny vstup patientskej organizácie. Pacient by mal byť informovaný o liečbe, spôsobe podávania, ako aj o nežiaducich účinkoch, ktoré sú s ňou spojené. Rovnako dôležité je vysvetliť pacientom aké sú miľníky a ciele liečby. Pre sugemalimab (liek Cejemly) nie sú dostupné edukačné materiály pre pacientov na stránkach Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ŠÚKL), ktorá slúži ako štandardizovaný informačný nástroj so základnými informáciami [70].

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

SUGE (liek Cejemly) je indikovaný u dospelých pacientov. Bezpečnosť a účinnosť u pediatrickej populácie (< 18 rokov) nebola stanovená, preto sa použitie u detí a dospievajúcich neodporúča. Použitie lieku je spojené s rizikom závažných imunitne podmienených nežiaducich reakcií, ktoré môžu postihnúť viaceré orgánové systémy (pľúca, gastrointestinálny trakt, srdce, endokrinný systém, obličky, kožu a kardiovaskulárny systém). Zvýšené riziko ujmy na zdraví existuje najmä u týchto skupín pacientov:

- Pacienti po transplantácii solídnych orgánov alebo alogénnej transplantácii krvotvorných buniek
- Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene alebo obličiek
- Starší pacienti (≥ 75 rokov), u ktorých sú klinické údaje obmedzené, hoci úprava dávkovania sa neodporúča.
- Tehotné ženy predstavujú osobitne zraniteľnú skupinu. Sugemalimab sa neodporúča používať počas gravidity, keďže inhibícia PD-1/PD-L1 dráhy môže viesť k narušeniu tolerancie voči plodu a zvýšenú stratu plodov. Sugemalimab sa neodporúča používať u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. [23].

Zároveň považujeme za zraniteľnú skupinu pacientov s kognitívnymi poruchami alebo obmedzenou schopnosťou poskytnúť informovaný súhlas, keďže liečba je spojená s komplexnými rizikami imunitnej toxicity vyžadujúcimi aktívnu spoluprácu pacienta pri monitorovaní príznakov a včasnom hlásení AE.

7.4. Právne aspekty

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

8. Zdroje

- [1] DR; Farmakoekonomický rozbor lieku Cejemly a jeho prílohy; ID konania 38744; kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38744
- [2] Škovierová K., Katona Z., Piovarčí I.: Liečivo cemiplimab (Libtayo) v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny na liečbu dospelých pacientov v prvej línii metastatického a lokálne pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc. Štandardné hodnotenie lieku číslo L207; 2026; Bratislava: NIHO.
- [3] ESMO; ESMO príručka pre pacientov: Čo je nemalobunkový karcinóm pľúc, Použité dňa 07.11.2025. Dostupné na: [SK | Nemalobunkový Karcinóm Pľúc: Príručka pre Pacientov](#)
- [4] CANCER.ORG; Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Patient Version; Použité dňa 07.11.2025. Dostupné na: https://www.cancer.gov/types/lung/patient/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_118
- [5] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(3), 229-263.
- [6] Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny (IARC); Global Cancer Observatory: Cancer Today – Cancer; Mortality; Both sexes; online stránka; Použité dňa 20.01.2026; Dostupné na: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&types=1&sexes=0
- [7] Národné centrum zdravotníckych informácií (NCZI); Dátový zdroj: NOR; Incidencia zhubných nádorov; Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2015; online stránka; Použité dňa 20.01.2026; Dostupné na: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Onkologia/Incidencia_registrovanых_nadorovych_ochoreni_NOR_SR/Pages/Incidencia-zhubnych-nadorov.aspx
- [8] NOR; Odborná verejnosť: Skríning rakoviny pľúc; noisk online stránka; Použité dňa 10.11.2025; Dostupné na: <https://www.noisk.sk/skrining/odborna-verejnost/skrining-rakoviny-pluc>
- [9] ESMO, Planchard, D., Popat, S. T., Kerr, K., Novello, S., Smit, E. F., Faivre-Finn, C., ... & ESMO Guidelines Committee. (2018). Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 29, iv192-iv237. Dostupné na: <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPGmNSCLC-15SEPT2020.pdf>
- [10] ONKOINFO; Malobunkový karcinóm pľúc; Použité dňa 12.11.2025. Dostupné na: <https://onkoinfo.sk/malobunkovy-karcinom-pluc/>
- [11] Chowanecová, G., Ondruš, D.: Pokroky v liečbe EGFR-mutovaného nemalobunkového karcinómu pľúc. *Onkológia (Bratislava)*, 2022;17(4):266-271. Vydané ako elektronická publikácia, www.solen.sk, 2022; Použité dňa 28.11.2025; Dostupné na: https://www.solen.sk/storage/file/article/ONKO_4_2022_final%20%E2%80%9393%20Chowanecova.pdf
- [12] Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours. 9th ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2025
- [13] Lung Cancer T Classification–9th Edition. International Association for the Study of Lung Cancer. Použité dňa 22.01.2026; Dostupné na: <https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines/staging-cards-thoracic-oncology-9th-edition>
- [14] Michalková I., Katona Z., Schoeller M., Piroš M., Juračka M., Šeliga L.: Liečivo amivantamab (Rybrent) v kombinácii s liečivom lazertinib (Lazcluze) na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc s aktivujúcimi mutáciami EGFR v 1. línii. Štandardné hodnotenie lieku číslo L187; 2026; Bratislava: NIHO.
- [15] CANCER. ORG; Lung Cancer Risk Factors; Použité dňa 07.11.2025. Dostupné na: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/causes-risksprevention/risk-factors.html> [Lung Cancer Risk Factors | Smoking & Lung Cancer | American Cancer Society](#)
- [16] Kráľovič, N., Vince Kázmérová, Z., Palenčár, M., Grajcarov, L., Kozák, D.; Liečivo sotorasib (Lumykras) v monoterapii dospelým pacientom na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) s mutáciou KRAS G12C. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 36/2022; 2023; Bratislava: NIHO.
- [17] Morgan, P., Woolcott, N., Biswas, M., Mebrahtu, T., Harden, M., & Hodgson, R. (2017). Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung Cancer: an evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*, 35(9), 909-919.
- [18] Janssen-Heijnen, M. L., & Coebergh, J. W. W. (2001). Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung cancer*, 31(2-3), 123-137.
- [19] Jee, S. H., Samet, J. M., Ohrr, H., Kim, J. H., & Kim, I. S. (2004). Smoking and cancer risk in Korean men and women. *Cancer Causes & Control*, 15(4), 341-348.

- [20] ESMO; Hendriks, L. E., Kerr, K. M., Menis, J., Mok, T. S., Nestle, U., Passaro, A., ... & ESMO Guidelines Committee. (2023). Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 34(4), 358-376. Dostupné na: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>
- [21] ESMO; Hendriks, L. E. L., Cortiula, F., Martins-Branco, D., Mariamidze, E., Popat, S., & Reck, M. (2025). Updated treatment recommendations for systemic treatment: from the ESMO non-oncogene addicted-metastatic NSCLC Living Guideline. *Annals of Oncology*. Dostupné na: [ESMO Living Guideline: Non-Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer | ESMO](https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer)
- [22] Národné smernice pre optimálnu diagnostiku a terapiu bronchogénneho karcinómu; Kasan P. , Andrašina I., Beržinec P. , Benej R. , Bolješíková E., Černá M., Hamžík J., Haruštiak S., Kavcová E., Kulišková I., V. verzia: Komunikácia autorov, september 2016; Dostupné na: https://www.unb.sk/data/files/404_ns-2016.pdf
- [23] EMA. SPC. Súhrn charakteristických vlastností lieku Cejemly. Dostupné 02/2026 z: [Cejemly, INN-sugemalimab](#)
- [24] ŠÚKL, SPC. Súhrn charakteristických vlastností lieku Paklitaxel Accord Dostupné 02/2026 z: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00882591.pdf>
- [25] ZKL. Zoznam kategorizovaných liekov 1.2.2026 – 28.2.2026. Dostupné 02/2026 z: [Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky](#)
- [26] ŠÚKL. SPC. Súhrn charakteristických vlastností lieku Pemetrexed EVER Pharma. Dostupné 02/2026 z: [SPC00851848.pdf](https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00851848.pdf)
- [27] ADC, ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Cisplatin Ebewe 0,5 mg/ml, Dostupné 02/2026 z: https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/cisplatin-ebewe-0-5-mg-ml-l0162-794461.html#kap_2_0
- [28] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.2.2026 – 28.2.2026; Časť_B_ind_obmedzenia_k_01_02_2026 Dostupné 03.02.2026 na: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>
- [29] Všeobecná zdravotná poisťovňa. Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie. Dostupné 23.3.2026 na: [Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie | VŠZP](#)
- [30] Poisťovňa Dôvera. Lieky hradené na predchádzajúci súhlas. Dostupné 23.3.2026 na: [Predchádzajúci súhlas - Poskytovateľ zdravotnej starostlivosti | Dôvera](#)
- [31] Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov alebo liekov v neschválenej indikácii. Dostupné 23.3.2026 na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanych-liekov>
- [32] ADC, ŠÚKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Carboplatin Accord 10 mg/ml, Dostupné 02/2026 z: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/carboplatin-accord-10-mg-ml-542509.html>
- [33] EMA; Cejemly: Authorisation details. Dostupné 09.02.2026 z: [Cejemly | European Medicines Agency \(EMA\)](#)
- [34] EMA. SPC. Súhrn charakteristických vlastností lieku Keytruda. Dostupné 02/2026 z: [Keytruda, INN-pembrolizumab](#)
- [35] EMA. SPC. Súhrn charakteristických vlastností lieku Tecentriq. Dostupné 02/2026 z: [Tecentriq, INN-atezolizumab](#)
- [36] NHS. Chemotherapy protocol NSCLC – Carboplatin + Pemetrexed. Dostupné 02/2026 z: [Carboplatin and Pemetrexed](#)
- [37] de Castria, T. B., da Silva, E. M., Gois, A. F., & Riera, R. (2013). Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, (8), dostupné na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009256.pub2/full>
- [38] EMA. SPC. Súhrn charakteristických vlastností lieku Libtayo. Dostupné 02/2026 z: [Libtayo, INN-cemiplimab](#)
- [39] EMA. SPC. Súhrn charakteristických vlastností lieku Opdivo. Dostupné 02/2026 z: [Opdivo, INN- nivolumab](#)
- [40] EMA. SPC. Súhrn charakteristických vlastností lieku Imfinzi. Dostupné 02/2026 z: [IMFINZI, INN-durvalumab](#)
- [41] EMA. SPC. Súhrn charakteristických vlastností lieku Tevimbra. Dostupné 02/2026 z: [Tevimbra, INN-tislelizumab](#)
- [42] ŠÚKL. Databáza registrovaných liekov. Dostupné 02/2026 z: [Slovenská verzia | ŠÚKL](#)
- [43] NCZI, Účet poistenca – humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy (MKCH-10_5) a pohlavia poistenca, Dostupné 25.11.2025 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
- [44] ŠÚKL. SPC. Súhrn charakteristických vlastností lieku Gemcitabine Accord. Dostupné 02/2026 z: [SPC00814345.pdf](https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00814345.pdf)

- [45] NCT03789604; GEMSTONE-302, použité 02/2026, dostupné na: [Study Details | NCT03789604 | A Study of CS1001 in Subjects With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer | ClinicalTrials.gov](#)
- [46] Zhou C., Wang Z., Sun Y., Cao L., Ma Z., Wu R., Yan Yu T., Yao W., Chang J., Chen J., Zhuang W., Cui J., Chen X., Lu Y., Shen H., Wang J., Li P., Qin M., Lu D., Yang J. (2022). Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase 3 clinical trial. *The Lancet. Oncology* 23(2):220-233. Február 2022. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00650-1.
- [47] Zhou C., Wang Z., Sun M., Cao L., Ma Z., Wu R., Yu Y., Yao W., Sun S., Chen J., Zhuang W., Cui J., Chen X., You Lu, Shen H., Hu Ch., Liu J., Liu Y., Wang M., Li X., Sun P., Shu Y., Zhou J., Li J., Gu K., Wang Ch., Zhao H., Zhang Y., Liu Ch., Yang H., Zhang X., Ma R., Li L., Liang L., Li M., Wang J., Wang Q., Wang B., Dai H., Shi Q., Yang J. (2025) Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): 4-year outcomes from a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 26(7):887-897. Júl 2025. doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00198-6
- [48] Gomulka-Pilat A., Kaczanowska M., Kopiec A., Pieniazek I.: Systematic Literature Review and Bayesian Network Meta-Analysis of Sugemalimab Plus Chemotherapy Versus Other First-Line Treatments for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Without Sensitizing EGFR, ALK, ROS1, or RET Alterations, ISPOR EUROPE, Glasgow 2025. Dostupné 03/2026 online z: [PowerPoint Presentation](#)
- [49] Cejemly (sugemalimab) for the first line treatment of metastatic non-small cell lung cancer
Technical report on systematic literature review and network meta-analysis. 1. verzia. 7.7.2025 Príloha žiadosti dodaná DR.
- [50] Zhou Z. et al. (2021). Differences in treatment effect size between progression-free survival and overall survival in anti-PD-1/PD-L1 inhibitors-based trials in advanced NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Translational Lung Cancer Research*, 10(6):2562-2572. 2021. <http://dx.doi.org/10.21037/tlcr-21-199>
- [51] Peng L. et al. (2020). A meta-analysis comparing responses of Asian versus non-Asian cancer patients to PD-1 and PD-L1 inhibitor-based therapy. *ONCOIMMUNOLOGY* vol. 9, no. 1, p. 1-8. 2020. . 1, <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1781333>
- [52] Yao Y. et al (2024). East Asian patients who received immunotherapy-based therapy associated with improved survival benefit in advanced non-small cell lung cancer: An updated meta-analysis. *Cancer Medicine*. 13(4):e7080. Feb 2024. DOI: 10.1002/cam4.7080
- [53] Peng S. et al. (2020). A meta-analysis on immune checkpoint inhibitor efficacy for advanced non-small cell lung cancer between East Asians versus non-East Asians. *Translational Lung Cancer Research*. 9(4):1124-1137. 2020. <http://dx.doi.org/10.21037/tlcr-20-246>
- [54] Girard N. et al. (2025). A systematic literature review and meta-analysis on the efficacy and safety of PD-(L)1 inhibitors for the first- and second-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer in Asian and non-Asian patients. *Translational Lung Cancer Research*. 14(12):5305-5322. 2025. doi: 10.21037/tlcr-2025-746.
- [55] Peng S-H. et al. (2023). Disparity in survival benefits of pembrolizumab between Asian and non-Asian patients with advanced cancers: A systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Medicine*. 12(19):20035-20051. 2023. doi: 10.1002/cam4.6563.
- [56] Yaskolko M. et al. (2025). Disparities in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) by Age, Sex, and Race: A Systematic Review and Meta-Analysis of Immune Checkpoint Inhibitor (ICI) Trials. *Cancers*, 18,128. 2026. <https://doi.org/10.3390/cancers18010128>
- [57] Úradný vestník Európskej únie, L 158, zväzok 57, 27. mája 2014. Slovenské vydanie. ISSN 1977-0790.
- [58] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Verzia 4.03. 14.6.2010. Dostupné 23.3.2026 na: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
- [59] Odhad incidencie zhubných nádorov (podľa NCZI). Dostupné 28.6.2026 na: [https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:\[%22M%22,%22Z%22\],%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:\[%22SPOLU%22\]}](https://iszi.nczisk.sk/nor.sr/incidencia/odhad/sumarny-prehľad?filter={%22ukazovatel%22:%22abs%22,%22pohlavie%22:[%22M%22,%22Z%22],%22rok-od%22:1997,%22rok-do%22:2030,%22diagnoza%22:[%22SPOLU%22]})
- [60] Nafees B et al. (2017). Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 13(5):e195-e203, 2017. doi: 10.1111/ajco.12477.
- [61] Chouaid C. et al. (2013) Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective crosssectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol*. 8(8):997–1003, 2013.
- [62] Huang M. et al. (2019) Q-TWiST Analysis to Assess Benefit-Risk of Pembrolizumab in Patients with PD-L1-Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics*. 37(1):105-116, 2019. doi: 10.1007/s40273-018-0752-0. PMID: 30515719; PMCID: PMC6323104.
- [63] Farmakoekonomický rozbor lieku Libtayo a jeho prílohy; ID konania 38102; kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/38102

[64] Cervenova L., Kralovic N., Kralovicova K., Kozak D., Palencar M.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou pemetrexed a platínu na liečbu dospelých pacientov v prvej línii metastatického neskvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 56; 2024; Bratislava: NIHO.

[65] Bačík A., Tomek F., Lucia G., Palenčár M., Kozák, D.; Liečivo Tecentriq (Atezolizumab) na liečbu prvej línie dospelým pacientom s metastatickým NSCLC, u ktorých je v nádore expresia PD-L1 ≥ 50 % TC alebo ≥ 10 % nádor infiltrujúcich imunitných buniek (tumor-infiltrating immune cells, IC) a ktorí nemajú NSCLC s mutáciami EGFR alebo s pozitivitou ALK. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 26/B; 2023; Bratislava: NIHO.

[66] Oravcová H., Grajcarová L., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo pembrolizumab (Keytruda) v kombinácii s paklitaxelom/nabpaklitaxelom a karboplatinou na liečbu dospelých pacientov v prvej línii metastatického skvamózneho nemalobunkového karcinómu pľúc. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 75; 2024; Bratislava: NIHO.

[67] Zoznam liekov, ktoré hradí VŠZP nad rámec kategorizácie. Dostupné 28.6.2026 na: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivost/zoznam-liekov/zoznam-liekov-ktore-hradi-vszp-nad-ramec-kategorizacie/>

[68] Oravcová V., Juračka M., Grajcarová L.: Liečivo durvalumab (Imfinzi) na liečbu dospelých pacientov s resekovateľným nemalobunkovým EGFR/ALK-negatívnym karcinómom pľúc, podávané neoadjuvantne v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny a následne adjuvantne v monoterapii. Štandardné hodnotenie lieku číslo L192; 2026; Bratislava: NIHO.

[69] Ondrušová, M., Fajbiková, A., Blažová, A., Vándor Svidová, S.: Epidemiologické ukazovatele lokálne pokročilého a metastatického nemalobunkového ZN pľúc na Slovensku a analýza veľkosti cieľovej populácie dospelých pacientov vhodných na liečbu cemiplimabom v kombinácii s chemoterapiou. Bratislava, Pharm-In 2025. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2025.

[70] ŠÚKL. Edukačné materiály. Dostupné 23.3.2026 na: [Edukačné materiály | ŠÚKL](#)

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

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

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup klinickej odborníčky A

Liečivo **sugemalimab** v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny na liečbu **prvej línie dospelých pacientov s metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc bez EGFR, ALK, ROS1 a RET aberácií**.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva . Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: - 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 a neprikladajte 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. Gabriela Chowaniecová, PhD.
Názov organizácie	Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, n.o.
Pracovná pozícia	zástupca primára Oddelenia klinickej onkológie
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	
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. Relevantné klinické ukazovatele pri liečbe Sugemalimab plus chemoterapia v prvej línii liečby pri metastatickom nemalobunkovom karcinóme pľúc (NSCLC) pri akomkoľvek PD-L1 sú: celkové prežitie OS, prežitie bez progresie PFS, odpoveď na liečbu ORR. Tieto ciele boli dosiahnuté a potvrdené pri 4-ročnom sledovaní v randomizovanej štúdii fázy III GEMSTONE-302: OS medián 25,2 mesiaca verzus 16,9 mesiaca s HR 0,68, PFS medián v mesiacoch 9 verzus 4,9, HR 0,49. PFS bolo primárnym cieľom štúdie. Dobrý výsledok dosiahla kombinácia sugemalimab plus chemoterapia u pacientov s metastázami v mozgu, OS medián 26 mesiacov. 2. Klinicky významná odpoveď kombinácie Sugemalimab plus chemoterapia oproti chemoterapii s placebom bola dokázaná, konzistentná v podskupinách. Numericky bola 63% verzus 40%.

	3. Hodnotené liečivo Sugemalimab plus chemoterapia má klinický prínos v prvej línii liečby metastatického NSCLC pri akomkoľvek PD-L1, tak ako bolo schválené EMA, ako jedna z možností imunoterapie NSCLC. V SR v súčasnosti používame kombináciu pembrolizumab plus chemoterapia, v prípade nos-skvamózneho NSCLC bez ohľadu na PD-L1, v prípade skvamózneho NSCLC s PD-L1 $\geq 1\%$.
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, prosím napíšte ktoré.	1. V SR boli predikované počty pacientov na liečbu imunoterapiou v prvej línii NSCLC (monoterapia a kombinovaná liečba), liečba u vhodných pacientov je dostupná a používaná, s výnimkou niektorých podskupín. Celkový pool pacientov na imunoterapiu zostane ten istý, či bude viac preparátov imunoterapie alebo jeden. Počty sa nezmenia, pretože pacienti budú liečení viacerými možnosťami imunoterapie podľa rozhodnutia onkológa na základe indikačných obmedzení. Pribudne menší počet pacientov metastatickým skvamóznym NSCLC s PD-L1 pod 1%, čo je asi 30-40% pacientov so skvamóznym NSCLC. 2. Liek je efektívny vo všetkých podskupinách bez ohľadu na PD-L1.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Sugemalimab v liečbe NSCLC v SR nepoužívame, ani off label, nie je kategorizovaný.
A0025, A0024, B0001 Aké 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? a. Existuje skupina pacientov s ECOG 0-1, ktorí sú liečení chemoterapiou aj napriek tomu že nie sú kontraindikovaní na imunoterapiu? (okrem pacientov so skvamóznym mNSCLC s PD-L1<1%, pre ktorých nie je v rámci ZKL hradená imunoterapia) V rámci ESMO platných odporúčaní je pre pacientov s ECOG 0-1 bez kontraindikácie na imunoterapiu odporúčaná práve imunoterapia v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny. V akých podskupinách podľa histológie (skvamózny/ neskvamózny) resp. expresie PD-L1 (< 1 %, 1 – 49 %, $\geq 50\%$)? b. Ak je používaná chemoterapia, aké je jej % zastúpenie v porovnaní s	1. Nemalobunkový karcinóm pľúc je vo veľkej väčšine diagnostikovaný pneumológmi v rámci oddelení a menej ambulantnou formou. Diagnóza je podmienená biopsiou (odber nádorového tkaniva) cestou bronchoskopie, prípadne transtorakálnou punkciou pod CT kontrolou v spolupráci s rádiológmi, alebo chirurgicky pri operácii. Patológ stanovuje PD-L1 TPS, genetik vyšetruje génový profil nádoru (povinne pri nonskvamózneho typu) a v odporúčených prípadoch skvamózneho typu 2. V súčasnej klinickej praxi v SR sa používa v prvej línii liečby metastatického NSCLC u pacientov vhodných na imunoterapiu: pri PD-L1 $\geq 50\%$: monoterapia pembrolizumab alebo atezolizumab pri PD-L1 1-49% : chemoterapia na báze platiny + pembrolizumab pri PD-L1 0% iba u non-kvamóneho podtypu: chemoterapia na báze platiny + pembrolizumab 2.a. minimum pacientov, ktorí napríklad nespokojujú pre zlé sociálne pomery alebo psychiatrické diagnózy, alebo sa ich stav prudko zhorší alebo skomplikuje po 1. cykle CHT a nestačíme ani podať imunoterapiu 2.b. chemoterapia je všeobecne používaná častejšie ako imunoterapia, lebo časť pacientov nie je na imunoterapiu kontraindikovaných

imunoterapiou? V akých podskupinách podľa histológie (skvamózny/neskvamózny) resp. expresie PD-L1 (< 1 %, 1 – 49 %, ≥ 50 %)? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	3. Nie, používajú sa ESMO guidelines, pričom sa prispôbujeme možnostiam kategorizovanej liečby v SR. 4. Po progresii na chemo-imunoterapii používame cytostatickú liečbu, najčastejšie docetaxel. Prípadne je pacientovi ponúknutá možnosť zaradenia do klinického skúšania, ak je dostupné.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Hodnotené liečivo je skladované v nemocničnej lekárni, pripravené odborne spôsobilou osobou/farmaceutom na podanie. Podávané je na ambulancii klinickej onkológie pod dohľadom onkológa.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	- pri PD-L1 ≥ 50% je dostupná (kategorizovaná) iba monoterapia pembrolizumab alebo atezolizumab. V indikovaných prípadoch s potrebou rýchlej odpovede a u nefajčiarov je potrebné podať spolu s imunoterapiou aj chemoterapiu na báze platiny. Táto možnosť chemo-imunoterapie pri PD-L1 ≥ 50% nie je zahrnutá do kategorizovaných indikácií pembrolizumabu a atezolizumabu, a v praxi je veľmi žiadúca. - Pacienti so skvamóznym NSCLC s PD-L1 pod 1% (teda 0%) nemajú možnosť chemoimunoterapie v SR
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.	Implementácia hodnoteného liečiva je prínosná. Nevidím žiadne výzvy. Sugemalimab je obsiahnutý v ESMO guidelines. U nás predstavuje nenaplnenú potrebu podávať chemo-imunoterapiu pacientom s PD-L1 nad 50% a u skvamózneho NSCLC s PD-L1 pod 1%. Tiež ako alternatívu v ostatných indikáciách nemalobunkového karcinómu pľúc, ako je s ESMO odporúčaniami.
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Kategorizovanú liečbu -imunoterapiu môžu indikovať všetci klinickí onkológovia, po schválení revíznym lekárom. Hodnotené liečivo je porovnateľné s ostatnými imunoterapeutikami.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	nie
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu: - Imunoterapia predstavuje veľký, historický pokrok v liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc bez mutácií EGFR, translokácií ALK, ROS1, RET. Predlžuje prežitie vo včasných aj metastatických štádiách, čast' pacientov v metastatickom štádiu dosahuje dlhodobé prežitie viac ako 5 rokov. Dostupnosť imunoterapie je preto potrebné, v súlade s praxou okolitých porovnateľných krajín, rozširovať pre optimálne všetkých pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc, u ktorých imunoterapia nie je kontraindikovaná. - Sugemalimab patrí medzi EMA kategorizované imunoterapeutiká používané v liečbe NSCLC zahrnutých v ESMO odporúčaníach.	

- Randomizovaná registračná štúdia fázy III GEMSTONE-302: ukázala signifikantný prínos sugemalibu plus chemoterapia verus chemoterapia s placebom v prežití bez progresie so znížením rizika o 51%, čo bol primárny cieľ štúdie, u pacientov s metastatickým NSCLC bez driver genetických aletrácií EGFR, ALK, ROS1 a RET v 1. línii, bez ohľadu na PD-L1. Signifikantne bolo predĺžené aj celkové prežitie, zvýšená bola odpoveď na liečbu. Bezpečnostný profil lieku je podobný ostatným imunoterapeutikám, bez nových bezpečnostných výziev.
- Zaradenie sugemalimab plus chemoterapia na báze platiny medzi kategorizované indikácie liečby metastatického NSCLC považujem za pozitívne. Umožní rozšírenie možností liečby, najmä pre pacientov so skvamóznym NSCLC s PD-L1 pod 1% a tiež v rizikovej skupine pacientov s PD-L1 nad 50%, kde chemo-imunoterapia umožní dosiahnuť rýchlejšiu a lepšiu odpoveď na liečbu, predĺžiť čas do progresie.
- Možnosť výberu liečiva môže klinickým onkológom rozšíriť možnosti pri zmene liečby imunoterapie pri nežiadúcich účinkoch, infúznej reakcii.

Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

Vstup klinickej odborníčky B

Liečivo **sugemalimab** v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny na liečbu **prvej línie dospelých pacientov s metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc bez EGFR, ALK, ROS1 a RET aberácií**.

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:

- 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 a neprikladajte 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. Milada Veselá, MPH.
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica Bratislava Ružinov
Pracovná pozícia	zástupca prednostu Kliniky pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky LF SZU a Univerzitnej nemocnice Bratislava, primár Oddelenia klinickej onkológie
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uved'te):
Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	

Zdravotný problém a opis liečiva

B0002	
1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe?	1. Vysoko dôverujem rozhodnutiam EMA, ktorá udelila registráciu lieku sugemalimab. Liek bol hodnotený v registračnej štúdii na ázijskej populácii. Primárny cieľ liečby prvej línie metastatického NSCLC v GEMSTONE- 302 bolo prežívanie bez progresie, kde sugemalimab nezávisle od histologického typu a exprimácie PD-L1 preukázal zlepšenie.
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?	2. Klinicky a štatisticky významná odpoveď na liečbu bola potvrdená v registračnej štúdii. 3. Prínos hodnoteného liečiva vnímam ako možnosť výberu v manažmente liečby metastatického NSCLC v prvej línii. Liek preukázal účinnosť bez ohľadu na hodnotu PD-L1, preukázal efektivitu v podskupinách pacientov aj pri metastatickom postihnutí mozgu a aj pri pečenných metastázach. Veľmi pozitívne vítam možnosť liečby kombinovanou chemoterapiou a imunoterapiou v skupine pacientov s PD-L1 nad 50% a u skvamocelulárnej histológie s negatívnym PD-L1.						
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, prosím napíšte ktoré.	1. Na Slovensku sú už prezentované počty pacientov na liečbu imunoterapiou v prvej línii mNSCLC (monoterapia aj kombinovaná liečba), celkové počty pacientov sa predpokladám zvýšia len minimálne o skupinu so skvamocelulárnou histológiou s negativitou PD-L1. 2. Podskupina, ktorá doteraz nemá kategorizovanú liečbu je skvamocelulárna histológia u mNSCLC s PD-L1 negativitou a taktiež všetci pacienti s PD-L1 nad 50%, ktorí sú považovaní za rizikových iba na monoterapiu imunoterapiou a budú dosahovať lepšie výsledky z kombinovanej liečby chemoterapiou a imunoterapiou.						
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Nepoužívame liečivo vôbec, nemáme žiadne skúsenosti na Slovensku, ani v off label indikáciách.						
A0025, A0024, B0001 Aké 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? a. Existuje skupina pacientov s ECOG 0-1, ktorí sú liečení chemoterapiou aj napriek tomu že nie sú kontraindikovaní na imunoterapiu? (okrem pacientov so skvamóznym mNSCLC s PD-L1<1%, pre ktorých nie je v rámci ZKL hrazená imunoterapia) V rámci ESMO platných odporúčaní je pre pacientov s ECOG 0-1 bez kontraindikácie na imunoterapiu odporúčaná práve imunoterapia v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny. V akých podskupinách podľa histológie (skvamózne/ neskvamózne) resp. expresie PD-L1 (< 1 %, 1 – 49 %, ≥ 50 %)?	1. Ochorenie je diagnostikované biopsiou (odber nádorového tkaniva): bronchoskopicky pneumológom alebo transtorakálnou punkciou na CT rádiodiagnostikom alebo chirurgicky pri operácii. Patológ reflexne vyšetruje PD-L1. 2. V súčasnej klinickej praxi sa používa v indikácii metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc v prvej línii chemoterapia, kombinovaný platinový režim s pridaním pembrolizumabu ale iba s PD-L1 0-49% a u skvamocelulárnej histológie PD-L1 1-49%. Pacienti s ECOG 0-1 s metastatickým NSCLC, ktorí nie sú kontraindikovaní na imunoterapiu by sa mali všetci liečiť v prvej línii liečby imunoterapiou (okrem malej skupiny skvamocelulárnej histológie s negativitou PD-L1). Na veľkých onkologických pracoviskách, kde sa venujú liečbe karcinómu pľúc to platí, ale celoplošné údaje za Slovenska nemám k dispozícii. Vytvorenie komplexných onkologických centier by zlepšilo kvalitu poskytovanej liečebnej starostlivosti. Údaje o prítomnosti PD-L1 sú : <table border="0"> <tr> <td>PD-L1<1</td> <td>45%</td> </tr> <tr> <td>PD-L1 1-49%</td> <td>28%</td> </tr> <tr> <td>PD-L1 ≥ 50%</td> <td>27%</td> </tr> </table> Široký rozsah expresie PD-L1 je pri skvamózných i neskvamózných histológiách. Pri vyšetreniach PD-L1 expresie je prítomná intratumorová heterogenita. Aj pacienti s PD-L1 negativitou môžu reagovať na liečbu imunoterapiou, ide o parciálne kontroverzný biomarker. Používaná chemoterapia v kombinácii s imunoterapiou je vždy kombinovaný platinový režim. Ideálne je použitie presne takého režimu, aký bol v registračnej štúdii. V prípade kontraindikácie imunoterapie sa používa platinový kombinovaný režim, u non-skvamóznej histológie prevažne výlučne s pemetrexedom.	PD-L1<1	45%	PD-L1 1-49%	28%	PD-L1 ≥ 50%	27%
PD-L1<1	45%						
PD-L1 1-49%	28%						
PD-L1 ≥ 50%	27%						

b. Ak je používaná chemoterapia, aké je jej % zastúpenie v porovnaní s imunoterapiou? V akých podskupinách podľa histológie (skvamózny/neskvamózny) resp. expresie PD-L1 (< 1 %, 1 – 49 %, ≥ 50 %)? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 4. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)?	3. Nie, ale nakoľko je SR členom EU, riadime sa podľa ESMO guidelines. Sú aktualizované pravidelne, problematika liečby pľúcneho karcinómu je veľmi zložitá a tieto odporúčenia zostavuje veľký tím ľudí. Na Slovensku je medzi kolegami spokojnosť s ESMO odporúčeniami. 4. Po zlyhaní kombinovanej liečby chemo-imunoterapie nasleduje monoterapia chemoterapie. Prípadne zaradenie pacienta do klinických skúšaní.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	Hodnotené liečivo je skladované v nemocničnej lekárni a následne v nemocničnej miestnosti určenej na riedenie farmaceutmi nachystané na podanie pre pacienta. Podáva sa ambulantne na ambulancii klinickej onkológie.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Pacienti s PD-L1 nad 50%, ktorí sú rizikovní na monoterapiu imunoterapiou: podľa klinických pozorovaní sú to pacienti s veľkým rozsahom ochorenia, nefajčiari – odporúčania ESMO sú v tejto skupine kombinované režimy chemoterapie s imunoterapiou a pacienti s negatívnym PD-L1 so skvamocelulárnou histológiou.
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.	Implementácia hodnoteného liečiva je prínosná. V prvej línii liečby metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc je potrebné indikovať najefektívnejšiu liečbu ako prvá lúnia. U pacientov s mNSCLC bez targetabilných mutácií je indikovaná liečba chemoterapiou s imunoterapiou podľa odporúčaní ESMO pri výkonnostnom stave PS 0-1 bez ohľadu na hodnoty PD-L1. Takto by sme radi liečili aj na Slovensku.
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Kategorizovanú liečbu by mohol predpisovať každý klinický onkológ, hoci myšlienka realizácie komplexných onkologických centier, ktoré sú v súčasnosti moderným trendom (pre Slovensko je vzorom Masarykov onkologický ústav v Brne), kde by sa sústreďovali onkologickí pacienti s náročnými a nákladnými liečbami by mohla byť veľmi užitočná v racionálnej indikácii onkologickej liečby.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	nie
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu: - Liečba imunoterapiou predlžuje celkové prežívanie pacientov, ktorí nemajú targetabilné mutácie. Postupne sa dostáva do všetkých možností liečby u NSCLC (perioperačné režimy, adjuvantné režimy, konsolidačné režimy, systémové liečby pokročilých a metastatických štádií). Je etické riadiť sa najnovšími poznatkami medicíny a nasledovať v klinickej praxi v SR registrované režimy v EU. Vysoká efektivita imunoterapie u NSCLC, ktorá je už vyše 10 rokov v klinickej praxi je základom liečebných režimov. - Chemoterapia bez kombinácie s imunoterapiou dosiahla maximálne možnosti svojej účinnosti. Výrazné predĺženie prežívania bez progresie ochorenia a celkového prežívania je možné za pomoci imunoterapie.	

Imunoterapia predstavuje revolúciu v liečbe metastatického NSCLC, keď si porovnáme celkové prežívanie pacientov na platinových režimoch, kde 1 rok má celkové prežívanie približne 30% pacientov, tak s pomocou imunoterapie má celkové prežívanie 3 roky okolo 38% pacientov a to považujem za obrovský pokrok v liečbe.

Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

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

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

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

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva sugemalimab v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 výzvy na opravu podľa § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z. z. a 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie. Kompletne dokumenty výziev a odpovedí sú dostupné na kategorizačnom portáli.

Výzva na opravu č. 1

Požadované doplnenia Dátum zverejnenia výzvy: 08.04.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 08.05.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Doplniť výsledky komparatívnej účinnosti a bezpečnosti sugemalimabu (SUGE) v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny (z angl. Platinum-Based Chemotherapy, PBC) v porovnaní s komparátorom PBC u podskupiny pacientov so skvamóznou histológiou a PD-L1 < 1 %. Zahrnúť aktualizované výsledky do farmakoekonomického modelu (FEM) a aktualizovať analýzu dopadu na rozpočet (z angl. budget impact analysis, BIA) o túto populáciu pacientov.	DR požadované výsledky neposkytol. Ako argument uviedol nedostupnosť údajov zo štúdie GEMSTONE-302 pre špecifickú podskupinu pacientov a nemožnosť dodatočného uskutočnenia podskupinovej analýzy v zákonomnom termíne na odpoveď. DR pre PFS používa výsledky z DCO 2021 pre SQ a PD-L1 < 1% a pre OS používa výsledky z DCO 2023 pre pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu.	Odpoveď akceptujeme s výhradami. Vzhľadom na to, že DR požadované výsledky klinickej účinnosti pre pacientov so SQ a PD-L1 < 1 % nedodal, akceptujeme výsledky pre pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu. Tieto výsledky lepšie odrážajú účinnosť hodnotenej intervencie v porovnaní s pôvodne dodanými výsledkami pre celkovú populáciu štúdie GEMSTONE-302 (ITT). Akceptovanie týchto výsledkov je spojené s pozitívnou neistotou, nakoľko výsledky podhodnocujú predpokladaný prínos v relevantnej podskupine (viď 4.5.2).
Doplniť výsledky komparatívnej účinnosti SUGE + PBC v porovnaní s komparátorom pembrolizumab (PEM) + PBC u pacientov s neskvamóznou histológiou a PD-L1 < 1 %. Zahrnúť aktualizované výsledky do FEM a aktualizovať BIA pre túto populáciu pacientov.	DR požadované výsledky neposkytol. Ako argument uviedol nedostupnosť výsledkov pre požadovanú podskupinu pacientov v štúdii komparátora z NMA (KEYNOTE-189). DR považuje pôvodnú NMA za vhodný metodologický prístup, kedy ako zdroj účinnosti používa výsledky pre podskupinu pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu.	Odpoveď akceptujeme s výhradami. Máme za to, že dáta pre komparátor sú v štúdii KEYNOTE-189 dostupné. Štúdia zahŕňa iba pacientov s NSQ, ktorých výsledky sú reportované podľa rôznej miery PD-L1 expresie a obsahuje aj výsledky pre PD-L1 < 1 %, ktoré zodpovedajú požadovanej populácii. Z toho dôvodu považujeme požadovanú podskupinovú analýzu za uskutočniteľnú. Vzhľadom na jej

		nedostupnosť akceptujeme pôvodne dodané výsledky pre pacientov s PD-L1 < 1 % bez ohľadu na histológiu. Akceptovanie týchto výsledkov je spojené s neistotou, v prípade zohľadnenia histológie však nepredpokladáme zmeny vo výsledku.
Doplniť FEM o zapracovanie prípadného vyprchania prínosu (z angl. waning effect).	DR požadované nedoplnil s odôvodnením dostatočnej dĺžky sledovania, ktorá by mala zachytávať prirodzený vývoj liečebného účinku po ukončení terapie. DR považuje aplikovanie waning effect ako dvojité započítanie post-liečebného oslabenia účinku.	Odpoveď akceptujeme s výhradami. Pre zníženie neistoty z nezapracovania vyprchania prínosu sme zvolili konzervatívnu parametrizáciu OS intervencie vo FEM1.
Doplniť výsledky bezpečnosti SUGE + PBC v porovnaní s relevantnými komparátormi v rámci jednotlivých podskupín pacientov.	DR požadované nedoplnil. Odôvodnil to nedostupnosťou výsledkov zo štúdie GEMSTONE-302. Bezpečnosť bola sledovaná iba pre celkovú populáciu (ITT). DR vzhľadom na nedostupnosť dát pre podskupiny pacientov považuje výsledky bezpečnosti pre ITT ako vhodný podklad pre hodnotenie bezpečnosti.	Odpoveď akceptujeme s výhradami. Vzhľadom na nedostupnosť údajov pre jednotlivé podskupiny v hodnotení používame predpoklad rovnakej miery bezpečnosti vo všetkých hodnotených podskupinách pacientov s neistotou.
Doplniť do modelovania nákladovej efektívnosti ToT, a to K-M dáta a parametrizácie, pre intervenciu a komparátormi vo všetkých FEM, teda aj v analýzach minimalizácie nákladov (z angl. cost-minimisation analysis, CMA) v prípade jednotlivých podskupín a v analýze dopadu na rozpočet (z angl. budget impact analysis, BIA).	DR požadované nedoplnil z dôvodu nedostupnosti z publikovaných dát. DR v tejto situácii považuje použitie PFS kriviek za vhodný proxy pre ToT.	Odpoveď neakceptujeme. Vo FEM3 a FEM4 pre komparátor PEM + PBC sme krivky upravili na základe interne dostupných údajov. Dodané K-M dáta použité v modeli FEM 1 a FEM2 akceptujeme.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania: 21.04.2026	Dátum odpovede: DR neodpovedal	
V rámci analýzy dopadu na rozpočet (z angl. budget impact analysis, BIA) vysvetliť výpočet podielov pacientov v klinických štádiách (KŠ).	DR neodpovedal	Vzhľadom na absenciu odpovede sme požadované hodnoty upravili na klinicky vhodnejšie.
Vysvetliť spôsob výpočtu progresie do IV. KŠ u prevalentných pacientov.	DR neodpovedal	Vzhľadom na absenciu odpovede sme požadované hodnoty upravili na klinicky vhodnejšie.